

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 18/10/2025



JONATHAN DE OLIVEIRA RIOS

**Implicações das variantes genéticas nas manifestações
fenotípicas da doença falciforme**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2024**

JONATHAN DE OLIVEIRA RIOS

**Implicações das variantes genéticas nas manifestações
fenotípicas da doença falciforme**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, como parte dos requisitos para a obtenção do título de doutor em Biociências, Área de Genética Molecular, junto ao Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto, SP.

Financiadora: CAPES - Proc/
88887.570916/2020-00

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Claudia Regina Bonini-Domingos

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2024**

R586i

Rios, Jonathan De Oliveira

Implicações das variantes genéticas nas manifestações
fenotípicas da doença falciforme / Jonathan De Oliveira Rios. --
São José do Rio Preto, 2024
139 p. : tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do
Rio Preto

Orientadora: Claudia Regina Bonini- Domingos

1. Doença falciforme. 2. Hemoglobina S. 3. Polimorfismos
genéticos. 4. Úlceras de pernas. I. Título.

JONATHAN DE OLIVEIRA RIOS

**Implicações das variantes genéticas nas manifestações
fenotípicas da doença falciforme**

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biociências, Área de Genética Molecular junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES – Proc/
88887.570916/2020-00

Comissão Examinadora

Prof^a. Dr^a. Claudia Regina Bonini-Domingos
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto Orientador
Orientador

Prof^a. Dr^a. Ana Elizabete Silva
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Sônia Maria Olini
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Lígia Márcia da Silveira Baracioli,
Hemocentro de São José do Rio Preto

Profª. Drª. Larissa Venâncio,
Universidade Federal do Oeste da Bahia

São José do Rio Preto
18 de outubro de 2024

A minha eterna gratidão aos pacientes com doença falciforme que cederam o material para a minha pesquisa. Sem a sua participação, este estudo não seria possível. Espero que os resultados obtidos possam contribuir algum dia para melhorar a compreensão da doença e, conseqüentemente, aprimorar os tratamentos disponíveis.

Gostaria também de dedicar este trabalho à minha família, que sempre esteve ao meu lado, me incentivando e me apoiando em cada etapa da minha vida acadêmica. Sem o amor e o suporte incondicional de vocês, eu não conseguiria superar os desafios e obstáculos que surgiram ao longo deste caminho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas e fatores que contribuíram para a realização desta Tese e reconhecer o papel fundamental que cada um desempenhou nessa jornada.

Embora seja incomum e até mesmo estranho para alguns, gostaria de expressar gratidão a mim mesmo por não ter desistido do Doutorado, mesmo quando pessoas da área acadêmica que eu admirava me instigaram a desistir. Hoje vejo essa experiência como um aprendizado valioso, que me ensinou a ser corajoso, perseverante e resiliente. A decisão de mudar a linha pesquisa que me satisfazia para uma totalmente nova e desafiadora, apesar de ousada, foi gratificante.

Aproveito o momento para agradecer às pessoas que foram essenciais na minha jornada acadêmica e na conclusão desta Tese.

Primeiramente agradeço à minha família, em especial à minha mãe Adriana, cujo amor e apoio incondicionais sempre foram meu porto seguro. Você sempre me incentivou em diversas áreas e atividades, dentre elas a importância da leitura, e também o amor pelas plantas, em especial pelas orquídeas. Confesso que foi um dos motivos que me levou a fazer biologia. Saiba que sua presença constante na minha vida é um tesouro que valorizarei para sempre. Também gostaria de agradecer à minha tia Roberta, que sempre me encorajou com suas palavras sábias e inspiradoras. Seu compromisso com a educação e sua dedicação ao sucesso dos outros, assim como ter sido a primeira da família a ingressar em uma Universidade Pública, me inspirou demais a seguir seus passos. Agradeço também ao meu padrasto que para mim é um pai Estácio, pelo apoio incansável e por toda ajuda quando eu mais precisei na minha jornada acadêmica.

Aos meus irmãos (Erick, Thayssi, Alysson, Henrique e Thayla), quero agradecer pela amizade e apoio constante. Cada um de vocês é um exemplo para mim em diversas coisas, e espero poder retribuir todo o amor um dia. À minha avó Maria Vita, cujo sonho era me ver concluir meu doutorado e cujo amor, sabedoria e inspiração sempre foram uma fonte de força para mim. Hoje ela não se encontra mais entre nós, contudo suas histórias de vida e experiências sempre me motivaram a buscar a excelência em tudo o que faço seja onde ela estiver quero que saiba que fiz tudo com amor e por vocês, sempre te amarei. Um enorme agradecimento vai para as quatro crianças da minha vida: Maria Elisa, Maria Giulia, Vicente e Ravi. Quem

sabe um dia vocês poderão ler isso e entender o quanto são importantes para mim, pois são meus motores de incentivo, o tio padrinho sempre incentivá-los nos estudos.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora, Claudia Bonini, por seu constante apoio e orientação durante todo o processo de elaboração da minha Tese. Claudia é uma professora e orientadora excepcional e que carinhosamente sempre me refiro como "a boss". Agradeço por me acolher quando eu mais precisei. Embora reconheça que eu possa não ter sido o orientado que você esperava, sua sabedoria, paciência e incentivo foram fundamentais para os resultados que alcancei. Agradeço também por estar sempre disponível para esclarecer minhas dúvidas, ouvir minhas preocupações e fornecer feedback construtivo. Suas sugestões e críticas foram de grande valia para o aprimoramento da minha pesquisa. Mais uma vez, agradeço a você, Claudia, por tudo que fez por mim. Espero que esta mensagem sirva como uma pequena demonstração da minha profunda gratidão e admiração por tudo o que você fez por mim.

Agradeço ao meu pai científico, Luís Gustavo Galego, por todo conhecimento e aprendizado, desde 2012 venho aprendendo mais e mais com você.

A minha amiga de bancada e laboratório que o doutorado me deu, Denny. Gostaria de expressar minha profunda gratidão pela amizade que desenvolvemos durante nosso tempo juntos no laboratório de hemoglobinas. Através da nossa amizade, aprendi muito sobre trabalho em equipe, resolução de problemas e cooperação. Nós enfrentamos desafios e comemoramos conquistas juntos, e tenho certeza de que não teria conseguido sem o seu apoio. Sou grato por cada momento que passamos juntos, obrigado por ter que me suportado, seja presencialmente ou em todas as ligações diárias. Espero que nossa amizade continue forte por muitos anos!

Para minha amora do coração Luma, nossa amizade de mais de uma década é um testemunho do quão importante você é para mim. Obrigado por estar sempre disponível para ouvir e aconselhar, nos momentos que eu me sinto para baixo, que eu choro é de tristeza ou estressado com alguma coisa. Sua paciência e compreensão me salvou varias vezes quando pensei em desistir.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha amiga Jaqueline também chamada de "pão de queijo" e meu amigo Joel pelo apoio e incentivo durante meu Doutorado. Suas palavras de encorajamento e motivação foram fundamentais para me mostrar que sou capaz e que posso superar qualquer desafio.

Jaqueline, sua presença constante em minha vida e seu otimismo contagiante foram essenciais para manter minha determinação e confiança. Suas palavras de incentivo me encorajaram a seguir em frente, mesmo quando eu me sentia desanimado. Joel, sua habilidade em identificar meus pontos fortes e me encorajar a usá-los foi incrivelmente valiosa. Sua confiança em mim e sua crença no meu potencial me deram a coragem e a motivação necessárias para persistir e alcançar meus objetivos.

Por fim, agradeço ao laboratório francês “Biologie Integreeé du Globule Rouge” que me recebeu calorosamente, e a todos os amigos que fiz lá (Alisa, Marion, Carine, Léa). Ao meu responsável de tese durante o meu período lá, Slim Azouzi, que sempre demonstrou paciência, me ensinou muitas coisas e proporcionou uma excelente orientação, além das reuniões semanais para auxílio no projeto.

Mais uma vez, meu sincero agradecimento a todos. Sem seus apoios, eu não teria chegado tão longe em meu Doutorado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, à qual agradeço.

A todos vocês, minha infinita gratidão. Sei que não teria chegado até aqui sem o amor e o apoio de cada um de vocês. Espero que este pequeno gesto de gratidão possa expressar o quão importante vocês são para mim e o quanto eu os amo.

"A ciência é uma maneira de fazer perguntas sobre o universo e encontrar respostas baseadas em evidências, não em crenças."

(SAGAN, 1996, p. 27)

RESUMO

A doença falciforme (DF) é um conjunto de desordens genéticas caracterizadas pela produção de uma hemoglobina anormal, conhecida como hemoglobina S (Hb S). Essa mutação no gene da beta-globina leva à deformação dos glóbulos vermelhos em forma de foice, resultando em bloqueios vasculares e complicações graves, incluindo a vaso-oclusão. A anemia falciforme (HbSS), forma homozigótica em que a Hb S é herdada de ambos os pais, manifesta-se com sintomas como fadiga, dor intensa, anemia crônica e complicações neurológicas. Embora a DF não esteja ligada aos cromossomos sexuais, as manifestações clínicas podem variar entre homens e mulheres. A coexistência com outras doenças e variações genéticas pode agravar o quadro clínico, destacando a importância de investigar os mecanismos moleculares envolvidos. O tratamento foca no alívio sintomático, prevenção de complicações e melhora da qualidade de vida, com medidas como transfusões sanguíneas e medicamentos específicos. Este estudo investigou a relação entre marcadores moleculares e as manifestações fenotípicas de doentes falciformes. A análise genética revelou associações significativas entre genótipos e fenótipos, incluindo a ligação dos marcadores moleculares *TNFA* e *H63D* com a gravidade da DF em homens. Além disso, demonstramos que os genótipos AA+AG do gene *SLC44A2* estão associados à uma susceptibilidade na formação de úlceras nas pernas, bem como ao aumento de valores absolutos de monócitos, neutrófilos e plaquetas. Notavelmente, esse gene também codifica a base molecular de um grupo sanguíneo raro, conhecido como COST. Outro achado relevante foi a associação significativa entre o gene *CD36* e níveis elevados de HDL em pacientes com DF. Esses resultados fornecem insights valiosos para a compreensão da complexidade molecular da DF e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Hemoglobina S; Variantes genéticas; inflamação; Crises vaso-oclusivas; Úlceras de pernas

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is a group of genetic disorders characterized by the production of an abnormal hemoglobin known as hemoglobin S (Hb S). This mutation in the beta-globin gene leads to the deformation of red blood cells into a sickle shape, resulting in vascular blockages and severe complications, including vaso-occlusion. Sickle cell anemia (HbSS), the homozygous form in which Hb S is inherited from both parents, manifests with symptoms such as fatigue, severe pain, chronic anemia, and neurological complications. Although SCD is not linked to sex chromosomes, clinical manifestations can vary between males and females. The coexistence of other diseases and genetic variations can worsen the clinical presentation, highlighting the importance of investigating the underlying molecular mechanisms. Treatment focuses on symptom relief, prevention of complications, and improving patients' quality of life, including blood transfusions and specific medications. This study investigated the relationship between molecular markers and phenotypic manifestations in sickle cell patients. Genetic analysis revealed significant associations between genotypes and phenotypes, including the connection of the molecular markers *TNFA* and *H63D* with the severity of SCD in males. Additionally, we demonstrated that the AA+AG genotypes of the *SLC44A2* gene are associated with susceptibility to leg ulcer formation, as well as increased absolute counts of monocytes, neutrophils, and platelets. Notably, this gene also encodes the molecular basis of a rare blood group known as COST. Another significant finding was the association between the *CD36* gene and elevated HDL levels in SCD patients. These results provide valuable insights for understanding the molecular complexity of SCD and for developing more effective therapeutic approaches.

Keywords: Hemoglobins; Genetic variants; inflammation; Vaso-occlusive crises; Leg ulcers

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Anemia falciforme: Inflamação e Vaso oclusão	16
1.2 Anemia falciforme em Homens.....	19
1.3 Transfusão sanguínea na Anemia Falciforme	20
1.4 Genes <i>SLC44A2</i> e <i>CD36</i>	21
JUSTIFICATIVA.....	24
2 JUSTIFICATIVA.....	25
OBJETIVOS.....	27
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo geral.....	28
3.2 Objetivos específicos.....	28
MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4 MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1 Casuística.....	30
4.2 Análises estatísticas	38
RESULTADOS.....	39
5 RESULTADOS	40
CAPÍTULO 1.....	41
5.1 The Severity of sickle cell anemia in men - The action of molecular and biochemical markers	42
CAPÍTULO 2.....	53
5.2 Neutrophil alloantigen HNA-3b is associated with higher risk of leg ulcers in sickle cell disease.....	54
CAPÍTULO 3.....	75

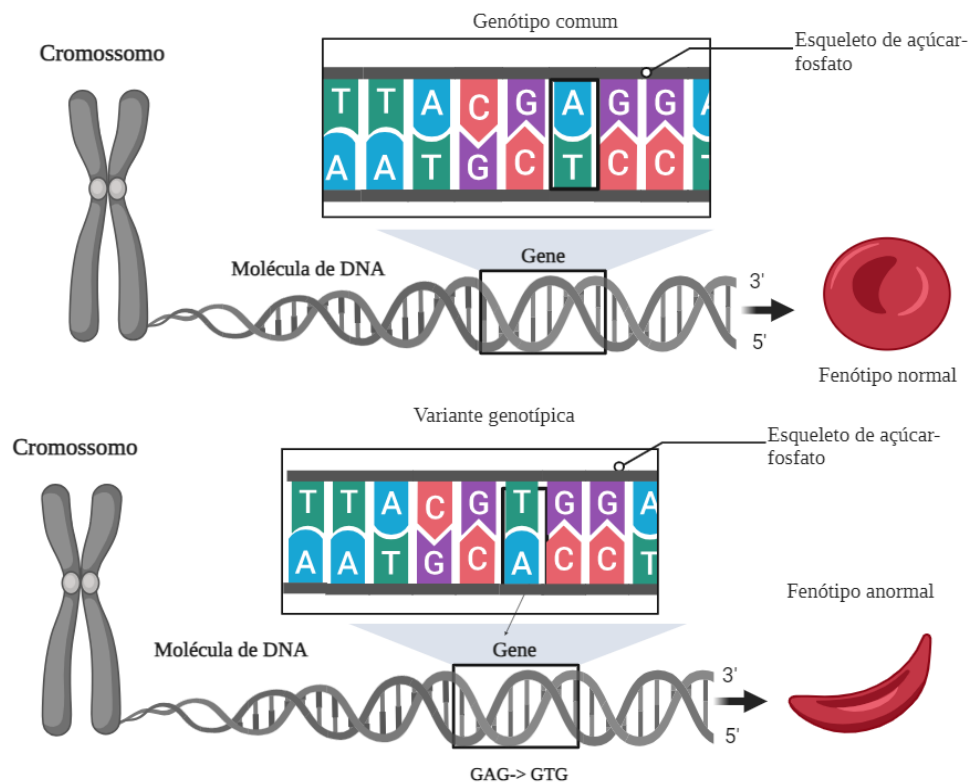
5.3 The neutrophil antigen-3a/b polymorphism in <i>SLC44A2</i> encodes the Cs ^a and Cs ^b red cell antigens: unexpected fraternal twins.....	76
CAPÍTULO 4.....	100
5.4 Variants of <i>CD36</i> gene are implicated in increased cholesterol levels in sickle cell disease	101
CONCLUSÃO GERAL.....	114
6 Conclusão geral.....	115
REFERÊNCIAS	117
ANEXOS	130

1 INTRODUÇÃO

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

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária resultante da homozigose de uma mutação pontual no gene da globina beta (Figura 1), levando à substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia. Isso resulta em uma hemoglobina alterada, com propriedades físico-químicas diferentes, apresentando fenótipo anormal em indivíduos Hb SS. Nos indivíduos heterozigotos (Hb AS), ocorre a presença tanto de hemoglobina normal (Hb A) quanto de hemoglobina alterada (Hb S), o que geralmente resulta em um fenótipo clinicamente assintomático, mas com a possibilidade de manifestações leves sob condições de estresse fisiológico, como hipóxia ou desidratação. (Franklin Bunn, 1997; Kato *et al.*, 2018).

Figura 1: Mutação do gene da beta globina e fenótipo de um indivíduo homozigoto para Hb S no sangue.

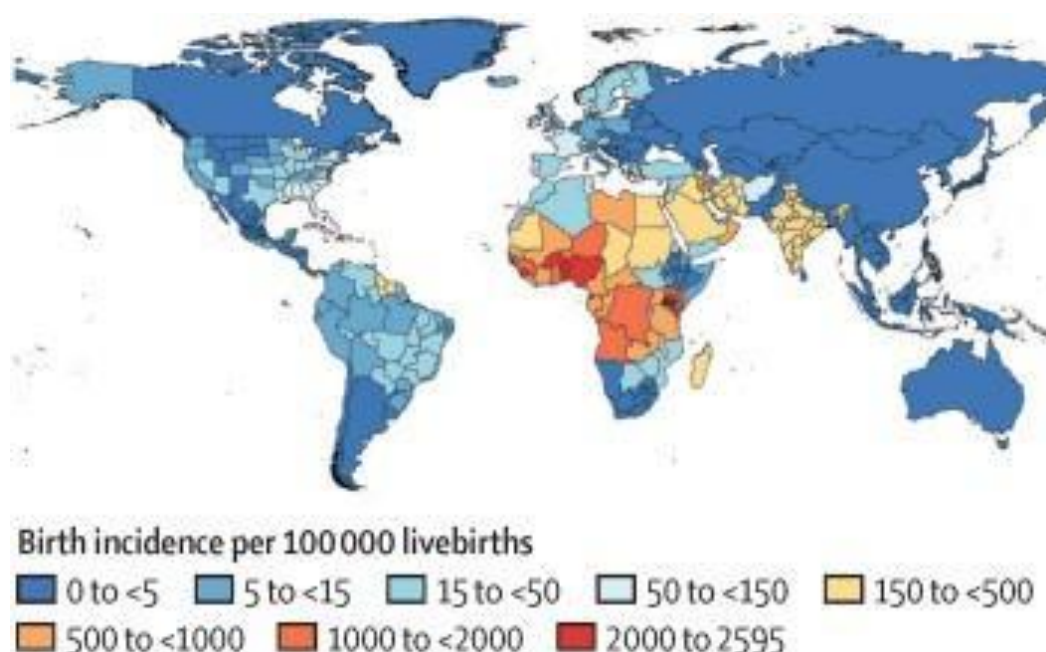


Esquema mostrando o genótipo e fenótipo normais observados para o gene da beta globina, e o genótipo anormal para esse gene após a troca do par de bases (mutação GAG para GTG), resultando em um formato alterado do eritrócito, característico na anemia falciforme. Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A incidência em recém-nascidos de portadores de doenças falciformes varia globalmente (Figura 2), conforme a região e os grupos étnicos (Cavalcanti; Maio, 2011; Ojodu *et al.*, 2014; Thomson *et al.*, 2023) (Figura 2). Por exemplo, entre os afro-americanos dos Estados Unidos da América, um a cada 360 recém-nascidos portam uma DF (Wang *et al.*, 2015). Por outro lado, no Brasil, a incidência de DF em recém-nascidos varia substancialmente entre os estados, fato explicado pela heterogeneidade étnica da população brasileira (Santos; Domingos; Castro, 2021). Dados de 2013 do Ministério da Saúde mostraram que a cada 650 nascimentos no estado da Bahia um era portador da DF, ao passo que no estado do Rio de Janeiro, esse valor era um em 1.300. Recentemente um estudo feito por Santos, Domingos e Castro, (2021) identificou que um em 10.226 indivíduos do Rio Grande do Sul são

portadores de DF, número inferior àquele fornecido pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2013). Em 2016, em todo o país, 1.071 recém-nascidos tinham DF e mais de 60.000 eram heterozigotos para o alelo da Hb S (Braga *et al.*, 2016). A prevalência do alelo Hb S no Brasil varia consideravelmente entre as regiões e com ocorrência estimada em mais de dois milhões de pessoas, sendo oito mil afetados com a forma homozigótica (Rodrigues *et al.*, 2010).

Figura 2: Incidência de nascimento de homens e mulheres com doença falciforme

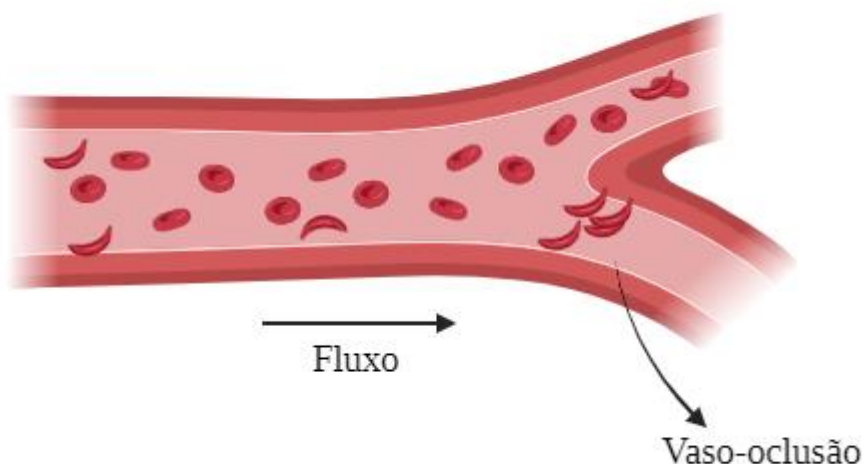


O mapa apresenta as taxas de nascimentos para cada 100.000 nascimentos em 2021 no mundo (Thomson *et al.*, 2023).

Além da distribuição geográfica da AF, a heterogeneidade esta presente nas características clínicas da doença embora a base molecular da Hb S resida na substituição de um único aminoácido. Indivíduos com AF vivenciam diversas manifestações fenotípicas (Stuart; Nagel, 2004; Conran; Embury, 2021) como asplenia funcional, síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, acidente vascular cerebral, dano cumulativo de múltiplos órgãos, baixa expectativa de vida e principalmente a vaso-oclusão (Figura 3). A vaso-oclusão é um fenômeno complexo, que tem como um dos seus iniciadores a polimerização da Hb S, sendo essa a principal ocorrência fisiopatológica na AF (Steinberg, 1998; Vekilov, 2007). A

polimerização altera a forma e as propriedades físicas dos eritrócitos, causando anemia hemolítica e bloqueio do fluxo sanguíneo, particularmente em pequenos vasos, o que pode danificar os órgãos (KATO *et al.*, 2018).

Figura 3: Mecanismo de vaso-oclusão ocasionado pelo eritrócito falciforme.



Glóbulos vermelhos falciformes obstruindo um vaso sanguíneo. Essa condição pode ocorrer quando há um impedimento no fluxo normal do sangue: Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

1.1 Anemia falciforme: Inflamação e Vaso oclusão

O estado inflamatório é uma resposta adaptativa das células do organismo para combater infecções ou lesões teciduais e restaurar a homeostase dos órgãos (Medzhitov, 2010; Shen; Kreisel; Goldstein, 2013). Em pacientes com AF, a inflamação crônica é resultado de vários fatores que interagem entre si, formando um ciclo inflamatório permanente. O endotélio vascular desempenha um papel crucial no processo inflamatório e na vaso-oclusão (Zago; Pinto, 2007). Em particular, na AF, a vaso-oclusão é um fenômeno complexo que resulta da interação entre vários componentes, como eritrócitos falciformes, células endoteliais, leucócitos e plaquetas (Kato *et al.*, 2018). A ativação das células endoteliais ocorre devido ao contato direto com eritrócitos falciformes, bem como a presença de heme, hemoglobina livre e espécies reativas de oxigênio (ROS) induzidas pela hipóxia (Sultana *et al.*, 1998). Uma

vez ativadas, as células endoteliais produzem mediadores inflamatórios, como interleucina-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral (TNF), que levam a um estado inflamatório crônico que, na AF acarreta em uma menor expressão de proteínas anti-inflamatórias bem como maior expressão de citocinas pró-inflamatórias (Revisado em Kany; Vollrath; Relja, 2019) (Kaul *et al.*, 2000; Oliveira *et al.*, 2011; Torres *et al.*, 2016; Kany; Vollrath; Relja, 2019).

Outras moléculas que têm sido estudadas no contexto da AF são as quimiocinas, que são proteínas que atraem células do sistema imunológico para o local da inflamação. A quimiocina CXCL10, por exemplo, está aumentada em pacientes com anemia falciforme e tem sido associada à vaso-oclusão e a uma piora na função pulmonar (Lard *et al.*, 2006). Além disso, o TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que pode contribuir para a disfunção endotelial e a vaso-oclusão na anemia falciforme (Reiter *et al.*, 2018).

Ao contrário do formato globular típico, os eritrócitos falciformes são células sanguíneas anormais, que possuem uma morfologia distorcida em forma de foice. Estudos têm demonstrado que esses eritrócitos possuem uma maior capacidade de aderir às células endoteliais do que os eritrócitos normais (Wagner; Eckman; Wick, 2004; Murphy *et al.*, 2005;). Diversos fatores podem contribuir para a ocorrência desse evento, como por exemplo uma maior expressão de moléculas de adesão celular na superfície, como P-selectina (Zago; Pinto, 2007) a integrina $\alpha 4 \beta 1$ (Brittain; Parise, 2008), que se ligam às moléculas de adesão expressas pelas células endoteliais normais promovendo assim, a aderência dos eritrócitos falciformes às células endoteliais. A adesão excessiva de neutrófilos ao endotélio vascular pode contribuir para a progressão da vaso-oclusão na AF levando a uma série de problemas como trombose e crises vaso oclusivas, que são características da DF (Rees *et al.*, 2010; Koehl *et al.*, 2017). A adesão de neutrófilos é mediada por moléculas de adesão como a integrina $\beta 2$ (também conhecida como CD18), (Diamond *et al.*, 1993), selectina E (Martens *et al.*, 1995) e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) (Kucukal *et al.*, 2020).

A adesão de eritrócitos falciformes e neutrófilos pode ser influenciada por fatores como inflamação e estresse oxidativo, que são comuns em indivíduos com DF (Wang; Zennadi, 2021; Adegoke *et al.*, 2021). Esses fatores podem aumentar a expressão de moléculas de adesão nas células sanguíneas e no endotélio, facilitando

a interação entre elas e levando a processos inflamatórios e trombose. De fato, estudos mostram que a adesão de neutrófilos ao endotélio pode ser um processo crucial na patogênese de diversas doenças relacionadas ao sistema circulatório (Zapponi *et al.*, 2015) e também na AF (Koehl *et al.*, 2017)

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

As transfusões de eritrócitos e sangue são amplamente utilizadas no tratamento da DF com o objetivo de reduzir os efeitos da hemoglobina S (HbS) e diminuir as crises vaso-oclusivas (Darshana; Rees; Premawardhena, 2021). No entanto, é importante destacar que a sobrecarga de ferro resultante dessas transfusões, em conjunto com mutações no gene *H63D* (High FE2+), podem desempenhar um papel significativo na mortalidade e morbidade dos pacientes com DF (Boga *et al.*, 2007; Mónaco *et al.*, 2023). O gene *HFE* regula o metabolismo do ferro no organismo, e a presença de mutações pode contribuir para uma maior absorção e acúmulo de ferro. Portanto, a interação entre as transfusões de sangue, a sobrecarga de ferro e as mutações do gene *HFE* é um aspecto importante a ser considerado no manejo da DF. (Terz *et al.*, 2016).

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

1.2 Anemia falciforme em Homens

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

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

Uma outra diferença observada está relacionada às crises de dor. Ceglie *et al.*, (2019) mostraram que os homens tendem a apresentar mais crises de dor ao ano do que mulheres, e com dores mais persistentes (Udezue; Girshab, 2004). Lamarre *et al.*, (2013), apontam para diferenças nas complicações clínicas evidenciando que estas são mais graves em homens. Além disso, sabe-se que homens podem apresentar mais chances de ter síndrome torácica aguda (Masese, *et al.*, 2021). Além do mais, homens com anemia falciforme são mais propensos a desenvolver complicações renais e conseqüentemente apresentarem uma maior mortalidade isso pode estar relacionado ao fato de que os homens têm maiores níveis de hemoglobina

e hemácias no sangue, o que pode culminar em uma maior obstrução dos vasos sanguíneos nos rins (Ataga *et al.*, 2022).

Outra importante diferença é a disfunção sexual, que mostrou-se ser mais agravante em homens com Hb SS que em mulheres (Idris *et al.*, 2020). Dados de análise multivariada apontaram que homens apresentam maiores chances de ter complicações relacionadas à síndrome torácica aguda, cardiovascular e músculo esquelético e menor chance de depressão quando comparados com mulheres Hb SS (Masese *et al.*, 2021). Com isso, é possível observar que o gênero tem um importante papel no fenótipo clínico da AF.

1.3 Transfusão sanguínea na Anemia Falciforme

A transfusão de eritrócitos desempenha um papel crucial no tratamento de complicações agudas e crônicas em pacientes com anemia falciforme. A transfusão ameniza a anemia, diminui a porcentagem relativa de eritrócitos falciformes na circulação e reduz a hemólise (Howard, 2016). Todos esses efeitos são benéficos e têm se mostrado eficazes na prevenção primária de acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Verduzco; Nathan, 2009) e infartos silenciosos em crianças em risco (Dolatkah; Dastgiri, 2020). Os eritrócitos podem ser administrados como uma simples transfusão aditiva ou por meio de uma transfusão por troca.

A transfusão por troca é indicada quando a concentração inicial de hemoglobina for alta ou se houver a necessidade de uma diminuição rápida na porcentagem de HbS sem aumentar o hematócrito e a viscosidade do sangue, especialmente em pessoas com sintomas neurológicos agudos. No entanto, a transfusão crônica de sangue resulta em sobrecarga de ferro, sendo, portanto, obrigatória a quelação de ferro em pacientes submetidos a transfusões crônicas para evitar danos aos órgãos devido ao acúmulo de ferro (Rees *et al.*, 2010).

A aloimunização é outra complicação relacionada à transfusão que ocorre em 18 a 37% dos pacientes transfundidos com AF. A taxa de sensibilização diminui substancialmente quando o pareamento antigênico profilático (PAP) é utilizado, mesmo em pacientes submetidos a transfusões crônicas (Campbell-lee *et al.*, 2018; Rosse *et al.*, 1990). Assim, torna-se imprescindível possuir um conhecimento aprofundado dos antígenos dos grupos sanguíneos para a condução adequada de transfusões em qualquer paciente.

6 CONCLUSÃO GERAL

Neste estudo, investigamos a relação entre marcadores moleculares e o processo inflamatório em pacientes com anemia falciforme, identificando associações genotípicas relevantes com fenótipos clínicos. Destacamos a correlação entre o polimorfismo *TNFA* (-308 G > A) e crises de dor, assim como o polimorfismo *eNOS* (-786 T > C) [TT], associado a maior risco de AVC. Além disso, o uso de hidroxycarbamida e níveis elevados de ferritina foram identificados como fatores cruciais para a gravidade da doença. O polimorfismo H63D (63 G > A) também foi vinculado a diferentes graus de severidade clínica. Outro achado importante foi a associação dos alelos AA+AG do gene *SLC44A2* com uma maior predisposição à formação de úlceras de perna e elevações nos níveis de plaquetas, neutrófilos e monócitos, além de sua implicação na expressão de um grupo sanguíneo raro, com o genótipo homozigoto HNA-3b/b apresentando o fenótipo Cs(a-). Por fim, mostramos que uma variante do gene *CD36* está associada ao aumento de HDL, um fator que pode influenciar positivamente o perfil lipídico em pacientes com anemia falciforme.

Essas descobertas são de grande importância para a compreensão mais aprofundada da fisiopatologia da anemia falciforme, pois revelam novos biomarcadores que podem ajudar a estratificar os pacientes de acordo com o risco de complicações graves, como crises dolorosas e AVCs. O conhecimento dessas associações genotípicas oferece oportunidades para o desenvolvimento de estratégias de medicina personalizada, permitindo que tratamentos sejam ajustados de acordo com o perfil molecular de cada paciente. Por exemplo, a identificação precoce de pacientes com polimorfismos relacionados a maior gravidade pode orientar o uso mais direcionado de terapias como a hidroxycarbamida, ajudando a reduzir a incidência de complicações severas.

Além disso, a descoberta de polimorfismos como o do gene *SLC44A2*, associado a úlceras de perna e distúrbios hematológicos, pode levar ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para essas complicações, que são de difícil manejo clínico. A identificação de variantes raras de grupos sanguíneos também tem implicações importantes para transfusões seguras e para a prevenção de reações adversas durante o tratamento.

A descoberta da variante do gene *CD36*, que influencia os níveis de HDL, abre a possibilidade de explorar intervenções que melhorem o perfil lipídico desses pacientes, potencialmente reduzindo o risco cardiovascular, um aspecto importante que afeta a longevidade e qualidade de vida dos indivíduos com anemia falciforme.

Esses achados não apenas ampliam o conhecimento científico sobre os mecanismos moleculares envolvidos na doença, mas também podem servir de base para políticas de saúde pública voltadas à melhoria do manejo clínico e à personalização do cuidado. A implementação dessas descobertas nos sistemas de saúde pode contribuir para a identificação precoce de pacientes de alto risco, otimizando intervenções terapêuticas e melhorando os desfechos clínicos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- ADEGOKE, S. et al. Role of oxidative stress in sickle cell disease: a review of its pathophysiology, mechanisms, and potential therapeutic strategies. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, 18(2), 1-16. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/jcim-2019-0282>. Acesso em 09 abr. 2023.
- ATAGA, K. I. et al. Sex differences in progression of kidney disease in sickle cell disease. **Haematologica**, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 1436-1441, 22 dez. 2022. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2022.281677>. Acesso 19 dez.2023.
- AZEVEDO, J. C.; MALMEGRIM, K. C. R. Immune mechanisms involved in sickle cell disease pathogenesis: current knowledge and perspectives. **Immunology Letters**, [S. l.], v. 224, n. January, p. 1–11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.04.012>. Acesso em 09 abr. 2023.
- BAYAT, B.; et al. Neutrophil antigen-3a induced transfusion-related acute lung injury in mice by direct disturbance of lung endothelial cells. **arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, [S.L.], v. 33, n. 11, p. 2538-2548, nov. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.113.301206>. Acesso em 09 abr. 2023.
- BELCHER, J. D. et al. Inflammatory processes in sickle cell disease and the role of eicosanoid pathways. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 32, n. 5, p. 701-721, 2018.
- BELINI JUNIOR, E. et al. Severity of Brazilian sickle cell disease patients: severity scores and feasibility of the bayesian network model use. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 321-327, abr. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.01.011>. Acesso 09 abr.2023.
- BENNETT, J. Allen et al. The choline transporter SLC44A2 controls platelet activation and thrombosis by regulating mitochondrial function. **Nature Communications**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-9, 13 jul. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17254-w>. Acesso em 17 jul. 2023.
- BOGA, C. Plasma exchange in critically ill patients with sickle cell disease. **Transfusion and Apheresis Science**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 17-22, ago. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2006.12.009>. Acesso 09 jun.2023.
- BOWENS, K. L.; SULLIVAN, M. J.; CURTIS, B. R. Determination of neutrophil antigen HNA-3a and HNA-3b genotype frequencies in six racial groups by high-throughput 5' exonuclease assay. **Transfusion**, [S.L.], v. 52, n. 11, p. 2368-2374, 13 mar. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03600.x>. Acesso 09 abr.2023.
- BRAGA, J. et al. Guidelines on neonatal screening and painful vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2016. **Revista Brasileira de**

Hematologia e Hemoterapia, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 147–157, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.04.001>. Acesso 09 abr.2023.

BRANDSEN, R. P. et al. Natural history and rate of progression of retinopathy in adult patients with sickle cell disease: an 11-year follow-up study. **Blood Advances**, [S.L.], v. 7, n. 13, p. 3080-3086, 30 jun. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009147>. Acesso em 17 jul. 2023.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I.. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **Journal Of Hematology & Oncology**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 15-20, 3 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-022-01237-z>. Acesso em 24 fev. 2024.

BRITTAI, J.; PARISE, L.V. The $\alpha 4 \beta 1$ integrin in sickle cell disease. **Transfusion Clinique et Biologique**, [S.L.], v. 15, n. 1-2, p. 19-22, fev. 2008. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2008.03.013>. Acesso 09 abr.2023.

BROZ, P.; et al. Differential requirement for Caspase-1 autoproteolysis in pathogen-induced cell death and cytokine processing. **Cell Host Microbe**, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 471–483, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.11.007>. Acesso 09 abr.2023.

BROUSSEAU, D. C. et al. Acute Care Utilization and Rehospitalizations for Sickle Cell Disease. **Jama**, [S.L.], v. 303, n. 13, p. 1288-1298, 7 abr. 2010. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.378>. Acesso 25 fev.2024.

CAMPBELL-LEE, S. A. et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: assessment of transfusion protocols during two time periods. **Transfusion**, [S.L.], v. 58, n. 7, p. 1588-1596, 23 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.14588>. Acesso 19 dez.2023.

CANALLI, A A.; et al Participation of Mac-1, LFA-1 and VLA-4 integrins in the in vitro adhesion of sickle cell disease neutrophils to endothelial layers, and reversal of adhesion by simvastatin. **Haematologica**, [S. l.], v. 96, n. 4, p. 526–533, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2010.032912>. Acesso 09 abr.2023.

CANÇADO, R. et al., Sickle Cell Disease Mortality in Brazil: real-world evidence. **Blood**, [S.L.], v. 138, n. 1, p. 3025-3025, 5 nov. 2021. **American Society of Hematology**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-151098>. Acesso 09 abr.2023.

CARDOSO, S. P. et al. Determination of human neutrophil antigen-1, -3, -4 and -5 allele frequencies in English Caucasoid blood donors using a multiplex fluorescent DNA-based assay. **Vox Sanguinis**, [S.L.], v. 105, n. 1, p. 65-72, 9 fev. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12016>. Acesso em 17 jul. 2023.

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

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

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

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

CONSTANTINESCU-BERCU, A. et al. SLC44A2 – A novel therapeutic target for venous thrombosis? **Journal Of Thrombosis and Haemostasis**, [S.L.], v. 18, n. 7, p. 1556-1558, jul. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14834>. Acesso em 17 jul. 2023.

CURTIS, B. R.; et al. The neutrophil alloantigen HNA-3a (5b) is located on choline transporter-like protein 2 and appears to be encoded by an R>Q154 amino acid substitution. **Blood**, [S.L.], v. 115, n. 10, p. 2073-2076, 11 mar. 2010. American Society of Hematology. Disponível em : <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-11-248336>. Acesso 09 abr.2023.

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

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

DICKERHOFF, R; RUECKER, A. Schmerzkrisen bei Patienten mit Sichelzellerkrankungen. **Klinische Pädiatrie**, [S. l.], v. 207, n. 06, p. 321–325, 1995. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1046561>. Acesso 09 abr.2023.

DOLATKHAH, R.; DASTGIRI, S. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2020, n. 1, p. 1-18, 16 Jan. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007843.pub4>. Acesso 30 dez.2023.

DRIS, I. M. L. Men with sickle cell disease experience greater sexual dysfunction when compared with men without sickle cell disease. **Blood Advances**, [S. l.], v. 4, n. 14, p. 3277–3283, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002062>. Acesso 09 abr.2023.

DUAN, X. J. et al. Clinical and ophthalmic factors associated with the severity of sickle cell retinopathy. **American Journal of Ophthalmology**, [S.L.], v. 197, p. 105-113, Jan. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2018.09.025>. Acesso em 17 jul. 2023.

ELMARIAH, H et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. **American Journal of Hematology**, [S.L.], v. 89, n. 5, p. 530-535, 21 fev. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23683>. Acesso 09 abr.2023.

ELENDU, Chukwuka et al. Understanding Sickle cell disease: causes, symptoms, and treatment options. **Medicine**, [S.L.], v. 102, n. 38, p. 237-242, 22 set. 2023. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000035237>. Acesso 24 fev.2024.

ESMAEILI, B. et al. Human neutrophil antigen genotype and allele frequencies in iranian blood donors. **Journal Of Immunology Research**, [S.L.], v. 2022, p. 1-11, 7 fev. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/4387555>. Acesso em 17 jul. 2023.

FEUCHTBAUM, L. et al. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. **Genetics In Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 11, p. 937-945, nov. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2012.76>. Acesso 09 abr.2023.

FLESCHE, B. K. et al. Update on the nomenclature of human neutrophil antigens and alleles. **Transfusion**, [S.L.], v. 56, n. 6, p. 1477-1479, 4 abr. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.13575>. Acesso 09 abr.2023.

FLESCHE, B. K.; et al. Expression of the CTL2 transcript variants in human peripheral blood cells and human tissues. **Transfusion**, [S.L.], v. 53, n. 12, p. 3217-3223, 11 mar. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12160>. Acesso 09 abr.2023.

FLESCHE, B. K.; REIL, A. Molecular Genetics of the Human Neutrophil Antigens. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 300-309, 2018. S. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000491031>. Acesso 29 abr.2023.

FLESCHE, Brigitte Katharina; REIL, Angelika. Molecular Genetics of the human neutrophil antigens. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 300-309, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000491031>. Acesso em 17 jul. 2023.

FRANKLIN B. H. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **The New England Journal of medicine**, [S. l.], v. 337, p. 762–769, 1997.

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

GERMAIN, Marine et al. Meta-analysis of 65,734 Individuals identifies TSPAN15 and SLC44A2 as two susceptibility loci for venous thromboembolism. **The American Journal of Human Genetics**, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 532-542, abr. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.01.019>. Acesso em 17 jul. 2023.

GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E J.; RAFTOGIANNIS, M. The immune response to severe bacterial infections: Consequences for therapy. **Expert Review of Anti- Infective Therapy**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 369–380, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1586/eri.12.2>. Acesso 09 abr.2023.

GILES, Carolyn M. et al. Three Examples of a New Antibody, Anti-Csa, which Reacts with 98% of Red Cell Samples. **Vox Sanguinis**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 405-415, 8 jul. 1965. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.1965.tb04354.x>.

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

GREINACHER, A. et al. Characterization of the human neutrophil alloantigen-3a. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 45-48, 27 dez. 2009. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2070>. Acesso 09 abr.2023.

GUARDA, C. C et al. Sickle cell disease: A distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). **PLoS ONE**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 1–15, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228408>. Acesso 10 abr.2023.

HOTEZ, P. J. The development impact of the neglected tropical diseases (NTDs). *Population* (English Edition), [S. l.], 2011.

HOWARD, Jo. Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology*, [S.L.], v. 2016, n. 1, p. 625-631, 2 dez. 2016. **American Society of Hematology**. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.625>. Acesso 30 dez.2023.

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

KALAI, M; et al. The role of rs1984112_G at CD36 gene in increasing reticulocyte level among sickle cell disease patients. **Hematology**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 178-182, 20 nov. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.2016.1253253>. Acesso 10 abr.2023.

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

KARIM, F. et al. Reporting transfusion-related acute lung injury cases. **Asian Journal of Transfusion Science**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 126, 2020. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4103/ajts.ajts_152_16. Acesso em 17 jul. 2023.

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

KATO, G. J. et al. 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. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2006.07.001>. Acesso 25 fev.2024.

KAUL, D. K.; et al. Monoclonal antibodies to $\alpha V\beta 3$ (7E3 and LM609) inhibit sickle red blood cell-endothelium interactions induced by platelet-activating factor. **Blood**, [S. l.], v. 95, n. 2, p. 368–374, 2000. Disponível em: 10.1182/blood.v95.2.368. Acesso 10 abr.2023.

KIM-SHAPIRO, D. B.; GLADWIN, T. Nitric oxide pathology and therapeutics in sickle cell disease. **Clinical hemorheology and microcirculation**, [S. l.], v. 68, n. 2–3, p. 223–237, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-189009>. Acesso 10 abr.2023.

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

KIRKHAM, Justin K. et al. Genetic Variation and Sickle Cell Disease Severity. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 237-247, 18 out. 2023. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37484>. Acesso 25 fev.2024.

KOEHL, B. et al. Lack of the human choline transporter-like protein SLC44A2 causes hearing impairment and a rare red blood phenotype. **Embo Molecular Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 8-15, 25 jan. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.202216320>. Acesso em 17 jul. 2023.

KOMMAREDDI, P. K. et al. Isoforms, expression, glycosylation, and tissue distribution of CTL2/SLC44A2. **The Protein Journal**, [S.L.], v. 29, n. 6, p. 417-426, 28 jul. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10930-010-9268-y>. Acesso em 17 jul. 2023.

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

KUTYAVIN, I. V. 3'-Minor groove binder-DNA probes increase sequence specificity at PCR extension temperatures. **Nucleic Acids Research**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 655-661, 15 jan. 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/28.2.655>. Acesso 10 abr.2023.

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

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

LEE, K. et al. The nonexpression of CD36 on reticulocytes and mature red blood cells does not modify the clinical course of patients with sickle cell anemia. **Blood**, [S.L.], v. 98, n. 4, p. 966-971, 15 ago. 2001. American Society of Hematology. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v98.4.966>. Acesso 10 abr.2023.

LETTRE, G. et al. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0804799105>. Acesso 10 abr.2023.

LI, S; et al. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection: A meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 1, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.07.017>. Acesso 10 abr.2023.

LOPES, L. B; et al. Antibodies to human neutrophil antigen HNA-3b implicated in cases of neonatal alloimmune neutropenia. **Transfusion**, [S.L.], v. 58, n. 5, p. 1264-1270, 16 fev. 2018. Wiley. c10.1111/trf.14524. Acesso 10 abr.2023.

MACHADO, P R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S. l.], v. 79, n. 6, p. 647–662, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962004000600002>. Acesso 10 abr.2023.

MAKANI, J et al. Mortality in sickle cell anemia in Africa: A prospective cohort study in Tanzania. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 6, n. 2, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0014699>. Acesso 10 abr.2023.

MANWANI, D. P-selectin and sickle cell disease: a balancing act. **Blood**, [S.L.], v. 137, n. 19, p. 2573-2574, 13 maio 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2021011151>. Acesso 10 abr.2023.

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

MASESE, R V. et al. Sex-based differences in the manifestations and complications of sickle cell disease: Report from the Sickle Cell Disease Implementation Consortium. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 16, n. 10 Out, p. 1–16, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0258638>. Acesso 10 abr.2023.

MCGANN, Patrick T; WARE, Russell. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. **Expert Opinion on Drug Safety**, [S.L.], v. 14, n. 11, p. 1749-1758, 14 set. 2015. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1088827>. Acesso em 17 jul. 2023.

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

MENAA, Farid et al. Sick cell retinopathy: improving care with a multidisciplinary approach. **Journal Of Multidisciplinary Healthcare**, [S.L.], v. 10, p. 335-346, ago. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/jmdh.s90630>. Acesso em 17 jul. 2023.

MENZEL, S. et al. A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15. **Nature Genetics**, [S.L.], v. 39, n. 10, p. 1197-1199, 2 set. 2007. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ng2108>. Acesso em 25 fev. 2024.

MIAN, U.K. et al. Elevated fetal haemoglobin levels are associated with decreased incidence of retinopathy in adults with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, [S.L.], v. 183, n. 5, p. 807-811, 12 nov. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15617>. Acesso em 17 jul. 2023.

MILLER, S. T. et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. **New England Journal of medicine**, [S. l.], v. 342, n. 2, p. 83–89, 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200001133420203>. Acesso 10 abr.2023.

MOLTHAN, L ; Paradis D J. Anti-Csb: the finding of the antibody antithetical to anti-Csa. **Med Lab Sci**, [s. l.], v. 44, p. 94-96, jan. 1987

MÓNACO, M et al., Effect of HFE Gene Mutations on Iron Metabolism of Beta-Thalassemia Carriers. **Thalassemia Reports**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 113-121, 17 mar. 2023. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/thalassrep13010010>. Acesso 10 abr.2023.

MOREL, C. M. Innovation in health and neglected diseases. **Cadernos de saúde pública**, [S. l.], v. 22, n. 8, p. 1522–3, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832524>. Acesso 10 abr.2023.

MARENGO-ROWE, A. J. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobins on cellulose acetate. **Journal of clinical pathology**, v. 18, n. 6, p. 790–792, nov. 1965

MORRISON, M. et al. Prevalence of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction among children with sickle cell disease. **Congenital Heart Disease**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 440–443, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/chd.12592>. Acesso 10 abr.2023.

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

NASIMUZZAMAN, M et al. Elimination of the fibrinogen integrin αMb2-binding motif improves renal pathology in mice with sickle cell anemia. **Blood Advances**, [S. l.], v. 3, n. 9, p. 1519–1532, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019032342>. Acesso 11 abr.2023.

NAOUM, P. C. Eletroforese. Técnicas e Diagnósticos. 2a Ed. São Paulo: Livraria Santos Editora, 1999. 154 p.

NATH, K. A. et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin in a murine model of sickle cell disease. **Blood advances**, v. 3, n. 11, p. 1747-1758, 2019.

NORCIA, A. M. M. I. et al. Human neutrophil alloantigen-1a, -1b, -2, -3a and -4a frequencies in Brazilians. **Tissue Antigens**, [S.L.], v. 74, n. 5, p. 404-407, nov. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2009.01357.x>. Acesso em 17 jul. 2023.

OHNSON, C.; TELEN, M. J. Adhesion molecules and hydroxyurea in the pathophysiology of sickle cell disease. **Haematologica**, [S.L.], v. 93, n. 4, p. 481-485, 1 abr. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.12734>. Acesso 11 abr.2023.

OJODU; M. M. et al. Incidence of sickle cell trait United States, 2010. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, [S. l.], v. 63, n. 49, p. 1172–4, 2014. Disponível em: Acesso 11 abr.2023.

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

OLIVEIRA, R. G. Meanings of neglected diseases in the global health agenda: The place of populations and territories. **Ciência e Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 23, n. 7, p. 2291–2302, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018237.09042018>. Acesso 11 abr.2023.

OMS. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1757913912449575>. Acesso 11 abr.2023.

OU, OU, Guo-Jin et al. HNA-3a and HNA-3b antigens among 9 ethnic populations and the Han population in Southwest China. **Journal Of Translational Medicine**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-17, 14 mar. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1447-1>. Acesso em 17 jul. 2023.

PIEL, F. B.; et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. **Nature Communications**, [S. l.], v. 1, n. 8, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms1104>. Acesso 11 abr.2023.

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

REES, D. C et al. Sickle-cell disease. The Lancet, [S.L.], v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, dez. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61029-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61029-x).

REES, D. C; WILLIAMS, T. N; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **The Lancet**, [S.L.], v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, dez. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61029-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61029-x). Acesso 18 dez3. 2023.

REITER, C. D. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. **Nature medicine**, v. 24, n. 8, p. 1331-1337, 2018. Acesso 11 nov.2023.

RIGANO, Paolo et al. Real-life experience with hydroxyurea in sickle cell disease: a multicenter study in a cohort of patients with heterogeneous descent. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [S.L.], v. 69, p. 82-89, mar. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.08.017>. Acesso em 17 jul. 2023.

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

ROSSE, W F; et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. **Blood**, [s. l], v. 7, n. 1, p. 1431-1437, 1990.

SAIKI, R. K. et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. 1985. **Science**, v. 230, p. 1350–1354, 1985.

SALES, R. R. et al. Fetal hemoglobin-boosting haplotypes of BCL11A gene and HBS1L-MYB intergenic region in the prediction of clinical and hematological outcomes in a cohort of children with sickle cell anemia. **Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 67, n. 12, p. 701-709, 27 set. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s10038-022-01079-0>. Acesso em 17 jul. 2023.

SANT'ANA, P. G. S et al. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 40– 45, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.007>. Acesso 11 abr.2023.

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

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

SHET, A. S.; LIZARRALDE-IRAGORRI, M. A.; NAIK, R. P. The molecular basis for the prothrombotic state in sickle cell disease. **Haematologica**, [S.L.], v. 105, n. 10, p. 2368-2379, 13 ago. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.239350>. Acesso em 17 jul. 2023.

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

SILVERSTEIN, R. L. Inflammation, atherosclerosis, and arterial thrombosis: role of the scavenger receptor cd36. **Cleveland Clinic Journal of medicine**, [S.L.], v. 76, n. 42, p.

27-30, fev. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.06>. Acesso 11 abr.2023.

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

STEINBERG, M.H. Management of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 340, n. 13, p. 1021-1030, abr. 1999. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199904013401307>. Acesso em 17 jul. 2023.

STORCH, E. K.; HILLYER, C. D.; SHAZ, B.H. Spotlight on pathogenesis of TRALI: hna-3a (ctl2) antibodies. **Blood**, [S.L.], v. 124, n. 12, p. 1868-1872, 18 set. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-538181>. Acesso em 17 jul. 2023.

STUART, M J.; et al. Interaction of sickle erythrocytes with endothelial cells in the presence of endothelial cell conditioned medium induces oxidant stress leading to transendothelial migration of monocytes. **Blood**, [S. l.], v. 92, n. 10, p. 3924–3935, 1998. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v92.10.3924>. Acesso 11 abr.2023.

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

THEIN, S. L.. The Molecular Basis of α -Thalassemia. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 3, n. 5, p. 100-117, 1 maio 2013. Cold Spring Harbor Laboratory. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a011700>. Acesso 25 fev.2024.

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

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

TOY, Pearl et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. **Blood**, [S.L.], v. 119, n. 7, p. 1757-1767, 16 fev. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-08-370932>. Acesso em 17 jul. 2023.

TRANSFUSION, International Society Of Blood. Blood group systems. 2023. Disponível em: <https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupsystems.html>. Acesso em: 18 dez. 2023.

TURHAN, A et al. Mechanisms of red blood cell adhesion to endothelium in sickle cell anemia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 961, n. 1, p. 156-161, 2002.

UDA, M. et al. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of β -thalassemia. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 105, n. 5, p. 1620-1625, 5 fev. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0711566105>. Acesso em: 18 fev. 2024.

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

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

VELLA, F. Acid-agar gel electrophoresis of human hemoglobins. **American journal of clinical pathology**, v. 49, n. 3, p. 440–442, mar. 1968.

VERDUZCO, L.A.; NATHAN, David G.. Sickle cell disease and stroke. *Blood*, [S.L.], v. 114, n. 25, p. 5117-5125, 10 dez. 2009. **American Society of Hematology**. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-05-220921>. Acesso 30 dez.2023.

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

WANG, Q; ZENNADI, R. The Role of RBC Oxidative Stress in Sickle Cell Disease: from the molecular basis to pathologic implications. **Antioxidants**, [S.L.], v. 10, n. 10, p. 1608-1612, 13 out. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox10101608>. Acesso 25 mai.2023.

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

WARE, R. E. Is sickle cell anemia a neglected tropical disease? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 5–8, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002120>. Acesso 11 abr.2023.

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. Lay. Sickle cell anemia and its phenotypes. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, [S. l.], v. 19, p. 113–147, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021320>. Acesso 23 mai.2023.

XU, X. et al. Variants of CD36 gene and their association with CD36 protein expression in platelets. **Blood Transfusion**, [S.L.], v. 12, p. 557-564, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2450/2014.0209-13>. Acesso 11 abr.2023.

YANG, M; SILVERSTEIN, R L. CD36 signaling in vascular redox stress. **Free Radical Biology and medicine**, [S.L.], v. 136, p. 159-171, maio 2019. Disponível em: [/http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.021). Acesso 11 abr.2023.

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

YAZDANPANA, Z; et al. A systematic review and meta-analysis on the association between CD36 rs1761667 polymorphism and cardiometabolic risk factors in adults. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-14, 8 abr. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-09908-0>. Acesso 11 abr.2023.

YUSUF, H. R.; et al. Emergency Department Visits Made by Patients with Sick Cell Disease. A Descriptive Study, 1999-2007. **American Journal of Preventive Medicine**, [S. l.], v. 38, n. 4 SUPPL., p. S536–S541, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2010.01.001>. Acesso 11 abr.2023.

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

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

ZHANG, D; et al. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. **Blood**, [S. l.], v. 127, n. 7, p. 801–809, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-09-618538>. Acesso 11 abr.2023.

ZIRKA, G. et al. Impaired adhesion of neutrophils expressing SLC44A2/HNA-3b to VWF protects against NETosis under venous shear rates. **Blood**, [S.L.], v. 137, n. 16, p. 2256-2266, 22 abr. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020008345>. Acesso em 17 jul. 2023.