



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE BIOCIÊNCIAS

LAÍS MACÊDO MACIEL

**O PAPEL DAS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA MODULAÇÃO CLÍNICA DA
ANEMIA FALCIFORME: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Recife
2026

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE BIOCIÊNCIAS

BIOMEDICINA

LAÍS MACÊDO MACIEL

**O PAPEL DAS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA MODULAÇÃO CLÍNICA DA
ANEMIA FALCIFORME: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador(a): Dra. Gabriela da Silva
Arcanjo

Coorientador(a): Dr. Marcos André
Cavalcanti Bezerra

Recife
2026

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Macêdo Maciel, Laís.

O papel das citocinas inflamatórias na modulação clínica da anemia falciforme: revisão sistemática e metanálise / Laís Macêdo Maciel. - Recife, 2026.
61p. : il., tab.

Orientador(a): Gabriela da Silva Arcanjo

Coorientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2026.

Inclui referências.

1. crise vaso-oclusiva. 2. biomarcadores imunológicos. 3. interleucinas. 4. hemólise. 5. inflamação estéril. I. Arcanjo, Gabriela da Silva . (Orientação). II. Cavalcanti Bezerra, Marcos André. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

LAÍS MACÊDO MACIEL

**O PAPEL DAS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA MODULAÇÃO CLÍNICA DA
ANEMIA FALCIFORME: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 28/04/2026

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Dra. Gabriela da Silva Arcanjo
UFPE/ Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial - Labcen UFPE

Msc. Madi Veiga Diniz
UFPE/ Hospital das Clínicas - UFPE

Dra. Camila Albertina Dantas de Lima
Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami - UFPE

Dedico este trabalho a Deus,
“Portanto, quer comais quer bebais, ou
fazeis outra qualquer coisa, fazei tudo
para glória de Deus.” 1Co 10:31

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Gabriela Arcanjo, que me guiou durante este trabalho, me auxiliou na reta final da graduação. Obrigada pelo seu comprometimento e atenção desde o início deste trabalho e pelos ensinamentos. Sua paciência e expertise foram fundamentais. Agradeço por estar sempre disposta a me ajudar e me guiar com tanto carinho. Sem você esse trabalho não teria sido possível.

Ao meu professor e co-orientador Dr. Marcos André Bezerra, sou imensamente grata por me acolher em seu laboratório, por sua disposição em me auxiliar e por me apresentar à hematologia, área que me conquistou. Seu apoio técnico e intelectual foi indispensável para o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pela confiança, pelos ensinamentos e pela generosidade em compartilhar seu conhecimento.

Agradeço principalmente à minha família por todo o suporte. Ao meu esposo, Anderson Daniel do Nascimento, que trabalhou e cuidou de mim e do nosso lar com amor, dedicação e zelo, e por ser meu maior companheiro nesta jornada. E ainda, a nossa querida filha Anna Maciel do Nascimento, sua chegada foi uma fonte de amor, motivação e alegria. Ao meu pai, Jairo Maciel, a minha mãe M.^a Risonete Maciel e minha irmã Larissa Maciel, sou profundamente grata por tudo o que fizeram e continuam fazendo por mim. Pelo amor incondicional, pelo incentivo constante e pelo esforço e sacrifício incansável para me proporcionar sempre o melhor. Minha família, vocês estiveram ao meu lado nos momentos mais desafiadores e nas maiores alegrias, e sou eternamente grata pela vida de vocês. Minhas tias, Jedida Maciel, Sara Maciel e minha sogra Kátia do Nascimento por seu infinito amor, apoio e cuidado comigo. Obrigada por nunca desistirem de mim, consegui finalizar minha graduação e isso se deve ao amor de todos vocês.

As minhas amigas Aline Karoline Campelo, Alice Souza, Ana Luiza Ferreira, Julia Gabriela Cunha, Mayza Gomes, Mayara Paula Lacerda, Mariane Derzi, Thamires Felix e Vivian Kelen Almeida, meu grupinho que me apoiou durante toda a graduação, obrigada por tornarem tudo mais leve, pelas gargalhadas e os almoços.

Aos meus amigos, Gabriel Lúcio e Ednayran Galdino do Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial do LabCen, que estiveram ao meu lado.

Agradeço a Igreja Presbiteriana de Tejiptó que orou por mim incansavelmente, meus irmãos em Cristo estavam sempre sendo uma fonte de apoio espiritual e emocional, fizeram de Recife um lar para mim, se tornou minha casa. Aos meus irmãos dos intervalos bíblicos (Núcleo Bíblico Universitário e Céu na terra) vocês refletiam a Cristo e sou grata pelas reflexões, orações e comunhão. Esses momentos de conexão com Deus que partilhamos juntos na universidade me ajudaram a manter o foco, a paz e a confiança de que tudo aconteceria no tempo certo.

Aos meus amigos do Laboratório de UltraEstrutura Christina Peixoto, Igor Paiva, Ingrid Prata, Rodrigo Soares e João Gabriel Moraes, sou grata pelas trocas enriquecedoras e pelo aprendizado que vivenciei ao lado de vocês. Embora nossos caminhos acadêmicos tenham seguido direções diferentes, cada conversa e cada momento compartilhado me ajudaram a amadurecer e a me desenvolver como profissional e pessoa. Sou grata por todo o apoio e pelas experiências que me proporcionaram, que certamente foram fundamentais para o meu crescimento.

Acima de tudo, agradeço a Deus, minha fonte de força, sabedoria e paz. Sou grata pela sua bondade, graça e misericórdia em minha vida. Que tudo quanto eu fizer que seja sempre para Sua honra e glória, que Ele cresça e eu diminua. Soli Deo Gloria.

“Não há uma condição mais elevada do que se
levantar de seus joelhos sabendo que Deus
perdoou todos os pecados que você já
cometeu.” R.C. Sproul.

RESUMO

Anemia Falciforme (AF) é uma doença genética com ampla variação fenotípica, causada por uma mutação no gene da globina beta, resultando na formação da Hemoglobina S (HbS). A polimerização da HbS em baixas concentrações de oxigênio leva à falcização dos glóbulos vermelhos, desencadeando sintomas como crises vaso-oclusivas, dor, infarto pulmonar e maior suscetibilidade a infecções. A inflamação desempenha um papel crucial na fisiopatologia da AF, com citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e as interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-18 elevadas em pacientes falciformes, contribuindo para o estado inflamatório crônico e complicando a doença. O presente documento caracteriza-se como uma revisão sistemática e metanálise que objetiva investigar o papel dessas citocinas na fisiopatologia e no desenvolvimento das manifestações clínicas da AF. O método segue as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA), abrangendo buscas na base de dados PubMed por estudos clínicos e observacionais publicados entre 1990 e 2024 em língua inglesa, referentes a pacientes com o genótipo SS. A pesquisa utiliza o programa Review Manager (versão 5.4.1) para a síntese quantitativa por meio do modelo de efeitos aleatórios e avalia a qualidade das evidências pela escala de Newcastle-Ottawa. A análise qualitativa de quatorze artigos revela que a elevação de citocinas associa-se a fenótipos severos, como úlceras de perna e acidente vascular cerebral. Embora a metanálise de três estudos direcionados às crises vaso-oclusivas demonstre a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os níveis inflamatórios de pacientes sintomáticos e assintomáticos, reflete a elevada variabilidade metodológica na literatura atual. O trabalho conclui que as citocinas inflamatórias modulam o agravamento da doença e que a sua quantificação detém um vasto potencial preditivo para a prática clínica e estratificação de risco.

Palavras-chave: crise vaso-oclusiva; biomarcadores imunológicos; interleucinas; hemólise; inflamação estéril.

ABSTRACT

Sickle Cell Anemia (SCA) is a genetic disorder characterized by wide phenotypic variation, caused by a mutation in the beta-globin gene that results in the formation of Hemoglobin S (HbS). The polymerization of HbS under low oxygen concentrations leads to the sickling of red blood cells, triggering symptoms such as vaso-occlusive crises (VOCs), pain, pulmonary infarction, and increased susceptibility to infections. Inflammation plays a crucial role in the pathophysiology of SCA; pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukins IL-1 β , IL-6, and IL-18 are elevated in these patients, contributing to a chronic inflammatory state and disease complications. This study is a systematic review and meta-analysis aimed at investigating the role of these cytokines in the pathophysiology and clinical manifestations of SCA. The methodology follows the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) guidelines, encompassing searches in the PubMed database for clinical and observational studies published in English between 1990 and 2024, focusing on patients with the SS genotype. Quantitative synthesis was performed using Review Manager software (version 5.4.1) via a random-effects model, and the quality of evidence was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. Qualitative analysis of fourteen articles reveals that elevated cytokine levels are associated with severe phenotypes, such as leg ulcers and stroke. Although the meta-analysis of three studies focused on vaso-occlusive crises showed no statistically significant differences in inflammatory levels between symptomatic and asymptomatic patients, this finding reflects the high methodological variability in current literature. The study concludes that inflammatory cytokines modulate disease severity and that their quantification holds significant predictive potential for clinical practice and risk stratification.

Keywords: Vaso-Occlusive Crisis; Immunologic Biomarkers; Interleukins; Hemolysis; Sterile Inflammation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura e genes da hemoglobina	19
Figura 2 – Distribuição global da prevalência de doenças falciformes e do traço falciforme (2021)	21
Figura 3 – Distribuição espacial da incidência de óbitos por 100 mil habitantes a cada cinco anos, distribuídos por região no Brasil, causada por anemia falciforme com e sem crise	22
Figura 4 – Fisiopatologia inflamatória da Anemia Falciforme	24
Figura 5 – Fluxograma da pesquisa representando a seleção e inclusão dos estudos	36
Figura 6 – Forest plots das metanálises dos níveis de citocinas pró-inflamatórias na crise vaso-oclusiva	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil de hemoglobina normal em adultos	19
Tabela 2 – Características dos estudos incluídos na metanálise que realizaram associação de citocinas com manifestações clínicas em pacientes com AF.	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
AF-NS	Anemia Falciforme sem sintoma (Non-Symptomatic)
AF-SM:	Anemia Falciforme sintomática
ATP	Trifosfato de Adenosina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CD40L	Ligante da molécula CD40
CRISPR/Cas9	Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).
CVO	Crises Vaso-Oclusivas
DAMPs	Padrões Moleculares Associados ao Dano
DOI	Identificador de Objeto Digital
DP	Desvio Padrão
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
Fe ⁺⁺	Ferro ferroso
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos (Fibroblast Growth Factor).
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos.
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina Adulta (ou Hemoglobina A)
HbAS	Traço Falciforme (condição de heterozigose para a mutação β S)
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HGF	Fator de Crescimento de Hepatócitos (Hepatocyte Growth Factor).
HMGB1	Proteína de grupo de alta mobilidade 1
hs-CRP	Proteína C-reativa ultrassensível
HSP	Proteínas de Choque Térmico (Heat Shock Proteins)
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1 (o "s" indica a forma solúvel)
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
IIQ	Intervalo Interquartil

IL	Interleucina (Exemplos citados no texto: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-17A, IL-18, IL-33)
LDH	Lactato Desidrogenase
LTB4	Leucotrieno B4
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos 1.
MD	Diferença Média (Mean Difference)
MMP-9	Metaloproteinase da Matriz 9.
MO	Medula Óssea
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa B
NLRP3	Proteína 3 contendo o domínio de pirina da família NLR (Inflamassoma).
NO	Óxido Nítrico (Nitric Oxide)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
O2	Oxigênio
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PBMCs	Células mononucleares do sangue periférico
PDB	Protein Data Bank
PGE2	Prostaglandina E2
RANTES	Fator Quimiotático Expresso e Secretado por Células T Normais Reguladas (também conhecido como CCL5)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
siRNA	RNA de interferência curto (Small Interfering RNA)
SMD	Diferença Média Padronizada (Standardized Mean Difference)
STA	Síndrome Torácica Aguda
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TCD	Ultrassonografia com Doppler Transcraniano
TCTH	Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador beta
TIMP-1	Inibidor Tecidual de Metaloproteinases 1.

TLR4	Receptor tipo Toll 4
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
Tregs	Células T reguladoras
UP	Úlcera de Perna
VCAM-1	Molécula de adesão vascular celular 1 (o "s" indica a forma solúvel)
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1 Estrutura e síntese da hemoglobina.....	18
2.2 Anemia Falciforme.....	20
2.2.1 Fisiopatologia.....	22
2.2.2 Inflamação.....	25
2.2.3 Citocinas.....	26
2.2.4 Manifestações Clínicas.....	27
2.2.5 Tratamento.....	29
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo Geral.....	31
3.2 Objetivos Específicos.....	31
4 METODOLOGIA.....	32
4.1 Delineamento da pesquisa.....	32
4.2 Triagem de dados.....	33
4.3 Extração dos dados.....	33
4.4 Análise estatística.....	34
5 RESULTADOS.....	35
5.1 Resultado da busca.....	35
5.2 Associação de IL-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β com crise vaso-oclusiva.....	38
5.3 Viés de publicações.....	39
5.4 Qualidade do estudo e avaliação do risco de viés.....	40
6 DISCUSSÃO.....	42
6.1 Principais achados da revisão sistemática e metanálise.....	42
6.2 Perfil inflamatório na anemia falciforme.....	43
6.3 Análise das citocinas na crise vaso-oclusiva.....	44
6.4 Síntese narrativa das citocinas em outras complicações clínicas.....	46
6.5 Heterogeneidade metodológica e variabilidade dos achados.....	48
6.6 Implicações clínicas e perspectivas futura.....	50
6.7 Limitações do estudo.....	51
7 CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é uma condição que possui uma considerável variabilidade clínica. É a doença monogênica mais comum no mundo. Estima-se que a AF afete aproximadamente 300.000 a 400.000 bebês a cada ano em todo o mundo, com a maioria dos casos ocorrendo em regiões onde a malária é endêmica, como a África subsaariana, América Latina e partes do Oriente Médio e do sul da Ásia. É caracterizada pela mutação no códon 6 do gene da globina beta. Sendo assim, ocorre a troca do ácido glutâmico por valina, que origina a cadeia variante βS . A presença da Hemoglobina S (HbS), origina um tetrâmero, que em baixas concentrações de oxigênio sofre polimerização, ocasionando uma falcização das hemácias, gerando destruição prematura. Devido à presença de hemácias falcizadas, as principais manifestações clínicas são: crises vaso-oclusivas (CVO), dor, infarto pulmonar, priapismo, maior suscetibilidade à infecção e acidente vascular cerebral (AVC) (Kato et al., 2018; Piel; Steinberg; Rees, 2017). Alguns pacientes apresentam a maioria dos sub-fenótipos clínicos e laboratoriais, aumentando a necessidade de hospitalização, outros apresentam poucos sintomas e necessitam raramente de intervenção clínica (Habara; Steinberg, 2016). Logo, estudos buscam responder por meio de polimorfismos genéticos, o que pode levar a essa variabilidade fenotípica (Kato; Gladwin; Steinberg, 2007; Lettre et al., 2008).

Atualmente, a fisiopatologia da AF tem sido diretamente associada à expressão de diversas moléculas inflamatórias (Zhang et al., 2016; Pathare et al., 2004; Bandeira et al., 2014; Alagbe et al., 2018; Domingos et al., 2020). A falcização repetida dos eritrócitos, a adesão celular e a produção de citocinas perpetuam o estado inflamatório crônico que tem um papel fundamental. Elas contribuem para os fenômenos vaso-oclusivos, ativação endotelial, ativação plaquetária, produção de endotelina e regulação da apoptose. Além disso, as citocinas estão relacionadas à regulação da hematopoiese, inibição das funções imunes e déficits de crescimento em pacientes com Doença Falciforme (Conran; Franco-Penteado; Costa, 2009; Platt; Rosenstock; Espeland, 1984; Kuvibidila et al., 1997). As citocinas, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e as interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-18), estão elevadas nos soros de pacientes falciformes (Cavalcante et al., 2016; Pathare et al., 2004; Vicari

et al., 2015; Domingos et al., 2020; Cerqueira et al., 2011). Ademais, o aumento dos níveis de citocinas durante a inflamação na AF frequentemente precede ou está associada às crises de dor. A liberação de citocinas devido à hemólise ou em resposta a infecções, ativação de células endoteliais e outros agentes prejudiciais desempenham um papel vital na fisiopatologia da oclusão microvascular na AF (Silva-Junior et al., 2021; Lipowsky; Chien, 1989). A hemólise, sendo característica da AF é responsável por causar a inflamação estéril (processo inflamatório que ocorre na ausência de infecção por patógenos). Esse tipo de inflamação é desencadeada por meio dos metabólitos liberados durante a hemólise, como a liberação de hemoglobina e outros componentes celulares no plasma. Esses produtos de degradação, como a hemoglobina livre e o ferro, atuam como padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) que ativam o sistema imunológico inato, resultando em uma resposta inflamatória. A inflamação estéril decorrente da hemólise é um dos principais contribuintes para as complicações vasculares e a dor crônica características, exacerbando o quadro clínico dos pacientes (Sundd; Gladwin; Novelli, 2019; Rarick et al., 2024).

Estudos sobre os níveis de citocinas em pacientes com Anemia Falciforme durante o estado estável têm fornecido informações variadas, mas a investigação contínua dessas moléculas pode ajudar a elucidar a fisiopatologia da doença e suas complicações, bem como auxiliar na avaliação da gravidade da doença e no prognóstico (Carvalho et al., 2017). Além disso, estudos sobre polimorfismos que modulam a expressão dessas citocinas têm mostrado grande impacto nos sintomas agudos da AF (Hoppe et al., 2007; Gilli et al., 2016; Pierrot-Gallo et al., 2015).

Assim, é plausível que variações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias atuem como marcadores do curso clínico diferencial da AF. Sendo assim, torna-se importante a investigação desses mecanismos em pacientes com AF, afim de aprofundar a compreensão das apresentações clínicas da doença, visando uma melhor qualidade de vida dos indivíduos afetados. Logo, faz necessário reunir e sintetizar os principais achados da literatura para elucidar a relevância de cada uma dessas citocinas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Estrutura e síntese da hemoglobina

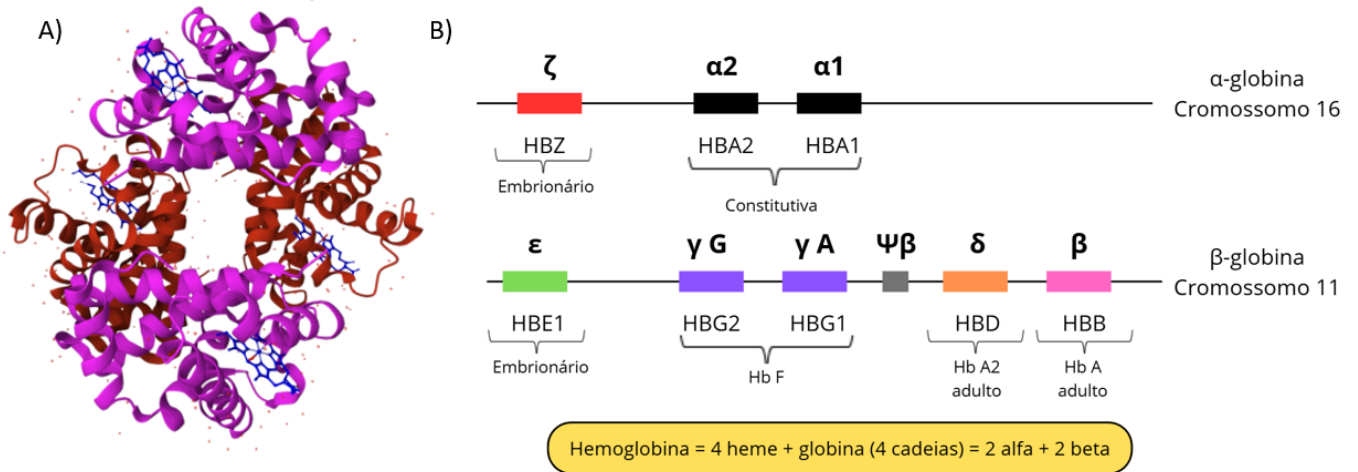
As hemoglobinas (Hb) são as proteínas mais abundantes nos eritrócitos, essas hemoproteínas transportam oxigênio (O_2) e parecem estar presentes em todos os seres vivos. Apesar dessa diversidade, a estrutura das Hbs é muito semelhante. A Hb é uma molécula globular e tetramérica composta por quatro cadeias, duas cadeias α -símiles (α ou ζ) e duas cadeias não α (β , γ , δ ou ϵ). Cada cadeia está associada a um grupo prostético *heme*, formado pela condensação de quatro núcleos pirrólicos (protoporfirina IX), contendo no seu centro um átomo de ferro ferroso (Fe^{++}) que pode se ligar ao O_2 (reversível) e transportar O_2 dos pulmões para os tecidos (Figura 1A) (Jorge et al., 2016; Zago et al., 2013).

As cadeias α são formadas por uma sequência de 141 aminoácidos e as cadeias β , γ , δ por uma sequência de 146. As diferentes combinações dessas cadeias de globina resultam em diferentes tipos de Hb, sendo adaptadas a períodos distintos do desenvolvimento humano. Os genes que controlam a síntese da Hb estão localizados no braço curto do cromossomo 16 (α -símiles) e no braço curto do cromossomo 11 (β -símiles). Sendo dois *loci* para a globina alfa em cada cópia do cromossomo 16, totalizando quatro genes α (dois herdados de cada progenitor) e a globina β é codificada por um único *locus* em cada cópia do cromossomo 11, resultando em dois genes beta (um herdado de cada progenitor) (Patrinos; Antonarakis, 2010; Hardison, 2012).

Esses genes, por sua vez, são ativados e silenciados de forma sequencial ao longo do desenvolvimento. Durante o período embrionário, a síntese de Hb inicia no final da terceira semana do desenvolvimento em eritroblastos primitivos derivados de células-tronco hematopoiéticas do saco vitelino, produzindo as três Hb embrionárias (Gower-1, Gower-2 e Portland) por um curto período. Na décima semana do desenvolvimento ocorre a primeira transição de hemoglobina no fígado e baço (fase visceral), substituindo a Hb embrionária pela Hb Fetal ou HbF ($\alpha_2\gamma_2$). O perfil de Hb do adulto é comumente estabelecido após o sexto mês de vida, onde o principal local de eritropoiese é a medula óssea (MO) e a HbF é substituída pela hemoglobina

A ($\alpha_2\beta_2$) e A₂ ($\alpha_2\delta_2$) (Figura 1B) (Ahmed; Ghatge; Safo, 2020; Hariharan; Nadkarni, 2021).

Figura 1 – Estrutura e genes da hemoglobina



Legenda: (A) Estrutura tridimensional da hemoglobina humana, representada por duas cadeias α (em vermelho), duas cadeias β (em rosa) e quatro grupos heme (em azul). Obtida a partir das coordenadas do modelo 1GZX no Protein Data Bank (PDB). (B) Representação esquemática dos loci da globina humana. São mostrados o locus da α -globina no cromossomo 16 e o locus da β -globina no cromossomo 11. Um pseudogene ($\Psi\beta$) está localizado entre os genes da globina fetal e adulta no locus da β -globina.

Fonte: A autora, (2026).

Nota: α : alfa; β : beta; δ : delta; $\Psi\beta$: pseudogene; γ : gama; ϵ : épsilon; ζ : zeta

Na vida adulta, a forma mais abundante é a Hb A, correspondendo a 95% da hemoglobina total, Hb A₂ corresponde a 2-3% e a HbF a um máximo de 2% (Tabela 1). No entanto, há algumas situações onde a HbF é ligeiramente aumentada, como na anemia aplástica, leucemias agudas, síndromes mielodisplásicas e AF, que faz parte de uma classe de doenças chamada de hemoglobinopatias, caracterizada por mutação nos genes das cadeias globínicas (Ferrone; Rotter, 2004; Hoffbrand; Moss, 2018).

Tabela 1 – Perfil de hemoglobina normal em adultos

	Hb A	Hb F	Hb A ₂
Cadeias de globina	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2\delta_2$
Valor normal (%)	95%–98%	até 2,0%	2,0%–3,0%

Fonte: Adaptado de Jorge et al., (2016).

2.2 Anemia Falciforme

A Doença Falciforme é um grupo de doenças hereditárias autossômicas recessivas, sendo a Anemia Falciforme (AF) a forma mais grave. Ela resulta de uma mutação pontual, com a substituição de adenina por timina no 17º nucleotídeo do gene da cadeia β -globina, ocorrendo em indivíduos homozigotos para o gene da hemoglobina S (HbS / $\alpha_2\beta^S_2$) (Steinberg; Rodgers, 2001).

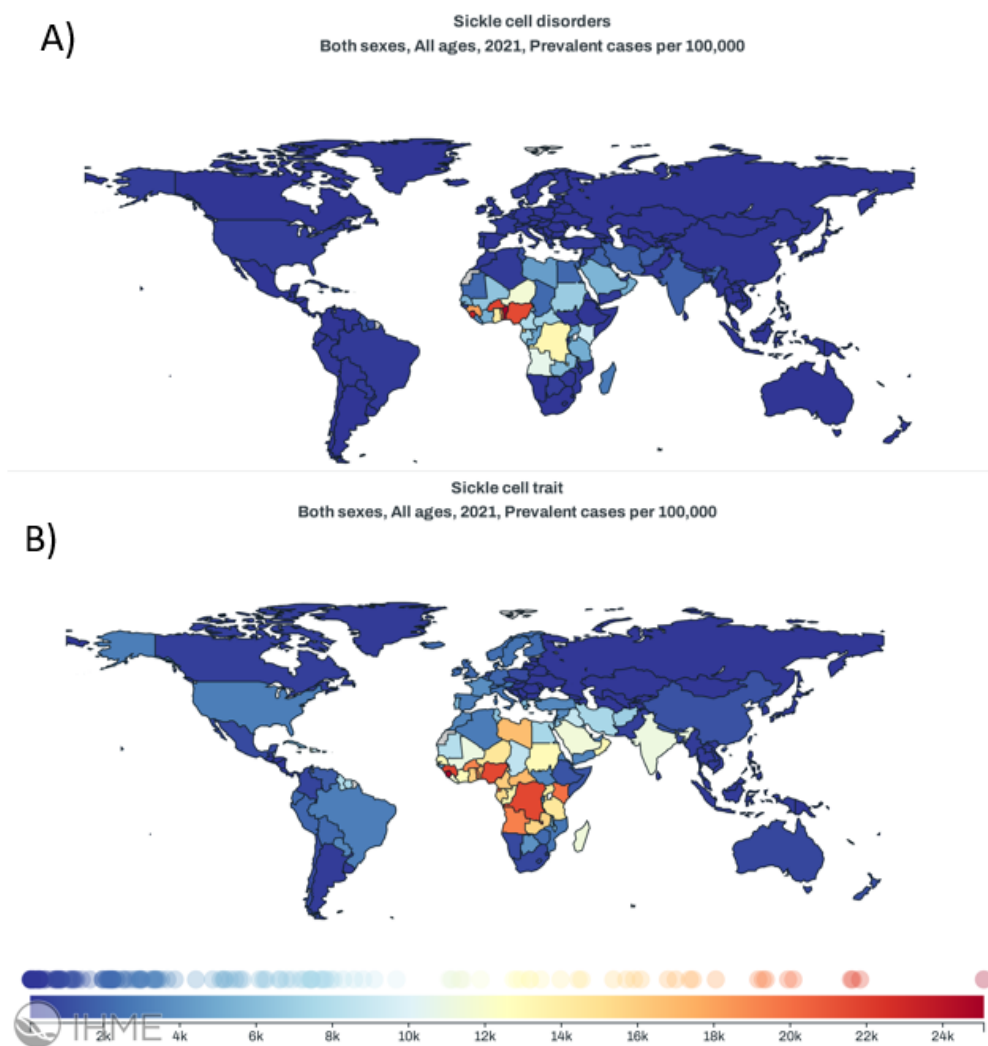
Estima-se que aproximadamente 300.000 crianças nasçam anualmente com AF, sendo a maior incidência observada na África Subsaariana, onde a prevalência de portadores do gene da hemoglobina S (HbS) pode ultrapassar 25% da população em algumas regiões (Piel et al., 2013) (Figura 2). No Brasil, os dados do Ministério da Saúde indicam que, entre 2014 e 2020, a média anual de novos casos diagnosticados de doença falciforme foi de 1.087, com uma incidência de 3,78 a cada 10 mil nascidos vivos. Estima-se que atualmente haja entre 60 mil e 100 mil pacientes com doença falciforme no país. A distribuição é heterogênea, com maior incidência na Bahia, Distrito Federal e Piauí (Ministério Da Saúde, 2022).

Além disso, estudos indicam que a prevalência do traço falciforme, condição de heterozigose para a mutação β^S (HbAS), é maior nas regiões Norte e Nordeste, variando entre 6% e 10%, enquanto nas regiões Sul e Sudeste essa taxa é de 2% a 3% (Soares et al., 2017). A mortalidade por AF tem mostrado tendência crescente ao longo dos anos. Entre 1997 e 2017, foram registrados 6.813 óbitos no Brasil. A maior incidência de mortes ocorreu na faixa etária de 25 a 34 anos, com destaque para a região Centro-Oeste, que apresentou uma taxa de mortalidade de 0,25 por 100 mil habitantes. A análise temporal revela um aumento progressivo dos óbitos no país entre 1997 e 2015 ($R^2 = 0,98$) (Mota et al., 2022) (Figura 3). Nascimento e colaboradores (2022) observaram um aumento na mortalidade em crianças e adolescentes com AF, no período de 2000 a 2019, foram registrados 2.422 óbitos em menores de 20 anos no Brasil. A maior concentração ocorreu na região Nordeste (40,46%), seguida do Sudeste (39,02%), Centro-Oeste (9,58%), Norte (7,84%) e Sul (3,10%). A taxa média padronizada de mortalidade foi de 0,20 por 100 mil pessoas-ano, com tendência de aumento no período analisado.

A relevância do estudo da AF reside no impacto socioeconômico associado às

complicações clínicas recorrentes e uma elevada mortalidade em áreas com restrito acesso a cuidados especializados, à redução da expectativa de vida e à necessidade de políticas de saúde específicas para tratamento e acompanhamento dos pacientes (CDC, 2024).

Figura 2 – Distribuição global da prevalência de doenças falciformes e do traço falciforme (2021)

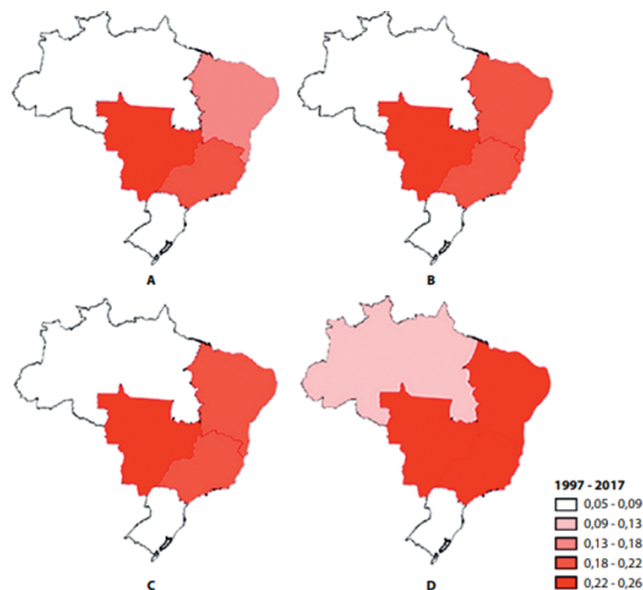


Legenda: (A) Distribuição da prevalência de doenças falciformes (Sickle Cell Disorders) por 100.000 habitantes, considerando ambos os sexos e todas as faixas etárias, em 2021. As regiões de maior prevalência concentram-se na África Subsaariana, especialmente na Nigéria, Chade e República Democrática do Congo, seguidas por áreas do Oriente Médio e do sul da Ásia. (B) Distribuição da prevalência do traço falciforme (Sickle Cell Trait) por 100.000 habitantes, no mesmo ano e abrangência populacional. Observa-se uma prevalência significativamente mais alta em comparação com a doença falciforme, com destaque para países da África Central, Ocidental e do Sudeste Asiático, evidenciando o impacto da seleção natural em regiões historicamente endêmicas para a

malária.

Fonte: INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). Sick cell disorders and sickle cell trait: Both sexes, all ages, 2021, prevalent cases per 100,000. Seattle: IHME, 2024.
Disponível em: <https://www.healthdata.org/>. Acesso em: 4 fev. 2025.

Figura 3 – Distribuição espacial da incidência de óbitos por 100 mil habitantes a cada cinco anos, distribuídos por região no Brasil, causada por anemia falciforme com e sem crise



Legenda: A) 1997/1998 a 2002; B) 2003 a 2007; C) 2008 a 2012. D) 2013 a 2017.

Fonte: Adaptado de Mota et al., (2022).

2.2.1 Fisiopatologia

A causa da AF consiste em uma mutação pontual (missense) no gene da β -globina fazendo a transversão de A para T no códon, resultando na substituição do ácido glutâmico por valina na posição $\beta 6$ na região externa da molécula (Glu6Val) (Zago, 2013). Na HbA, o ácido glutâmico na posição 6 da cadeia beta é hidrofílico e carregado negativamente. Sendo assim, ele interage bem com o meio aquoso e ajuda a manter a hemoglobina solúvel. Na HbS, a valina é apolar, hidrofóbica, de carga neutra. Por isso, a HbS é menos eletronegativa em relação à HbA, sendo assim, quando a valina substitui o ácido glutâmico, cria uma região hidrofóbica (ponto de contato adesivo) exposta na superfície da molécula da HbS desoxigenada (Rees; Williams; Gladwin, 2010; Nelson; Cox, 2014).

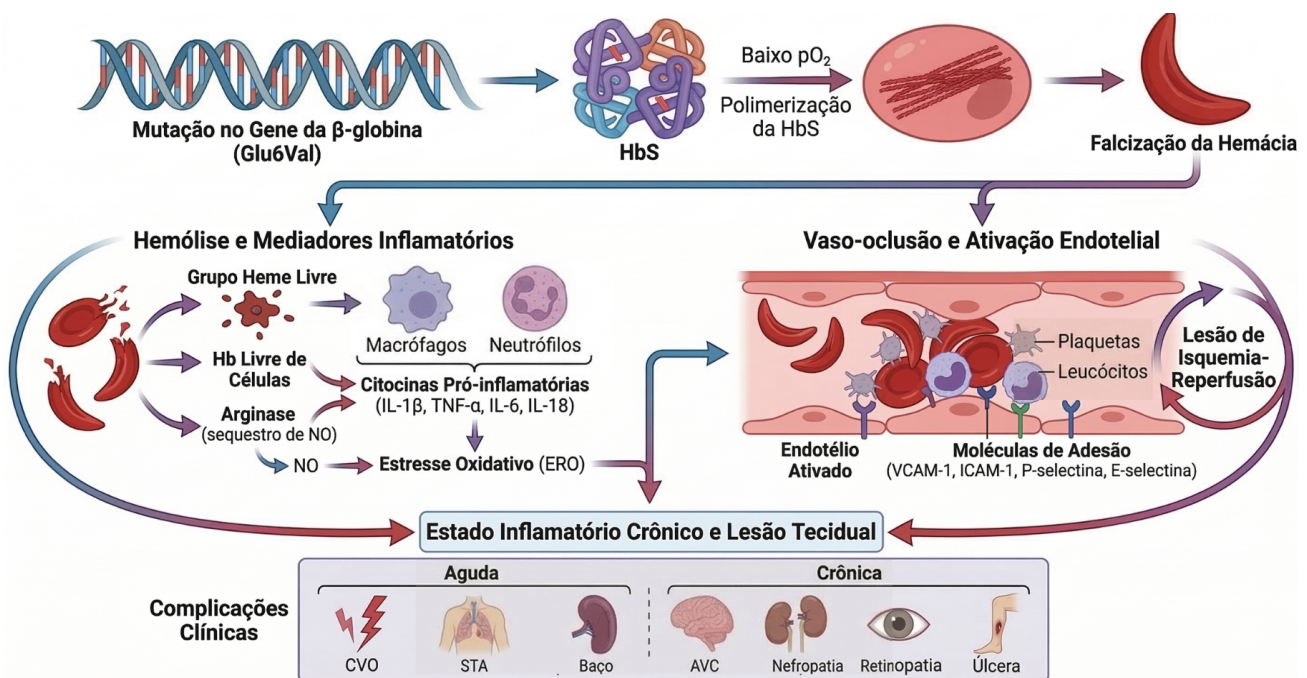
Portanto, em ambientes de baixa oxigenação, essas regiões hidrofóbicas interagem com outras HbS, levando à polimerização da hemoglobina. Essa polimerização forma fibras rígidas dentro das hemácias, que perdem sua forma de disco e adquirem formato de foice (processo de falcização), formando a hemácia falcizada ou drepanocito (poiquilocito característico da AF). As hemácias falcizadas apresentam menor capacidade de deformação e ainda, uma maior expressão de moléculas que facilitam sua adesão ao endotélio, ocasionando no bloqueio de vasos pequenos e episódios de vaso-oclusão (Piel; Steinberg; Rees, 2017). A formação dos polímeros de HbS está fortemente relacionada à sua concentração nas hemácias, sendo essa relação exponencial (potência 34). Em contrapartida, níveis mais elevados de hemoglobina fetal (HbF, composta por duas cadeias alfa e duas cadeias gama – $\alpha_2\gamma_2$) exercem um efeito inibitório sobre esse processo, ao substituir parcialmente a HbS e dificultar sua polimerização. (Sundd; Gladwin; Novelli, 2019).

A repetição dos episódios de polimerização da HbS e a falcização das hemácias, em ambientes com baixa pO_2 , provocam alterações significativas na estrutura e na funcionalidade da membrana celular. Além disso, favorecem a distribuição anormal de cálcio intracelular, contribuindo para a desidratação dos eritrócitos. Como consequência, formam-se hemácias permanentemente falcizadas, com rigidez aumentada e maior capacidade de aderência ao endotélio vascular (Kato et al., 2018).

Devido à elevada rigidez, as hemácias falcizadas apresentam uma vida útil reduzida, com uma sobrevida média de apenas 16 dias — cerca de 104 dias a menos que o normal — contribuindo para hemólise nos indivíduos com AF (Williams; Thein, 2018). A hemólise crônica libera produtos inflamatórios, como a própria hemoglobina, que sequestra o óxido nítrico (NO, do inglês nitric oxide), um composto com propriedades anti-inflamatórias e vasodilatadoras. O grupo heme livre e o ferro, ambos altamente pró-oxidantes e tóxicos, ativam vias inflamatórias. Dessa forma, a hemólise promove inflamação, estresse oxidativo e ativação plaquetária, contribuindo para a vaso-oclusão (Piel; Steinberg; Rees, 2017). O esgotamento de NO contribui para a ativação do endotélio, quando ativado, produz e libera moléculas inflamatórias, como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF), a Proteína Quimiotática de Monócitos-1

(MCP-1), a citocina RANTES e o Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1 (PAI-1), intensificando o ambiente inflamatório crônico na AF. Além disso, o endotélio ativado expressa moléculas de adesão, como Molécula de Adesão Celular Vascular-1 (VCAM-1), a Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1), a E-selectina (endotelial) e a P-selectina (plaquetária), que favorecem a fixação e adesão de hemácias, leucócitos e plaquetas à parede vascular (Conran; Belcher, 2018). Assim, os principais agravantes do quadro clínico não decorrem da anemia em si, mas do estado inflamatório crônico e da elevada capacidade de adesão das hemácias falcizadas ao endotélio, o que contribui para lesões em órgãos e obstruções vasculares, culminando nas chamadas “crises de falcização” (Figura 4) (Kavanagh; Fasipe; Wun, 2022).

Figura 4 – Fisiopatologia inflamatória da Anemia Falciforme



Legenda: a partir da mutação no gene da β -globina (Glu6Val). Sob condições de baixa tensão de oxigênio (hipóxia), a HbS polimeriza, causando a falcização das hemácias. Isso desencadeia duas vias patológicas principais: a hemólise contínua, que libera o grupo heme e hemoglobina, ativando células imunes, gerando citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, esgotamento do óxido nítrico (NO), e a vaso-oclusão, caracterizada pela adesão de hemácias falcizadas, leucócitos e plaquetas ao endotélio ativado. A inter-relação desses eventos e a lesão de isquemia-reperfusão perpetuam um estado inflamatório crônico e dano tecidual, culminando nas manifestações clínicas agudas (como CVO e STA), e crônicas, como AVC, nefropatia, retinopatia e úlcera de perna

Fonte: A autora, (2026).

2.2.2 Inflamação

A inflamação é a resposta dos tecidos vascularizados a infecções ou lesões, visando eliminar a causa da agressão, remover células danificadas e iniciar a reparação tecidual (Abbas; Lichtman; Pillai, 2021). Na AF, essa resposta inflamatória torna-se crônica mesmo na ausência de infecção evidente, mantida por estímulos contínuos. O estado inflamatório crônico observado na AF é resultado de múltiplos mecanismos fisiopatológicos interligados. Diversas fontes contribuem para a ativação contínua do sistema imunológico. Entre os principais desencadeadores desse processo inflamatório, destaca-se a hemólise intravascular com liberação de hemoglobina livre, a ativação do endotélio vascular, a produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias e os episódios recorrentes de isquemia e reperfusão (Quadro 1) (Makis; Hatzimichael; Bourantas, 2000; Conran; Belcher, 2018).

Quadro 1 – Fontes de inflamação na Anemia Falciforme

Fonte	Mecanismos ou Elementos Envolvidos	Consequências Inflamatórias
Alterações na hemácia (RBC)	- Polimerização da HbS - Desidratação celular - Estresse oxidativo e produção de ROS - Perda de deformabilidade e aumento da adesividade - Externalização de fosfatidilserina - Expressão de moléculas de adesão - Produção de micropartículas com Hb, heme e ferro - Aumento do Ca^{2+} intracelular	- Ativação da coagulação (geração de trombina) - Adesão ao endotélio e obstrução microvascular - Formação de agregados heterocelulares - Liberação de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF-α, IL-1β) - Transferência de heme às células endoteliais e lesão vascular
Hemólise e produtos da hemoglobina	- Liberação de hemoglobina livre e heme - Redução de NO - Liberação de DAMPs (ATP, heme, Hb, etc.) - Ativação do receptor TLR4 por heme - Formação de peroxinitrito	- Estresse oxidativo, apoptose e necrose celular - Ativação do inflamassoma e NF-κB - Produção de citocinas e moléculas de adesão - Mobilização de corpos de Weibel-Palade - Vaso-oclusão
Vaso-oclusão e isquemia-reperfusão	- Adesão de hemácias, leucócitos e plaquetas ao endotélio - Formação de microêmbolos neutrófilo-plaquetários - Liberação de mediadores inflamatórios (IL-1β, IL-6, CD40L) - Lesão tecidual por hipóxia e reperfusão - Ativação de células iNKT (linfócito T invariante natural killer)	- Produção de ROS e sobrecarga de cálcio - Liberação de DAMPs (ATP, HMGB1, HSP) - Formação de armadilhas extracelulares neutrofílicas - Ativação de vias inflamatórias e quimiocinas
Infecções	- Maior suscetibilidade por asplenia funcional - Ativação de neutrófilos e liberação de PAMPs	- Ativação da imunidade inata - Agravamento da inflamação
Histamina	- Aumento de histamina plasmática em estado de base e crises - Ativação e degranulação de mastócitos	- Contribuição à dor falcêmica - Amplificação da resposta inflamatória

Fonte: A autora, (2026). Com base em Conran e Belcher (2018).

Nota: Hbs – Hemoglobina S; IL-1 β – interleucina 1 beta; IL-6 – interleucina 6; TNF- α – fator de necrose tumoral alfa; NO – óxido nítrico; NF- κ B – fator de transcrição nuclear kappa B; TLR4 – receptor tipo Toll 4; ROS – espécies reativas de oxigênio; DAMPs – padrões moleculares associados a dano; ATP – trifosfato de adenosina; HMGB1 – proteína de grupo de alta mobilidade 1; HSP – proteínas de choque térmico (heat shock proteins); PAMPs – padrões moleculares associados a

patógenos; Hb – hemoglobina; CD40L – ligante da molécula CD40.

A literatura destaca as citocinas inflamatórias como mediadores-chave no ambiente pró-inflamatório da AF, sendo produzidas por hemácias falcizadas, leucócitos, plaquetas e células endoteliais ativadas, com participação direta na disfunção endotelial e no aumento da adesividade celular (Frenette, 2002; Rother et al., 2005). Citocinas como IL-1 β e TNF- α estão associadas à ativação de monócitos e neutrófilos, promovendo a adesão celular ao endotélio e contribuindo para a obstrução vascular. Essas citocinas são reguladas por vias de sinalização intracelulares como NF- κ B e STAT3, que também estimulam a produção de outras citocinas, como IL-4, IL-6 e IL-8 (Pitanga et al., 2013). Além disso, IL-18 relacionou-se ao aumento do estresse oxidativo e ativação do inflamassoma NLRP3 (proteína 3 contendo o domínio de pirina da família) e vias inflamatórias, como a do TLR4 (receptor tipo Toll 4) (Pathare et al., 2004; Martinon; Prefeito; Tschopp, 2009).

2.2.3 Citocinas

As citocinas constituem os principais mediadores solúveis responsáveis por orquestrar a resposta imune e o estado inflamatório na AF. As citocinas tem sua liberação continuamente estimulada pela hemólise intravascular, pela exposição a DAMPs, como o heme livre, e por episódios recorrentes de isquemia e reperfusão (Makis; Hatzimichael; Bourantas, 2000; Conran; Belcher, 2018; Sundd; Gladwin; Novelli, 2019). Estas citocinas são produzidas predominantemente por leucócitos (monócitos, macrófagos e neutrófilos), células endoteliais e plaquetas ativadas (Frenette, 2002; Rother et al., 2005). Dentre elas, destacam-se o TNF- α e as interleucinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e IL-8, que atuam de forma sinérgica para perpetuar a disfunção endotelial (Pitanga et al., 2013).

O TNF- α é uma citocina pleiotrópica fundamental na regulação da resposta imune inata, atuando na ativação endotelial, na indução de outras citocinas pró-inflamatórias e na regulação da apoptose celular (Conran; Franco-Penteado; Costa, 2009). Na AF, o TNF- α encontra-se elevado, desempenhando um papel central na amplificação da inflamação sistêmica, uma vez que promove a ativação

contínua de monócitos e neutrófilos, além de estimular a expressão de moléculas de adesão no endotélio (Cavalcante et al., 2016; Pitanga et al., 2013). Essa atuação contribui diretamente para a adesividade aumentada das hemácias falcizadas à parede vascular, favorecendo episódios de vaso-oclusão e exacerbação dos sintomas agudos (Pitanga et al., 2013; Kavanagh; Fasipe; Wun, 2022).

As interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-8 desempenham papéis críticos na orquestração da resposta inflamatória e no recrutamento celular (Conran; Belcher, 2018). A IL-1 β é um mediador da ativação do inflamassoma NLRP3, exacerbando o dano tecidual. A IL-6, por sua vez, atua como um sinalizador sistêmico crucial na resposta de fase aguda e na ativação das células endoteliais, enquanto a IL-8 exerce uma função quimiotática proeminente, recrutando neutrófilos para os sítios de inflamação (Bogucka et al., 2020; Domingos et al., 2020; Siransy et al., 2023). Na AF, a desregulação desses mediadores perpetua a disfunção endotelial e o estado inflamatório crônico, sendo o aumento dos seus níveis séricos associado a uma maior gravidade clínica e ao risco de complicações severas, como a STA e danos orgânicos cumulativos (Adegoke et al., 2018; Domingos et al., 2020).

2.2.4 Manifestações Clínicas

A AF, apesar de sua origem monogenética, apresenta uma notável heterogeneidade clínica, com fenótipos vastamente distintos entre os indivíduos. Suas manifestações agudas são proeminentes, destacando-se as crises vaso-oclusivas (CVO) dolorosas, incluindo dactilite em lactentes, decorrentes da isquemia tecidual causada pela obstrução do fluxo sanguíneo por hemácias falcizadas (Quadro 2) (Saah et al., 2022; Ware et al., 2017). A síndrome torácica aguda (STA), caracterizada por infiltrado pulmonar novo associado a sintomas como febre e hipóxia, e o acidente vascular cerebral (AVC), tanto isquêmico quanto hemorrágico, são complicações agudas graves e potencialmente fatais, enquanto a asplenia funcional aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas severas (Piel; Steinberg; Rees, 2017; Bhasin; Sarode, 2023). Cronicamente, a AF leva a um dano orgânico progressivo que acomete múltiplos sistemas. Dentre as complicações crônicas, Saah et al. (2022) e Ware et al. (2017) descrevem a nefropatia falciforme

(podendo evoluir para doença renal terminal), hipertensão pulmonar, necrose avascular (especialmente das cabeças femorais e umerais), úlceras de perna, retinopatia e infartos cerebrais silenciosos, além de cardiomiopatia restritiva e colelitíase, impactando significativamente a morbimortalidade dos pacientes (Quadro 3).

Quadro 2 – Manifestações Clínicas Agudas

Manifestação Aguda	Descrição
Crises Dolorosas/Vaso-oclusivas (CVO)	- Dor intensa em ossos longos, esterno, costelas, costas, abdômen. - Dactilite (inchaço doloroso das mãos e pés, comum em lactentes e crianças pequenas).
Síndrome Torácica Aguda (STA)	- Novo infiltrado pulmonar no raio-X de tórax, associado à febre, dor torácica, taquipneia, sibilos, tosse, hipóxia.
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	- Isquêmico (mais comum em crianças) ou hemorrágico (mais comum em adultos).
Sequestro Esplênico Agudo	- Aumento súbito do baço com aprisionamento de grande volume de sangue, levando à anemia grave e hipovolemia.
Crise Aplásica Transitória	- Supressão temporária da produção de glóbulos vermelhos (frequentemente por infecção pelo Parvovírus B19).
Priapismo	- Ereção peniana prolongada e dolorosa.
Infecções Bacterianas Graves	- Devido à asplenia funcional (ex: pneumonia, sepse, meningite, osteomielite).
Crise Hemolítica	- Exacerbação da destruição dos glóbulos vermelhos.

Fonte: A autora, (2026). Com base em Saah et al. (2022) e Ware et al. (2017)

Quadro 3 – Manifestações Clínicas Crônicas

Sistema/Órgão	Manifestações Crônicas
Hematológicas/Gerais	- Anemia hemolítica crônica - Asplenia funcional (aumento do risco de infecções) - Infarto esplênico / Hiperesplenismo (pode evoluir para atrofia do baço)
Neurológicas	- Acidente Vascular Cerebral (AVC) prévio (aumenta risco de recorrência) - Infartos cerebrais silenciosos - Declínio neurológico/cognitivo - Estenose de grandes vasos cerebrais (vasculopatia cerebral progressiva)
Pulmonares	- Hipertensão pulmonar - Doença pulmonar restritiva - Cor pulmonale
Cardíacas	- Cardiomiopatia (incluindo disfunção diastólica, cardiomiopatia restritiva) - Aumento da velocidade de regurgitação tricúspide
Renais (Nefropatia Falciforme)	- Hipostenúria (incapacidade de concentrar a urina, desde a infância) - Hiperfiltração glomerular - Microalbuminúria / Proteinúria - Glomeruloesclerose - Doença renal crônica progressiva, podendo levar à doença renal terminal - Necrose papilar renal

Ósseas/Articulares	- Necrose avascular (osteonecrose), especialmente da cabeça do fêmur e úmero - Osteomielite crônica
Cutâneas	- Úlceras de perna (especialmente maleolares, de difícil cicatrização)
Oftalmológicas	- Retinopatia proliferativa falciforme (pode levar à perda de visão)
Hepáticas/Biliares	- Icterícia (devido à hemólise crônica) - Cálculos biliares pigmentados (colelitíase) - Disfunção hepática / Sequestro hepático
Geniturinárias	- Priapismo recorrente - Impotência - Infertilidade (em alguns casos) - Complicações da gravidez (aumento de crises, infecções, complicações pulmonares, eventos tromboembólicos, mortalidade materna e perinatal) - Sobrecarga de ferro (em pacientes cronicamente transfundidos)

Fonte: A autora, (2026). Com base em Saah et al. (2022) e Ware et al. (2017)

2.2.5 Tratamento

O tratamento da AF tem evoluído significativamente, partindo de abordagens de suporte e manejo de complicações para terapias modificadoras da doença e, mais recentemente, curativas. Conforme Azar e Wong (2017), a hidroxiureia e as transfusões de hemácias, juntamente com a prevenção de infecções e a quelação de ferro, constituem pilares no manejo da AF, visando mitigar as complicações agudas e crônicas. Nos últimos anos, o arsenal terapêutico se expandiu com a aprovação de novos agentes farmacológicos como a L-glutamina, o voxelotor e o crizanlizumabe, que atuam em diferentes mecanismos fisiopatológicos da doença (White; Hart; Kohn, 2023). Apesar de inicialmente promissores, o crizanlizumabe e voxelotor tiveram suas aprovações revogadas por falta de eficácia clínica, reforçando a necessidade de estudos para identificar novos modificadores farmacológicos da doença. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) permanece como a única opção curativa estabelecida, embora limitado pela disponibilidade de doadores compatíveis e riscos associados (Azar; Wong, 2017; White; Hart; Kohn, 2023; Karkoska; Jacob; McGann, 2025). No

âmbito das terapias gênicas, White, Hart e Kohn (2023) apresentam um detalhamento de múltiplas estratégias em investigação. Estas incluem introduzir genes de globina funcionais, como a γ -globina ou variantes com propriedades anti-falcizantes (β T87Q-globina e β AS3-globina), utilizando vetores lentivirais. Adicionalmente, os autores descrevem abordagens como a reativação da HbF através da edição do gene *BCL11A*, empregando tecnologias como CRISPR/Cas9 ou siRNA, e a correção direta da mutação no gene *HBB*. Tais intervenções visam desenvolver uma cura autóloga.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar o papel das citocinas na fisiopatologia e desenvolvimento das manifestações clínicas em pacientes com Anemia Falciforme a partir da análise sistemática e metanálise de artigos experimentais publicados e selecionados até o fim deste trabalho

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o impacto dos níveis dessas citocinas nas manifestações clínicas em pacientes com AF a partir dos artigos experimentais selecionados.
- Comparar os dados científicos disponíveis sobre as diferentes citocinas e determinar quais exercem maior e menor impacto nos principais sintomas agudos e crônicos da AF.
- Realizar uma metanálise dos estudos que investigaram as dosagens séricas das citocinas. Visando identificar quais citocinas estão significativamente associadas aos quadros clínicos mais graves da doença.

4 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma Revisão de Literatura Sistemática e uma Metanálise e foi realizada conforme o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA). O protocolo de pesquisa desta revisão sistemática e meta-análise foi registrado no PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) portal da web com número de registro 'CRD42024558096'.

4.1 Delineamento da pesquisa

A presente revisão foi realizada a partir da pergunta norteadora: “Qual a influência das citocinas inflamatórias nas manifestações clínicas em pacientes com anemia falciforme?”, objetivando uma análise dos estudos que exploram o papel dessas citocinas, a fim de obter uma melhor compreensão da fisiopatologia e das consequências clínicas da doença. Desse modo, foram utilizados os seguintes termos combinados (("Sickle cell anemia" OR "Sickle Cell Disease" OR "Hemoglobin S Disease" OR "Sickle Cell Disorder" OR "drepanocytosis") AND ("humans") AND ("Cytokine" OR "Chemokine" OR "Interleukin" OR "Inflammation Mediators" OR "Inflammation" OR "pro-inflammatory cytokines" OR "immune response") NOT("Review")). Além disso, foi feita uma segunda busca a fim de ter uma maior sensibilidade e especificidade referente aos estudos que envolveram a alteração dessas citocinas. Para isso, foram utilizados os seguintes termos combinados (("Sickle cell anemia" OR "Sickle Cell Disease" OR "Hemoglobin S Disease" OR "Sickle Cell Disorder" OR "drepanocytosis") AND ("humans") AND ("Cytokine" OR "Chemokine" OR "Interleukin" OR "Inflammation Mediators" OR "Inflammation" OR "pro-inflammatory cytokines" OR "immune response") AND ("genetic polymorphism" OR "single-stranded conformational polymorphism" OR "SNP" OR "single nucleotide polymorphism" OR "gene polymorphisms" OR "genetic variation") NOT("Review")). Esses termos foram aplicados na base de dados PubMed (MEDLINE) e foram pesquisados dentro de todas as palavras nos títulos e resumos, também foi incluído estudos importantes resultantes da busca na seção de referências disponíveis no

mecanismo de busca.

4.2 Triagem de dados

A triagem foi iniciada em 01 de junho de 2024 e seguiu até 10 de julho de 2024. O levantamento dos trabalhos foram divididos em três etapas: (1) pesquisa com os termos utilizando os critérios de inclusão; (2) leitura do título e resumo; (3) aplicação do critério de exclusão e leitura completa dos artigos; (4) extração e tabulação dos dados dos artigos para a revisão sistemática e metanálise.

Para a triagem dos artigos científicos foi considerado os critérios de inclusão: (1) aqueles publicados entre os anos 1990-2024; (2) somente aqueles publicados em língua inglesa; (3) foi incluído qualquer método de obtenção de informações sobre a dosagem de citocinas séricas; (4) estudos que realizaram uma análise da associação de citocinas com os sintomas característicos em uma população com AF. Tendo como critérios de exclusão: (1) quaisquer artigos de revisão e relato de caso; (2) produções científicas com animais ou in vitro (pré-clínicos) e estudos diferentes de caso-controle, estudos de coorte e estudos transversais; (3) estudos com pacientes com genótipo diferente de Hb SS, com doenças diferentes de AF ou condições como: gravidez e infecção bacteriana; (4) pesquisas que não são compatíveis com a pergunta norteadora, não abordando as manifestações clínicas relacionadas às citocinas, nem fazendo as medições séricas; (5) artigos que os pacientes fizeram transfusão e utilizaram hidroxiureia nos últimos 3 meses que antecede o estudo ou que usaram alguma terapia ou medicamento anti-inflamatório no momento da coleta.

4.3 Extração dos dados

A extração de dados dos artigos selecionados foi realizada utilizando a planilha no Microsoft Excel (versão 16.0). A planilha foi usada para coleta de informações de estudos que realizaram dosagem sérica de citocinas. As informações extraídas incluíram: título do artigo, primeiro autor, ano de publicação, Identificador de Objeto Digital (DOI), etnia, desenho do estudo, número total de

participantes, média/mediana de idade, citocinas dosadas, método de dosagem, níveis séricos médios e desvios-padrão das citocinas, principais sintomas relacionados ao aumento das citocinas.

4.4 Análise estatística

A metanálise foi conduzida utilizando a diferença média (Mean Difference – MD) ou a diferença média padronizada (Standardized Mean Difference – SMD), conforme apropriado, por meio do software Review Manager (RevMan) versão 5.4.1. Foram extraídas as médias, desvios padrão (DP) e tamanhos amostrais (n) dos estudos incluídos para o cálculo do tamanho do efeito. Nos casos em que houve variação nos valores absolutos ou possível diferença de escala entre os estudos, optou-se pela utilização da SMD, a fim de permitir maior comparabilidade entre os resultados.

A média representa a estimativa central dos níveis das citocinas em cada grupo analisado, enquanto o desvio padrão (DP) expressa a variabilidade dos dados dentro da amostra. Esses parâmetros permitiram o cálculo do tamanho do efeito por meio da diferença entre médias (MD) ou da diferença média padronizada (SMD), possibilitando a comparação quantitativa entre os estudos incluídos. Além disso, quando foram extraídos dados de mediana e o intervalo interquartil (IIQ) foram substituídos por mediana/média e DP ($DP = (IIQ / 1,35)$) (HOZO; DJULBEGOVIC; HOZO, 2005).

A heterogeneidade dos efeitos entre os estudos foi calculada usando estatísticas I^2 e valores p do teste de Q de Cochran, por meio do software RevMan versão 5.4.1. Para citocinas que apresentaram alta heterogeneidade ($i^2 > 50\%$), foi realizada uma metanálise sob o modelo de efeito aleatório, baixa heterogeneidade ($i^2 < 50\%$) modelo de efeito fixo.

A qualidade dos estudos e a avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (Wells et al., 2014; Moskalewicz; Oremus, 2020). Estudos classificados com risco de viés de ‘baixa qualidade’ foram excluídos da síntese quantitativa para garantir a validade do efeito combinado estimado.

5 RESULTADOS

5.1 Resultado da busca

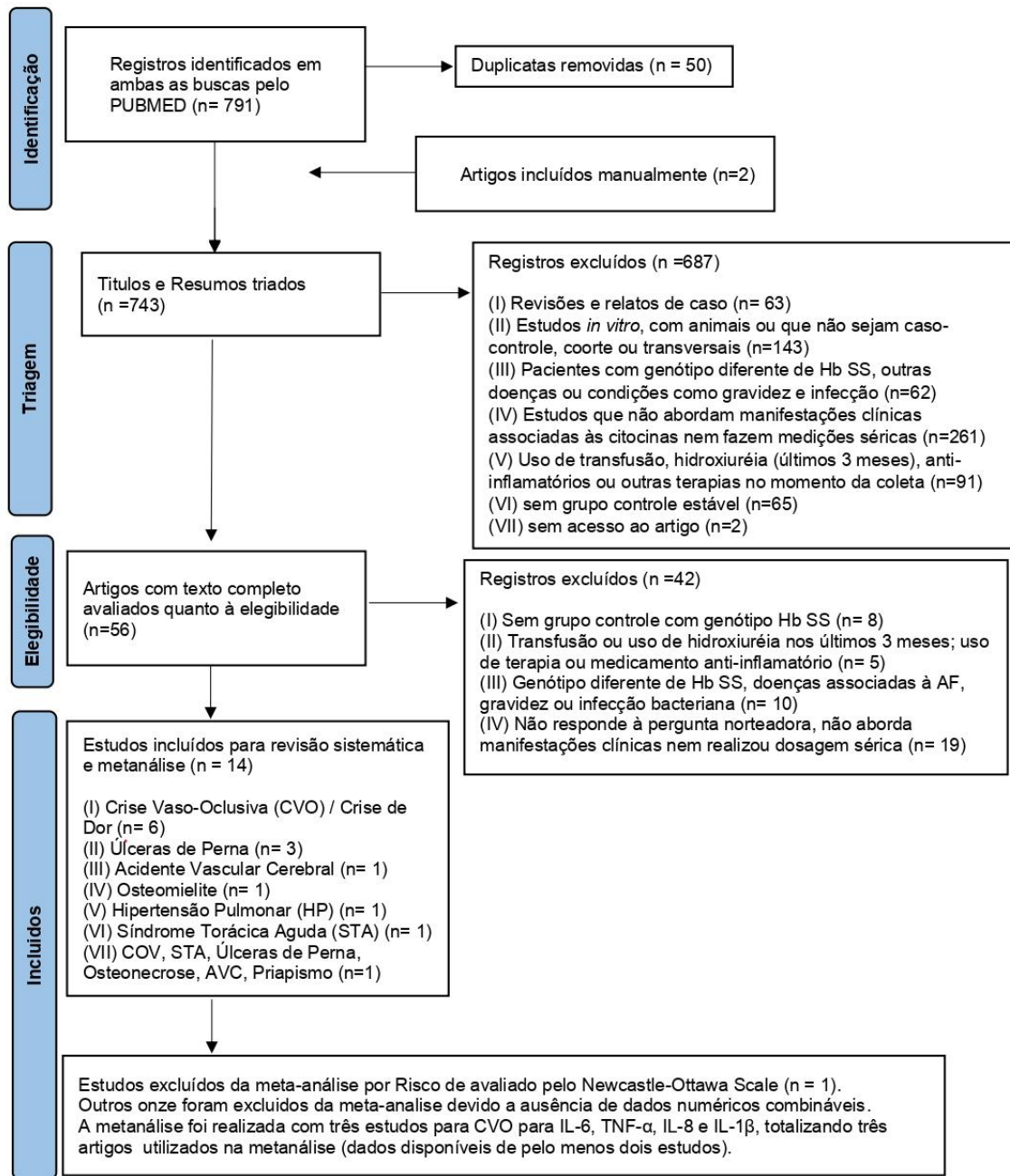
Utilizando os termos de busca, recuperamos 791 artigos e outros dois artigos foram incluídos com base na busca retroativa de referência de artigos selecionados. Sendo assim, foram avaliados 793 artigos. Foram retirados 50 artigos duplicados resultantes da busca utilizando ambas *syntax* no Pubmed, restando 743 artigos. A revisão somente do título e resumo levou a exclusão de 687 artigos. Após a triagem do texto completo, outros 42 artigos foram excluídos e restaram 14 artigos incluídos na revisão sistemática e metanálise realizada no presente estudo (Figura 5) (**Tabela Suplementar S1 Excel**).

Entre os 14 artigos selecionados, foi excluído um estudo da meta-análise por risco de viés 'baixa qualidade' avaliado pelo NOS [Carvalho, 2018]. A justificativa detalhada para essa classificação encontra-se no Quadro 4. Portanto, apenas os estudos com risco de viés de 'qualidade alta' e 'moderada' foram incluídos na construção do *Forest Plot*. Além disso, dez estudos não foram elegíveis para a metanálise por falta de dados disponíveis em pelo menos dois estudos pareados por sintoma e citocina.

Portanto, a metanálise foi realizada com três artigos, sendo três estudos relacionados à CVO, para as citocinas IL-6, TNF- α , IL-8 e IL-1 β .

Os três estudos incluíram um total de 172 pacientes com AF, dos quais 95 desenvolveram a complicação mais grave e 77 não desenvolveram o sintoma. A maioria dos estudos veio do continente asiático (n= 2), enquanto o outro estudo foi realizado na África Ocidental. Indivíduos de ascendência do Oriente Médio representaram a maioria dos participantes nestes estudos (n=126), seguidos por indivíduos de ascendência africana subsaariana (n=46) (Tabela 2).

Figura 5 – Fluxograma da pesquisa representando a seleção e inclusão dos estudos



Fonte: A autora, (2026).

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos na metanálise que realizaram associação de citocinas com manifestações clínicas em pacientes com AF.

Nº	Autor, Ano	Desenho do estudo	Periódico	País / Região	Etnia	Total c/ AF-SS	Nº com sintoma	Nº sem sintoma	Sexo (Masculino %)	Média / Mediana da Idade	Sintoma	Citocina
1	Abdul-Hussein , 2021	Caso-controle	Cytokine	Iraque, Basra	Árabe-Indiano	60	30	30	51.7%	7.93 ± 3.09/ 8.90 ± 2.86	CVO	IL-6 e IL-8
2	Qari, 2012	Observacional Transversal	Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis	Jeddah, Arábia Saudita	Árabe	66	36	30	53%	28,5 anos	CVO	TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10
3	Siransy, 2023	Estudo prospectivo de caso-controle	Frontiers in Immunology	Abidjan, Costa do Marfim	Africana Ocidental	46	29	17	42,70%	27.3 ± 13.1/ 20.9 ± 14.6	CVO	TNF-α, IL-1β, IL-10

Fonte: A autora, (2026).

Nota: exibido apenas os estudos incluídos na metanálise e as citocinas em comum encontradas, os outros dados dos 14 estudos se encontram na **Tabela Suplementar S1 Excel.**

5.2 Associação de IL-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β com crise vaso-oclusiva

As metanálises das citocinas pró-inflamatórias durante a crise vaso-oclusiva incluíram estudos que compararam pacientes com Anemia Falciforme sintomática (AF-SM) e Anemia Falciforme sem sintoma (AF-NS), utilizando modelo de efeitos aleatórios em todas as estimativas combinadas.

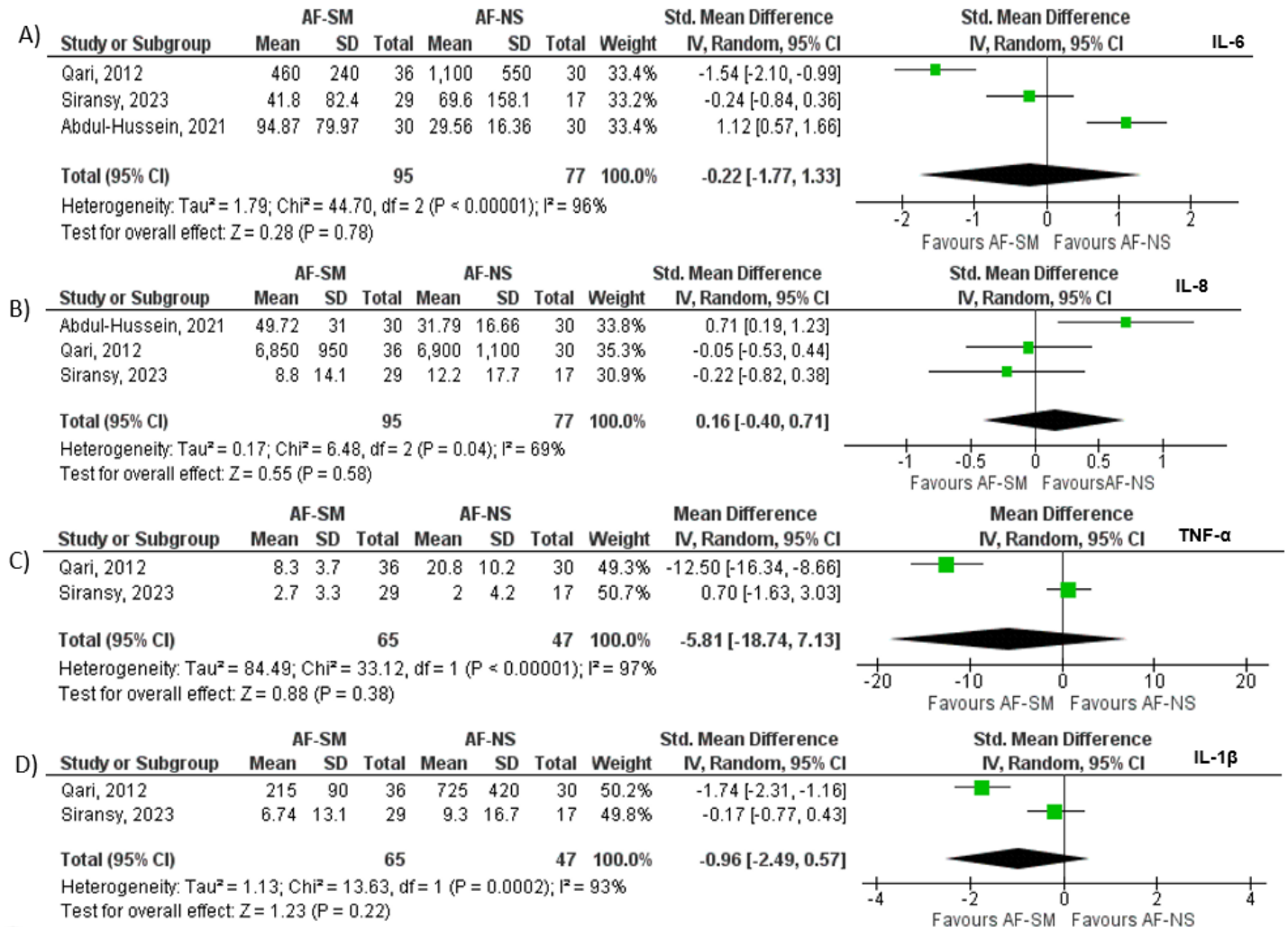
Para IL-6, foram incluídos 3 estudos ($K = 3$), somando 95 participantes no grupo AF-SM e 77 no grupo AF-NS. Em função da variação de magnitude entre os estudos, empregou-se a Diferença Média Padronizada (SMD). A estimativa combinada foi $SMD = -0,22$ (IC95% $-1,77$ a $1,33$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($Z = 0,28$; $p = 0,78$), com heterogeneidade elevada ($I^2 = 96\%$) (Figura 6A).

Semelhantemente, a análise de IL-8, também baseada em 3 estudos ($K = 3$) e nos mesmos totais amostrais (95 AF-SM e 77 AF-NS), utilizou SMD devido à variação de escala e magnitude dos valores. O efeito combinado foi $SMD = 0,16$ (IC95% $-0,40$ a $0,71$), igualmente sem significância estatística ($Z = 0,55$; $p = 0,58$), apresentando heterogeneidade moderada a elevada ($I^2 = 69\%$) (Figura 6B).

Em relação ao TNF- α , foram sintetizados 2 estudos ($K = 2$), totalizando 65 participantes no grupo AF-SM e 47 no grupo AF-NS. Como houve uniformidade de unidade de medida (pg/mL), aplicou-se a Diferença de Média (MD). A medida combinada foi $MD = -5,81$ pg/mL (IC95% $-18,74$ a $7,13$), sem diferença estatisticamente significativa ($Z = 0,88$; $p = 0,38$), com heterogeneidade elevada ($I^2 = 97\%$) (Figura 6C).

Por fim, para IL-1 β , a síntese incluiu 2 estudos ($K = 2$), com 65 participantes no grupo AF-SM e 47 no grupo AF-NS. Diante da ampla variação dos valores observados, utilizou-se a SMD. O resultado combinado foi $SMD = -0,96$ (IC95% $-2,49$ a $0,57$), sem significância estatística ($Z = 1,23$; $p = 0,22$), com heterogeneidade elevada ($I^2 = 93\%$) (Figura 6D).

Figura 6 — Forest plots das metanálises dos níveis de citocinas pró-inflamatórias na crise vaso-oclusiva.



Legenda: metanálises dos níveis de citocinas. (A) IL-6; (B) IL-8; (C) TNF- α ; (D) IL-1 β . As estimativas combinadas foram calculadas pelo modelo de efeitos aleatórios. Os resultados estão expressos como diferença média padronizada (SMD) para IL-6, IL-8 e IL-1 β , e diferença de média (MD, pg/mL) para TNF- α , com intervalos de confiança de 95%.

Fonte: A autora, (2026).

5.3 Viés de publicações

Não foi possível avaliar viés de publicação por meio de *funnel plot*, pois a metanálise incluiu menos de 10 estudos, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook.

5.4 Qualidade do estudo e avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (Quadro 4), instrumento validado para estudos observacionais, que avalia três domínios: seleção dos participantes (máximo de 4 estrelas), comparabilidade dos grupos (máximo de 2 estrelas) e avaliação da exposição/desfecho (máximo de 3 estrelas), totalizando até 9 estrelas.

Dos 14 estudos incluídos, oito foram classificados como de alta qualidade metodológica (≥ 7 estrelas), cinco como de qualidade moderada (5–6 estrelas) e um como de baixa qualidade (≤ 4 estrelas). De modo geral, o risco global de viés foi considerado baixo a moderado, uma vez que a maioria dos estudos obteve pontuação igual ou superior a 6 estrelas.

As principais limitações metodológicas identificadas concentraram-se no domínio de comparabilidade, refletindo controle insuficiente de potenciais fatores de confusão. Adicionalmente, alguns estudos apresentaram fragilidades relacionadas à seleção da amostra e à descrição ou padronização da avaliação do desfecho.

Conforme recomendado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* 2020, os resultados da avaliação do risco de viés foram considerados na interpretação dos achados da presente revisão. Estudos classificados como de baixa qualidade foram analisados com cautela, e sua influência potencial sobre a síntese dos resultados foi criticamente discutida. Considerou-se risco elevado de viés quando o estudo apresentou pontuação global ≤ 4 estrelas ou ausência de pontuação em domínio crítico, particularmente no domínio de comparabilidade.

Quadro 4 – Avaliação do risco de viés dos estudos na Anemia Falciforme

ID do Estudo (Autor, Ano)	Seleção (/4)	Comparabilidade (/2)	Exposição/Desfecho (/3)	Pontuação Total (/9)	Qualidade/Risco de Viés
Abdul-Hussein, 2021	4 ★	1 ★	3 ★	8 ★	Alta Qualidade
Adegoke, 2018	3 ★	1 ★	2 ★	6 ★	Qualidade Moderada
Asare, 2010	4 ★	2 ★	3 ★	9 ★	Alta Qualidade
Ataga, 2008	2 ★	0 ★	3 ★	5 ★	Qualidade Moderada
Bowers, 2013	4 ★	0 ★	3 ★	7 ★	Alta Qualidade
Carvalho, 2018	1 ★	0 ★	2 ★	3 ★	Baixa Qualidade
Domingos, 2020	4 ★	1 ★	3 ★	8 ★	Alta Qualidade
Qari, 2012	4 ★	1 ★	3 ★	8 ★	Alta Qualidade
Raghupathy, 2000	3 ★	0 ★	3 ★	6 ★	Qualidade Moderada
Rêgo, 2015	4 ★	1 ★	3 ★	8 ★	Alta Qualidade
Sarray e Almawi, 2015	3 ★	1 ★	2 ★	6 ★	Qualidade Moderada
Şengül, 2022	3 ★	2 ★	2 ★	7 ★	Alta Qualidade
Silva, 2014	3 ★	0 ★	2 ★	5 ★	Qualidade Moderada
Siransy, 2023	4 ★	0 ★	3 ★	7 ★	Alta Qualidade

Fonte: A autora, (2026).

6 DISCUSSÃO

6.1 Principais achados da revisão sistemática e metanálise

A análise qualitativa dos estudos incluídos revela um consenso de que a AF é caracterizada por um estado inflamatório crônico, exacerbado agudamente durante eventos de CVO. Os estudos identificaram consistentemente a elevação de citocinas pró-inflamatórias (notadamente IL-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β) e alterações expressivas em moléculas de adesão endotelial (como sVCAM-1 e sICAM-1) tanto no estado basal (*steady state*) quanto nas crises, embora em magnitudes diferentes (Ataga et al., 2008; Qari et al., 2012; Bowers et al., 2013). Um achado central desta revisão é a associação específica de certos perfis de citocinas com fenótipos clínicos distintos, como a úlcera de perna, a STA e o AVC, sugerindo que a inflamação sistêmica não é uniforme, mas varia conforme a complicação e o órgão-alvo afetado (Asare et al., 2010; Adegoke et al., 2018; Domingos et al., 2020).

Além disso, observou-se uma desregulação na resposta anti-inflamatória, envolvendo particularmente a IL-10. A redução significativa dessa citocina foi associada a um maior risco de complicações infecciosas e ósseas graves, como a osteomielite (Sarray; Almawi, 2015), embora ela se apresente paradoxalmente elevada nas culturas celulares de pacientes com úlceras de perna (Rêgo et al., 2015), indicando uma provável tentativa sistêmica, porém falha, de regulação imunológica.

No que tange à síntese quantitativa, a presente metanálise avaliou os níveis de IL-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β com foco na comparação direta entre o estado basal e a manifestação clínica de CVO, a partir dos 3 estudos que puderam ter seus dados combinados (Qari et al., 2012; Abdul-Hussein et al., 2021; Siransy et al., 2023). Apesar das fortes tendências de elevação desses mediadores inflamatórios reportadas nos estudos individuais, os efeitos combinados não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos sintomáticos e assintomáticos, não foi possível estabelecer um efeito combinado robusto ou significativo devido à alta heterogeneidade e ao baixo número de estudos incluídos. Observou-se ampla variabilidade entre os resultados numéricos, o que gerou

estimativas de efeito imprecisas e intervalos de confiança alargados.

Desse modo, a elevada heterogeneidade estatística identificada reforça a profunda complexidade metodológica e clínica envolvida na avaliação e padronização do perfil inflamatório sistêmico dessa condição.

6.2 Perfil inflamatório na anemia falciforme

A comparação entre pacientes em estado basal e controles saudáveis confirma a natureza inflamatória intrínseca da AF. Qari et al. (2012) demonstraram que, mesmo fora das crises, pacientes com AF apresentam níveis significativamente elevados de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 em comparação a indivíduos saudáveis, indicando uma ativação imune sistêmica e persistente. Esse achado é corroborado por Abdul-Hussein et al. (2021), que também confirmaram a elevação basal crônica de mediadores quimiotáticos e inflamatórios, como IL-6 e IL-8. Adicionalmente, Raghupathy et al. (2000) evidenciaram um viés para a resposta Th2 no estado basal, com níveis plasmáticos de IL-4 significativamente elevados e uma razão IL-2/IL-4 reduzida. Esses dados sugerem que a desregulação imune na doença não se restringe aos episódios agudos, estando marcadamente presente nas fases clinicamente estáveis.

Essa inflamação basal crônica é impulsionada, em grande parte, pelo microambiente hemolítico. Além das citocinas, marcadores de ativação endotelial e de hipercoagulabilidade, como o dímero-D e a molécula de adesão sVCAM-1, mostram-se elevados no estado basal e correlacionam-se positivamente com marcadores clássicos de hemólise intravascular, como o lactato desidrogenase (LDH) e a bilirrubina indireta (Ataga et al., 2008; Ware et al., 2017; Saah et al., 2022). Essa associação é compatível com os modelos fisiopatológicos que relacionam a hemólise crônica e a consequente liberação de heme livre e depleção de óxido nítrico como o motor principal para a inflamação, o estresse oxidativo e a ativação endotelial sustentada (Ataga et al., 2008). Este ambiente inflamatório constante também se caracteriza por um processo contínuo de dano e reparo, evidenciado pela elevação de mediadores lipídicos e fatores de remodelamento

tecidual (como PGE2, LTB4 e TGF- β) de forma exclusiva nos pacientes em estado basal (Carvalho et al., 2018).

Além da sinalização estritamente imunológica, o microambiente basal da AF é marcado por um contínuo remodelamento da matriz extracelular e por processos de angiogênese compensatória. Estudos demonstram que pacientes em estado basal apresentam níveis sistêmicos significativamente elevados de metaloproteinases, como a MMP-9 e seu inibidor TIMP-1 (Carvalho et al., 2018), bem como o aumento de duas a três vezes na concentração de fatores de crescimento, como VEGF, FGF e HGF, quando comparado à indivíduos sem AF. Essa elevação sugere uma tentativa fisiológica sustentada de promover neovascularização em resposta à hipóxia crônica e às oclusões microvasculares silenciosas (Qari et al., 2012). O endotélio também permanece cronicamente ativado pela presença contínua de moléculas de adesão não apenas no plasma, mas na própria superfície celular, como evidenciado pela alta expressão de CD36 nos eritrócitos e reticulócitos imaturos circulantes fora dos períodos de crise (Abdul-Hussein et al., 2021). Curiosamente, esse estado inflamatório de base é acompanhado por mecanismos regulatórios ativos.

Observa-se a elevação sistêmica de citocinas com perfil anti-inflamatório e protetor, a exemplo da IL-33, que se encontra significativamente mais alta no estado basal do que durante os episódios agudos de crise (Siransy et al., 2023), evidenciando que a agressão vascular e a tentativa de reparo coexistem perpetuamente.

Em conjunto, os dados da síntese qualitativa indicam que o chamado "estado basal" da AF não corresponde a um silêncio imunológico, mas sim a uma fase de inflamação sistêmica crônica e contínua, sobre a qual se sobrepõem as exacerbações inflamatórias severas observadas nas complicações clínicas agudas.

6.3 Análise das citocinas na crise vaso-oclusiva

Durante a CVO, a AF é marcada por uma intensificação aguda do estado inflamatório basal, frequentemente descrita na literatura como uma verdadeira "tempestade de citocinas". Os estudos incluídos nesta revisão relataram um

aumento significativo de mediadores pró-inflamatórios durante os episódios agudos quando comparados ao estado basal. Elevações consistentes de IL-6, IL-8 e TNF- α foram observadas, reforçando o papel dessas citocinas na amplificação da resposta inflamatória e na ativação endotelial característica da crise (Sarray et al., 2015; Carvalho et al., 2018; Abdul-Hussein et al., 2021). Siransy et al. (2023) destacaram particularmente a relevância da família da Interleucina-1, demonstrando aumentos expressivos de IL-1 β e IL-18 durante os episódios de CVO, sugerindo a participação ativa do inflamassoma na fisiopatologia do evento agudo. De maneira complementar e com foco prognóstico, Şengül et al. (2022), por meio de análises de curvas de preditividade, identificaram o TNF- α como o biomarcador com o melhor desempenho na discriminação de pacientes com alto risco de desenvolver CVO, indicando a expressiva utilidade clínica dessa citocina no manejo preventivo.

Paralelamente ao aumento dos mediadores pró-inflamatórios, as evidências sugerem uma grave desregulação da resposta anti-inflamatória durante a crise. Sarray et al. (2015) demonstraram que níveis reduzidos de IL-10 constituem um fator de risco independente para a ocorrência de CVO, indicando que a incapacidade do organismo de modular adequadamente a inflamação pode favorecer a perpetuação do processo vaso-oclusivo. Além disso, níveis significativamente diminuídos da citocina imunorreguladora IL-33 também foram observados durante os episódios agudos (Siransy et al., 2023), reforçando a hipótese de que o desequilíbrio dinâmico entre os mediadores pró e anti-inflamatórios desempenha um papel central na transição do estado basal para a crise clínica manifesta.

Entretanto, apesar da tendência qualitativa consistente de elevação dessas citocinas de risco nos estudos individuais, a síntese quantitativa (metanálise) realizada nesta revisão não identificou diferenças estatisticamente significativas nos efeitos combinados globais para IL-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β na comparação entre pacientes sintomáticos e assintomáticos. As estimativas agrupadas apresentaram intervalos de confiança amplos e elevada heterogeneidade estatística entre os estudos. Esse forte contraste entre os achados individuais e o resultado matemático combinado não anula a biologia da doença, mas indica uma variabilidade metodológica profunda entre as investigações disponíveis na literatura atual. Tais discrepâncias estão intimamente relacionadas a diferenças no desenho dos estudos,

à falta de padronização no momento exato de coleta do sangue durante o curso da crise, aos tamanhos amostrais reduzidos e ao uso de métodos analíticos com diferentes sensibilidades, ressaltando a complexidade de se capturar de forma homogênea a volatilidade do perfil inflamatório nos episódios vaso-oclusivos.

6.4 Síntese narrativa das citocinas em outras complicações clínicas

A úlcera de perna (UP) na AF apresenta perfil imunológico distinto e multifatorial, caracterizado pela interação complexa entre hemólise crônica, inflamação persistente, disfunção endotelial e alterações hemorreológicas. Diferentemente da CVO, que representa evento inflamatório agudo, a UP está associada a processo inflamatório crônico e sustentado, com repercussões locais e sistêmicas.(Bowers et al., 2013; Carvalho et al., 2018; Domingos et al., 2020).

Estudos incluídos nesta revisão demonstraram associação entre níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e a presença de úlceras ativas. Domingos et al. (2020) demonstrou forte associação entre níveis elevados de IL-8 e a presença de úlceras ativas, sugerindo recrutamento contínuo de neutrófilos para os tecidos periféricos. A IL-8, reconhecida por seu papel quimiotático, pode contribuir para manutenção do microambiente inflamatório local, favorecendo dano tecidual persistente e dificuldade de cicatrização. Sendo assim, os pacientes com úlceras crônicas apresentam níveis significativamente maiores de IL-6 e IL-8, citocinas que retroalimentam a inflamação de base. Esses achados reforçam a hipótese de que a inflamação na UP não é episódica, mas sustentada (Domingos et al., 2020; Bogucka et al., 2020)

Além disso, Da Silva et al. (2014) observaram níveis elevados de IL-17A em pacientes com UP, com correlação positiva com a LDH, marcador indireto de hemólise. Tal associação sugere possível ligação entre hemólise intensa e ativação da via Th17, implicando que produtos da hemólise possam atuar como estímulos pró-inflamatórios capazes de perpetuar a resposta imune mediada por IL-17. Esse mecanismo pode contribuir para a manutenção da inflamação crônica e atraso na reparação tecidual (Vilas-Boas et al., 2010).

Diferentemente do observado na CVO, na qual níveis reduzidos de IL-10 foram associados a maior risco de evento, estudos específicos sobre UP identificaram

níveis elevados de IL-10 e IL-15 em pacientes com úlceras ativas. Rêgo et al. (2015) sugeriram que, apesar do aumento de células T reguladoras (Tregs) e da própria IL-10, pode haver comprometimento funcional da resposta regulatória ou atuação compensatória insuficiente frente ao processo inflamatório crônico. Esse aparente paradoxo reforça a complexidade da regulação imunológica na UP, indicando que a simples elevação de mediadores anti-inflamatórios não necessariamente se traduz em controle efetivo da inflamação.

Adicionalmente, Bowers et al. (2013) relataram que pacientes com UP apresentam maior viscosidade sanguínea e níveis elevados de sICAM-1 e IL-1 β , estabelecendo conexão entre inflamação e adesão celular. O aumento da viscosidade pode comprometer ainda mais a perfusão tecidual periférica, criando ambiente propício para hipóxia local, ativação endotelial persistente e manutenção do ciclo inflamatório, favorecendo a vaso-oclusão periférica que perpetua as lesões.

Além do microambiente das úlceras, a síntese narrativa revelou que o perfil inflamatório modula outras graves complicações sistêmicas, como o dano pulmonar e neurológico. Adegoke et al. (2018) reportaram que níveis séricos elevados de IL-8 e de proteína C-reativa ultrasensível (hs-CRP) estão associados à função pulmonar prejudicada, predominantemente de padrão restritivo, e a um histórico de STA. Da mesma forma, a IL-6 tem se mostrado um marcador clínico robusto e associado de maneira consistente aos pacientes que desenvolvem STA (Domingos et al., 2020).

Na hipertensão pulmonar, a inflamação e os mecanismos pró-trombóticos trabalham de maneira sinérgica. Pacientes com disfunção pulmonar apresentam níveis aumentados da molécula de adesão sVCAM-1 e uma tendência à elevação generalizada de citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-8 e IL-10, eventos estes que são diretamente induzidos pela gravidade da hemólise crônica e consequente depleção de NO (Ataga et al., 2008)

O desenvolvimento do AVC em pacientes com AF reflete alterações graves nos vasos cerebrais orquestradas por marcadores inflamatórios. Foi detectada uma associação importante entre altos níveis sistêmicos de IL-6 e a presença prévia de AVC na população com AF (Domingos et al., 2020). Ao se avaliar a neuroinflamação através das citocinas da família da Interleucina-1, evidencia-se um quadro de agressão tecidual severo, caracterizado pelo aumento expressivo das citocinas

inflamatórias IL-1 β e IL-18 e pela drástica diminuição da citocina anti-inflamatória IL-33 em pacientes infartados (Siransy et al., 2023).

No entanto, a atuação da IL-1 β no cérebro demonstra um paradoxo biológico importante: embora geralmente deletéria em eventos inflamatórios sistêmicos crônicos, em crianças com fluxo sanguíneo cerebral já alterado (detectado por Doppler e com alto risco para AVC), níveis moderadamente elevados de IL-1 β plasmática demonstraram servir como um fator preditivo de proteção contra o desenvolvimento do infarto isquêmico (Asare et al., 2010; Lance et al., 2014). Esse efeito benéfico estaria atrelado ao "precondicionamento isquêmico", mecanismo no qual a citocina induz precocemente a ativação de astrócitos, liberando fatores tróficos e defesas antioxidantes para mitigar danos em um eventual evento isquêmico severo subsequente (Asare et al., 2010).

As manifestações isquêmicas e infecciosas no tecido ósseo são gravemente impactadas por falhas na homeostase imunológica. Na osteomielite, o processo inflamatório é agravado não apenas pelo patógeno, mas pela queda acentuada e significativa dos níveis séricos de IL-10 (Sarray; Almawi, 2015). A falta desse mediador anti-inflamatório remove o "freio" imunológico contra a reabsorção óssea estimulada pela infecção e pelos osteoclastos (Gao et al., 2022). Já na osteonecrose, as vias inflamatórias puras são mais proeminentes, observando-se que a complicação está fortemente associada a níveis circulantes cronicamente elevados de IL-6 (Domingos et al., 2020). Curiosamente, estudos evidenciam que pacientes que possuem simultaneamente úlceras de perna e osteonecrose de base conseguem apresentar picos maiores na secreção in vitro de IL-10 (Rêgo et al., 2015), indicando uma possível tentativa sistêmica de modular o intenso dano tecidual contínuo gerado por múltiplas lesões de órgãos-alvo.

6.5 Heterogeneidade metodológica e variabilidade dos achados

A síntese qualitativa dos estudos incluídos evidenciou heterogeneidade metodológica substancial, o que provavelmente contribui para as divergências observadas entre os resultados individuais e as estimativas combinadas obtidas na metanálise. Sendo assim, a elevada heterogeneidade estatística observada em

parte das análises (índice I^2 elevado) é compatível com diferenças relevantes nos desenhos dos estudos e nas técnicas laboratoriais empregadas. Destaca-se, de forma importante, a variação na tecnologia de quantificação, havendo o uso de ensaios imunoenzimáticos clássicos (ELISA) em alguns estudos e imunensaio multiplex em outros (Asare et al., 2010; Qari et al., 2012; Abdul-Hussein et al., 2021). Essas técnicas apresentam diferentes sensibilidades, limites de detecção e faixas dinâmicas, influenciando as concentrações absolutas reportadas (Platchek et al., 2020). Além disso, as definições clínicas adotadas, especialmente a falta de consenso e de descrição do tempo exato de ausência de crises, infecções ou transfusões para categorizar um paciente no "estado basal" (*steady state*), são fatores que impactam diretamente a linha de base inflamatória e a comparabilidade dos dados .

Um dos principais fatores de variabilidade na literatura refere-se à matriz biológica utilizada para a mensuração das citocinas. Enquanto parte dos estudos avaliou concentrações séricas ou plasmáticas, outros empregaram sobrenadantes de culturas de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), estimuladas ou não com mitógenos. A discrepância frequentemente observada entre os níveis de citocinas nessas duas matrizes reflete a dinâmica biológica e a meia-vida natural dessas moléculas sinalizadoras. *In vivo*, as citocinas possuem ação predominantemente local (autócrina ou parácrina) no microambiente da inflamação e apresentam uma meia-vida biológica muito curta. Ao caírem na circulação sistêmica, são rapidamente inativadas, ligadas a receptores ou depuradas pelos órgãos, o que frequentemente as coloca abaixo do limite de detecção dos kits de ensaio (Sullivan et al., 2000; Liu et al., 2021). Esse desafio técnico *in vivo* é evidenciado no estudo de Silva et al. (2014), no qual os baixos níveis séricos forçaram a análise metodológica a se restringir ao sobrenadante de culturas de PBMCs estimuladas.

Em contrapartida, no ambiente controlado *in vitro*, os linfócitos e monócitos isolados permanecem incubados por longos períodos (como 24 a 48 horas), e as citocinas secretadas acumulam-se progressivamente no líquido do sobrenadante, pois não há mecanismos sistêmicos de depuração. Do ponto de vista molecular, quando essas culturas revelam altos níveis de produção, isso significa biologicamente que as células imunológicas dos pacientes com AF já se encontram

em um estado crônico de pré-ativação ou "hiper-reatividade" (priming) devido ao estresse contínuo da doença. Como demonstrado por Raghupathy et al. (2000), esse potencial latente de resposta celular difere substancialmente dos níveis circulantes basais.

Em razão dessas diferenças biológicas, para a síntese quantitativa (metanálise) do presente trabalho, optou-se pela inclusão rigorosa apenas de dosagens obtidas em soro ou plasma. O objetivo foi garantir a homogeneidade da matriz e refletir o real estado inflamatório sistêmico circulante (*in vivo*) dos pacientes, aumentando a validade e a comparabilidade entre as estimativas. Ainda assim, essa padronização não foi suficiente para eliminar totalmente a heterogeneidade entre os estudos, confirmando a forte influência dos fatores clínicos intrínsecos à complexidade da AF na variabilidade observada.

6.6 Implicações clínicas e perspectivas futura

A compreensão aprofundada da rede de citocinas inflamatórias na AF transcende o escopo fisiopatológico e apresenta implicações diretas para a prática clínica, direcionando especialmente o manejo da doença para o campo da medicina personalizada. O estabelecimento de perfis de citocinas séricas pode servir como uma ferramenta valiosa de estratificação de risco e prognóstico. A quantificação de citocinas como IL-6 e IL-8, por exemplo, demonstrou forte associação com desfechos clínicos desfavoráveis, podendo ser utilizada clinicamente para rastrear pacientes com maior probabilidade de desenvolver complicações crônicas graves, como úlceras de perna, osteonecrose e STA (Domingos et al., 2020; Adegoke et al., 2018).

Além disso, a integração de marcadores imunológicos com exames de imagem tradicionais apresenta um vasto potencial preditivo. O uso combinado da dosagem de IL-1 β sérica com a ultrassonografia com Doppler transcraniano (TCD) pode aprimorar a avaliação de risco para o desenvolvimento de AVC isquêmico em crianças, permitindo a identificação precoce de pacientes que necessitam de intervenções profiláticas intensivas, como regimes de transfusão crônica (Asare et al., 2010). A aplicação de modelos estatísticos preditivos baseados nessas citocinas

(como a Curva de Preditividade) sugere que, no futuro, será possível calcular limites de risco individualizados para cada paciente, orientando a decisão médica antes mesmo da ocorrência da CVO (Şengül et al., 2022).

Sob a ótica terapêutica, a forte ligação entre a inflamação, a disfunção endotelial e a hipercoagulabilidade na AF abre caminho para ensaios clínicos com novas abordagens farmacológicas. Visto que as vias inflamatórias retroalimentam a oclusão vascular, terapias direcionadas, como o uso de agentes anti-inflamatórios específicos (como bloqueadores de receptores de IL-1), estatinas (para melhorar a função endotelial e modular a inflamação) e anticoagulantes (como a heparina de baixo peso molecular, que demonstrou propriedades anti-inflamatórias e de resolução da CVO), representam perspectivas promissoras para mitigar o dano contínuo aos órgãos-alvo (Ataga et al., 2008; Qari et al., 2012; Siransy et al., 2023).

6.7 Limitações do estudo

Embora a presente revisão sistemática e metanálise forneça uma síntese abrangente sobre o papel das citocinas na AF, os resultados devem ser interpretados à luz de algumas limitações inerentes aos estudos primários incluídos. A principal limitação reside na alta heterogeneidade estatística (evidenciada pelos altos valores do índice I^2 nos Forest Plots) encontrada na síntese quantitativa. Essa variabilidade é decorrente da falta de padronização metodológica na literatura científica, que inclui desde o uso de diferentes plataformas de imunoenaios (ELISA tradicional versus ensaios multiplex) até a divergência na definição temporal exata para caracterizar um paciente no estado basal (*steady state*).

Outro fator limitante é a natureza de desenho transversal (*cross-sectional*) da grande maioria dos estudos incluídos. As dosagens séricas fornecem apenas um "retrato" de um momento único da doença, dificultando o acompanhamento temporal das flutuações inflamatórias no mesmo indivíduo na transição do estado basal para a crise (Sarray; Almawi, 2015; Abdul-Hussein et al., 2021). Essa limitação do desenho de estudo restringe a capacidade de estabelecer definitivamente se o aumento de uma citocina é a causa primária da complicação clínica ou uma consequência secundária do dano tecidual instaurado (Asare et al., 2010).

Adicionalmente, os estudos primários frequentemente avaliam coortes com tamanhos amostrais relativamente pequenos, o que pode reduzir o poder estatístico para detectar diferenças sutis e generalizar os achados. Por fim, a diversidade genética e de haplótipos da beta globina (ex: haplótipos CAR, Benin e Arab-Indian) nas populações dos diferentes continentes influencia diretamente a gravidade da hemólise e a resposta imune basal, contribuindo para as discrepâncias observadas nos resultados globais.

Diante das limitações encontradas na literatura atual, recomenda-se que estudos futuros priorizem desenhos longitudinais (coortes) em detrimento de análises transversais (*cross-sectional*). O acompanhamento temporal do mesmo indivíduo, desde o estado basal até a CVO, é fundamental para estabelecer o real valor preditivo de cada citocina sem a interferência de variações genéticas interindividuais. Além disso, há uma necessidade de padronização na definição de "estado basal" nos ensaios clínicos e na escolha da matriz biológica (soro/plasma) para a quantificação.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que as citocinas inflamatórias desempenham um papel central e inquestionável na fisiopatologia da AF. O desenvolvimento das manifestações clínicas da doença não é guiado apenas pela polimerização da hemoglobina S e pela oclusão mecânica, mas por um estado inflamatório crônico e sustentado, orquestrado pelo desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, que promove a constante ativação endotelial e o dano aos órgãos-alvo.

Em resposta aos objetivos traçados, a análise dos estudos evidenciou que diferentes citocinas exercem impactos distintos sobre a gravidade da doença. As citocinas IL-6 e o TNF- α destacam-se como os marcadores de maior impacto na predição e exacerbação dos sintomas agudos, especialmente na CVO. Por outro lado, complicações crônicas e de difícil manejo, como as úlceras de perna e o dano pulmonar (Síndrome Torácica Aguda e Hipertensão Pulmonar), estão fortemente associadas à elevação contínua de IL-8 e IL-6. O estudo revelou ainda a complexidade da rede imunológica na AF, ilustrada pelo papel ambíguo da IL-1 β , que pode atuar de forma deletéria na neuroinflamação, mas também exercer efeito protetor isquêmico no risco de AVC infantil, e pela falha na imunorregulação, evidenciada pela queda expressiva da IL-10 em complicações como a osteomielite.

Do ponto de vista quantitativo, a metanálise revelou que, embora o aumento das dosagens séricas dessas citocinas seja evidente nos estudos individuais, a síntese matemática global não atingiu significância estatística uniforme.

Por fim, os achados deste estudo sugerem que a incorporação da dosagem de citocinas (especialmente IL-6, IL-8 e IL-1 β) na prática clínica diária, atuando em conjunto com exames de triagem tradicionais como o Doppler transcraniano, possui vasto potencial para a estratificação de risco. Ensaios clínicos focados em terapias-alvo anti-inflamatórias, como o bloqueio de vias da IL-1 ou modulação da IL-6, representam o próximo passo terapêutico promissor para mitigar o dano orgânico crônico e melhorar a qualidade e expectativa.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia básica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.
- ABDUL-HUSSEIN, Hanan Kifah; AL-MAMMORI, Hind Shaker; HASSAN, Meaàd Kadhum. Evaluation of the expression of red blood cell CD36, interleukin-6 and interleukin-8 in sickle cell anemia pediatric patients. *Cytokine*, [S.L.], v. 143, p. 155534, jul. 2021.
- ADEGOKE, Samuel Ademola; KUTI, Bankole Peter; OMOLE, Kehinde Oluyori; SMITH, Olufemi Samuel; OYELAMI, Oyeku Akibu; ADEODU, Oluwagbemiga Oyewole. Acute chest syndrome in sickle cell anaemia: higher serum levels of interleukin-8 and highly sensitive c-reactive proteins are associated with impaired lung function. **Paediatrics And International Child Health**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 244-250, 2 out. 2018.
- AHMED, Mostafa H.; GHATGE, Mohini S.; SAFO, Martin K.. Hemoglobin: structure, function and allostery. **Subcellular Biochemistry**, [S.L.], p. 345-382, 2020.
- ALAGBE, A.e.; JUSTO JUNIOR, A.s.; RUAS, L.P.; TONASSÉ, W.V.; SANTANA, R.M.; BATISTA, T.H.C.; DOMINGOS, I.F.; ARAUJO, A.s.; BEZERRA, M.A.C.; SANTOS, M.N.N.. Interleukin-27 and interleukin-37 are elevated in sickle cell anemia patients and inhibit in vitro secretion of interleukin-8 in neutrophils and monocytes. **Cytokine**, [S.L.], v. 107, p. 85-92, jul. 2018.
- ASARE, Kwaku; GEE, Beatrice E.; STILES, Jonathan K.; WILSON, Nana O.; DRISS, Adel; QUARSHIE, Alexander; ADAMS, Robert J.; KUTLAR, Abdullah; HIBBERT, Jacqueline M.. Plasma interleukin-1 β concentration is associated with stroke in sickle cell disease. **Cytokine**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 39-44, jan. 2010.
- ATAGA, K. I.; MOORE, C. G.; HILLERY, C. A.; JONES, S.; WHINNA, H. C.; STRAYHORN, D.; SOHIER, C.; HINDERLITER, A.; PARISE, L. V.; ORRINGER, E. P.. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. **Haematologica**, [S.L.], v. 93, n. 1, p. 20-26, 1 jan. 2008.
- BANDEIRA, Izabel C.J.; ROCHA, Lillianne B.s.; BARBOSA, Maritza C.; ELIAS, Darcielle B.D.; QUERIOZ, José A.N.; FREITAS, Max Vitor Carioca; GONÇALVES, Romélia P.. Chronic inflammatory state in sickle cell anemia patients is associated with HBB*S haplotype. **Cytokine**, [S.L.], v. 65, n. 2, p. 217-221, fev. 2014.
- BHASIN, N.; SARODE, R. Acute Chest Syndrome In Sickle Cell Disease. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 37, n. 3, p. 1–6, jul. 2023.
- BOGUCKA, Katarzyna; POMPAIAH, Malvika; MARINI, Federico; BINDER, Harald; HARMS, Gregory; KAULICH, Manuel; KLEIN, Matthias; MICHEL, Christian; RADSAK, Markus P; ROSIGKEIT, Sebastian. ERK3/MAPK6 controls IL-8 production and chemotaxis. **Elife**, [S.L.], v. 9, p. 1-40, 21 abr. 2020.

BOWERS, Andre S.; REID, Harvey L.; GREENIDGE, Andre; LANDIS, Clive; REID, Marvin. Blood Viscosity and the Expression of Inflammatory and Adhesion Markers in Homozygous Sickle Cell Disease Subjects with Chronic Leg Ulcers. **Plos One**, [S.L.], v. 8, n. 7, p. 1-9, 26 jul. 2013.

CARVALHO, Magda O. S.; ARAUJO-SANTOS, Théo; REIS, João H. O.; ROCHA, Larissa C.; CERQUEIRA, Bruno A. V.; LUZ, Nívea F.; LYRA, Isa M.; LOPES, Valma M.; BARBOSA, Cynara G.; FIUZA, Luciana M.. Inflammatory mediators in sickle cell anaemia highlight the difference between steady state and crisis in paediatric patients. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 182, n. 6, p. 933-936, 31 ago. 2017.

CAVALCANTE, Jânio Emanuel Andrade; MACHADO, Rosângela Pinheiro Gonçalves; LAURENTINO, Marília Rocha; SANTOS, Talyta Ellen de Jesus dos; BANDEIRA, Izabel Cristina Justino; MAIA FILHO, Pedro Aurio; FIGUEIREDO, Monalisa Feliciano; MARTINS, Alice Maria Costa; LEMES, Romélia Pinheiro Gonçalves. Clinical events and their relation to the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genotypes in Sickle-Cell-Anemia patients. **Hematology/Oncology And Stem Cell Therapy**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 14-19, mar. 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Sickle Cell Disease Data & Statistics**. 15 may. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/sickle-cell/data/index.html>. Acesso em: 4 fev. 2025.

CERQUEIRA, Bruno A.V.; BOAS, Wendell V.; ZANETTE, Angela D.; REIS, Mitermayer G.; GONCALVES, Marilda S.. Increased concentrations of IL-18 and uric acid in sickle cell anemia: contribution of hemolysis, endothelial activation and the inflammasome. **Cytokine**, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 471-476, nov. 2011.

CONRAN, Nicola; BELCHER, John D.. Inflammation in sickle cell disease. *Clinical Hemorheology And Microcirculation*, [S.L.], v. 68, n. 2-3, p. 263-299, 28 mar. 2018.

CONRAN, Nicola; FRANCO-PENTEADO, Carla F.; COSTA, Fernando F.. Newer Aspects of the Pathophysiology of Sickle Cell Disease Vaso-Occlusion. **Hemoglobin**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 1-16, jan. 2009.

DOMINGOS, Igor F.; PEREIRA-MARTINS, Diego A.; SOBREIRA, Marcondes J. V. C.; OLIVEIRA, Romulo T. D.; ALAGBE, Adekunle E.; LANARO, Carolina; ALBUQUERQUE, Dulcineia M.; BLOTTA, Maria H. S. L.; ARAUJO, Aderson S.; COSTA, Fernando F.. High levels of proinflammatory cytokines IL-6 and IL-8 are associated with a poor clinical outcome in sickle cell anemia. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 99, n. 5, p. 947-953, 5 mar. 2020.

FERRONE, Frank A.; ROTTER, Maria A.. Crowding and the polymerization of sickle hemoglobin. **Journal Of Molecular Recognition**, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 497-504, 31 ago. 2004.

FRENETTE, Paul S. Sick cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. **Current Opinion in Hematology**, Philadelphia, v. 9, n. 2, p. 101–106, 2002

GAO, Xuren; GE, Jian; ZHOU, Wangchen; XU, Lei; GENG, Deqin. IL-10 inhibits osteoclast differentiation and osteolysis through MEG3/IRF8 pathway. **Cellular Signalling**, [S.L.], v. 95, p. 110353, jul. 2022.

GILLI, Simone Cristina Olenscki; PERICOLE, Fernando Vieira; BENITES, Bruno Deltreggia; SIPPERT, Emilia Ângela; CASTILHO, Lilian Maria; ADDAS-CARVALHO, Marcelo; SAAD, Sara Teresinha Olalla. Cytokine polymorphisms in sickle cell disease and the relationship with cytokine expression. **Experimental Hematology**, [S.L.], v. 44, n. 7, p. 583-589, jul. 2016.

HABARA, Alawi; STEINBERG, Martin H. Minireview: genetic basis of heterogeneity and severity in sickle cell disease. **Experimental Biology And Medicine**, [S.L.], v. 241, n. 7, p. 689-696, 1 mar. 2016.

HARDISON, R. C.. Evolution of Hemoglobin and Its Genes. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 2, n. 12, p. 1-18, 1 dez. 2012.

HARIHARAN, P.; NADKARNI, A. Insight Of Fetal To Adult Hemoglobin Switch: Genetic Modulators And Therapeutic Targets. **Blood Reviews**, v. 49, n. 100823, p.1-9, set. 2021.

HOFFBRAND, A. V. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2018. p. 16-17.

HOPPE, Carolyn; KLITZ, William; D'HARLINGUE, Katherine; CHENG, Suzanne; GROW, Michael; STEINER, Lori; NOBLE, Janelle; ADAMS, Robert; STYLES, Lori. Confirmation of an Association Between the TNF(–308) Promoter Polymorphism and Stroke Risk in Children With Sickle Cell Anemia. **Stroke**, [S.L.], v. 38, n. 8, p. 2241-2246, ago. 2007.

HOZO, Stela Pudar; DJULBEGOVIC, Benjamin; HOZO, Iztok. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. **Bmc Medical Research Methodology**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-10, 20 abr. 2005.

JORGE, Susan E.; RIBEIRO, Daniela M.; SANTOS, Magnun N.N.; SONATI, Maria de Fátima. Hemoglobin: Structure, Synthesis and Oxygen Transport. In: COSTA, Fernando Ferreira; CONRAN, Nicola (ed.). **Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice**. 1. ed. Cham: Springer, 2016. p. 1-22.

KARKOSKA, Kristine; JACOB, Seethal A.; MCGANN, Patrick T.. Accelerated drug approvals and patient trust: impact of voxelotor and crizanlizumab for sickle cell disease. **Blood Advances**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 2857-2862, 10 jun. 2025.

KATO, Gregory J.; GLADWIN, Mark T.; STEINBERG, Martin H.. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 37-47, jan. 2007.

KATO, Gregory J.; PIEL, Frédéric B.; REID, Clarice D.; GASTON, Marilyn H.; OHENE-FREMPONG, Kwaku; KRISHNAMURTI, Lakshmanan; SMITH, Wally R.; PANEPINTO, Julie A.; WEATHERALL, David J.; COSTA, Fernando F.. Sick cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-22, 15 mar. 2018.

KAVANAGH, Patricia L.; FASIPE, Titilope A.; WUN, Ted. Sick Cell Disease. **Jama**, [S.L.], v. 328, n. 1, p. 57, 5 jul. 2022.

KUVIBIDILA, S.; GARDNER, R.; ODE, D.; YU, L.; LANE, G.; WARRIER, R. P. Tumor necrosis factor alpha in children with sickle cell disease in stable condition. **J Natl Med Assoc**, [S.L.], v. 89, n. 9, p. 609-615, sep. 1997.

LANCE, Eboni I.; CASELLA, James F.; EVERETT, Allen D.; BARRON-CASELLA, Emily. Proteomic and biomarker studies and neurological complications of pediatric sickle cell disease. **Proteomics – Clinical Applications**, [S.L.], v. 8, n. 11-12, p. 813-827, 6 nov. 2014.

LETTRE, Guillaume; SANKARAN, Vijay G.; BEZERRA, Marcos André C.; ARAËJO, Aderson S.; UDA, Manuela; SANNA, Serena; CAO, Antonio; SCHLESSINGER, David; COSTA, Fernando F.; HIRSCHHORN, Joel N.. DNA polymorphisms at the BCL11A , HBS1L-MYB , and β - globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 105, n. 33, p. 11869-11874, 19 ago. 2008.

LIPOWSKY, Herbert H.; CHIEN, Shu. Role of Leukocyte-Endothelium Adhesion in Affecting Recovery from Ischemic Episodes. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 565, n. 1, p. 308-315, jul. 1989.

LIU, Chao; CHU, Dewei; KALANTAR-ZADEH, Kourosh; GEORGE, Jacob; YOUNG, Howard A.; LIU, Guozhen. Cytokines: from clinical significance to quantification. **Advanced Science**, [S.L.], v. 8, n. 15, p. 1-29, 10 jun. 2021.

MAKIS, A. C.; HATZIMICHAEL, E. C.; BOURANTAS, K. L.. The role of cytokines in sickle cell disease. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 79, n. 8, p. 407-413, 15 ago. 2000.

MARTINON, F.; PREFEITO, A.; TSCHOPP, J. The inflammasomes: Guardians of the body. **Annual Review of Immunology**, [S.L.], v. 27, p. 229–265, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme**. 20 jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme>. Acesso em: 04 fev. 2025.

Moskalewicz A, Oremus M. No clear choice between Newcastle-Ottawa Scale and Appraisal Tool for Cross-Sectional Studies to assess methodological quality in cross-sectional studies of health-related quality of life. **J Clin Epidemiol**. 2020;120:94-103.

MOTA, Felipe Machado; FERREIRA JÚNIOR, Marcos Antonio; CARDOSO, Andréia Insabralde de Queiroz; POMPEO, Carolina Mariana; FROTA, Oleci Pereira; TSUHA, Daniel Henrique; SOUZA, Albert Schiaveto de. Analysis of the temporal trend of mortality from sickle cell anemia in Brazil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 75, n. 4, p. 1-8, 2022.

NASCIMENTO, Maria Isabel do; PRZIBILSKI, Ana Luísa Ferreira; COELHO, Carolina Sampaio Gomes; LEITE, Katyslaine Frossard de Amorim; MAKENZE, Mariana; JESUS, Stella Bayer de. Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000–2019. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 56, p. 65, 1 jul. 2022.

NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2014.

PATHARE, Anil; KINDI, Salam Al; ALNAQDY, Adel Alwan; DAAR, Shahina; KNOX-MACAULAY, Huxley; DENNISON, David. Cytokine profile of sickle cell disease in Oman. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 77, n. 4, p. 323-328, 18 nov. 2004.

PATRINOS, G. P.; ANTONARAKIS, S. E. Human Hemoglobin. Em: **VOGEL AND MOTULSKY'S HUMAN GENETICS: PROBLEMS AND APPROACHES (FOURTH EDITION)**. [S. l.: s. n.], 2010. p. 365–401.

PIEL, Frédéric B; PATIL, Anand P; HOWES, Rosalind e; A NYANGIRI, Oscar; GETHING, Peter W; DEWI, Mewahyu; TEMPERLEY, William H; WILLIAMS, Thomas N; WEATHERALL, David J; HAY, Simon I. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. **The Lancet**, [S.L.], v. 381, n. 9861, p. 142-151, jan. 2013.

PIEL, Frédéric B.; STEINBERG, Martin H.; REES, David C.. Sickle Cell Disease. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 376, n. 16, p. 1561-1573, 20 abr. 2017.

PIERROT-GALLO, Bruna Spinella; VICARI, Perla; MATSUDA, Sandra Satiko; ADEGOKE, Samuel Ademola; MECABO, Grazielle; FIGUEIREDO, Maria Stella. Haptoglobin gene polymorphisms and interleukin-6 and -8 levels in patients with sickle cell anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 329-335, set. 2015.

PITANGA, Thassila Nogueira; VILAS-BOAS, Wendell; CERQUEIRA, Bruno Antônio Veloso; SEIXAS, Magda Oliveira; BARBOSA, Cynara Gomes; ADORNO, Elisângela Vitória; GONCALVES, Marilda Souza. Cytokine profiles in sickle cell anemia: pathways to be unraveled. **Advances In Bioscience And Biotechnology**, [S.L.], v. 04, n. 07, p. 6-12, 2013.

PLATCHEK, Michael; LU, Quinn; TRAN, Hoang; XIE, Wensheng. Comparative Analysis of Multiple Immunoassays for Cytokine Profiling in Drug Discovery. **Slas Discovery**, [S.L.], v. 25, n. 10, p. 1197-1213, dez. 2020.

PLATT, Orah S.; ROSENSTOCK, Wendy; ESPELAND, Mark A.. Influence of Sickie Hemoglobinopathies on Growth and Development. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 311, n. 1, p. 7-12, 5 jul. 1984.

QARI, M. H.; DIER, U.; MOUSA, S. A.. Biomarkers of Inflammation, Growth Factor, and Coagulation Activation in Patients With Sickie Cell Disease. **Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 195-200, 23 set. 2011.

RAGHUPATHY, R.; HAIDER, M.Z.; AZIZIEH, F.; ABDELSALAM, R.; D'SOUZA, T.M.; ADEKILE, A.D.. Th1 and Th2 Cytokine Profiles in Sickie Cell Disease. **Acta Haematologica**, [S.L.], v. 103, n. 4, p. 197-202, 2000.

RARICK, Kevin R.; LI, Keguo; TENG, Ru-Jeng; JING, Xigang; MARTIN, Dustin P.; XU, Hao; JONES, Deron W.; HOGG, Neil; HILLERY, Cheryl A.; GARCIA, Guilherme. Sterile inflammation induces vasculopathy and chronic lung injury in murine sickie cell disease. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 215, p. 112-126, mar. 2024.

REES, David C; WILLIAMS, Thomas N; GLADWIN, Mark T. Sickie-cell disease. **The Lancet**, [S.L.], v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, dez. 2010.

RÊGO, Moacyr Jesus Barreto Melo; SILVA, Rafael Ramos da; PEREIRA, Michelly Cristiny; ARAËJO, Aderson da Silva; PITTA, Ivan da Rocha; FALCÃO, Diego Arruda; BEZERRA, Marcos André Cavalcanti; PITTA, Maira Galdino da Rocha. Evaluation of CD4+CD25+FoxP3+ T cell populations, IL-10 production, and their correlation with clinical and biochemical parameters in sickie cell anemia patients with leg ulcers. **Cytokine**, [S.L.], v. 75, n. 2, p. 310-315, out. 2015.

ROTHER, Russell P.; BELL, L.; HILLMEN, P.; GLADWIN, M. T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. **JAMA**, Chicago, v. 293, n. 13, p. 1653–1662, 2005

SAAH, Elna et al. Sickie Cell Disease Pathophysiology and Related Molecular and Biophysical Biomarkers. **Hematology Oncology Clinics of North America**, v. 36, n. 5, p. 1077-1095, Oct. 2022.

SARRAY, Sameh; ALMAWI, Wassim Y.. Contribution of Reduced Interleukin-10 Levels to the Pathogenesis of Osteomyelitis in Children with Sickie Cell Disease. **Clinical And Vaccine Immunology**, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 1020-1024, set. 2015.

ŞENGÜL, Merve Türkegün; TAŞDELEN, Bahar; ÜNAL, Selma; AKBEY, Veysi. A feasibility study of risk prediction modelling for vasoocclusive crisis in children with sickie cell disease. **The Turkish Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 312-321, 25 abr. 2022.

SILVA-JUNIOR, Alexander Leonardo; GARCIA, Nadja Pinto; CARDOSO, Evilázio Cunha; DIAS, Stephanny; TARRAGÔ, Andrea Monteiro; FRAIJI, Nelson Abraham; GOMES, Matheus Souza; AMARAL, Laurence Rodrigues; TEIXEIRA-CARVALHO, Andréa; MARTINS-FILHO, Olindo Assis. Immunological Hallmarks of Inflammatory Status in Vaso-Occlusive Crisis of Sickle Cell Anemia Patients. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, p. 1-14, 11 mar. 2021.

SILVA, Rafael Ramos da; PEREIRA, Michelly Cristiny; RÊGO, Moacyr Jesus Barreto Melo; HATZLHOFER, Betania Lucena Domingues; ARAËJO, Aderson da Silva; BEZERRA, Marcos André Cavalcanti; PITTA, Ivan da Rocha; PITTA, Maira Galdino da Rocha. Evaluation of Th17 related cytokines associated with clinical and laboratorial parameters in sickle cell anemia patients with leg ulcers. **Cytokine**, [S.L.], v. 65, n. 2, p. 143-147, fev. 2014.

SIRANSY, Liliane K.; DASSE, Romuald S.; ADOU, Honoré; KOUACOU, Patricia; KOUAMENAN, Sidonie; SEKONGO, Yassongui; YEBOAH, Richard; MEMEL, Charlene; ASSI-SAHOUN, Aniella; MOUSSA, Salimata Y.. Are IL-1 family cytokines important in management of sickle cell disease in Sub-Saharan Africa patients? **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 14, p. 1-10, 9 mar. 2023.

SOARES, Leonardo Ferreira; LIMA, Eleonidas Moura; SILVA, José Alexsandro da; FERNANDES, Suenia Soares; SILVA, Keyla Malba da Costa; LINS, Sarah Pereira; DAMASCENO, Bolivar Ponciano Goulart de Lima; VERDE, Roseane Mara Cardoso Lima; GONÇALVES, Marilda de Souza. Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 22, n. 11, p. 3773-3780, nov. 2017.

STEINBERG, Martin H; RODGERS, Griffin P. Pathophysiology of sickle cell disease: role of cellular and genetic modifiers. **Seminars In Hematology**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 299-306, out. 2001.

SULLIVAN, Kathleen E.; CUTILLI, Joie; PILIERO, Lisa M.; GHAVIMI-ALAGHA, Darlene; STARR, Stuart E.; CAMPBELL, Donald E.; DOUGLAS, Steven D.. Measurement of Cytokine Secretion, Intracellular Protein Expression, and mRNA in Resting and Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells. **Clinical Diagnostic Laboratory Immunology**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 920-924, nov. 2000

SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M.. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 263-292, 24 jan. 2019.

VICARI, Perla; ADEGOKE, Samuel A.; MAZZOTTI, Diego Robles; CANÇADO, Rodolfo Delfini; NOGUTTI, Maria Aparecida Eiko; FIGUEIREDO, Maria Stella. Interleukin-1 β and interleukin-6 gene polymorphisms are associated with manifestations of sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 244-249, mar. 2015.

VILAS-BOAS, Wendell; CERQUEIRA, Bruno A. V.; ZANETTE, Angela M. D.; REIS, Mitermayer G.; BARRAL-NETTO, Manoel; GONCALVES, Marilda S.. Arginase levels and their association with Th17-related cytokines, soluble adhesion molecules (sICAM-1 and sVCAM-1) and hemolysis markers among steady-state sickle cell anemia patients. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 89, n. 9, p. 877-882, 20 abr. 2010.

WARE, Russell e; MONTALEMBERT, Mariane de; TSHILOLO, Léon; ABBOUD, Miguel R. Sickle cell disease. **The Lancet**, [S.L.], v. 390, n. 10091, p. 311-323, jul. 2017.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2014. Disponível em:<https://ohri.ca/en/who-we-are/core-facilities-and-platforms/ottawa-methods-centre/newcastle-ottawa-scale>

WILLIAMS, Thomas N.; THEIN, Swee Lay. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. **Annual Review Of Genomics And Human Genetics**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 113-147, 31 ago. 2018.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Anemia Falciforme. COSTA, F. F. CONRAN, N.; FERTRIN, K. Y. **Tratado de Hematologia**. 1aEd. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte. Editora Atheneu, 2013. p. 205-223.

ZHANG, Dachuan; XU, Chunliang; MANWANI, Deepa; FRENETTE, Paul S.. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. **Blood**, [S.L.], v. 127, n. 7, p. 801-809, 18 fev. 2016.