



## Avanços e perspectivas em biomarcadores de prognóstico na anemia falciforme

Advances and perspectives in prognostic biomarkers for sickle cell anemia

Avances y perspectivas en biomarcadores pronósticos para la anemia falciforme

Maria Janaina Paula Gomes<sup>1</sup>, Natasha Maria Lima Pinheiro<sup>1</sup>, Tiago Lima Sampaio<sup>1</sup>, Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Explorar os avanços mais recentes de biomarcadores de prognóstico da Anemia Falciforme (AF). **Métodos:** A busca foi conduzida no PubMed Central com artigos em inglês publicados entre os anos de 2020 e 2024. Após a triagem dos títulos e resumos, foram selecionados artigos experimentais que abordassem a temática a partir dos descritores “biomarkers” e “Sickle Cell Anemia”. Foram excluídos da pesquisa, revisões de literatura, cartas de editores, editoriais, livros, capítulos de livros, relatos de caso, ou qualquer outro artigo que não se adequasse a proposta do trabalho ou fora do período estipulado. **Resultados:** Foram identificados 212 artigos, mas apenas 26 atenderam a todos os critérios de inclusão. Os biomarcadores encontrados no estudo foram: cf-mtDNA, sE-selectina, dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial, Fluxo Sanguíneo Cerebral, viscosidade do sangue total, PON1, IL-6, miR-199a-5p e miR-144, SOD2V16A, cortisol capilar, PLSCR4, NRG-1 $\beta$ , gene TGFBR3, uNGAL, Copeptina, entre outros. **Considerações finais:** Esses achados podem abrir caminhos para o desenvolvimento de estudos que possam contribuir para o aprimoramento e manejo da AF, entretanto, mais pesquisas são necessárias para validar sua utilidade clínica.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme, Biomarcadores, Progressão da doença.

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the latest advances in Sickle Cell Anemia (SCA) prognostic biomarkers. **Methods:** A systematic search was conducted in PubMed Central for articles published in English between 2020 and 2024. After title and abstract screening, experimental studies addressing the topic with the descriptors “biomarkers” and “Sickle Cell Anemia” were selected. Exclusion criteria encompassed literature reviews, letters to the editor, editorials, books, book chapters, case reports, or any articles misaligned with the study’s scope or outside the defined period. **Results:** A total of 212 articles were identified, of which only 26 met all inclusion criteria. The biomarkers identified included cf-mtDNA, sE-selectin, brachial artery flow-mediated dilation, cerebral blood flow, whole blood viscosity, PON1, IL-6, miR-199a-5p, miR-144, SOD2V16A, capillary cortisol, PLSCR4, NRG-1 $\beta$ , TGFBR3 gene, uNGAL, Copeptin, among others. **Conclusions:** These findings may provide valuable insights for future research aiming to enhance the clinical management of SCA. Nonetheless, further investigations are warranted to validate the clinical applicability of these biomarkers.

**Keywords:** Sickle cell anemia, Biomarkers, Disease progression.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza - CE.

## RESUMEN

**Objetivo:** Explorar los avances más recientes en biomarcadores pronósticos de la Anemia Falciforme (AF). **Métodos:** La búsqueda se realizó en PubMed Central con artículos en inglés publicados entre los años 2020 y 2024. Tras la selección de títulos y resúmenes, se eligieron artículos experimentales que abordaban la temática a partir de los descriptores “biomarkers” y “Sickle Cell Anemia”. Se excluyeron de la investigación las revisiones de literatura, cartas al editor, editoriales, libros, capítulos de libros, informes de casos o cualquier otro artículo que no se ajustara al propósito del estudio o estuviera fuera del período estipulado. **Resultados:** Se identificaron 212 artículos, pero solo 26 cumplieron con todos los criterios de inclusión. Los biomarcadores encontrados en el estudio fueron: cf-mtDNA, sE-selectina, dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial, flujo sanguíneo cerebral, viscosidad sanguínea total, PON1, IL-6, miR-199a-5p y miR-144, SOD2V16A, cortisol capilar, PLSCR4, NRG-1 $\beta$ , gen TGFBR3, uNGAL, Copeptina, entre otros. **Consideraciones finales:** Estos hallazgos pueden abrir caminos para el desarrollo de estudios que contribuyan a mejorar el seguimiento y manejo clínico de la AF; sin embargo, se necesitan más investigaciones para validar su utilidad clínica.

**Palabras clave:** Anemia falciforme, Biomarcadores, Progresión de la enfermedad.

## INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma das doenças hematológicas mais comuns em todo o mundo e possui impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (MANGLA A, et al., 2023). No Brasil, a AF representa um importante problema de saúde pública. Dados da Secretaria de Estado de Saúde do Mato Grosso do Sul apontam que a AF ocorre em 1 a cada 1.200 nascimentos e que cerca de 8% da população negra possui a doença. A detecção se dá a partir da realização do teste de pezinho, feita nos primeiros dias do após o nascimento (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO MATO GROSSO DO SUL, 2021).

Sua manifestação clínica se dá através da apresentação de anemia hemolítica e crises vaso-oclusivas (CVO) tendo como principal sintoma o aparecimento de dores intensas e como principais consequências o surgimento de síndrome aguda torácica (STA), acidente vascular cerebral (AVC), crises aplásticas, infecções, úlceras na perna, hipertensão arterial pulmonar e complicações renais (SUNDD P, et al., 2019; MANGLA A, et al., 2023).

A AF é a forma mais comum e mais severa das doenças falciformes (DF), e é desenvolvida quando há uma mutação pontual no cromossomo 11 da cadeia  $\beta$ -globulina. Essa mutação, consiste na substituição de GAG por GTG no sexto códon do gene da  $\beta$ -globulina, que resulta em uma troca da base nitrogenada adenina pela timina no nucleotídeo, que, ao invés de traduzir o aminoácido hidrofílico ácido glutâmico (GLU), sintetiza o aminoácido hidrofóbico valina (VAL), gerando, conseqüentemente, um tetrâmetro de hemoglobina S mutado (HbS), que causa prejuízos a reologia e sobrevivência dos eritrócitos. A HbS desoxigenada é menos solúvel e se polimeriza, formando um gel que deforma as hemácias em forma de foice (drepanócitos) (SUNDD P, et al., 2019; LAURENTINO MR, 2020). Além da polimerização da HbS, as CVO e a disfunção endotelial mediada por hemólise também são importantes, quando se fala em processos fisiopatológicos (SUNDD P, et al., 2019).

As CVO presentes na AF são desenvolvidas na microvasculatura, em consequência da redução do fluxo sanguíneo local, no qual os eritrócitos deformados apresentam maior dificuldade de locomoção, e ficam retidos, levando à isquemia e hipóxia, seguido de dano e inflamação tecidual (WILLIAMS TN e THEIN SL, 2018).

Outro evento importante é a expressão de moléculas de adesão na superfície celular. Hemácias falciformes se aderem ao endotélio, bem como aderem-se umas às outras, formando um emaranhado de células que aumentam a oclusão do vaso. Moléculas de adesão como a fosfatidilserina (PS), proteína associada à integrina (IAP) e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) são expressas na superfície das células e podem aumentar ainda mais sua expressão durante as crises oclusivas (PICCIN A, et al., 2018;

SUNDD P, et al., 2019). A ativação e o aumento de neutrófilos, monócitos e plaquetas no endotélio das vênulas e capilares também estão correlacionadas à inicialização da oclusão (NADER E, et al., 2020).

A inflamação característica da AF é oriunda de diversos fatores. O formato de drepanócito predispõe a célula a uma série de alterações intracelulares e na membrana. A atividade do transporte de K/Cl é aumentada, bem como as concentrações intracelulares de Ca<sup>2+</sup> resultando na ativação dos canais de K<sup>+</sup> dependentes de Ca<sup>2+</sup>. A perda subsequente de K<sup>+</sup> e de água gera hemácias densas e desidratadas, que está associado a complicações na doença. O cálcio intracelular elevado leva a ativação da calpaína-1 e outras proteases que podem desestabilizar a membrana e permitir a liberação de micropartículas (MP) que carregam grande quantidade de hemoglobina, heme e ferro. Além disso, as MP podem induzir a produção de IL-6, TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  nos monócitos, aumentando ainda mais a inflamação local (CONRAN N e BELCHER JD, 2018).

Ademais, o processo de oxigenação e desoxigenação celular resulta em alterações no citoesqueleto da hemácia de modo a se tornarem irreversivelmente falciformes. Células falciformes são mais rígidas e mais frágeis, conseqüentemente, uma menor vida útil, contribuindo para hemólise e liberação do conteúdo celular (WILLIAMS TN e THEIN SL, 2018). A dosagem da combinação de alguns biomarcadores como a lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina total, contagem de reticulócitos e bilirrubina indireta são importantes para analisar o grau de hemólise intravascular do indivíduo e podem guiar o seguimento do tratamento medicamentoso (LAURENTINO MR, 2020).

A hidroxiuréia (HU) é o principal fármaco usado na terapia dos pacientes com AF. O uso desse fármaco acarreta uma melhora das crises dolorosas, além de aumentar as taxas de sobrevivência dos usuários (YASARA N, et al., 2021), entretanto, sua magnitude de resposta é muito variável e o fármaco apresenta diversos efeitos colaterais que dificultam a manutenção da terapia (DELGADINHO M, et al.; 2022). O mecanismo de ação é complexo, mas pode ser categorizado em duas vias: aumento na produção de HbF (Hemoglobina F) e melhor fluxo sanguíneo através da redução da adesão intercelular (YASARA N, et al., 2021).

O fármaco induz o aumento da expressão gênica de  $\gamma$ -globina em células eritroides humanas. Subseqüentemente, as cadeias  $\gamma$ -globinas podem se juntar às cadeias  $\alpha$ -globinas nas células vermelhas para formar HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ), que possuem a capacidade de escapar do processo de formação de drepanócitos (YASARA N, et al., 2021). Além disso, há inibição da enzima ribonucleotídeo redutase, gerando uma diminuição dos níveis de desoxirribonucleotídeos, que são importantes para a síntese de DNA, replicação da célula e reparo celular. Na AF essa ação pode ser útil pois auxilia na diminuição da contagem de leucócitos e da adesão vascular associada. Outras atividades farmacológicas associadas ao uso da HU, incluem um aumento da liberação de ON (óxido nítrico) endotelial, diminuição da hemólise, redução da adesão intracelular e aumento do volume corpuscular médio (VMC) dos eritrócitos, que gera um aumento no intervalo de tempo entre a desoxigenação e a polimerização das hemácias, com conseqüente redução de vaso-oclusões (PICCIN A, et al., 2018).

O diagnóstico da doença pode ser feito logo nos primeiros dias de vida e, é importante que, desde o nascimento da criança, sejam tomadas todas as providências para um bom prognóstico. Uma detecção precoce dos sinais e sintomas do paciente é fundamental para um manejo terapêutico adequado para aquele indivíduo e pode evitar complicações e sequelas características da doença (ZÚÑIGA P, et al., 2018).

Ressalta-se, que por ser uma doença muito severa com tratamento limitado, a necessidade de diagnóstico mais rápido, avaliação prognóstica mais precisa e decisões de tratamento em várias doenças levou às investigações de novos biomarcadores (DEVECI OS, et al., 2022). Os biomarcadores estão sendo estudados com o objetivo de melhorar a previsão de complicações e avaliar a eficácia do tratamento tanto em contextos clínicos quanto de pesquisa (SADAF A et al., 2021). Dessa forma, o objetivo desse artigo foi explorar os avanços mais recentes dos biomarcadores de AF. Embora avanços já tenham sido relatados no prognóstico, a realização de estudos que visem uma melhor compreensão dos avanços e perspectivas entre os biomarcadores com a anemia falciforme poderá ser útil para um melhor prognóstico de pacientes portadores.

## MÉTODOS

Essa revisão visa descrever os potenciais biomarcadores para o prognóstico de AF. Para isso, foi elaborada uma pergunta norteadora baseada na estratégia PVO (população, variáveis e *outcome*/desfecho). População corresponde a de indivíduos com anemia falciforme. A variável de interesse diz respeito aos marcadores para diagnóstico dessa doença e o desfecho é a análise dos avanços e das perspectivas acerca desses biomarcadores no diagnóstico da doença. Assim, construiu-se a seguinte pergunta norteadora: Quais os avanços e perspectivas dos biomarcadores da anemia falciforme nos últimos anos?

Para responder a esse questionamento, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *U. S. National Library of Medicine* (PubMed®), no endereço eletrônico <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>>, de artigos abertos, na língua inglesa e em língua portuguesa publicados entre os anos de 2020 e 2024, sobre os temas anemia falciforme e biomarcadores. As palavras-chave para o levantamento bibliográfico foram escolhidas com base nos Descritores em Ciências da Saúde, no endereço eletrônico <<https://decs.bvsalud.org/>>. Os termos “*biomarkers*” e “*Sickle Cell Anemia*” foram usados combinados com o operador booleano *AND*.

Após a etapa de busca, procedeu-se com a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados e foram selecionados para a leitura integral do texto, os estudos que se enquadraram nos seguintes critérios de inclusão: artigos originais, completos e de acesso gratuito que abordassem sobre a anemia falciforme e a relação desse biomarcador com a doença, publicados entre os anos de 2020 e 2024.

Foram excluídos da pesquisa, revisões de literatura, cartas de editores, editoriais, livros, capítulos de livros, relatos de caso, ou qualquer outro artigo que não se adequasse a proposta do trabalho ou fora do período estipulado.

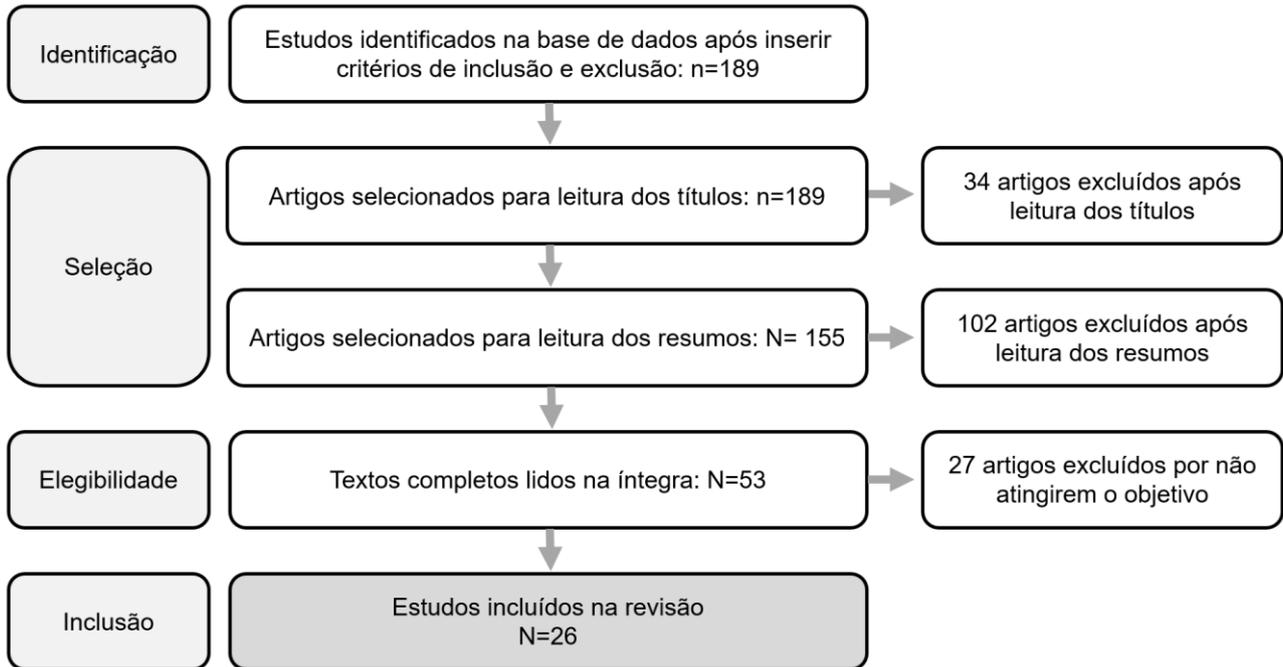
Os títulos dos artigos selecionados através da plataforma foram inseridos em uma planilha no Excel e foram lidos um a um. Aqueles que mostraram não haver relação com o tema proposto, foram excluídos. Além disso, também foram excluídos os artigos que não apresentavam resumo / abstract e os estudos realizados em animais. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos e, os artigos cujo resumo mostravam não ter relação com a proposta dessa revisão, também foram excluídos.

A fim de obter um panorama dos biomarcadores presentes nos artigos buscados foi utilizado o programa *TagCrowd*<<https://tagcrowd.com/>>, o qual selecionou-se 100 palavras mais mencionadas e realizou-se uma compactação das palavras mais relevantes por meio do programa *Microsoft Paint*.

## RESULTADOS

Inicialmente, após a busca na plataforma, foram identificados 212 artigos, dos quais, após a seleção e a submissão aos critérios de inclusão e exclusão, permaneceram um total de 26 (**Figura 1**). As informações referentes aos dados, principais achados, nomes dos autores, objetivos, principais resultados e as considerações finais de cada estudo estão devidamente descritos no **Quadro 1**. Ressalta-se, que a partir dos dados obtidos foi realizado um panorama com os principais marcadores de prognóstico da Anemia Falciforme, conforme mostrado na **Figura 2**.

**Figura 1** - Fluxograma de triagem e seleção dos artigos que compõem a revisão.



**Fonte:** Gomes MJ, et al., 2025.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos selecionados na revisão bibliográfica.

Nº	Autores / Ano	Objetivos	Resultados	Considerações finais
1	TUMBURU L. et al., 2021	Descrever o cfDNA como o biomarcador de prognóstico para a AF assim como investigar os seus níveis elevados na contribuição para o avanço da patologia.	Os pacientes com AF apresentaram aumento de cfDNA mitocondrial e nuclear no plasma, bem como maiores porcentagens de populações de reticulócitos e leucócitos e uma menor porcentagem de hemácias maduras. Foram observados feixes mitocondriais em vários eritrócitos falciformes, fornecendo evidências adicionais de que eritrócitos circulantes em pacientes com AF retêm mitocôndrias anormalmente.	Dentro da fração cfDNA, o DNA de origem mitocondrial é aumentado em relação ao DNA nuclear, principalmente durante as CVO. Foi mostrado também que o cf-mtDNA serve como ligante endógeno para receptores de reconhecimento de DAMP, o que pode contribuir para o estado inflamatório crônico subjacente da AF.
2	KNISELY MR. et al., 2021	Descrever diferentes fenótipos de dor a partir da frequência de dor intensa dos últimos 6 meses e identificar biomarcadores inflamatórios associados a diferentes fenótipos de dor intensa em indivíduos com AF.	O biomarcador sE-selectina foi o único biomarcador inflamatório associado aos grupos de fenótipo de dor e estava presente em concentrações plasmáticas maiores nos grupos com dor frequentemente/sempre intensa quando comparado com grupo com dor às vezes intensa ( $p = 0,040$ ).	Os resultados sugerem que a sE-selectina pode ser um biomarcador objetivo para dor intensa e que a ativação endotelial, provavelmente, contribui para a ocorrência frequente de dor nessa população.
3	AYOOLA OO. et al., 2020	Avaliar a disfunção endotelial na AF usando dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial. Determinar relação e/ou associação entre disfunção endotelial e biomarcadores de função renal.	A mediana da DMF de indivíduos com AF foi menor comparada ao GC. Além disso, foi verificado a correlação negativa entre a DMF e os níveis séricos de Cys-C e RARI. Além disso, houve também um aumento de Cys-C em indivíduos com AF e $DMF < 5,35$ .	Esses achados sugerem que pacientes com AF e DMF prejudicada são mais propensos a ter disfunção renal. Como há uma relação entre DMF, RARI e Cys-C, há indícios que a função renal está relacionada à disfunção endotelial.
4	SOP D. et al., 2023	Investigar há relação entre a AF e o maior fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e o menor velocidade de processamento cerebral e verificar se a concentração de Hb é inversamente proporcional com o FSC e diretamente correlacionada com a baixa velocidade de processamento.	Os resultados mostraram que pacientes com AF havia FSC maior, concentração de Hb menor e velocidade de processamento menor quando comparados com GC. Além disso, foi obtido que a velocidade de processamento estava inversamente proporcional ao FSC.	As descobertas do estudo apoiam a utilidade da velocidade de processamento como um marcador para isquemia silenciosa. Além disso, tanto o FSC quanto a função cognitiva podem ser biomarcadores potenciais úteis para medir se novos medicamentos destinados a melhorar a Hb na DF melhoram a função dos órgãos.
5	KUCUKAL E. et al., 2020	Investigar a viscosidade do sangue total (VST) e a adesão das células vermelhas do sangue como potenciais biomarcadores para terapias direcionadas e curativas na AF.	O estudo mostrou que quanto maior a adesão das hemácias, menor o VST. O VST mais baixo está relacionado a um hematócrito mais baixo, devido a destruição acelerada das células vermelhas (hemólise) presente na AF. Um VST subnormal (em consequência da anemia) pode causar impactos na saúde cardiovascular dos pacientes com AF. A adesão das células vermelhas e um VST alterados podem contribuir para o dano endotelial.	Dessa forma, o VST e a adesão das células vermelhas podem servir como biomarcadores relevantes na avaliação de terapias, para monitorização dos pacientes antes e após o tratamento. Além disso, podem ser eficientes também no monitoramento de terapias curativas como transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapia gênica.

6	NOURAIE M. et al., 2020	Determinar a frequência e as causas de morte de crianças, adolescentes e jovens adultos com anemia falciforme e identificar biomarcadores associados à mortalidade em um estudo coorte.	O estudo mostrou que os pacientes com DF apresentaram valores de Velocidade de Regurgitação Tricúspide (TRV) mais altos em relação ao GC. Durante o período, 2% dos pacientes morreram em decorrência de derrame, falência de múltiplos órgãos, infecção por parvovírus B19 e morte súbita em casa. Pacientes com TRV elevado ( $\geq 2,7$ m/segundo), a baixa razão FEV1/FVC ( $< 0,80$ ), aumento de ferritina ( $\geq 2000$ $\mu\text{g/L}$ ) e neutrófilos estavam associados a uma maior mortalidade.	Em crianças, adolescentes e jovens adultos com DF, elevações de TRV, ferritina e neutrófilos e uma baixa relação FEV1/FVC podem ser biomarcadores associados ao aumento do risco de morte. Esses biomarcadores podem potencialmente ajudar a identificar pacientes que precisam de novas terapias.
7	SILVA-JUNIOR AL. et al., 2021	Avaliar a possibilidade de citocinas, quimiocinas, anafilatoxinas e fatores de crescimento serem marcadores do estado inflamatório para pacientes com AF em diferentes condições clínicas: EE, em CVO ou em convalescência (CV).	As moléculas IL-2, IL-7, IL-4, IL-5, PDGF-BB e G-CSF se mostraram exclusivamente durante as CVO; A inflamação crônica no EE é caracterizada por níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL12p70, IFN- $\gamma$ e IL-17A); EE apresenta maiores níveis circulantes de IL-10, GM-CSF, C4a e C5a comparado com CVO. Marcadores como a IL-1ra e IL-4 predominam durante as CVO. As moléculas IL-1ra e PDGF-BB diminuíram após alta hospitalar (Grupo CV).	Mesmo sem sintomas graves, os marcadores inflamatórios ainda estão presentes nos indivíduos em EE. Análises de bioinformática permitiu a separação de pacientes baseados nos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-1ra e IL-6. Essas moléculas agem como potenciais marcadores para separar os pacientes em grupos EE, CVO e CV. Além disso, foi demonstrada a eficácia do IL-1ra e PDGF-BB como marcadores de recuperação clínica pós-CVO.
8	MENEZES JF. et al., 2023	Investigar a influência da atividade da PON1 na AF, além de avaliar a associação; Entender como as variantes genéticas PON1c.192Q > R e PON1c.55L > M afetam a atividade da PON1.	Pacientes com DF portadores do polimorfismo PON1c.55L > M apresentaram menores contagens de plaquetas e reticulócitos, PCR e níveis de AST, além de maiores níveis de creatinina. Já os de polimorfismo PON1c.192Q > R apresentaram menores níveis de triglicerídeos, VLDL-c e bilirrubina indireta. Ambos aumentaram a atividade da PON1. Além disso, indivíduos com histórico de AVC tinham atividade de PON1 mais baixa, enquanto aqueles que passaram por esplenectomia exibiram atividade de PON1 mais alta.	Os autores confirmaram a associação entre os polimorfismos citados e a atividade da PON1, além de demonstrar seus efeitos sobre marcadores de dislipidemia, hemólise e inflamação. Os dados sugerem que a atividade da PON1 pode ser um biomarcador relacionado ao histórico de AVC e esplenectomia em pacientes com AF e a presença desses polimorfismos pode estar associada ao agravamento dos sintomas.
9	RINCÓN-LÓPEZ EM. et al., 2021	Analisar biomarcadores inflamatórios em crianças com AF com febre de diferentes etiologias, a fim de encontrar parâmetros para discriminar os pacientes em risco de Infecção Bacteriana Grave (IBG).	Os pacientes pediátricos com febre em decorrência de uma IBG apresentaram níveis mais altos de IL-6 comparados aos pacientes com picos febris causados por vírus ou sem infecção provada, além de elevados VPP e VPN. Esses pacientes mostraram uma maior instabilidade hemodinâmica e parâmetros inflamatórios mais altos (neutrófilos, PCR e procalcitonina), além de necessitarem mais mudanças na terapia antibiótica e internações hospitalares mais longas.	A IL-6 é um biomarcador útil para o diagnóstico de IBG em pacientes pediátricos. Por ser uma citocina de rápida elevação, pode ser usada na previsão de risco de IBG. Em ambientes com baixa prevalência de infecções, sua detecção precoce ajudará a reduzir o uso de antimicrobianos desnecessários, bem como reduzir internações hospitalares.

10	FEUGRAY, G. et al., 2023	Investigar se biomarcadores de hemólise, incluindo a desidrogenase láctica (LDH) e o índice de hemólise (HI), poderiam prever o risco de CVO em pacientes adultos com DF.	Sugestão: Em pacientes com AF e na CVO obtiveram um aumento no nível de LDH quando comparado com pacientes com AF e no EE, assim como para HI. A associação de LDH > 260 U/L e HI > 12 UA/L apresentou sensibilidade de 90,0% e especificidade de 72,9% para prever o desenvolvimento de COV em 1 ano em pacientes no EE. Os níveis de LDH e HI aumentaram em pacientes que saíram de um EE para uma CVO.	Pacientes com AF que desenvolveram CVO e necessitaram de hospitalização apresentaram níveis mais altos de LDH e HI. Assim, a combinação de LDH e HI pode ser uma ferramenta útil para prever o risco de CVO em pacientes com AF, ajudando a orientar no manejo clínico e reduzindo a necessidade de hospitalizações desnecessárias.
11	FEUGRAY G. et al., 2024	Avaliar a hemólise e os parâmetros lipídicos como um biomarcador preditivo para síndrome torácica aguda (STA) em pacientes com AF em EE.	O estudo mostrou que pacientes com histórico de STA apresentaram aumento de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, bilirrubina total, LDH, PCR, HbS, triglicérides e API. Ademais, o histórico de STA estava associado a níveis mais baixos de hemácias, hemoglobina, hematócrito, colesterol total, HDL-C, LDL-C e não-HDL-C. Os pacientes que desenvolveram STA ao longo do estudo, tiveram aumento da bilirrubina total, LDH e PCR e diminuição de não-HDL-C.	O aumento de bilirrubina total, LDH e PCR e a diminuição de não-HDL-C mostraram-se associadas com o desenvolvimento de STA. Por ser uma das principais causas de morte em pacientes com AF, esses achados são importantes na tomada de decisões e monitoramento médico. Portanto, estes biomarcadores podem ser usados em EE para prever STA no ano seguinte.
12	SANTOS EC. et al., 2022	Investigar a expressão de miR-199a-5p, miR-144, e miR-126 circulantes associado com úlcera nas pernas de pacientes com DF, assim como associação com parâmetros laboratoriais de hemólise.	Pacientes com úlceras nas pernas apresentaram maior expressão de miR-199a-5p e miR-144 e menor expressão de miR-126. O miR-199a-5p correlacionou-se positivamente com NOm, LDH, AST, GGT, ferro e ferritina, e negativamente com eritrócitos e Hb. O miR-144 mostrou correlação positiva com NOm, LDH, bilirrubina indireta, AST, GGT, ferro e ferritina, e negativa com eritrócitos e Hb. Já o miR-126 teve correlação negativa com bilirrubina indireta, ferro e ferritina. Pacientes com úlceras necrosadas apresentaram maior expressão de miR-144 e menor de miR-126, enquanto aqueles com múltiplas úlceras tiveram maior expressão de miR-144 e miR-199a-5p.	O estudo mostrou que a expressão diferencial de miR-199a-5p, miR-144 e miR-126 tem associação com a ocorrência de úlceras nas pernas em pacientes com AF. Essas associações sugerem que os miR-199a-5p e miR-144 circulantes podem atuar como biomarcadores genéticos e de hemólise intravascular de prognóstico no processo hemolítico de úlceras nas pernas. A expressão de miR-126 circulante com um perfil clínico atenuante sugere proteção para a ocorrência das úlceras.
13	JONES RS. et al., 2023	Avaliar se crianças e jovens adultos com AF têm volume de substância cinzenta (VSC) e volume de substância branca (VSB) reduzidos em comparação ao GC usando ressonância magnética de alta resolução.	O estudo mostrou associação da AF com a redução do VSB. Níveis mais baixos de Hb e da capacidade de transporte de oxigênio arterial foram associados à redução tanto do VSB como do VSC. Perdas de VSB foram associadas a infartos silenciosos; e aumentos na carga de infarto foram associados a perdas de volume focais, incluindo perdas bilaterais no núcleo accumbens e redução no volume talâmico. O aumento de FSC na substância cinzenta foi associado à uma redução do VSB.	As descobertas apresentadas sugerem que consequências comuns da AF, como a redução de Hb e da capacidade de transporte de oxigênio arterial, aumento do FSC em substância cinzenta e maior risco de infarto silencioso, podem resultar em déficits de volume do tecido cerebral. As associações da carga do infarto e volume cerebral agem como marcadores de lesão cerebral.

14	DOSUNMU-OGUNBI A. et al., 2022	Investigar a relação entre a variante SOD2V16A e a disfunção mitocondrial em pacientes com AF; Entender como essa variante genética afeta a produção de ROS nas mitocôndrias e como isso pode ser usado como um biomarcador genético de prognóstico para vasculopatia em pacientes com AF.	A SOD2V16A se associou ao aumento da velocidade regurgitante tricúspide (VRT), pressão arterial sistólica, área do ventrículo direito na sístole e diminuição da distância de caminhada de 6 minutos em pacientes com AF. Além disso, um aumento de LDH foi associada a um aumento da VRT. Outro achado é que a SOD2V16A aumenta a produção de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e espécies reativas de oxigênio (ROS) e se associa ao complexo IV da cadeia respiratória da mitocôndria, diminuindo sua atividade e respiração basal (ensaio in vitro).	A SOD2V16A pode reduzir a função pulmonar e cardiovascular, principalmente na presença de estresse oxidativo e inflamação. Assim, a SOD2V16A age como um biomarcador genético para o prognóstico de vasculopatias em pacientes com AF, através da diminuição da atividade do complexo mitocondrial IV e amplificação da produção de ROS no endotélio.
15	HOLLISTER BM. et al., 2021	Avaliar o estresse biológico crônico em pacientes com doença falciforme usando cortisol capilar (CC) como um biomarcador, uma vez que há pesquisas limitadas sobre cortisol e AF.	Os pacientes com AF apresentaram correlação positiva entre o aumento do CC e do níveis de eosinófilos; níveis mais altos de HbS e de ferritina associados a menor conteúdo de CC; Além disso, o conteúdo de cortisol capilar estava significativamente correlacionado com várias medidas de esteroides sanguíneos, incluindo cortisol sérico, corticosterona e progesterona.	O CC pode ser um marcador de deficiência de cortisol na AF. Esses resultados sugerem que indivíduos com sobrecarga de ferro e maiores níveis de HbS, podem ter hipoadrenalismo. Portanto, o CC pode ser uma medida potencial de insuficiência adrenal em indivíduos com DF.
16	ABDULWAHAB H. et al., 2021	Comparar pacientes com DF usando análise de expressão gênica por microarranjo e detectar marcadores genéticos associados à CVO.	Os pacientes com DF apresentaram expressão gênica desregulada. Nos pacientes em CVO, a desregulação gênica foi maior. Ao comparar os genes diferencialmente expressos nos grupos em EE e CVO, 31 genes foram regulados positivamente. O gene PLSCR4 mostrou um aumento de quase seis vezes em CVO. Foi feita uma validação do gene por qRT-PCR que mostrou que o PLSCR4 está muito mais ativo durante uma CVO. Os resultados foram semelhantes na metodologia de ELISA.	Nesse estudo, o PLSCR4 foi regulado positivamente em CVO quando comparados com EE e isso foi confirmado ainda mais por qRT-PCR e ELISA. Esses resultados sugerem que o gene PLSCR4 pode servir como um biomarcador genético para o desenvolvimento de CVO em pacientes com AF.
17	CHAMBLISS C. et al., 2021	Mensurar os níveis de NRG-1 $\beta$ no plasma de crianças com AF e determinar se esses níveis associados com a gravidade da hemólise ou com biomarcadores conhecidos de risco para AVC, como o PDGF-AA e BDNF.	Os autores identificaram que os níveis de NRG-1 $\beta$ estavam aumentados em crianças com AF quando comparadas com crianças sem a doença. Foi identificado ainda, que NRG-1 $\beta$ estava positivamente correlacionado com os níveis de PDGF-AA e BDNF. Em contrapartida, os níveis de NRG-1 $\beta$ não mostraram correlação significativa com a gravidade da hemólise.	O aumento dos níveis de NRG-1 $\beta$ pode estar relacionado ao risco de complicações neurovasculares, como AVC, em crianças com AF. Os autores destacam que os níveis elevados de NRG-1 $\beta$ em crianças com AF podem ser utilizados como um biomarcador potencial para identificar pacientes em risco de complicações neurovasculares.
18	SANTIAGO RP. et al., 2020	Investigar relação dos polimorfismos (rs1805110 e rs7526590) do gene do receptor III do Fator de Crescimento Transformador Beta (TGFB3) com os biomarcadores laboratoriais e às manifestações clínicas em indivíduos com AF.	Os polimorfismos rs1805110 e rs7526590 do TGFB3 foram associados a diversas manifestações clínicas em indivíduos com AF. O rs1805110 está relacionado à inflamação, e o rs7526590 está associado à hemólise e às manifestações clínicas, especialmente à ocorrência de úlceras nas pernas. O polimorfismo foi associado com alguns biomarcadores laboratoriais, indicando que essas variações genéticas podem influenciar o perfil bioquímico dos pacientes.	Os autores sugerem que o gene TGFB3 apresenta um papel importante na fisiopatologia da AF, uma vez que pode estar relacionado a manifestações clínicas importantes. Sugere-se, que a genotipagem desses polimorfismos possa ser incorporada na prática clínica.

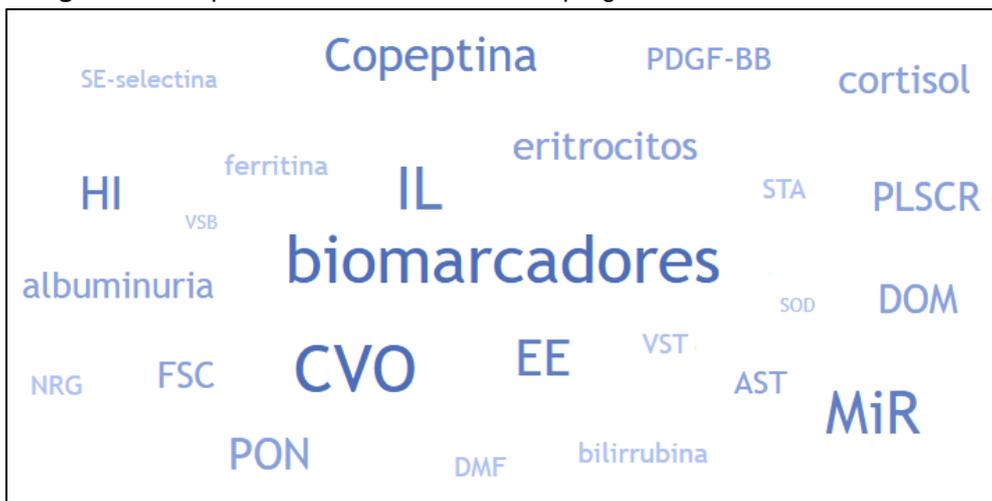
19	BATTE A. et al., 2023	Avaliar a prevalência de marcadores de distúrbios ósseos minerais (DOM) relacionados à anemia falciforme em crianças hospitalizadas por causa de crises vaso-oclusivas e analisar a relação entre DOM-AF e a presença de lesão renal aguda e outras anomalias renais.	Foi observado uma prevalência de distúrbios ósseos minerais de 47,6%, sendo a hipocalcemia o distúrbio mais frequente, seguido de hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo e deficiência de vitamina D. Com exceção da hiperfosfatemia, todos os DOM foram associados com o desenvolvimento de doença renal. Além disso, FGF23 e osteopontina, dois marcadores de DOM-AF, foram fortemente associados à mortalidade.	Os distúrbios ósseos minerais são comuns entre crianças com anemia falciforme hospitalizadas com crises vaso-oclusivas. Biomarcadores de lesão renal e saúde óssea podem ajudar a estratificar o risco de crianças com risco de desenvolver DOM relacionados à AF. A avaliação rotineira de DOM em crianças com AF pode melhorar a saúde óssea a longo prazo.
20	STOTESBURY H. et al., 2022	Investigar se os infartos cerebrais silenciosos (SCI) podem ser usados como biomarcadores para avaliar a cognição geral em pacientes com anemia falciforme (AF). Os pesquisadores utilizaram ressonância magnética de alta resolução (FLAIR) e métodos semiautomáticos para quantificar os SCI e explorar diferentes definições de SCI.	As definições de SCI tiveram um grande impacto nas métricas de lesões, com a prevalência variando de 24% a 42% em pacientes e de 4% a 23% em GC, todavia não obteve efeito de nenhuma métrica global na cognição. Nos pacientes com AF, houve uma distribuição consistente de SCI nas regiões frontal e parietal profunda e justacortical, mas não houve distribuição consistente no GC.	A presença ou ausência de SCI não é um biomarcador sensível para a detecção de patologia funcionalmente significativa com ressonância magnética multimodal de alta resolução, tendo utilidade limitada como marcador na disfunção cognitiva em pacientes com AF.
21	TALL FG. et al., 2020	Investigar se modificações genéticas da alfa-talassemia e polimorfismos genéticos pró/antioxidantes em biomarcadores de estresse oxidativo (AOPP, MDA, MPO, XO, MnSOD, CAT e GPX) influenciam na gravidade clínica de crianças senegalesas com AF que não fazem uso de hidroxiureia.	A atividade de CAT, AOPP e MDA foi maior em crianças com AF. Crianças que tiveram sua primeira hospitalização por crises vaso-oclusivas antes dos 3 anos apresentaram maior MnSOD e CAT. A presença de alfa-talassemia diminuiu o nível de MDA e a atividade de MPO. A idade da primeira complicação hospitalar e os níveis de AOPP foram afetados pelo SNP rs2333227 do MPO.	Os achados do artigo confirmam os efeitos moduladores da alfa-talassemia sobre o estresse oxidativo na AF, presumivelmente devido à redução da atividade da MPO. Além disso, os resultados sugerem que tanto os biomarcadores de estresse oxidativo quanto os polimorfismos genéticos são importantes na determinação da gravidade clínica da AF.
22	BATTE A. et al., 2022	Avaliar se a uNGAL pode ser um biomarcador de lesão renal aguda em crianças com AF durante as crises vaso-oclusivas e prever a taxa de mortalidade.	Os autores verificaram que o uNGAL está elevado em crianças com CVO, principalmente aquelas com LRA (37,9%). Situações com o aumento dos níveis de uNGAL tiveram um risco relativo de lesão renal de 2,47 vezes (intervalo de confiança de 95%, 1,68 - 3,61) e risco de morte 7,28 vezes maior (intervalo de confiança de 95%, 1,10 - 26,81).	O uNGAL pode detectar lesão renal aguda em crianças com AF e prever a taxa de mortalidade.
23	DEVECI OS. et al., 2022	Investigar a associação dos níveis de Copeptina em pacientes com e sem CVO e avaliar a disfunção ventricular direita (DVD).	Os pacientes em CVO apresentaram níveis mais altos de Copeptina comparados com os pacientes em EE e com os indivíduos do grupo controle (22.6 vs. 11.3 pmol/L, 22.6 vs. 12.4 pmol/L, respectivamente). Os níveis de Copeptina foram mais elevados em indivíduos com DVD (23.2 vs. 15.3 pmol/L). Além disso, o estudo mostrou que a terapia com HU parece não apresentar efeitos sobre os níveis médios de Copeptina.	O estudo mostrou que altos níveis de Copeptina estão associados com o risco de desenvolvimento de CVO. O estudo teve como limitação o número reduzido de participantes. Os autores sugerem que a Copeptina pode ser utilizada como um potencial biomarcador para previsão de CVO em pacientes com AF e detecção precoce de pacientes com AF que possui potencial para o desenvolvimento de DVD.

24	SADAF A. et al., 2021	Investigar o uso de Ectacitometria automatizada de gradiente de oxigênio, também conhecida como Oxygenscan, como um biomarcador funcional reprodutível para a AF e avaliar sua correlação com biomarcadores já estabelecidos (níveis de HbF, Células F e DRBCs)	Essa técnica permite a determinação da deformidade das hemácias sob condições de oxigênio variáveis. Os resultados mostraram que os biomarcadores derivados do oxygenscan, como o ponto de falcização (PoS) e o índice de alongação mínima (EI_min), correlacionam-se com outros biomarcadores estabelecidos da AF.	Os autores sugerem que essa técnica pode vir a se tornar um biomarcador para avaliação da gravidade da doença. Entretanto, mais estudos são necessários em diferentes populações e contextos clínicos.
25	DELGADINHO M. et al., 2024	Mensurar os potenciais biomarcadores de adesão celular e inflamatórios em crianças angolanas com AF, com a intenção de investigar a relação desses biomarcadores com parâmetros hematológicos, terapia com HU e o microbioma intestinal.	E-selectina, ADAMST13, ICAM-1 e VCAM-1 foram consideravelmente reduzidas após o tratamento. Os níveis de HbF estava negativamente relacionada com uma variedade de genes bacterianos: Akkermansia, MitsuoKella, Clostridium_g21, Clostridium_g19, Clostridium_g34, Ruminococcaceae_uc, Oscillibacter, Sporobacter, e Ruminococcus_g2.	Os autores destacam a importância dos biomarcadores de adesão celular no entendimento da patofisiologia da AF e explorou a relação entre a microbiota intestinal com as moléculas de adesão. Este foi o primeiro estudo a comparar o microbioma intestinal de pacientes com AF com essas moléculas.
26	NISS O. et al., 2020	Examinar a progressão de albuminúria em pacientes com AF em amostras de sangue e urina obtidas durante visitas clínicas, além de avaliar a relação da albuminúria com a TFG.	Foi observado uma prevalência de albuminúria nos pacientes com AF e uma forte associação entre a idade e o ACR. Diminuição da TFG foi associada com albuminúria persistente (albuminúria por pelo menos 2 anos) em pacientes com AF.	Os autores demonstraram que uma detecção precoce e monitoramento da albuminúria são importantes para o manejo clínico da AF, já que a albuminúria é um dos primeiros sinais de glomerulopatia.

Fonte: Gomes MJ, et al., 2025.

**LEGENDA:** ACR – Razão albumina/creatinina; ADAMST13 – Desintegrina e Metaloproteinase com motivo de Trombospondina tipo 1, membro 13; AF – Anemia Falciforme; AOPP – Produtos Avançados de Oxidação de Proteínas; API – Índice de Proteína Ativada; AST – Aspartato Aminotransferase; AVC – Acidente Vascular Cerebral; BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro; CAT – Catalase; CC – Cortisol capilar; cfDNA – DNA livre de células; cf-mtDNA – DNA mitocondrial livre de células; cf-nDNA – DNA nuclear livre de células; CV – Convalescência; CVO – Crise Vaso-Oclusiva; Cys-C – Cistatina C; DAMP – Padrão Molecular Associado ao Dano; DF – Doença Falciforme; DMF – Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial; DNA – Ácido Desoxirribonucleico; DOM – Distúrbios Ósseos Minerais; DRBC – Células Vermelhas do Sangue Densas; DVD – Disfunção Ventricular Direita; EE – Estado Estacionário; EI\_min – Índice de alongação mínima; ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática; FEV1 – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; FGF23 – Fator de Crescimento Fibroblástico 23; FLAIR – Ressonância magnética de alta resolução; FSC – Fluxo Sanguíneo Cerebral; FVC – Capacidade Vital Forçada; GC – Grupo Controle; G-CSF – Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias; GGT – Gamaglutamiltransferase; GM-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos; GPX – Glutathione Peroxidase; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Peróxido de Hidrogênio; Hb – Hemoglobina; HbF – Hemoglobina F; HbS – Hemoglobina S; HDL-C – Colesterol lipoproteico de alta densidade; HI – Índice de hemólise; HPAEC – Células endoteliais da artéria pulmonar humana; HU – Hidroxiureia; IBG – Infecção Bacteriana Grave; ICAM-1 – Molécula de Adesão Celular Intracelular-1; IFN-γ – Interferon-gama; IL – Interleucina; IV – Infecção Viral; LDH – Lactato Desidrogenase; LDL-C – Colesterol lipoproteico de baixa densidade; LRA – Lesão Renal Aguda; MDA – Malondialdeído; MnSOD – Superóxido dismutase manganês; MPO – Mieloperoxidase; mtDNA – DNA mitocondrial; Nom – Metabólitos do óxido nítrico; NRG-1β – Neuregulina-1β; PCR – Proteína C-reativa; PDGF-AA – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas; PDGF-BB – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas; PLSCR4 – PhospholipidScramblase 4; PON1 – Paraoxonase 1; PoS – Ponto de falcização; qRT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase por Transcrição Reversa Quantitativa; RARI – Índice de Resistividade da Artéria Renal; ROS – Espécies Reativas de Oxigênio; SCI – Infartos Cerebrais Silenciosos; SIP – Sem infecção provada; SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único; SOD2 – Superoxidodismutase 2; STA – Síndrome Torácica Aguda; TFG – Taxa de Filtração Glomerular; TNFα – Fator de Necrose Tumoral Alfa; TRV – Velocidade de Regurgitação Tricúspide; uNGAL – Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos Urinária; VCAM-1 – Molécula de Adesão Celular Vascular-1; VPP – Valor Preditivo Positivo; VPN – Valor Preditivo Negativo; VSB – Volume de Substância Branca; VSC – Volume de Substância Cinzenta; VST – Viscosidade do Sangue Total; XO – Xantina Oxidase.

**Figura 2-** Compilado dos biomarcadores de prognóstico da Anemia Falciforme:



**Fonte:** Gomes MJ, et al., 2025.

## DISCUSSÃO

Pesquisas com biomarcadores tem se mostrado de grande relevância na estratégia de buscar novas informações a respeito de uma determinada doença, a fim de proporcionar melhorias clínicas e terapêuticas, podendo ser importantes na orientação de ações preventivas, avaliação da resposta diante de tratamentos, avaliação qualitativa/quantitativa da doença, entre outros (ZAMORA-OBANDO HR et al., 2022).

Na literatura, diversos biomarcadores para a AF já são amplamente descritos, como o HbF; biomarcadores de inflamação como a contagem de células, PCR (Proteína C Reativa); interleucinas; contagem de reticulócitos; LDH; bilirrubina indireta; fator de crescimento endotelial vascular; entre outros (LAURENTINO MR, 2020). Entretanto, ainda há muito o que se pesquisar, e, ao longo desta revisão integrativa, foi possível analisar diferentes biomarcadores para DF, com potencial de utilização no monitoramento e diagnóstico.

Durante a pesquisa de novos biomarcadores, foi identificado por meio do estudo de Tumburu L, et al. (2021) evidências sobre o papel do cfDNA na AF. Nesse estudo, os autores sugerem que cfDNA, especialmente o cf-mtDNA hipometilado, desempenha um papel importante na inflamação e na formação de NETs observada na AF, especialmente durante as CVO.

Tendo em vista a complexidade e a importância do controle das CVO e suas complicações, alguns estudos se basearam na identificação de um biomarcador que pudesse ser uma ferramenta útil na previsão do risco dessas crises. Nessa perspectiva, foi verificado que LDH, o índice de hemólise (FEUGRAY G, et al., 2023), o gene PLSCR4 (ABDULWAHAB H, et al., 2021) e altos níveis de Copeptina (DEVECI OS, et al., 2022) podem ser relevantes para o manejo.

Ademais, a sE-selectina (E-selectina solúvel), uma molécula de adesão celular, é vinculada a possibilidade de níveis elevados em condições de inflamação crônica ou disfunção endotelial. Nas pesquisas de Knisely MR, et al. (2021), onde os autores buscaram identificar biomarcadores para dores intensas na AF, foi possível concluir que a sE-selectina provavelmente contribui para a ocorrência frequente de dor nessa população. Este foi um dos primeiros estudos a descrever a ocorrência de dores intensas e identificar associações entre essas dores com biomarcadores de inflamação.

Além das CVO e crises dolorosas presentes na AF, os pacientes também sofrem com o comprometimento de diversos órgãos vitais, como cérebro, rins e coração. O comprometimento cerebral de pacientes foi alvo dos estudos de Sop D, et al. (2023), onde foi observado uma relação inversa entre velocidade de processamento e o fluxo sanguíneo cerebral e que isso pode ser um marcador para isquemia silenciosa em adultos. Ademais, achados importantes acerca da função cerebral são descritos nos ensaios de Jones RS, et al. (2023), onde são encontradas evidências de associação da AF a uma diminuição do volume cerebral e

que a associação da carga do infarto e fluxo sanguíneo cerebral com déficits volumétricos sugerem potencial como biomarcadores prognósticos de comprometimento relacionado à estrutura. Outro potencial biomarcador para comprometimento cerebral é o NRG-1 $\beta$  (Neuregulina-1 $\beta$ ). Seus níveis aumentados estão associados com o aumento de PDGF-AA (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas-AA) e BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), que são biomarcadores de risco de AVC, em crianças com AF, apresentando níveis plasmáticos de NRG-1 $\beta$  cinco vezes maiores comparadas com crianças saudáveis (CHAMBLISS C, et al., 2021).

Evidencia-se que no processo de investigação de vasculopatias, a variante SOD2V16A (superóxido dismutase 2, com substituição do aminoácido valina por alanina na posição 16) pode ter um papel importante. Essa variação é comum em pacientes com AF e está associada a um aumento na velocidade regurgitante tricúspide (TRV), pressão arterial sistólica e produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Além disso, há associações ao complexo IV mitocondrial diminuição na respiração basal e atividade do complexo IV, podendo agir como um biomarcador para disfunção cardiovascular (DOSUNMU-OGUNBI, A. et al., 2022).

No tocante à avaliação da função renal, foram encontrados neste estudo biomarcadores promissores como a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial menor em pacientes com AF (AYOOLA OO, et al., 2020); a Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária (uNGAL) aumentada em pacientes com AF (BATTE A, et al., 2022) e detecção precoce da albuminúria, um dos primeiros sinais de glomerulopatia (NISS O, et al., 2020).

Ademais, também foram identificados distúrbios ósseos minerais, como a hipocalcemia, hiperparatireoidismo e deficiência de vitamina D, associados à lesões renais na AF. O FGF23 (Fator de Crescimento Fibroblástico 23) e osteopontina podem agir como biomarcadores da função renal, além de também estarem fortemente associados à mortalidade (BATTE A, et al., 2022).

Ressalta-se, que a busca de biomarcadores associados a AF permitiu a identificação do acompanhamento laboratorial de citocinas como uma alternativa viável. Sendo descoberto por Silva-Junior et al. (2021) que as interleucinas IL-2, IL-7, IL-4 e IL-5, bem como o PDGF-BB e G-CSF estão aumentadas nas CVO. Além disso, os autores descreveram a capacidade dos níveis de IL-10 e IL-1ra de agrupar pacientes em VS ou EE, e os níveis de IL-1 $\beta$  de agrupar pacientes em VS ou CVO. Outra interleucina importante é a IL-6, que se mostrou útil no diagnóstico de Infecção Bacteriana Grave (RINCÓN-LÓPEZ EM, et al., 2021).

Outrossim, a busca por biomarcadores inflamatórios relacionados à terapia com HU e o microbioma intestinal permitiu identificar que E-selectina, metaloproteinase ADMAST13, ICAM-1 e VCAM-1 (Molécula de Adesão Celular Vascular-1) foram consideravelmente reduzidas após o tratamento (DELGADINHO M, et al., 2024). Ademais, genes bacterianos foram negativamente correlacionados com os níveis de HbF e positivamente relacionados com leucócitos, neutrófilos, E-selectina e P-selectina. Em outra perspectiva, FeugrayG, et al. (2024) verificaram que um aumento da bilirrubina total, LDH e PCR podem ser considerados biomarcadores preditivos associados ao desenvolvimento de síndrome torácica aguda.

No que concerne aos biomarcadores genéticos apresentados neste estudo, pode-se mencionar o gene TGFBR3, que está associado a diversas manifestações clínicas relacionadas à inflamação e hemólise (SANTIAGO RP, et al., 2020); os polimorfismos do gene PON1, que demonstram seus efeitos sobre marcadores de dislipidemia, hemólise e inflamação, além de estar associado ao agravamento dos sintomas clínicos de AVC e esplenectomia (Menezes, J.F. et al., 2023) e os micro RNAs miR-199a-5p e miR-144, que podem atuar como biomarcadores genéticos de prognóstico e estratégia terapêutica integrados na úlcera de perna na AF (SANTOS EC, et al., 2022).

Ressalta-se também, outros biomarcadores importantes na AF incluem a viscosidade do sangue total, que está associada a um hematócrito mais baixo e contribui para danos no endotélio (KUCUKAL E, et al., 2020); níveis de cortisol capilar, que pode estar associado à insuficiência adrenal (HOLLISTER BM, et al., 2021); CAT, AOPP e MDA, associadas ao estresse oxidativo e que estão aumentados em crianças com AF, além de serem importantes na determinação da gravidade clínica da AF (TALL FG, et al., 2020).

Por fim, é de extrema relevância a identificação de biomarcadores que possam determinar a frequência e as causas de morte, em decorrência da AF estar associada a danos progressivos em órgãos e mortalidade

precoce. Desse modo, a técnica de Oxygenscan pode ser um biomarcador utilizado para avaliação da gravidade da doença (SADAF A., et al., 2021) e a Velocidade de Regurgitação Tricúspide, os níveis de ferritina e neutrófilos podem ser biomarcadores associados ao aumento do risco de morte, principalmente após a transição de adolescência para a idade adulta (NOURAIE M, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo dessa revisão integrativa, foi possível analisar diversos biomarcadores promissores com potencial de utilização no monitoramento, diagnóstico e pesquisas na Anemia Falciforme. Esses resultados trazem uma base para investigações futuras em que foi destacada a relevância dessas pesquisas para avanços no prognóstico da doença. Além disso, esses achados podem abrir caminhos para o desenvolvimento de estudos que possam contribuir para o aprimoramento e manejo clínico da AF. É importante ressaltar que ainda são necessários mais estudos, com maiores números de amostras para confirmar a viabilidade clínica desses biomarcadores.

## REFERÊNCIAS

1. ABDULWAHAB H. et al. Whole blood transcriptomic analysis reveals PLSCR4 as a potential marker for vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Scientific Reports*, 2021; 11(1): e22199.
2. AYOOLA OO. et al. Association between Endothelial Dysfunction, Biomarkers of Renal Function, and Disease Severity in Sickle Cell Disease. *Kidney360*, 2020; 1(2): 79–85.
3. BATTE A. et al. Mineral bone disorders and kidney disease in hospitalized children with sickle cell anemia. *Frontiers in Pediatrics*, 2023; 10(1): 1078853.
4. BATTE A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is elevated in children with acute kidney injury and sickle cell anemia, and predicts mortality, *Kidney International*, 2022; 102(4): 885–893.
5. CHAMBLISS C. et al. Elevated neuregulin-1 $\beta$  levels correlate with plasma biomarkers of cerebral injury and high stroke risk in children with sickle cell anemia. *Endocrine and Metabolic Science*, 2021; 3(1): e100088.
6. CONRAN N e BELCHER JD. Inflammation in sickle cell disease, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2018; 68(2-3): 263-299.
7. DELGADINHO M. et al. Differential expression of adhesion molecules in sickle cell anemia and gut microbiome effect. *Annals of Hematology*, 2024; 103(2): 409–419.
8. DELGADINHO M. et al. How Hydroxyurea Alters the Gut Microbiome: A Longitudinal Study Involving Angolan Children with Sickle Cell Anemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(16): 9061.
9. DEVECI OS. et al. Increased Circulating Copeptin Levels Are Associated with Vaso-Occlusive Crisis and Right Ventricular Dysfunction in Sickle Cell Anemia. *Medical Principles and Practice*, 2022; 31(1): 47–53.
10. DOSUNMU-OGUNBI A. et al. SOD2 V16A amplifies vascular dysfunction in sickle cell patients by curtailing mitochondria complex IV activity, *Blood*, 2022; 139(11): 1760–1765.
11. FEUGRAY G. et al. Lipid and hemolysis parameters predicting acute chest syndrome in adulthood with sickle cell disease. *Lipids in Health and Disease*, 2024; 23(1): 140.
12. FEUGRAY, G. et al. Lactate dehydrogenase and hemolysis index to predict vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Sci Rep*, 13(1), 21198, 2023.
13. HOLLISTER BM. et al. Lower hair cortisol among patients with sickle cell disease may indicate decreased adrenal reserves. *American Journal of Blood Research*, 2021; 11(2): 140–148.
14. JONES RS. et al. Silent infarction in sickle cell disease is associated with brain volume loss in excess of infarct volume. *Frontiers in Neurology*, 2023; 14(1): e1112865.
15. KNISELY MR. et al. Severe Persistent Pain and Inflammatory Biomarkers in Sickle Cell Disease: An Exploratory Study. *Biological Research For Nursing*, 2021; 24(1): 24–30.
16. KUCUKAL E. et al. Whole blood viscosity and red blood cell adhesion: Potential biomarkers for targeted and curative therapies in sickle cell disease, *American Journal of Hematology*, 2020; 95(11): 1246–1256.

17. LAURENTINO MR. Avaliação de biomarcadores inovadores no diagnóstico precoce de lesão renal e endotelial em pacientes com anemia falciforme em uso ou não de hidroxiuréia. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020; 59p.
18. MANGLA, A. et al. Sickle Cell Anemia, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
19. MENEZES JF. et al. Role of paraoxonase 1 activity and PON1 gene polymorphisms in sickle cell disease, *Scientific Reports*, 2023; 13(1): 7215.
20. NADER E, et al. The red blood cell – inflammation vicious circle in sickle cell disease, *Frontiers in Immunology*, 2020; 11(454): 1-11.
21. NISS O. et al. Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study, *Blood Advances*, 2020; 4(7): 1501–1511.
22. NOURAIE M. et al. Tricuspid regurgitation velocity and other biomarkers of mortality in children, adolescents, and young adults with sickle cell disease in the United States: The PUSH study. *American Journal of Hematology*, 2020; 95(7): 766–774.
23. PICCIN A. et al. Insight into the complex pathophysiology of sickle cell anaemia and possible treatment, *European Journal of Haematology*, 2019; 102 (1): 319-330.
24. RINCÓN-LÓPEZ EM. et al. Interleukin 6 as a marker of severe bacterial infection in children with sickle cell disease and fever: A case–control study. *BMC Infectious Diseases*, 2021; 21(1): 741.
25. SADAF A. et al. Automated Oxygen Gradient Ektacytometry: A Novel Biomarker in Sickle Cell Anemia, *Frontiers in Physiology*, 2021; 12(1): 636609.
26. SANTIAGO RP. et al. TGFBR3 polymorphisms (rs1805110 and rs7526590) are associated with laboratory biomarkers and clinical manifestations in sickle cell anemia. *Disease Markers*, 2020; 2020(1): 8867986.
27. SANTOS EC. et al. A description of the hemolytic component in sickle leg ulcer: The role of circulating miR-199a-5p, miR-144, and miR-126, *Biomolecules*, 2022; 12(2): 317.
28. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO MATO GROSSO DO SUL. Anemia falciforme: desconhecimento sobre a doença tem evitado diagnóstico precoce em MS, 2021. Disponível em: < <https://www.saude.ms.gov.br/anemia-falciforme-desconhecimento-sobre-a-doenca-tem-evitado-diagnostico-precoce-em-ms/>>. Acessado em: 09 ago. 2024.
29. SILVA-JUNIOR AL. et al. Immunological Hallmarks of Inflammatory Status in Vaso-Occlusive Crisis of Sickle Cell Anemia Patients. *Frontiers in Immunology*, 2021; 12(1): e559925.
30. SOP D. et al. Association of Cerebral Hemodynamics and Anemia on Processing Speed in Adults with Sickle Cell Disease, *Journal of Neurology and Experimental Neural Science*, 2023; 5(1): 150.
31. STOTESBURY H. et al. Quantification of Silent Cerebral Infarction on High-Resolution FLAIR and Cognition in Sickle Cell Anemia. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13(1): 867329.
32. SUNDD P, et al. Pathophysiology of sickle cell disease, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2019; 14(1): 263-292.
33. TALL FG. et al. Influence of Oxidative Stress Biomarkers and Genetic Polymorphisms on the Clinical Severity of Hydroxyurea-Free Senegalese Children with Sickle Cell Anemia, *Antioxidants (Basel)*, 2020; 9(9): 863.
34. TUMBURU L. et al. Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease, *Blood*, 2021; 137(22): 3116–3126.
35. WILLIAMS TN, THEIN SL. Sickle cell anemia and its phenotypes, *Annual Review of Genomics and Human Genetic*, 2018; 19(1): 113-147.
36. YASARA N, et al. A comprehensive review of hydroxyurea for  $\beta$ -haemoglobinopathies: the role revisited during COVID-19 pandemic, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2021; 16(114): 1-12.
37. Zamora-Obando HR. et al. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. *Química Nova*. 2022;45(9):1098–1113.
38. ZÚÑIGA P et al. Enfermedad de células falciformes: un diagnóstico para tener presente, *Revista Chilena de Pediatría*, 2018; 89(4): 1-5.