



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ANNA KAROLINE DE QUEIROZ RITT

**USO DO VOXELOTOR NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR, BA

2022

ANNA KAROLINE DE QUEIROZ RITT

**USO DO VOXELOTOR NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Dra. Andrea Queiroz Vilas Boas.

SALVADOR, BA

2022

ANNA KAROLINE DE QUEIROZ RITT

**USO DO VOXELOTOR NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Salvador, ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Avaliador

Prof. Avaliador

Prof. Avaliador

RESUMO

Introdução: A anemia falciforme (AF) é a doença hereditária da hemoglobina mais comum no mundo e apesar disso ainda apresenta poucas opções terapêuticas. O tratamento usual para a AF é a Hidroxiureia. Contudo, os pacientes em uso da Hidroxiureia podem apresentar toxicidade gastrointestinal e mielossupressão. Somado a isso, uma nova droga foi aprovada em 2019 pela FDA, o Voxelotor. No entanto, pouco se tem descrito a respeito da eficácia dessa nova terapia. **Objetivo:** Revisar as evidências do efeito benéfico da terapia com Voxelotor no tratamento de pacientes com anemia falciforme. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. A busca de artigos foi realizada na base de dados eletrônica MEDLINE/PubMed, por meio da combinação de descritores em ciências de saúde. Os descritores utilizados correspondem a: “Sickle Cell” AND “Voxelotor”. **Resultados:** Dos 89 artigos encontrados na base de dados, 3 correspondiam a ensaios clínicos randomizados que avaliavam os efeitos benéficos da terapia com Voxelotor. A duração dos estudos variou de 6 a 17 meses e não houve interrupção. Todos os ensaios clínicos apresentaram resultados positivos significativos quanto a eficácia do Voxelotor. **Conclusão:** O presente trabalho não encontrou evidência consistente que suporte a eficácia do Voxelotor no tratamento da AF. Destaca-se que todos os trabalhos apresentaram uma amostra reduzida, desfecho substituto e correspondiam a estudos guarda-chuvas, o que os torna mais susceptíveis a viés de seleção.

Comentado [aqvb1]: A anemia falciforme é a doença hereditária da hemoglobina mais comum no mundo e apesar disso ainda apresenta poucas opções terapêuticas .

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Voxelotor.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is the most common hereditary hemoglobin disease in the world, despite this, it is still a limiting disease with few therapeutic options. The usual treatment for SCA is Hydroxyurea. However, patients using Hydroxyurea may experience gastrointestinal toxicity and myelosuppression. Added to this, a new drug was approved in 2019 by the FDA, Voxelotor. However, little has been described about the effectiveness of this new therapy. **Objective:** To review the evidence for the beneficial effect of Voxelotor therapy in the treatment of patients with sickle cell anemia. **Methods:** This is a systematic literature review. The search for articles was carried out in the electronic database MEDLINE/PubMed, through the combination of descriptors in health sciences. The descriptors used correspond to: "Sickle Cell" AND "Voxelotor". **Results:** Of the 89 articles found in the database, 3 corresponded to randomized clinical trials that evaluated the beneficial effects of Voxelotor therapy. The duration of the studies ranged from 6 to 17 months and there was no interruption. All clinical trials showed significant positive results regarding the effectiveness of Voxelotor. **Conclusion:** The present study did not find consistent evidence to support the effectiveness of Voxelotor in the treatment of SCA. It is noteworthy that all studies presented a reduced sample, surrogate endpoint and corresponded to umbrella trials, which makes them more susceptible to selection bias.

Keywords: Sickle Cell Anemia; Voxelotor.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	9
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
4. METODOLOGIA	14
5. RESULTADOS	16
5.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	16
5.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS	17
5.4. INTERVENÇÃO E RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS SELECIONADOS	18
7. DISCUSSÃO	20
8. CONCLUSÃO	22
9. REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é a hemoglobinopatia hereditária mais comum no mundo, apesar disso, ainda é uma doença limitante e com poucas opções terapêuticas¹. No Brasil, a AF, configura-se em um problema de saúde pública, fazendo parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde (PNTN/MS)². Segundo o PNTN/MS, apenas em 2019, foram registrados no Brasil, 1.214 recém-nascidos com a doença e 61.021 com traço falciforme (TF)². Na Bahia, a incidência de nascidos vivos com AF pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal (PETN/MS) é de 1:650. Já em relação ao TF, a incidência de nascidos vivos é de 1:17. Dessa forma, a Bahia é o estado brasileiro com as maiores incidências de nascidos vivos com AF e com TF coberto pelo PETN/MS³.

A AF é caracterizada pela variação na estrutura da hemoglobina (Hb), que ocasiona a polimerização dessa molécula, resultando em hemácias em formato de foice, ou drepanócitos⁴. As hemácias, ao adquirirem a configuração de foice, se aderem às paredes dos vasos sanguíneos. Essa adesão pode ocasionar o evento vaso-oclusivo da AF, que é o sintoma clássico da doença⁵. As crises vaso-oclusivas são dolorosas, podendo resultar em isquemia tecidual e perda de função aguda e crônica⁶. A cronificação dessas crises resulta no aumento da morbimortalidade e hospitalização dos pacientes com a doença⁷.

Complicações irreversíveis a longo prazo da AF, como a crise vaso-oclusiva e a hemólise, são as causas mais comuns de morbidade e morte. Os tratamentos usuais para esses sintomas são Hidroxiuréia, transfusão de hemácias e opioides⁸. A Hidroxiureia é responsável pelo aumento dos níveis de hemoglobina fetal (HbF), diminuindo assim a concentração de hemoglobina falciforme (HbS) dentro da hemácia e impedindo a polimerização da HbS, diminuindo assim a falcização dos eritrócitos e a subsequente hemólise. Contudo, pacientes em uso de Hidroxiureia podem apresentar toxicidade gastrointestinal, como náusea e anorexia, mas o efeito adverso significativo é a mielossupressão^{9, 10}. A transfusão de hemácias é usada como medida emergencial para crises vaso-oclusivas, aplasia de hemácias e sequestro esplênico. Porém, a transfusão de hemácias pode levar ao armazenamento excessivo de ferro, aloimunização, infecções associadas à transfusão e hiperviscosidade. As opções de tratamento curativo para a DF são o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e a terapia gênica^{11, 12}.

Paralelo a isso, a FDA aprovou em novembro de 2019 o Voxelotor para o tratamento das complicações da AF. O Voxelotor é um modulador de hemoglobina, se ligando à Hb,

aumentando assim a sua afinidade pelo oxigênio. Com isso, a hemoglobina torna-se mais estável, evitando a polimerização e falcização da hemácia¹³. O voxelotor aprovado pela FDA para pacientes com SCD acima de 12 anos de idade, e considerado para o tratamento de pacientes refratários à terapia com hidroxiureia ou que não tolerem a terapia com hidroxiureia ou como terapia adicional em pacientes com piora da anemia¹⁴.

Contudo, apesar da toxicidade da Hidroxiureia, sobretudo da mielossupressão e dos problemas associados à transfusão de hemácias, pouco se tem a respeito da exploração de novas terapias para o tratamento da AF. Além disso, tendo em vista a importância das crises vaso-oclusivas e da hemólise, eventos associados à falcização das hemácias, para a morbidade e mortalidade da AF, faz-se necessária a investigação de novas drogas que atuem prevenindo a formação da HbS. Dessa forma, o presente estudo pretende revisar as evidências do efeito benéfico da terapia com Voxelotor no tratamento de pacientes com anemia falciforme.

2. OBJETIVO

Revisar as evidências do efeito benéfico da terapia com Voxelotor no tratamento de pacientes com anemia falciforme.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A AF é uma hemoglobinopatia que ocorre por mutação no gene da β -globina. Essa modificação resulta na substituição de um aminoácido no sexto códon da subunidade β -globina do tetrâmero de hemoglobina adulta ($\alpha_2\beta_2$)¹⁵. A forma mais comum e grave da AF corresponde à presença de homozigose do alelo β -globina (HbSS), sendo cada alelo herdado de cada genitor. Existem ainda outras formas da doença, na qual o genótipo apresenta-se em heterozigose com diferentes mutações no outro alelo. Alguns exemplos desses genes variantes são a hemoglobina C (HbC) e a β -talassemia, as quais, em heterozigose com o gene falciforme (HbS), são suficientes para causar falcização da hemácia. Quando a heterozigose ocorre com um gene saudável (HbA) e o HbS, dá-se o nome de traço falciforme. O traço falciforme não se encontra dentro das variações da doença falciforme, embora possa apresentar sintomatologia¹⁶.

A hemoglobina falciforme difere bioquimicamente da hemoglobina saudável, deformando-se quando submetida à desoxigenação, assumindo a forma de foice. A desoxigenação está associada à desidratação celular, maior densidade das hemácias e irreversibilidade da falcização^{17, 18}. Ao assumirem a forma de foice, as hemácias tornam-se disfuncionais, rígidas e aderentes, o que resulta na vasta sintomatologia da AF. O aumento da adesão dos eritrócitos falciformes desencadeia obstruções em pequenos vasos (evento vaso-oclusivo clássico da AF), ocasionando lesão por isquemia, reperfusão e inflamação^{17, 19}. Além disso, a adesão das células falciformes às paredes dos vasos, danifica diretamente o seu endotélio, o que resulta na vasculopatia da AF, além de também contribuir para o vasoespasm^{20, 21}.

A própria vaso-oclusão, juntamente com a falcização e rigidez dos eritrócitos, induzem ainda mais vaso-oclusão. Isso se deve ao fato desses mecanismos induzirem a hemólise dos drepanócitos, resultando na liberação de arginase e formação de grupo heme e hemoglobina livres. A hemoglobina livre consome o óxido nítrico plasmático, enquanto arginase o degrada. Como o óxido nítrico é um indutor da dilatação vascular, a sua depleção resulta no aumento da vaso-oclusão. A hemólise por sua vez, pode desencadear uma anemia hemolítica^{22, 23}. À medida que os indivíduos com AF envelhecem, a anemia hemolítica pode assumir um caráter crônico, tendo como uma consequência comum a doença renal²⁴. Dentro da anemia hemolítica, existe ainda o estado de hiper-hemólise, que é um fenótipo inversamente proporcional aos níveis de hemoglobina fetal e a prevalência de α talassemia. Nesse fenótipo, os indivíduos apresentam menor frequência de dor vaso-oclusiva e osteonecrose, e maior prevalência de úlceras de perna, priapismo, maior pressão arterial sistólica, hipertensão pulmonar e mortalidade precoce²⁵.

A AF gera lesão em diferentes órgãos e sistemas do corpo humano, podendo variar quanto à idade do paciente. Na falcização intra-esplênica ocorre um autoinfarto esplênico em algum momento da vida do paciente. A falência do baço aumenta o risco de infecção por microrganismos encapsulados^{26, 27} e participa na formação de drepanócitos, contribuindo assim, para a lesão vascular da AF²⁷.

No cérebro, uma das principais complicações da AF em jovens, é o acidente vascular encefálico (AVE). O risco de ter um primeiro AVC é de 11% aos 20 anos, 15% aos 30 anos e 24% aos 45 anos²⁸. O infarto cerebral na AF pode se expressar tanto como um AVE de início súbito, quanto infartos silenciosos subclínicos; ambos associados a déficit cognitivo. O aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, causado pela anemia, e a lesão endotelial, causada tanto pelos drepanócitos, quanto pela baixa disponibilidade de óxido nítrico, culminam no dano da vasculatura encefálica, o que resulta em estenose e oclusão de grandes vasos³⁹.

No sistema respiratório, a AF manifesta-se como a Síndrome Torácica Aguda (STA), sendo essa a segunda principal causa de hospitalização em indivíduos com AF, e responsável por até 25% dos óbitos³⁰. A STA se assemelha clínica e radiograficamente à pneumonia bacteriana, apresentando infiltrado pulmonar radiográfico e sintomas como febre, dor torácica, dispneia e tosse³¹. Existem múltiplas propostas para a etiologia da STA, incluindo infecção, medula óssea embolizada e vaso-oclusão da vasculatura pulmonar, podendo estas coexistirem³². Episódios recorrentes de STA podem causar danos permanentes na arquitetura e na vasculatura pulmonares, que podem levar à hipertensão pulmonar (HP)³³. A HP, por sua vez, apresenta prevalência de 10% a 33% na AF, aumentando com a longevidade da população afetada pela doença³⁴. A patogênese da HP na AF envolve hemólise, o que leva a depleção de óxido nítrico, aumento da expressão celular de endotelina, geração de radicais livres, ativação plaquetária e aumento da expressão de moléculas mediadoras de adesão endotelial^{35, 36, 37}. Além disso, a falência do baço no indivíduo com AF, é um fator de risco para o desenvolvimento da HP. Acredita-se que a asplenia cause o aumento de mediadores plaquetários e de eritrócitos senescentes, levando a ativação plaquetária, o que pode resultar em trombose no leito vascular pulmonar, além de gerar ainda mais hemólise³⁸.

No coração, A AF provoca a insuficiência cardíaca de alto débito, e a sua fisiopatologia envolve a própria anemia e a polimerização da HbS. Esses fatores provocam a queda da saturação de oxigênio no sangue, resultando no aumento compensatório do débito cardíaco, sobretudo com o aumento do volume sistólico. O aumento do débito cardíaco leva a dilatação

vascular periférica compensatória, diminuindo a resistência vascular sistêmica. A soma desses mecanismos acaba por contribuir para a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à retenção de sal e água, que resulta na sobrecarga de volume³⁹. Por fim, a sobrecarga de volume, cronicamente, provoca a dilatação de todas as câmaras cardíacas e a hipertrofia excêntrica. Um estado de sobrecarga de volume pode levar ao aumento do retorno venoso, aumento das pressões de enchimento e síndrome de insuficiência cardíaca de alto débito⁴⁰.

A terapia medicamentosa de escolha para o tratamento da AF é a Hidroxiureia⁴¹. A Hidroxiureia atua inibindo de forma reversível a ribonucleotídeo redutase (RR), uma enzima que converte ribonucleosídeos em desoxirribonucleosídeos, sendo necessária para a síntese e reparo do DNA⁴². Essa inibição impede a divisão celular, resultando na interrupção temporária da eritropoiese (eritropoiese de estresse)^{43, 44}. A eritropoiese de estresse resulta na produção aumentada de HbF e menor produção de HbS, o que diminui a falcização eritrocitária, diminuindo os eventos vaso-oclusivos^{45, 46}. Além disso, a Hidroxiureia altera a mielopoiese, levando a neutropenia dose-dependente reversível, reduz a expressão de moléculas de superfície que aderem ao endotélio⁴⁷, diminui o grau de inflamação crônica, aumenta os níveis de óxido nítrico e nucleotídeos cíclicos que podem facilitar a dilatação vascular e induz HbF⁴⁸, e produz efeitos benéficos diretos sobre o endotélio vascular⁴⁹. Em vários estudos de pesquisa prospectiva, a hidroxiureia demonstrou consistentemente melhora nos parâmetros laboratoriais anormais da AF, além de reduzir as complicações clínicas agudas, como eventos vaso-oclusivos dolorosos e síndrome torácica aguda, bem como a necessidade de transfusões de sangue e hospitalização⁵⁰⁻⁵⁸. Mais recentemente, a hidroxiureia tem sido associada à melhora da sobrevida de adultos e crianças com AF⁵⁹⁻⁶². Contudo, aproximadamente 30% dos pacientes com AF não respondem à terapia com Hidroxiureia⁶³⁻⁶⁸. Além disso, a Hidroxiureia pode apresentar efeitos adversos que prejudicam a tolerabilidade e adesão da terapia, que são a toxicidade intestinal e a mielossupressão^{10, 11}.

Em paralelo, o Voxelotor é um inibidor de polimerização da hemoglobina S desenvolvido pela Global Blood Therapeutics para o tratamento da doença falciforme. O Voxelotor recebeu sua primeira aprovação global em 25 de novembro de 2019, nos EUA, para o tratamento da doença falciforme em adultos e pacientes pediátricos com idade ≥ 12 anos¹⁴. O Voxelotor se liga reversivelmente à cadeia α da Hb e modula a afinidade da Hb pelo oxigênio⁶⁹. Ao estabilizar as hemácias em um estado oxigenado, a polimerização da Hb é bloqueada e as subseqüentes falcização e destruição das hemácias são impedidas. Além disso, é possível que a

redução da falcização dos eritrócitos melhore a sua malformação e prolongue a sua meia-vida, o que diminui a viscosidade do sangue total, hemólise e anemia subsequente⁶⁹⁻⁷¹.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura.

4.2. Estratégia de busca

A busca foi realizada nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, por meio da combinação de Descritores em Ciências de Saúde (DeCS). Os descritores utilizados, em conjunto, consistem em: “Sickle Cell” AND “Voxelotor”.

A busca pelos descritores no PubMed resultou em: (Sickle Cell Disease) AND (Voxelotor).

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados encontrados na base de dados Pubmed/Medline, publicados nos últimos 10 anos, em inglês, de acordo com os seguintes critérios:

1. Estudos que abordem a temática específica da a eficácia da droga Voxelotor no tratamento da Anemia Falciforme.
2. Estudos que comparem as intervenções Voxelotor em monoterapia e placebo.
3. Estudos envolvendo homens e mulheres, com 12 anos ou mais, com diagnóstico de Doença falciforme, genótipo HdSS, pelo método de Eletroforese de Hemoglobina.

Foram excluídos artigos não disponíveis na íntegra, artigos de revisão, estudos que não respondem ao objetivo da pesquisa, artigos cujos títulos ou resumos não correspondam à temática central do trabalho e artigos com mulheres com exame beta HCG positivo.

4.4. Identificação e seleção dos estudos

Os trabalhos foram identificados por dois autores que realizaram, de forma independente, a leitura dos seus títulos e resumos, avaliando-os conforme os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos que não apresentaram resumos e não foram excluídos por título, bem como os artigos cujo resumo não era suficiente para a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, foram triados para leitura do texto completo, para a definição quanto a sua elegibilidade. Após serem triados, os textos completos dos artigos foram acessados separadamente por cada um dos autores, confirmando-se a inclusão dos trabalhos na revisão sistemática.

4.5. Extração de dados

As características extraídas dos estudos foram: nome do primeiro autor, ano de publicação, país, revista científica de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, período de realização da pesquisa, descrição dos participantes inscritos, intervenções utilizadas (tipo, dose e frequência), tempo de intervenção, riscos associados, e conclusões.

4.6. Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

Após leitura dos artigos foi preenchido check-list fundamentado no Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) e considerados artigos de qualidade aceitável, aqueles que contemplaram pelo menos 70% dos aspectos de maneira satisfatória.

4.7. Aspectos éticos

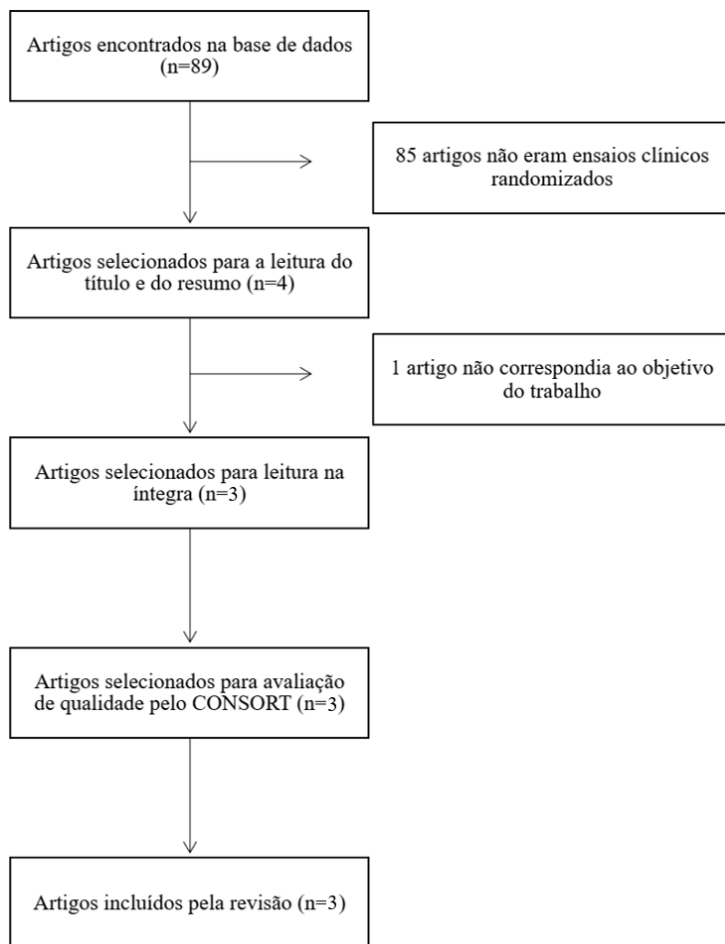
Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa.

5. RESULTADOS

5.1. Seleção dos estudos

Após pesquisa inicial na base de dados PubMed/MEDLINE, foram encontrados 89 artigos. Dentre estes, 85 foram excluídos por não corresponderem à ensaios clínicos randomizados. Sobraram 4 artigos, que tiveram seus títulos e resumos lidos. Dos quais, 1 foi retirado por não corresponder ao objetivo do trabalho e 3 artigos foram selecionados para leitura na íntegra (Figura 1).

Figura1. Fluxograma de seleção de estudos.



Fonte: Elaboração da autora.

Assim, 3 estudos foram submetidos a avaliação pela ferramenta CONSORT e todos obtiveram nota acima de 70%. Ao fim do processo de seleção, foram incluídos 3 artigos nessa revisão sistemática (Figura 1).

5.2. Características gerais dos estudos

Todos os artigos foram publicados entre 2012 e 2022, em inglês. A duração dos estudos variou de 6 a 17 meses e todos os artigos foram publicados em periódicos com alto fator de impacto, todos são estudos multicêntricos internacionais e foram publicados em diferentes revistas. A pontuação pelo CONSORT variou entre 70% e 73%, demonstrando nível de qualidade aceitável dos estudos selecionados (Tabela 1).

Tabela 1- Características gerais dos estudos

	Autor/Ano	Idioma	Local	Duração	Periódico	Fator de impacto em 2021	CONSORT
1	<i>Vichinsky E et al.</i> ⁷² , 2019	Inglês	Multicêntrico	17 meses	<i>New England Journal of Medicine</i>	91.245	73%
2	<i>Howard J et al.</i> ⁷³ , 2021	Inglês	Multicêntrico	17 meses	<i>The Lancet Hematology</i>	18.959	73%
3	<i>Howard J et al.</i> ⁷¹ , 2019	Inglês	Multicêntrico	6 meses	<i>Blood</i>	22.113	70%

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

5.3. Risco de viés dos estudos selecionados

Apesar da boa avaliação pela metodologia CONSORT, foram encontrados alguns riscos de vieses nos trabalhos selecionados. Assim, em 100% dos artigos (n = 3), os autores não especificam na metodologia se houve cegamento da avaliação dos desfechos, existindo a possibilidade de viés de detecção (Tabela2).

Tabela 2 – Risco de vieses dos estudos selecionados

Ensaio	Cegamento da randomização	Estudo interrompido precocemente	Cegamento dos pacientes	Cegamento da equipe assistencial	Cegamento na avaliação dos desfechos
Vichinsky E <i>et al.</i> ⁷²	Sim	Não	Sim	Sim	-
Howard J <i>et al.</i> ⁷³	Sim	Não	Sim	Sim	-
Howard J <i>et al.</i> ⁷¹	Sim	Não	Sim	Sim	-

(-) = não consta no artigo original

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

5.4. Intervenção e resultados dos ensaios clínicos selecionados

Todos os artigos destacaram a necessidade de trabalhos que investiguem novos tratamentos para a anemia falciforme, sobretudo, com novos mecanismos de ação. Assim, os ensaios clínicos selecionados para essa revisão avaliaram possíveis benefícios de uma nova droga que inibe a polimerização da hemoglobina falciforme, o Voxelator. Uma vez inibida a polimerização, a hemoglobina permaneceria viável e não seria degradada pelo organismo. Para avaliar essa função, os trabalhos utilizaram a alteração média ajustada na concentração de hemoglobina.

Tabela 3 – Intervenção e resultados dos ensaios clínicos selecionados

Autor	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Intervenção	Alteração média ajustada na concentração de hemoglobina
1 Vichinsky E <i>et al.</i> ⁷²	Ensaio clínico randomizado	274 pacientes	V 900mg e 1500mg	Grupo V 900mg aumentou 0,6g/dL (p = NI) e V 1500mg aumentou 1,1g/dL (p < 0,001) <i>versus</i> -0,1g/dL do grupo placebo
2 Howard J <i>et al.</i> ⁷³	Ensaio clínico randomizado	274 pacientes	V 900mg e 1500mg	Grupo V 900mg aumentou 0,5g/dL (p = 0,014) e V 1500mg aumentou 1g/dL (p < 0,0001) <i>versus</i> 0g/dL do grupo placebo
3 Howard J <i>et al.</i> ⁷¹	Ensaio clínico randomizado	59 pacientes	V 500, 700 e 1000mg por 28 dias, V 700 por, 900 e 700/900mg por ≥ 90 dias	Grupos de 28 dias, V 500mg, V 700mg, V 1000mg, aumentaram 0,4g/dL, 0,7g/dL e 0g/dL, respectivamente, <i>versus</i> -0,1g/dL do grupo placebo (p = NI). Grupos de ≥ 90 dias, V 700mg e V 900mg, aumentaram 1,1g/dL e 0,8g/dL, respectivamente, <i>versus</i> -0,1g/dL do grupo placebo (p < 0,05)

V = Voxelator; NI = Não informado

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados

Vichinsky E *et al.*⁷², tinha como objetivo avaliar a eficácia e segurança do Voxelotor, em comparação com placebo, em adolescentes e adultos com doença falciforme, por 72 semanas. O desfecho polimerização da hemoglobina foi mensurado através da Alteração média ajustada na concentração de hemoglobina. O Voxelotor foi administrado via oral, em doses diárias de 900mg (n = 92 pacientes) e 1500mg (n = 90 pacientes), em paralelo com o grupo placebo (n = 92 pacientes), na proporção de 1:1:1. Dentre os pacientes tratados com 900mg de Voxelotor, houve um aumento na concentração média ajustada de hemoglobina de 0,6g/dL, quando comparada com -0,1 do grupo placebo (p = não informado). Já no grupo tratado com Voxelotor 1500mg, houve o aumento na concentração média ajustada de hemoglobina de 1,1g/dL, quando comparada com -0,1 do grupo placebo (p < 0,001).

Howard J *et al.*⁷³, tinha como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do voxelotor em 72 semanas. O desfecho polimerização da hemoglobina foi mensurado através da Alteração média ajustada na concentração de hemoglobina. O Voxelotor foi administrado via oral, em doses diárias de 900mg (n = 92 pacientes) e 1500mg (n = 90 pacientes), em paralelo com o grupo placebo (n = 92 pacientes), na proporção 1:1:1. Dentre os pacientes tratados com 900mg de Voxelotor, houve um aumento na concentração média ajustada de hemoglobina de 0,5g/dL, quando comparada com 0 do grupo placebo (p = 0,014). Já no grupo tratado com Voxelotor 1500mg, houve o aumento na concentração média ajustada de hemoglobina de 1g/dL, quando comparada com 0 do grupo placebo (p < 0,0001).

Howard J *et al.*⁷¹, tinha como objetivo avaliar a segurança e a tolerabilidade de doses únicas e múltiplas de voxelotor administradas a voluntários saudáveis e pacientes com doença falciforme. O desfecho polimerização da hemoglobina foi mensurado através da Alteração média ajustada na concentração de hemoglobina. Voxelotor foi administrado via oral, como doses múltiplas de 500 (n = 10 pacientes), 700 (n = 12 pacientes), 1000mg (n = 6 pacientes) e grupo placebo (n = 10 pacientes) durante 28 dias e doses múltiplas de 700 (n = 6 pacientes), 900 mg (n = 7 pacientes) e grupo placebo (n = 4) durante 90 dias. Dentre os pacientes que foram tratados por 28 dias, houve um aumento na concentração média ajustada de hemoglobina de 0,4g/dL no grupo Voxelotor de 500mg, 0,7g/dL no grupo Voxelotor de 700mg e 0g/dL no grupo Voxelotor de 1000mg, em comparação com -0,1g/dL do grupo placebo (p = não informado). Já no grupo tratado por 90 dias, houve um aumento na concentração média ajustada de hemoglobina de 1,1g/dL no grupo Voxelotor de 700mg e 0,8g/dL do grupo Voxelotor de 900mg, em comparação com -0,1g/dL do grupo placebo (p < 0,05).

7. DISCUSSÃO

O presente estudo buscou reunir evidências acerca do efeito benéfico do uso de Voxelotor em comparação com ao placebo, para o tratamento da AF, tendo em vista a falta de evidências conclusivas sobre essa questão. Os três estudos selecionados demonstraram efeitos benéficos superior da terapia com Voxelotor em suas maiores doses, comparado ao placebo.

Nesse sentido, uma vez que o uso do Voxelotor tem sido admitido como alternativa terapêutica para a AF¹⁴, os estudos selecionados para o presente trabalho destacam a hipótese de que a sua utilização é capaz de aumentar a concentração de hemoglobina nos pacientes com AF, proporcionando menor falcização das hemácias.

Estepp *J et al.*⁷⁴ realizaram um estudo (fase 2 do HOPE-KIDS 1) multicêntrico, de dose única e múltipla, que avaliou a eficácia do Voxelotor administrado a 45 pacientes pediátricos (de 4 a 11 anos) com AF. O estudo observou um aumento nos níveis médios de Hb em duas semanas após o início do Voxelotor, que foi mantido até a semana 24. Blyden G *et al.*⁷⁵ relata as experiências de sete pacientes com AF grave, de 22 a 67 anos, com acesso compassivo ao Voxelotor, observando o aumento dos níveis médios de Hb em duas semanas de tratamento. Betancourt J *et al.* apresentaram o aumento nos níveis médios de Hb em 60% dos 54 pacientes tratados com Voxelotor. Ershler W *et al.*⁷⁶ utilizaram o Voxelotor em uma mulher de 39 anos com doença HbSS, que foi internada com diagnóstico de síndrome torácica aguda associada à COVID-19. A paciente não respondeu a duas unidades de concentrado de hemácias, então os autores utilizaram o Voxelotor como opção terapêutica. A paciente teve um aumento da hemoglobina dentro de 2 dias após o início do Voxelotor e permaneceu clinicamente estável. Este caso sugere o uso potencial do Voxelotor para aumentar agudamente a hemoglobina no cenário de anemia grave relacionada à doença aguda, embora sejam necessários mais estudos para validar o uso do Voxelotor no cenário agudo. Embora esses estudos corroborem para a eficácia do Voxelotor em pacientes com AF, é importante notar o reduzido valor amostral, estando dessa forma sujeitos viés de seleção.

Em contrapartida, Shet A *et al.*⁷⁷ publicaram um relato de caso de uma mulher de 38 anos com genótipo HbSS e doença grave, refratária ao tratamento com Hidroxiureia e história de autoimunidade eritrocitária. Nesta paciente, o Voxelotor não causou aumento significativo da hemoglobina. Contudo, os autores levantaram a hipótese de que a destruição imune dos eritrócitos deste paciente por autoanticorpos limitou o potencial terapêutico do Voxelotor, pois

os eritrócitos contendo Voxelotor foram rapidamente hemolisados. Além disso, esse estudo possui um baixo valor amostral, estando sujeito a viés de seleção.

Como limitações, em relação aos artigos revisados no presente trabalho, todos tratam-se de ensaios clínicos randomizados, entretanto, apresentam uma amostra pequena, estando assim mais susceptíveis aos resultados decorrerem do acaso, viés de seleção. Outro critério que aumentou o viés de seleção foi o fato de os estudos corresponderem a projetos guarda-chuvas. Além disso, a aprovação do Voxelotor ocorreu de forma acelerada em novembro de 2019¹⁴, com base no estudo Vichinsky E *et al.*⁷², que como analisado por esta revisão, trata-se de um estudo com desfechos substitutos. Sendo assim, é um artigo gerador de hipóteses, e não confirmatório. Somado a isso, os demais artigos, Howard J *et al.*⁷³ e Howard J *et al.*⁷¹, também possuem desfechos substitutos, sendo, portanto, estudos geradores de hipótese.

8. CONCLUSÃO

O presente trabalho não encontrou evidência consistente que suporte a eficácia do Voxelotor no tratamento da AF. Apesar dos resultados positivos quanto a eficácia do Voxelotor, os artigos escolhidos aqui e os demais artigos presentes na literatura, apresentaram número amostral pequeno. Além disso, os artigos escolhidos eram trabalhos com desfechos substitutos, não sendo capazes de confirmar a eficácia da droga. Por fim, os artigos correspondem a projetos guarda-chuvas, o que aumenta as chances de viés de seleção.

O presente estudo contribui para a ciência buscando analisar a liberação para uso médico do Voxelotor em pacientes com AF, tratando-se esta de uma liberação acelerada com base em um dos artigos selecionados. Tendo em vista a grande abrangência e gravidade da AF, o estudo busca auxiliar na escolha da melhor terapia para os pacientes com AF.

9. REFERÊNCIAS

1. DEMIRCI, S. et al. CRISPR/Cas9 for Sickle Cell Disease: Applications, Future Possibilities, and Challenges. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1144, p. 37–52, 2019.
2. BRASIL. Ministério da saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal: Série A. Normas e Manuais Técnico**. Brasília - DF, 2002.
3. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Doença Falciforme, Condutas Básicas Para Tratamento: Série B. Textos Básicos de Saúde**. Brasília – DF, 2012.
4. FRANKLIN, H. et al. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, p. 762–769, 1997.
5. HEBBEL, R. et al. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 24, p. 1547–1552, 1986.
6. LANE, P. Sickle cell disease. **Journal of Pediatric Psychology**, v. 20, n. 4, p. 403–406, 1995.
7. BALLAS, S. et al. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: Frequency, etiology, and prognostic significance. **American Journal of Hematology**, v. 79, n. 1, p. 17–25, 2005.
8. GALLOWAY, S. J.; HARWOOD-NUSS, A. L.; HARWOOD-NUSS, A. SICKLE-CELL ANEMIA-A REVIEW. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 6, n. 3, p. 213–226, 1988.
9. FIELD, J. J.; NATHAN, D. G. Advances in sickle cell therapies in the hydroxyurea era. **Molecular Medicine**, v. 20, n. 1, p. S37–S42, 2014. University of Michigan.
10. ZHU, X.; HU, T.; HO, M. H.; et al. Hydroxyurea differentially modulates activator and repressors of γ -globin gene in erythroblasts of responsive and non-responsive patients with sickle cell disease in correlation with index of hydroxyurea responsiveness. **Haematologica**, v. 102, n. 12, p. 1995–2004, 2017. Ferrata Storti Foundation.
11. CHOU, S. T.; FASANO, R. M. Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy: Guidelines and Complications. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 591–608, 2016. W.B. Saunders.

12. LEONARD, A.; TISDALE, J. F. Stem cell transplantation in sickle cell disease: therapeutic potential and challenges faced. **Expert Review of Hematology**, v. 11, n. 7, p. 547–565, 2018. Taylor and Francis Ltd.
13. HUTCHALEELAHA, A.; PATEL, M.; WASHINGTON, C.; et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of voxelotor (GBT440) in healthy adults and patients with sickle cell disease. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 85, n. 6, p. 1290–1302, 2019. Blackwell Publishing Ltd.
14. US Food & Drug Administration. FDA approves novel treatment to target abnormality in sickle cell disease. Published November 25, 2019. Accessed March 8, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approvesnovel-treatment-target-abnormality-sickle-cell-disease>
15. INGRAM, V. A Specific Chemical Difference Between the Globins of Normal Human and Sickle-Cell Anæmia Hæmoglobin. **Nature**, v. 178, n. 4537, p. 792–794, 1956.
16. WARE, R. et al. Sickle cell disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 311–323, 2017.
17. EATON, W. et al. Sickle Cell Hemoglobin Polymerization. **Adv Protein Chem**, v. 40, p. 63–279, 1990.
18. FRANCESCHI, L. et al. Thrombosis and sickle cell disease. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 37, n. 3, p. 226–236, 2011.
19. VINCHI, F. et al. Hemopexin therapy improves cardiovascular function by preventing heme-induced endothelial toxicity in mouse models of hemolytic diseases. **Circulation**, v. 127, n. 12, p. 1317–1329, 2013.
20. ZENNADI, R. et al. Erythrocyte plasma membrane-bound ERK1/2 activation promotes ICAM-4-mediated sickle red cell adhesion to endothelium. **Blood**, v. 119, n. 5, p. 1217–1227, 2012.
21. VILAS-BOAS, W. et al. Endothelial nitric oxide synthase (–786T>C) and endothelin-1 (5665G>T) gene polymorphisms as vascular dysfunction risk factors in sickle cell anemia. **Gene Regulation and Systems Biology**, v. 10, p. 67–72, 2016.
22. HEBBEL, R. Adhesion of sickle red cells to endothelium: Myths and future directions. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 15, n. 1–2, p. 14–18, 2008
23. BAKSHI, N. et al. The role of the arginine metabolome in pain: Implications for sickle cell disease. **Journal of Pain Research**, v. 9, n. 1, p. 167–175, 2016.
24. POWARS, D. et al. Chronic Renal Failure in Sickle Cell Disease: Risk Factors, Clinical Course, and Mortality. **Annals of Internal Medicine**, v. 115, n. 8, p. 614–620, 1991.

25. TAYLOR VI, J. G.; NOLAN, V. G.; MENDELSON, L.; et al. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: Association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. **PLoS ONE**, v. 3, n. 5, 2008.
26. RUBIN, L. et al. Care of the Asplenic Patient. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 4, p. 349–356, 2014.
27. STEINBERG, M. Sickle cell anemia, the first molecular disease: Overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **The Scientific World Journal**, v. 8, p. 1295–1324, 2008.
28. OHENE-FREMPOG, K. et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 288–294, 1998.
29. SWITZER, J. et al. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 6, p. 501–512, 2006.
30. VICHINSKY, E. et al. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: Clinical Presentation and Course. **Blood**, v. 89, n. 5, p. 1787–1792, 1997.
31. BALLAS, S. et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 85, n. 1, p. 6–13, 2010.
32. FAROOQ, S. et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease. **Hospital practice**, v. 46, n. 3, p. 144–151, 2018.
33. POWARS, D. et al. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. **Medicine (Baltimore)**, v. 67, n. 1, p. 66–76, 1988.
34. GLADWIN, M.; SACHDEV, V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 59, n. 13, p. 1123–1133, 2012.
35. REITER, C. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. **Nature Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1383–1389, 2002.
36. MORRIS, C. et al. Dysregulated Arginine Metabolism, Hemolysis-Associated Pulmonary Hypertension and Mortality in Sickle Cell Disease NIH Public Access. **JAMA**, v. 294, n. 1, p. 81–90, 2005.
37. ROTHER, R. et al. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin A Novel Mechanism of Human Disease. **JAMA**, v. 293, n. 13, p. 1653–1662, 2005.
38. GORDEUK, V. et al. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. **Blood**, v. 127, n. 7, p. 820–828, 2016.

39. ANAND, I. et al. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. **Br Heart J**, v. 70, n. 4, p. 357–362, 1993.
40. REDDY, Y. et al. High-Output Heart Failure in Sickle Cell Anemia. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 9, n. 9, p.1122-1123, 2016.
41. ELFORD, H. L. Effect of hydroxyurea on ribonucleotide reductase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 33, n. 1, p. 129–135, 1968.
42. ALVINO, G. M.; COLLINGWOOD, D.; MURPHY, J. M.; et al. Replication in Hydroxyurea: It's a Matter of Time. **Molecular and Cellular Biology**, v. 27, n. 18, p. 6396–6406, 2007. American Society for Microbiology.
43. KOÇ, A.; WHEELER, L. J.; MATHEWS, C. K.; MERRILL, G. F. Hydroxyurea Arrests DNA Replication by a Mechanism that Preserves Basal dNTP Pools. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 1, p. 223–230, 2004.
44. BALIGA, B. S.; PACE, B. S.; CHEN, H. H.; SHAH, A. K.; YANG, Y. M. Mechanism for Fetal Hemoglobin Induction by Hydroxyurea in Sickle Cell Erythroid Progenitors. **American Journal of Hematology**, v. 65, n. 3, p. 227–233, 2000.
45. STAMATOYANNOPOULOS, G.; VEITH, R.; GALANELLO, R.; PAPAYANNOPOULOU, T. H. Hb F Production in Stressed Erythropoiesis: Observations and Kinetic Models. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 445, p. 188–197, 1985.
46. BRIDGES, K. R.; BARABINO, G. D.; BRUGNARA, C.; et al. A Multiparameter Analysis of Sickle Erythrocytes in Patients Undergoing Hydroxyurea Therapy. **Blood**, v. 88, n. 12, p. 4701–4710, 1996.
47. COKIC, V. P.; SMITH, R. D.; BELESLIN-COKIC, B. B.; et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 2, p. 231–239, 2003. The American Society for Clinical Investigation.
48. ALMEIDA, C. B.; SCHEIERMANN, C.; JANG, J. E.; et al. Hydroxyurea and a cGMP-amplifying agent have immediate benefits on acute vaso-occlusive events in sickle cell disease mice. **Blood**, v. 120, n. 14, p. 2879–2888, 2012. American Society of Hematology.
49. WANG, W. C.; WARE, R. E.; MILLER, S. T.; et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: A multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). **The Lancet**, v. 377, n. 9778, p. 1663–1672, 2011. Elsevier B.V.

50. AMUEL, S.; HARACHE, C.; ERRIN, I. L. T.; et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **The New England journal of medicine**, v. 332, n. 20, p. 1317–1322, 1995.
51. STEINBERG, M. H.; BARTON, F.; CASTRO, O.; et al. Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia Risks and Benefits Up to 9 Years of Treatment. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 289, n. 13, p. 1645–1651, 2003.
52. KINNEY, T. R.; HELMS, R. W.; O'BRANSKI, E. E.; et al. Safety of Hydroxyurea in Children With Sickle Cell Anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a Phase I/II Trial. **Blood**, v. 94, n. 5, p. 1550–1554, 1999.
53. HANKINS, J. S.; HELTON, K. J.; MCCARVILLE, M. B.; et al. Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 50, n. 2, p. 293–297, 2008
54. WANG, W. C.; et al. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. **The Journal of pediatrics**, v. 139, n. 6, p. 790–796, 2001.
55. ZIMMERMAN, S. A.; SCHULTZ, W. H.; DAVIS, J. S.; et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. **Blood**, v. 103, n. 6, p. 2039–2045, 2004
56. ESTEPP, J. H.; SMELTZER, M. P.; KANG, G.; et al. Higher Fetal Hemoglobin Following Escalation of Hydroxyurea to Maximum Tolerated Dose Provides Clinical Benefit to Children with Sickle Cell Anemia. **Blood**, v. 124, n. 21, p. 85–85, 2014. American Society of Hematology.
57. HANKINS, J. S.; WARE, R. E.; ROGERS, Z. R.; et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. **Blood**, v. 106, n. 7, p. 2269–2275, 2005.
58. LOPES DE CASTRO LOBO, C.; PINTO, J. F. C.; NASCIMENTO, E. M.; et al. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 161, n. 6, p. 852–860, 2013.
59. VOSKARIDOU, E.; CHRISTOULAS, D.; BILALIS, A.; et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: Results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). **Blood**, v. 115, n. 12, p. 2354–2363, 2010. American Society of Hematology.

60. STEINBERG, M. H.; MCCARTHY, W. F.; CASTRO, O.; et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. **American Journal of Hematology**, v. 85, n. 6, p. 403–408, 2010.
61. LÊ, P. Q.; GULBIS, B.; DEDEKEN, L.; et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 62, n. 11, p. 1956–1961, 2015. John Wiley and Sons Inc.
62. YAWN, B. P.; BUCHANAN, G. R.; AFENYI-ANNAN, A. N.; et al. Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 10, p. 1033–1048, 2014. American Medical Association.
63. NOGUCHI, C. T.; RODGERS, G. P.; SERJEANT, G.; SCHECHTER, A. N. Levels of Fetal Hemoglobin Necessary for Treatment of Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 318, n. 2, p. 96–99, 1988
64. RODGERS, G. P.; et al. Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. **The New England journal of medicine**, v. 322, n. 15, p. 1037–1045, 1990.
65. GOLDBERG, M. A.; BRUGNARA, C.; DOVER, G. J.; et al. Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. **The New England journal of medicine**, v. 323, n. 6, p. 366–372, 1990.
66. STEINBERG, M. H.; LU, Z.-H.; BARTON, F. B.; et al. Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia: Determinants of Response to Hydroxyurea. **Blood**, v. 89, n. 3, p. 1078–1088, 1997
67. PLATT, O. S. Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Anemia. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 13, p. 1362–1369, 2008.
68. MCGANN, P. T.; WARE, R. E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: What have we learned and what questions still remain? **Current Opinion in Hematology**, v. 18, n. 3, p. 158–165, 2011.
69. OKSENBERG, D.; DUFU, K.; PATEL, M. P.; et al. GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 175, n. 1, p. 141–153, 2016.
70. DUFU, K.; PATEL, M.; OKSENBERG, D.; CABRALES, P. GBT440 improves red blood cell deformability and reduces viscosity of sickle cell blood under deoxygenated conditions. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 70, n. 1, p. 95–105, 2018.

71. HOWARD, J.; HEMMAWAY, C. J.; TELFER, P.; et al. A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease. **Blood**, v. 133, n. 17, p. 1865–1875, 2019.
72. VICHINSKY, E. et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 6, p. 509–519, 2019.
73. HOWARD, J. et al. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet Haematology**, v. 8, n. 5, p. 323–333, 2021.
74. ESTEPP, J.; KALPATTHI, R.; WOODS, G.; et al. Safety and efficacy of voxelotor in pediatric patients with sickle cell disease aged 4 to 11 years. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 69, n. 8, 2022.
75. BLYDEN, G.; BRIDGES, K. R.; BRONTE, L. Case series of patients with severe sickle cell disease treated with voxelotor (GBT440) by compassionate access. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 8, p. E188–E190, 2018.
76. BETANCOURT, J. L.; YOU, S.; CAMPBELL, S.; et al. Real World Clinical Experience with Oxbryta Therapy in Individuals with Sickle Cell Disease. **Blood**, v. 136, n. Supplement 1, p. 15–16, 2020.
77. SHET, A. S.; MENDELSON, L.; HARPER, J.; et al. Voxelotor treatment of a patient with sickle cell disease and very severe anemia. **American Journal of Hematology**, v. 94, n. 4, p. E88–E90, 2019.