Capítulo 35

Anemia Falciforme: Bases Moleculares, Mecanismos Inflamatórios, Vaso-Oclusão e Diferenças Clínicas entre os Sexos

Sickle Cell Anemia: Molecular Bases, Inflammatory Mechanisms, Vaso-Occlusion and Clinical Differences between the Sexes

Jonathan de Oliveira Rios

União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO - Pós-Graduação em Ciências da Saúde- São José do Rio Preto - SP. Orcid: 0000-0002-1679-7478.

Resumo: A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária decorrente da homozigose de uma mutação pontual no gene da globina beta, que substitui o ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia e origina a hemoglobina S (HbS). Embora a base molecular da doença seja a troca de um único aminoácido, suas manifestações apresentam acentuada heterogeneidade clínica. Este capítulo revisa as bases moleculares da AF, os mecanismos inflamatórios e de adesão celular envolvidos na vaso-oclusão e as diferenças clínicas descritas entre os sexos. Trata-se de revisão narrativa da literatura, elaborada a partir de publicações indexadas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS. Discute-se o papel do endotélio vascular, das citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e da adesão de eritrócitos falciformes e neutrófilos, mediada por moléculas como P-selectina, integrinas, selectina E e molécula de adesão intercelular 1, além das implicações da sobrecarga de ferro associada à terapia transfusional. Quanto às diferenças entre os sexos, a literatura aponta maior mortalidade, maior frequência e persistência de crises dolorosas, maior comprometimento renal e maior disfunção sexual em homens, achados possivelmente relacionados à menor biodisponibilidade de óxido nítrico e à influência estrogênica sobre a expressão da hemoglobina fetal. Conclui-se que a integração entre o conhecimento molecular e o clínico é essencial para o acompanhamento individualizado dos pacientes.

Palavras-chave: anemia falciforme; hemoglobina s. inflamação; vaso-oclusão. caracteres sexuais.

Abstract: Sickle cell anemia (SCA) is an inherited haemoglobinopathy arising from homozygosity for a point mutation in the beta-globin gene, which replaces glutamic acid with valine at the sixth position of the chain and gives rise to haemoglobin S (HbS). Although the molecular basis of the disease is the substitution of a single amino acid, its manifestations show marked clinical heterogeneity. This chapter reviews the molecular bases of SCA, the inflammatory and cell-adhesion mechanisms involved in vaso-occlusion, and the clinical differences described between the sexes. It is a narrative review of the literature, based on publications indexed in PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS. The discussion covers the role of the vascular endothelium, of pro-inflammatory cytokines and chemokines, and of the adhesion of sickle erythrocytes and neutrophils mediated by molecules such as P-selectin, integrins, E-selectin and intercellular adhesion molecule 1, together with the implications of iron overload associated with transfusion therapy. As regards differences between the sexes, the literature reports higher mortality, more frequent painful crises, greater renal impairment and greater sexual dysfunction in men, findings possibly related to lower nitric oxide bioavailability and to the oestrogenic influence on fetal haemoglobin expression. It is

DOI: 10.47573/aya.5379.3.23.35

concluded that integrating molecular and clinical knowledge is essential for the individualised follow-up of patients.

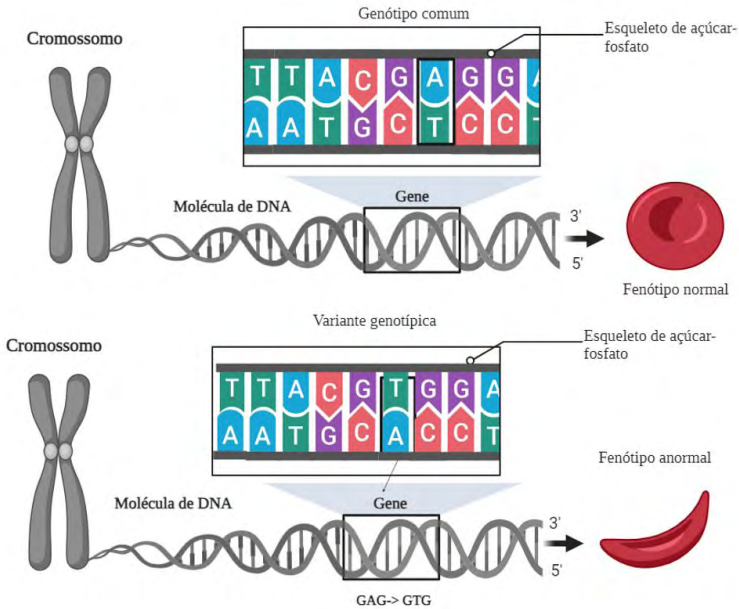
Keywords: sickle cell anemia; hemoglobin s; inflammation; vaso-occlusion; sex characteristics.

INTRODUÇÃO

A hemoglobina (Hb) é uma proteína tetramérica composta por diferentes subunidades de globina, cada uma associada ao grupo heme, sua função primária é transportar oxigênio (O2) do pulmão para os tecidos. A doença falciforme (DF) é um grupo de doenças hereditárias causadas por uma mutação no gene que codifica a subunidade da globina beta, resultando na presença de hemoglobina S (Hb S). As formas de manifestação da DF incluem anemia falciforme (Hb SS), Hb SC e Hb Sβ-talassemias (Kato *et al.,* 2018).

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária resultante da homozigose de uma mutação pontual no gene da globina beta, levando à substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia. Isso resulta em uma hemoglobina anormal, com propriedades físico-químicas diferentes, apresentando fenótipo anormal em indivíduos homozigotos (Hb SS) (Bunn, 1997; Kato *et al.,* 2018) (Figura 1).

Figura 1 - Mutação e fenótipo de um indivíduo homozigoto.

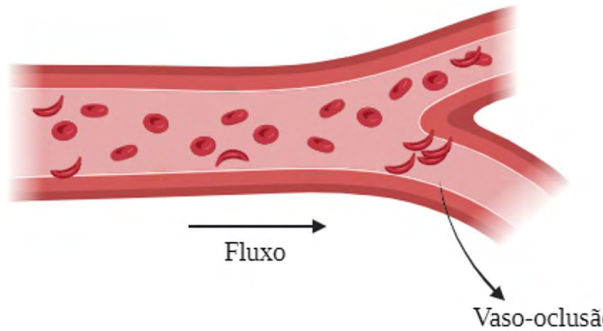


Esquema mostrando o genótipo comum (normal) e o fenótipo observado, e também após a troca da base (mutação GAG para GTG), resultando em um formato anormal do eritrócito na anemia falciforme.

Fonte: autoria própria (2024).

Embora a base molecular da Hb S resida na substituição de um único aminoácido, a AF apresenta uma grande heterogeneidade clínica, o que requer estudos contínuos em todos os campos da biologia, em especial a genética. Indivíduos com AF vivenciam diversas manifestações fenotípicas como asplenia funcional, síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, acidente vascular cerebral, dano cumulativo de múltiplos órgãos, baixa expectativa de vida e principalmente a vaso-oclusão (Figura 2) (Stuart; Nagel, 2004; Conran; Embury, 2021).

Figura 2 - Mecanismo de vaso-oclusão.



Glóbulos vermelhos falciformes obstruindo um vaso sanguíneo. Essa condição pode ocorrer quando há um impedimento no fluxo normal do sangue.

Fonte: autoria própria (2024).

A vaso-oclusão é um fenômeno complexo, mas a polimerização da Hb S é a principal ocorrência fisiopatológica na AF (Steinberg, 1998; Vekilov, 2007). Essa polimerização altera a forma e as propriedades físicas dos eritrócitos, causando anemia hemolítica e bloqueio do fluxo sanguíneo, particularmente em pequenos vasos, o que pode danificar órgãos (Kato *et al.,* 2018).

A incidência de recém-nascidos, em todo o mundo, de portadores de doenças falciformes varia de acordo com a região e etnia (Cavalcanti; Maio, 2011; Ojodu *et al.,* 2014; Thomson *et al.,*2023). Por exemplo, entre os afro-americanos dos Estados Unidos da América, um a cada 360 recém-nascidos portam uma DF (Wang *et al.,* 2015). Já no Brasil, a incidência de DF em recém-nascidos varia substancialmente entre os estados, fato explicado pela heterogeneidade étnica da população brasileira (Santos; Domingos; Castro, 2021). Dados de 2013 do Ministério da Saúde mostraram que, a cada 650 nascimentos no estado da Bahia, um era portador da DF, ao passo que, no estado do Rio de Janeiro , esse valor era de um em 1.300. Recentemente, um estudo feito por Santos, Domingos e Castro (2021) mostrou que, no Rio Grande do Sul, um em 10.226 é portador de DF, número menor quando comparado com dados do Ministério da Saúde. Em 2016, em todo o país, 1.071 recém-nascidos tinham DF e mais de 60.000 eram heterozigotos para o alelo da Hb S (Braga *et al.,* 2016). A prevalência do alelo Hb S no Brasil varia consideravelmente entre as regiões e sua existência é estimada em mais de dois milhões de pessoas, sendo oito mil afetados com a forma homozigótica (Rodrigues *et al.,* 2010).

DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

Metodologia da Pesquisa

Este capítulo constitui uma revisão narrativa da literatura, modalidade adequada à descrição ampla do estado da arte sobre um tema e à discussão de seus fundamentos conceituais, sem a pretensão de esgotamento sistemático das fontes. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, empregando-se os descritores “sickle cell disease”, “sickle cell anemia”, “vaso-occlusion”, “inflammation”, “cell adhesion” e “sex differences”, bem como seus correspondentes em português, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram considerados artigos originais, artigos de revisão e diretrizes publicados preferencialmente nas três últimas décadas, em português e em inglês, que abordassem as bases moleculares da hemoglobina S, os mecanismos inflamatórios e de adesão celular envolvidos na vaso-oclusão ou as diferenças clínicas relacionadas ao sexo. Foram excluídas as publicações cujo enfoque não contemplasse esses eixos e aquelas sem disponibilidade de texto completo. As referências dos trabalhos selecionados foram examinadas de modo a identificar publicações adicionais relevantes. A síntese foi organizada em três eixos temáticos, apresentados nas seções seguintes: as bases moleculares e epidemiológicas da doença, os mecanismos inflamatórios e de adesão associados à vaso-oclusão e as diferenças clínicas observadas entre os sexos.

Anemia Falciforme: Inflamação e Vaso-oclusão

O estado inflamatório é uma resposta adaptativa das células do organismo para combater infecções ou lesões teciduais e restaurar a homeostase dos órgãos (Medzhitov, 2010; Shen; Kreisel; Goldstein, 2013). Em pacientes com AF, o estado inflamatório crônico é resultado de vários fatores que interagem entre si, formando um ciclo inflamatório permanente. O endotélio vascular desempenha um papel crucial no processo inflamatório e na vaso-oclusão (Zago; Pinto, 2007). Em particular, na AF, a vaso-oclusão é um fenômeno complexo que resulta da interação entre vários componentes, como eritrócitos falciformes, células endoteliais, leucócitos e plaquetas (Kato *et al.,* 2018). A ativação das células endoteliais ocorre devido ao contato direto com eritrócitos falciformes, bem como à presença de heme, hemoglobina livre e espécies reativas de oxigênio (ROS) induzidas pela hipóxia (Sultana *et al.,* 1998). Uma vez ativadas, as células endoteliais produzem mediadores inflamatórios, como IL-1β, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), que levam a um estado inflamatório crônico que, na AF acarreta em uma menor expressão de proteínas anti-inflamatórias bem como maior expressão de citocinas pró-inflamatórias (Revisado em Kany; Vollrath; Relja, 2019) (Kaul *et al.,* 2000; Oliveira *et al.,* 2011; Torres *et al.,* 2016; Kany; Vollrath; Relja, 2019).

Outras moléculas que têm sido estudadas no contexto da AF são as quimiocinas, que são proteínas que atraem células do sistema imunológico para

o local da inflamação. A quimiocina CXCL10, por exemplo, está aumentada em pacientes com anemia falciforme e tem sido associada à vaso-oclusão e a uma piora na função pulmonar (Lard *et al.,* 2006). Além disso, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) é uma citocina pró-inflamatória que pode contribuir para a disfunção endotelial e a vaso-oclusão na anemia falciforme (Reiter *et al.,* 2018).

Os eritrócitos falciformes são células sanguíneas anormais que possuem uma forma distorcida em forma de foice. Estudos têm demonstrado que esses eritrócitos possuem uma maior capacidade de aderir às células endoteliais do que os eritrócitos normais (Wagner; Eckman; Wick, 2004; Murphy *et al.,* 2005). Diversos fatores podem contribuir para a ocorrência desse evento, como, por exemplo, uma maior expressão de moléculas de adesão celular na superfície, como P-selectina (Zago; Pinto, 2007) e a integrina α4β1 (Brittain; Parise, 2008), que se ligam às moléculas de adesão expressas pelas células endoteliais normais, promovendo, assim, a aderência dos eritrócitos falciformes às células endoteliais. A adesão excessiva de neutrófilos ao endotélio vascular pode contribuir para a progressão da vaso-oclusão na anemia falciforme, levando a uma série de problemas, como trombose e crises vaso-oclusivas, que são características da DF (Rees *et al.,* 2010; Koehl *et al.,*2017). A adesão de neutrófilos é mediada por moléculas de adesão como a integrina β2 (também conhecida como CD18) (Diamond *et al.,* 1993), selectina E (Martens *et al.,* 1995) e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) (Kucukal *et al.,* 2020).

A adesão de eritrócitos falciformes e neutrófilos pode ser influenciada por fatores como inflamação e estresse oxidativo, que são comuns em indivíduos com DF (Wang; Zennadi, 2021; Adegoke *et al.,* 2021). Esses fatores podem aumentar a expressão de moléculas de adesão nas células sanguíneas e no endotélio, facilitando a interação entre elas e levando a processos inflamatórios e trombose. De fato, estudos mostram que a adesão de neutrófilos ao endotélio pode ser um processo crucial na patogênese de diversas doenças relacionadas ao sistema circulatório (Zapponi *et al.,* 2015) e também na AF (Koehl *et al.,* 2017).

A compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à adesão de eritrócitos falciformes e neutrófilos ao endotélio é crucial para o desenvolvimento de novas terapias relacionadas a doenças do sistema circulatório e imunológico. Estudos pré-clínicos têm demonstrado o potencial de inibidores de moléculas de adesão, como o natalizumabe, no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes, incluindo a DF e outras doenças associadas à inflamação e trombose (Silva *et al.,* 2016).

As transfusões de eritrócitos e sangue são amplamente utilizadas no tratamento da DF com o objetivo de reduzir os efeitos da hemoglobina S (HbS) e diminuir as crises vaso-oclusivas (Darshana; Rees; Premawardhena, 2021). No entanto, é importante destacar que a sobrecarga de ferro resultante dessas transfusões, em conjunto com mutações no gene HFE (High FE2+), desempenha um papel significativo na mortalidade e morbidade dos pacientes com DF (Boga *et al.,* 2007; Mónaco *et al.,* 2023). O gene HFE regula o metabolismo do ferro no organismo, e a presença de mutações pode contribuir para uma maior absorção e acúmulo de ferro. Portanto, a interação entre as transfusões de sangue, a sobrecarga

de ferro e as mutações do gene HFE é um aspecto importante a ser considerado no manejo da DF. (Terzi *et al.,*2016).

Além disso, estudos mostram que a hidroxicarbamida também pode atuar inibindo moléculas de adesão (Gambero *et al.,* 2006; Chaar *et al.,* 2014; Yasara *et al.,*2021). Portanto, é essencial continuar investigando a biologia da adesão de células sanguíneas, como eritrócitos falciformes, plaquetas e neutrófilos, e os genes envolvidos nos processos inflamatórios e nas crises vaso-oclusivas, a fim de aprimorar a compreensão da doença e identificar novos alvos terapêuticos.

Anemia Falciforme em Homens

A incidência da doença falciforme não está relacionada ao gênero, pois é transmitida como uma doença autossômica recessiva. No entanto, existem na literatura relatos de diferenças relacionadas ao sexo no que diz respeito à mortalidade e morbidade em portadores de AF (Ceglie *et al.,* 2019). Por exemplo, um estudo (Platt *et al.,* 1994) mostrou maior mortalidade de Hb SS no sexo masculino, com idade média de óbito de 42 anos para homens e 48 para mulheres. Assim, apesar da doença não estar ligada aos cromossomos sexuais, as manifestações clínicas entre os sexos podem ser diferentes.

Um importante modulador do tônus vasomotor é o óxido nítrico que age limitando a agregação plaquetária, inibindo a lesão de isquemia-reperfusão e modulando a expressão de moléculas de adesão endoteliais (Kim-shapiro; Gladwin, 2018). Fenômenos vasculares relacionados às células falciformes, como aumento do estresse que causa cisalhamento e respostas compensatórias à lesão vascular crônica, normalmente promovem aumento da produção endotelial de óxido nítrico, mas esse sistema é prejudicado no sexo masculino (Ceglie *et al.,* 2019). Sabe-se que a produção de óxido nítrico é facilitada por estrogênios que, curiosamente, podem estar ligados ao controle transcricional da hemoglobina fetal, o que poderia contribuir para diferenças de gênero na expressão da hemoglobina fetal, entre os sexos masculino e feminino. Terapias que restauram a bioatividade do óxido nítrico ou reduzem seu consumo (ou aumentam a vasodilatação induzida por óxido nítrico) podem ser particularmente benéficas em pacientes com anemia falciforme, especialmente homens (Gladwin *et al.,* 2003).

Uma outra diferença observada está relacionada às crises de dor. Ceglie *et al.* (2019) mostram que homens tendem a apresentar mais crises de dor ao ano do que mulheres, e com dores mais persistentes (Udezue; Girshab, 2004). Lamarre *et al.* (2013) apontam para diferenças nas complicações clínicas, evidenciando que estas são mais graves em homens. Além disso, sabe-se que homens podem apresentar mais chances de ter síndrome torácica aguda (Masese *et al.,* 2021). Além do mais, homens com anemia falciforme são mais propensos a desenvolver complicações renais e, consequentemente, apresentar uma maior mortalidade. Isso pode estar relacionado ao fato de que os homens têm maiores níveis de hemoglobina e hemácias no sangue, o que pode levar a uma maior obstrução dos vasos sanguíneos nos rins (Ataga *et al.,* 2022).

Outra importante diferença é a disfunção sexual, que foi mostrada ser mais agravante em homens com Hb SS que em mulheres (Idris *et al.,* 2020). Dados de análise multivariada apontaram que homens apresentam maiores chances de ter complicações relacionadas à síndrome torácica aguda, cardiovascular e músculo-esquelética e, curiosamente, menor chance de depressão quando comparados com mulheres Hb SS (Masese *et al.,* 2021). Com isso, é possível observar que o gênero tem um importante papel na patogênese e curso da doença falciforme.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia falciforme é uma doença genética de elevada complexidade, cuja fisiopatologia envolve alterações moleculares, celulares e vasculares que contribuem para a diversidade de manifestações clínicas observadas nos indivíduos acometidos. A substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição da cadeia β da globina resulta na formação da hemoglobina S (HbS), cuja polimerização, especialmente em condições de hipóxia, promove alterações estruturais nos eritrócitos, favorecendo a falcização, a hemólise e os fenômenos vaso-oclusivos.

Nesse contexto, a inflamação crônica e a interação entre eritrócitos falciformes, neutrófilos, plaquetas e células endoteliais desempenham papel fundamental na progressão da doença. A expressão de moléculas de adesão, a liberação de mediadores inflamatórios e o estresse oxidativo contribuem para a disfunção endotelial e para o comprometimento do fluxo sanguíneo, favorecendo o desenvolvimento de complicações vasculares e danos em diferentes órgãos. Dessa forma, compreender esses mecanismos é essencial para ampliar o conhecimento sobre a fisiopatologia da doença e identificar possíveis alvos terapêuticos.

Outro aspecto relevante abordado neste capítulo refere-se às diferenças clínicas relacionadas ao sexo. Embora a doença falciforme apresente padrão de herança autossômico recessivo, estudos apontam diferenças entre homens e mulheres quanto à ocorrência de determinadas complicações, à intensidade das manifestações dolorosas, à função renal, à disfunção sexual e à mortalidade. Esses achados reforçam a importância de considerar fatores biológicos e fisiológicos relacionados ao sexo na compreensão da evolução clínica da doença, evitando, entretanto, generalizações, uma vez que a manifestação individual é variável.

Por fim, o aprofundamento das investigações sobre os mecanismos inflamatórios, a adesão celular e as diferenças clínicas entre os sexos poderá contribuir para uma abordagem cada vez mais abrangente da anemia falciforme. A integração do conhecimento molecular e clínico é importante para aprimorar estratégias de acompanhamento e tratamento, bem como para favorecer condutas individualizadas, considerando a heterogeneidade da doença e as necessidades específicas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

ADEGOKE, S. *et al.* Role of oxidative stress in sickle cell disease: a review of its pathophysiology, mechanisms, and potential therapeutic strategies. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, 18(2), 1-16. 2021. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1515/jcim-2019-0282. Acesso em 09 abr. 2023.

ATAGA, K. I. *et al.* **Sex differences in progression of kidney disease in sickle cell disease.** Haematologica, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 1436-1441, 22 dez. 2022. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2022.281677. Acesso 19 dez.2023.

BRAGA, J. *et al.* Guidelines on neonatal screening and painful vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular**.** Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2016. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,** [S. l.], v. 38, n. 2, p. 147–157, 2016. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.04.001. Acesso em: 09 abr.2023.

BRITTAIN, J.; PARISE, L.V. T**he α4β1 integrin in sickle cell disease**. Transfusion Clinique et Biologique, [S.L.], v. 15, n. 1-2, p. 19-22, fev. 2008. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2008.03.013. Acesso em: 09 abr.2023.

BUNN, H. Franklin. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 337, n. 11, p. 762-769, 11 set. 1997. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1056/nejm199709113371107. Acesso em: 09 abr.2023.

CAVALCANTI, J.M.; MAIO, M. C. **Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940.** História, Ciências, Saúde-Manguinhos, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 377-406, jun. 2011. Disponível em : http://dx.doi.org/10.1590/s0104-59702011000200007. Acesso em 09 abr.2023.

CEGLIE, G.; *et al.* **Gender-related differences in sickle cell disease in a pediatric cohort: A Single-Center Retrospective Study.** Frontiers in Molecular Biosciences, [S. l.], v. 6, n. December, p. 1–5, 2019. Disponível em : http://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2019.00140. Acesso em: 09 abr.2023.

CHAAR, V. *et al.* Hydroxycarbamide Decreases Sickle Reticulocyte Adhesion to Resting Endothelium by Inhibiting Endothelial Lutheran/Basal Cell Adhesion Molecule (Lu/BCAM) through Phosphodiesterase 4A Activation. **Journal of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 289, n. 16, p. 11512-11521, abr. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m113.506121. Acesso 18 dez.2023.

CONRAN, Nicola; EMBURY, Stephen H. **Sickle cell vaso-occlusion: the dialectic between red cells and white cells**. Experimental Biology and Medicine, [S.L.], v. 246, n. 12, p. 1458-1472, 1 abr. 2021. SAGE Publications. http://dx.doi.org/10.1177/15353702211005392. Acesso em 17 dez.2023

DARSHANA, T.; REES, D.; PREMAWARDHENA, A. Hydroxyurea and blood transfusion therapy for Sickle cell disease in South Asia: inconsistent treatment of a neglected disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases,** [S.L.], v. 16, n. 1, p. 2-12, 23 mar. 2021. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01781-w. Acesso 31mai.2023.

DIAMOND, M *et al.* A subpopulation of Mac-1 (CD11b/CD18) molecules mediates neutrophil adhesion to ICAM-1 and fibrinogen. **Journal of Cell Biology,** [S.L.], v. 120, n. 2, p. 545-556, 15 jan. 1993. Disponível em : http://dx.doi.org/10.1083/jcb.120.2.545. Acesso em: 09 abr.2023.

GAMBERO, S *et al.* Therapy with hydroxyurea is associated with reduced adhesion molecule gene and protein expression in sickle red cells with a concomitant reduction in adhesive properties. **European Journal of Hematology**, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 51-144, 5 dez. 2006. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00788.x. Acesso em 09 abr.2023.

GLADWIN, M. T. *et al.* **Divergent nitric oxide bioavailability in men and women with sickle cell disease.** Circulation, [S. l.], v. 107, n. 2, p. 271–278, 2003. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000044943.12533.A8. Acesso em 19 abr.2023.

IDRIS, Ibrahim M. *et al.* Men with sickle cell disease experience greater sexual dysfunction when compared with men without sickle cell disease. Blood Advances, [S.L.], v. 4, n. 14, p. 3277-3283, 23 jul. 2020. **American Society of Hematology.** http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002062. Acesso 19 dez.2023.

KANY, S.; VOLLRATH, J. T.; RELJA, B. Cytokines in inflammatory disease. **International Journal of Molecular Sciences,** [S. l.], v. 20, n. 23, p. 1–31, 2019.

KATO, G. J. *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 4, p. 1–22, 2018. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.10. Acesso em: 10 abr.2023.

KAUL, D. K.; *et al.* **Monoclonal antibodies to αVβ3 (7E3 and LM609) inhibit sickle red blood cell-endothelium interactions induced by platelet-activating factor**. Blood, [S. l.], v. 95, n. 2, p. 368–374, 2000.DOI: 10.1182/blood. v95.2.368. Acesso em 10 abr.2023.

KOEHL, B.; *et al.* **The endothelin B receptor plays a crucial role in the adhesion of neutrophils to the endothelium in sickle cell disease**. Haematologica, [S.L.], v. 102, n. 7, p. 1161-1172, 6 abr. 2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.156869. Acesso em: 10 abr.2023.

KUCUKAL, E *et al.* **Red blood cell adhesion to ICAM-1 is mediated by fibrinogen and is associated with right-to-left shunts in sickle cell disease.** Blood Advances, [S.L.], v. 4, n. 15, p. 3688-3698, 10 ago. 2020. American Society of Hematology. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001656. Acesso em: 10 abr.2023.

LAMARRE, Y *et al.* **Male gender, increased blood viscosity, body mass index and triglyceride levels are independently associated with systemic relative hypertension in sickle cell anemia**. PLoS ONE, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 4–9, 2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066004. Acesso em: 10 abr.2023.

LARD, L. R. *et al.* **Elevated CXCL10 and interleukin 8 in children with sickle cell disease and acute vaso-occlusive leg ulcers**. Cytokine, v. 36, n. 5-6, p. 239-245, 2006.

MARTENS, C. L. *et al.* Peptides Which Bind to E-selectin and Block Neutrophil Adhesion. **Journal of Biological Chemistry,** [S.L.], v. 270, n. 36, p. 21129-21136, set. 1995. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.36.21129. Acesso em: 10 abr.2023.

MASESE, R. V. *et al.* **Sex-based differences in the manifestations and complications of sickle cell disease: report from the sickle cell disease implementation consortium**. PLOS ONE, [S.L.], v. 16, n. 10, p. 1-16, 29 out. 2021. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0258638. Acesso em 18 dez. 2023.

MEDZHITOV, R. **Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame.** Cell, [S. l.], v. 140, n. 6, p. 771–776, 2010. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006. Acesso em: 10 abr.2023.

MURPHY, M. M.; *et al.* **Role of Rap1 in promoting sickle red blood cell adhesion to laminin via BCAM/LU**. Blood, [S. l.], v. 105, n. 8, p. 3322– 3329, 2005. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-07-2881. Acesso em: 10 abr.2023.

OJODU; M. M. *et al.* Incidence of sickle cell trait in the United States, 2010. MMWR. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [S. l.], v. 63, n. 49, p. 1172–4, 2014. Acesso em 11 abr.2023.

OLIVEIRA, C. M. B.; *et al.* Cytokines and pain. **Brazilian Journal of Anesthesiology,** [S. l.], v. 61, n. 2, p. 255–265, 2011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/s0034-7094(11)70029-0. Acesso em 11 abr.2023.

PLATT, O. S. *et al.* Mortality in sickle cell disease - life expectancy and risk factors for early death. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 330, n. 23, p. 1639, 1994. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993409. Acesso em: 11 abr.2023.

REES, D. C.; WILLIAMS, Thomas N.; GLADWIN, M. T. **Sickle-cell disease**. The Lancet, [S.L.], v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, dez. 2010. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61029-x. Acesso em 18 dez. 2023.

RODRIGUES, D. O. W.; *et al.* Diagnóstico Histórico da triagem neonatal para doença falciforme. **Revista de APS,** [S. l.], v. 13, n. 1, p. 34–45, 2010.

SANTOS, H. P.; DOMINGOS, C. B.; C, S. M. D. Twenty years of neonatal screening for sickle cell disease in Brazil: the challenges of a continental country with high genetic heterogeneity. **Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening**, [S. l.], v. 9, 2021. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/2326-4594-jiems- 2021- 0002. Acesso em 11 abr.2023.

SHEN, H.; KREISEL, D.; GOLDSTEIN, D. R. Processes of Sterile Inflammation. **The Journal of Immunology,** [S. l.], v. 191, n. 6, p. 2857–2863, 2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1301539. Acesso em: 11 abr.2023.

SILVA, A. M. F. *et al.* Agents for inhibiting the adhesion of red blood cells to the endothelium in people with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.L.], p. 1161-1172, 3 out. 2016. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011820.pub2. Acesso 17 dez.2023.

STEINBERG, M. H. **Pathophysiology of sickle cell disease**. Bailliere's Clinical Haematology, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 163–184, 1998. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3536(98)80074-7. Acesso em 11 abr.2023.

STUART, M. J.; NAGEL, R. L. **Sickle-cell disease**.The Lancet, [S.L.], v. 364, n. 9442, p. 1343-1360, out. 2004. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17192-4. Acesso em 09 abr. 2023.

SULTANA, C.; *et al.* **Interaction of sickle erythrocytes with endothelial cells in the presence of endothelial cell conditioned medium induces oxidant stress leading to transendothelial migration of monocytes**. Blood, [S. l.], v. 92, n. 10, p. 3924–3935, 1998. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1182/blood.v92.10.3924. Acesso em 09 abr. 2023.

TERZI, Y. K. *et al.* Effect of Hereditary Hemochromatosis Gene H63D and C282Y Mutations on Iron Overload in Sickle Cell Disease Patients. **Turkish Journal of Hematology**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 320-325, 1 dez. 2016. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4274/tjh.2015.0254. Acesso em: 25 abr.2023.

THOMSON, A. M. *et al.* **Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021**. The Lancet Haematology, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 585-599, ago. 2023. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00118-7. Acesso 17 dez.2023.

TORRES, L. S.; *et al.* **Inflammation in sickle cell disease: Differential and down- expressed plasma levels of annexin A1 protein**. PLoS ONE, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 1– 14, 2016. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165833. Acesso em: 11 abr.2023.

UDEZUE, E.; GIRSHAB, A. M. **Differences between males and females in adult sickle cell pain crisis in eastern Saudi Arabia**. Annals of Saudi Medicine, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 179–182, 2004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5144/0256-4947.2004.179. Acesso em: 11 abr.2023.

VEKILOV, P. G. Sickle-cell hemoglobin polymerization: Is it the primary pathogenic event of sickle-cell anemia? **British Journal of Haematology,** [S. l.], v. 139, n. 2, p. 173– 184, 2007. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06794.x. Acesso em 11 abr.2023.

WAGNER, M. C.; ECKMAN, J. R.; WICK, T.M. Sickle cell adhesion depends on hemodynamics and endothelial activation. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, [S. l.], v. 144, n. 5, p. 260–267, 2004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.lab.2004.08.004. Acesso em: 11 abr.2023.

WANG, Y; *et al.* Newborn screening for sickle cell disease: Necessary but not sufficient. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 91, n. 3, p. 210–212, 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.01.002. Acesso em: 19 abr.2023.

YASARA, N. *et al.* A comprehensive review of hydroxyurea for β-haemoglobinopathies: the role revisited during COVID-19 pandemic. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-19, 1 Mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01757-w. Acesso 17 dez.2023.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: Da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 207–214, 2007. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842007000300003. Acesso em 11 abr.2023.

ZAPPONI, K. C. S. *et al.* **Adhesive Properties of Neutrophils as a Possible Biomarker of Vascular Disease**. Biomarkers in Cardiovascular Disease, [S.L.], p. 1-19, 2015. Springer Netherlands. http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-7741-5_24-1. Acesso 17 dez.2023.