



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

MARINA TEJO DANTAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL LIPÍDICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
NA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Salvador
2020

MARINA TEJO DANTAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL LIPÍDICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
NA ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

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

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia

Salvador
2020

RESUMO

Introdução: A Anemia Falciforme (AF) é uma doença genética crônica associada a frequentes episódios de adoecimento agudo, que leva ao comprometimento progressivo de diferentes órgãos, gerando limitações, sequelas e até a morte precoce dependendo do desenvolvimento da doença. Alterações no perfil lipídico e processo inflamatório crônico fazem parte dos aspectos moleculares observados na doença. Assim, associações entre estes mecanismos e manifestações clínicas podem definir perfis de gravidade e colaborar para melhor compreensão da doença. **Objetivos:** Verificar se existe associação entre o perfil lipídico e as manifestações clínicas de pacientes com anemia falciforme, bem como observar se há correlação entre o perfil lipídico e marcadores laboratoriais na doença. **Metodologia:** Seguindo as recomendações do protocolo PRISMA, foi realizada a revisão sistemática da literatura com busca nas bases de dados eletrônicos MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Scopus e Cochrane. Os artigos foram triados inicialmente pela leitura dos títulos e resumos, os selecionados seguiram para a leitura na íntegra. Foram incluídos estudos publicados no período de 2010 a 2020, disponíveis integralmente nas bases de dados e que abordassem a associação entre o perfil lipídico e manifestações clínicas em pacientes com anemia falciforme. O risco de viés individual foi avaliado através do checklist do Joanna Briggs Institute e da escala de Newcastle-Ottawa. **Resultados:** Dos 144 artigos identificados, 15 foram selecionados para análise, resultando em um tamanho amostral de 2230 indivíduos. HDL-C, LDL-C, colesterol total (CT) e triglicérides (TG) foram as principais variáveis analisadas do perfil lipídico. Verificou-se correlação entre estas e algumas das manifestações clínicas mais relevantes na doença, entre elas, crises vaso-oclusivas (CVO) e síndrome torácica aguda (STA). **Conclusão:** O distúrbio do metabolismo lipídico, sobretudo a hipocolesterolemia e a hipertrigliceridemia, está ligado à ocorrência de eventos clínicos observados na anemia falciforme, sugerindo ter papel relevante na patogênese multifatorial da doença.

Palavras-chave: Anemia falciforme. Lipídios. Manifestações Clínicas.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is a chronic genetic disease associated with frequent episodes of acute illness, which leads to progressive involvement of different organs, leading to limitations, sequelae and even early death depending on the disease development. Lipid profile alterations and chronic inflammatory process are part of the molecular changes observed in the disease. Thus, associations between these mechanisms and clinical manifestations can define severity profiles and contribute to a better understanding of the disease.

Objectives: To verify if there is any association between lipid profile and clinical manifestations in sickle cell anemia patients, in addition to observe if there is a correlation between lipid profile and laboratory markers in the disease.

Methodology: Following PRISMA protocol recommendations, a systematic literature review was performed with databases searches on MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Scopus and Cochrane. Articles went through a initial screening only by titles and abstracts. The selected ones proceeded to full text reading. Studies published between 2010 and 2020, fully available on databases and that adress the association between lipid profile and clinical manifestations in sickle cell anemia patients were included. Risk of bias was assessed by Joanna Briggs Institute checklist and the Newcastle-Ottawa scale.

Results: From 144 identified articles, 15 were selected for analysis, resulting in a population size of 2230 subjects. HDL-C, LDL-C, total cholesterol and triglycerides were the main lipid profile variables analyzed. It was seen a correlation between them and some of the most relevant clinical manifestations of the disease, like vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome. **Conclusion:** The lipid metabolism disorder, especially hypocholesterolemia and hypertriglyceridemia, is linked to the occurrence of clinical events observed in sickle cell anemia, suggesting that it has a relevant role in the multifactorial pathogenesis of the disease.

Keywords: Sickle cell anemia. Lipids. Clinical Manifestations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Alterações moleculares e celulares da hemoglobina S.....	08
Figura 2 – Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil.....	09
Figura 3 – Estrutura da hemoglobina e do grupo heme.....	14
Figura 4 - Desenvolvimento do fenômeno vaso-oclusivo em artérias.....	19
Figura 5 - Efeitos da terapia com Hidroxiuréia.....	22
Figura 6 - Fluxograma evidenciando o processo de seleção dos estudos.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferentes tipos de hemoglobina de acordo com seu principal período de produção e composição de cadeia globínica.....	13
Tabela 2 - Frequência de manifestações clínicas da DF, por faixa etária.....	17
Tabela 3 – Estratégias de busca utilizadas nos bancos de dados.....	24
Tabela 4 – Resumo Descritivo Das Características dos estudos incluídos.....	30
Tabela 5 - JBI Critical Appraisal Checklist para estudos transversais.....	36
Tabela 6 - Escala de Newcastle-Ottawa para estudos de Coorte.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Anemia falciforme
AG	Ácidos graxos
AVC	Acidente vascular cerebral
CVO	Crise vaso-oclusiva
CT	Colesterol total
DF	Doença falciforme
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina normal
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina falcêmica
HDL-C	Lipoproteína de alta densidade colesterol
HDX	Hidroxiuréia ou Hidroxicarbamida
HP	Hipertensão pulmonar
LDH	Lactato desidrogenase
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade colesterol
NT-próBNP	N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B
PA	Pressão arterial
NO	Óxido nítrico
STA	Síndrome torácica aguda
TG	Triglicérides
TG/HDL-C	Razão triglicérides/ Lipoproteína de alta densidade colesterol
TRV	Velocidade de regurgitação tricúspide
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

SUMÁRIO

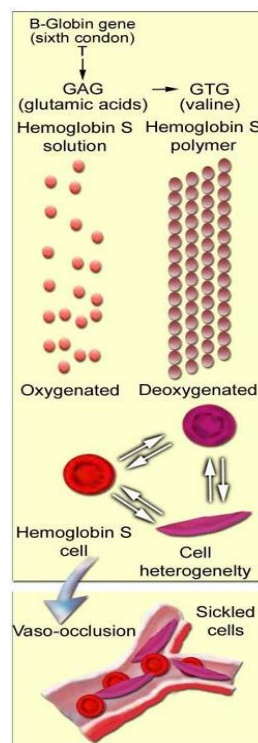
1.INTRODUÇÃO	08
2.OBJETIVOS	11
3.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
3.1 O Eritrócito	12
3.2 A Hemoglobina normal	12
3.3 A Hemoglobina S e sua polimerização	15
3.4 Vasocclusão	18
3.5 Metabolismo lipídico na Anemia Falciforme	19
3.6 A Hidroxiureia	21
4.METODOLOGIA	23
4.1 Protocolo e registro	23
4.2 Critérios de elegibilidade	23
4.3 Fontes de informação	23
4.4 Busca	24
4.5 Seleção de dados	25
4.6 Processo de coleta de dados	25
4.7 Lista dos dados	25
4.8 Risco de viés de cada estudo	26
5.RESULTADOS	27
5.1 Seleção de estudos	27
5.2 Características dos estudos	29
5.3 Principais desfechos	29
5.4 Risco de viés em cada estudo	35
6.DISSCUSSÃO	38
7.CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXO	50

1. INTRODUÇÃO

Anemia é um termo aplicável, paralelamente, a uma síndrome clínica e a um quadro laboratorial caracterizado por diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina no sangue ou da concentração de hemácias por unidade de volume, em comparação com parâmetros de sangue periférico de uma população de referência.¹

A Anemia Falciforme (AF) pertence ao subgrupo de anemias hemolíticas hereditárias, cuja etiologia está associada a uma mutação pontual no códon 6 do gene da β globina, onde ocorre a substituição de uma adenina por uma timina na tríade de nucleotídeos (GAG \rightarrow GTG) que leva à formação do ácido glutâmico no lugar da valina. Esta alteração de aminoácidos tem como consequência final a polimerização das moléculas de hemoglobina quando desoxigenadas, distorção de sua arquitetura (falcização) e vida-média reduzida. As principais repercussões da doença advêm da obstrução vascular causada pela hemoglobina anormal (HbS), que provoca lesões isquêmicas teciduais progressivas em diferentes órgãos.¹

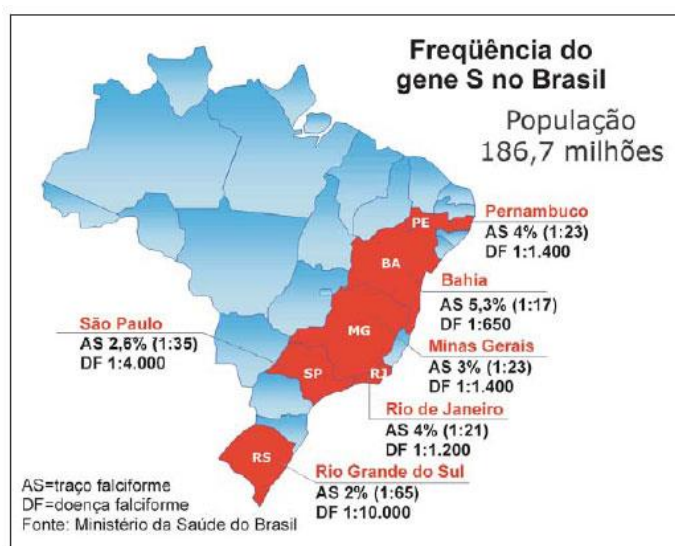
Figura 1. Alterações moleculares e celulares da hemoglobina S



Fonte: Medscape. Sickle Cell Anemia Treatment & Management. [Internet]. 2020. [Acesso em 24 jun. 2020]. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/205926-treatment#d8>>.²

Estima-se que, a cada ano, existem 250.000 nascimentos de crianças com AF pelo mundo³. No Brasil, os números chegam a, aproximadamente, 3.500 novos casos anualmente⁴, o que lhes dá o título de doença hereditária mais frequente no país⁵. A Bahia surge como o estado com maior incidência da Doença Falciforme (1:650 nascidos vivos) e Traço Falciforme (1:17 nascidos vivos) – **Figura 2**.

Figura 2. Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil



Fonte: Cançado, R; Jesus J. A doença falciforme no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007 Sep;29(3):204–6.⁴

A AF é uma doença inflamatória crônica permeada de eventos agudos, levando a elevada morbidade e mortalidade precoce⁶. O único fármaco aprovado pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da doença é o antineoplásico hidroxiureia (HDX)⁷. O tratamento curativo reside no transplante de células tronco hematopoiéticas, onde há graves riscos, além da dificuldade para obtenção de compatibilidade⁸.

Os aspectos moleculares que compõem a fisiopatologia da AF são complexos e envolvem, além do processo inflamatório crônico, alterações no metabolismo lipídico, disfunção endotelial e hemólise. Trata-se de mecanismos intrinsecamente envolvidos entre si e que estão associados a marcadores de gravidade.

Alterações do perfil lipídico na AF já foram bem documentadas em diversos estudos. Valores baixos de colesterol total, HDL-C e LDL -C definem uma hipocolesterolemia, enquanto quantidades elevadas de triglicérides nos revelam uma hipertrigliceridemia ⁹⁻¹³. Existem diversas hipóteses capazes de explicar tais achados, contudo, carecem de comprovação científica.⁹ Os trabalhos que almejam desvendar a dislipidemia da AF têm tido como enfoque detalhar o metabolismo do colesterol. Em contrapartida, há uma lacuna pouco ocupada no meio científico acerca de como esta alteração lipídica pode estar ligada a comorbidades observadas na doença. Assim, o objetivo deste estudo é verificar se existe associação entre o perfil lipídico e as manifestações clínicas de pacientes com anemia falciforme.

2. OBJETIVOS

Objetivo Primário:

- Verificar se existe associação entre o perfil lipídico e as manifestações clínicas de pacientes com anemia falciforme.

Objetivo Secundário:

- Observar se há correlação entre o perfil lipídico e marcadores laboratoriais na anemia falciforme.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 O Eritrócito

Também conhecido como hemácia ou glóbulo vermelho, o eritrócito constitui a maior população de células do sangue, cuja função primordial é transportar oxigênio dos pulmões aos tecidos e CO_2 dos tecidos aos pulmões. Eles são anucleados e possuem forma homogênea de corpúsculos circulares, bicôncavos e de tamanho relativamente uniforme, com diâmetro médio de 8mm. Originam-se na medula óssea pela proliferação e maturação dos eritroblastos, processo conhecido como eritropoiese. Em condições normais, um adulto produz cerca de 200 bilhões de hemácias por dia, substituindo número equivalente de células destruídas diariamente, o que mantém constante a massa eritrocitária do organismo. Trata-se de um fenômeno finamente regulado, no qual vários estágios levam à maturação eritróide, passando por pró-eritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatomático, eritroblasto ortocromático, reticulócito e, finalmente, o eritrócito. A sobrevivência da hemácia madura está intimamente ligada ao estresse oxidativo sofrido, mas que, na espécie humana, dura aproximadamente 120 dias. A eritropoietina é o principal e mais conhecido fator de crescimento envolvido.¹

3.2 A Hemoglobina normal

A hemoglobina é a proteína respiratória presente no interior das hemácias dos mamíferos que tem como principal função o transporte de oxigênio (O_2) por todo o organismo. Ao longo da vida embrionária, fetal e adulta, são produzidas diferentes hemoglobinas, cada uma consistindo em um tetrâmero de cadeias polipeptídicas de globina. Os eritrócitos que surgem pela primeira vez por volta de 6 semanas após a concepção contêm as hemoglobinas embrionárias Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\xi_2\epsilon_2$) e Hb Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$). Com 10 a 11 semanas, a hemoglobina fetal (HbF; $\alpha_2\gamma_2$) torna-se predominante. A

mudança para uma síntese quase exclusiva da hemoglobina do adulto (HbA; $\alpha_2\beta_2$) ocorre em torno de 38 semanas. A HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) é uma hemoglobina do adulto de menor importância. – **Tabela 1.**

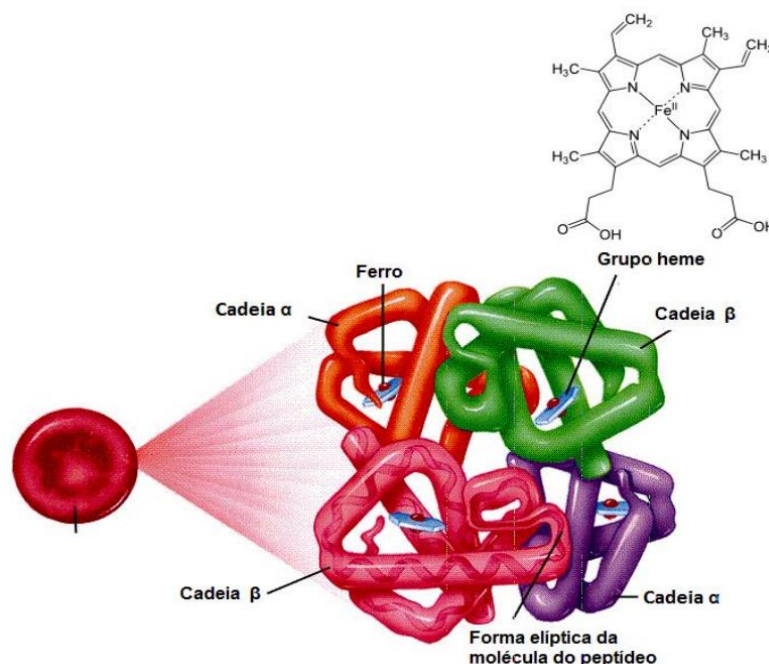
Tabela 1. Diferentes tipos de hemoglobina de acordo com seu principal período de produção e composição de cadeia globínica

Tipo de hemoglobina	Período preponderante de síntese	Cadeias globínicas
Gower-1	Embrião/até 3 ^o mês de gestação	$\xi_2\varepsilon_2$
Portland	Embrião/até 3 ^o mês de gestação	$\xi_2\gamma_2$
Gower-2	Embrião/até 3 ^o mês de gestação	$\alpha_2\varepsilon_2$
Hb Fetal	Feto/até 6 ^o mês de vida	$\alpha_2\gamma_2$
HbA ₂	Feto/vida adulta	$\alpha_2\delta_2$
HbA	Vida adulta	$\alpha_2\beta_2$

Fonte: Galiza G; Pitombeira, M. Aspectos moleculares da anemia falciforme. J Bras Patol e Med Lab. 2003; 39(1):51–6. ¹⁶

Cada cadeia de globina engloba um único grupo heme, que consiste em um anel de protoporfirina IX em complexo com um único átomo de ferro (**Figura 3**). Cada grupo heme pode ligar-se a uma única molécula de oxigênio; logo, cada molécula de hemoglobina tem a capacidade de transportar até quatro moléculas de oxigênio.

Figura 3. Estrutura da hemoglobina e do grupo heme



Fonte: Melo T. Síntese e avaliação farmacológica de novos compostos híbridos úteis para tratamento das complicações da anemia falciforme. 2014. [Dissertação]. Araraquara (SP): Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/110804>.¹⁷

A afinidade pelo oxigênio é modulada por diversos fatores. O efeito Bohr é a capacidade da hemoglobina de liberar mais oxigênio para os tecidos em pH baixo, assim, a hemoglobina tem afinidade mais baixa pelo oxigênio em pH baixo. A principal molécula pequena que altera a afinidade pelo oxigênio nos seres humanos é o 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG) que diminui a afinidade pelo oxigênio quando ligado à hemoglobina. A HbA tem afinidade razoavelmente alta pelo 2,3-BPG, enquanto a HbF não se liga ao 2,3-BPG e, por isso tende a apresentar maior afinidade pelo oxigênio in vivo. A hemoglobina também se liga ao óxido nítrico de modo reversível, interação que influencia o tônus vascular.

São produzidas pequenas quantidades de HbF durante a vida pós-natal. Alguns clones de eritrócitos, denominados células F, são a progênie de um pequeno reatário de precursores eritroides comprometidos imaturos (BFU-e) que mantêm a capacidade de produzir HbF. Estresses eritroides marcantes, como as anemias hemolíticas graves, o transplante de medula óssea ou a quimioterapia

para o câncer, levam a um maior recrutamento de BFU-e F-potente. Em consequência, os níveis de HbF tendem a aumentar em alguns pacientes com anemia falciforme ou talassemia. Esse fenômeno provavelmente explica a capacidade da hidroxiureia de elevar os níveis de HbF em adultos¹⁸.

3.3 A Hemoglobina S e sua polimerização

Estima-se que a hemoglobina S surgiu há cerca de 50 a 100 mil anos, na região onde se encontram os países do centro-oeste africano, da Índia e do leste da Ásia. Estudos acerca da genética populacional das síndromes falciformes observaram um fato interessante: houve um aumento da frequência do gene da HbS em áreas do mundo em que a malária foi endêmica. Investigando tal fato, foi notado que indivíduos com HbS em heterozigose, quando infectados por *Plasmodium Falciparum*, apresentam vantagem seletiva em relação a indivíduos que não carregam este gene anômalo. Foi demonstrado *in vitro* que as hemácias AS parasitadas são destruídas precocemente devido às peculiaridades de hemoglobina S. Dessa forma, a África tornou-se o local de maior incidência da HbS, e a raça negra a de maior prevalência. Isso explica a alta prevalência em países que possuem grande parte da população com afrodescendência, como os Estados Unidos e o próprio Brasil, por exemplo.

Doença Falciforme (DF) compreende todas as hemoglobinopatias nas quais se encontram hemácias em formato de foice pela presença da HbS. A Anemia Falciforme é a maior representante desse grupo, sendo representada pela homozigose para a hemoglobina S (Hb SS). Porém, associações da HbS com outros tipos de hemoglobina e talassemias também constituem doenças falciformes, tais como: S-beta talassemia, hemoglobinopatia SC, hemoglobinopatia SD e hemoglobina S-persistência hereditária de hemoglobina fetal^{1,5}. O protagonismo da AF surge quando observamos os dois seguintes pontos – sua ampla prevalência⁵ e quando clínico mais grave entre as DF¹.

Apesar de seu antigo surgimento, a anemia falciforme foi descrita pela primeira vez apenas em 1917, por Emmel, que observou, *in vitro*, a transformação da hemácia na sua forma original, bicôncava, para a forma de

foice. Em 1922, o termo anemia falciforme foi utilizado por Manson. Após algumas décadas de pesquisa e progressivas descobertas sobre a doença, em 1949, através dos trabalhos de Neel e Beet, a doença, que já havia sido reconhecida como uma herança autossômica dominante, foi definida somente em estado de homozigose. Os heterozigotos, portadores do Traço Falciforme (Hb AS), raramente apresentam repercussões clínicas importantes, não necessitando de tratamento médico, devendo apenas ser encaminhados para aconselhamento genético diante da possibilidade de terem filhos com formas mais graves da doença¹.

A simples substituição pontual de uma base nitrogenada, timina por adenina (GAT - GTT), no sexto códon do éxon 1 no DNA do cromossomo 11, leva ao surgimento da hemoglobina patológica. A troca de bases nitrogenadas no DNA, ao invés de codificar a transcrição do aminoácido ácido glutâmico, irá determinar a produção do aminoácido valina, que entrará na posição 6 da seqüência de aminoácidos que compõem a cadeia b da hemoglobina. A mutação ocasiona o surgimento da denominada hemoglobina S (onde a letra S deriva da palavra inglesa *sickle*, que em português traduz-se como foice).

A HbS (α_2/β^S_2) na conformação oxi é isomorfa à hemoglobina normal. No entanto, soluções concentradas de desoxi-hemoglobina S e desoxi-hemoglobina A diferem grandemente. A HbS, quando desoxigenada, torna-se relativamente insolúvel e agrega-se em longos polímeros, cujas moléculas estão unidas por ligações não covalentes. A polimerização da desoxi-hemoglobina S depende de diversas variáveis, como o pH, concentração de oxigênio, concentração de HbS, temperatura, pressão, força iônica e presença de hemoglobinas normais. Um dos efeitos da polimerização da HbS é a desidratação celular devida às perdas de íons potássio (K^+) e de água. Entretanto, a alteração fundamental na patogenia da anemia falciforme é a alteração da forma do eritrócito e a redução de sua deformabilidade. As células rígidas, em formato de foice, são responsáveis pela oclusão vascular e lesão tecidual, principais fenômenos associados às manifestações clínicas da doença (**Tabela 2**). É importante ressaltar que a hemoglobina fetal (HbF) inibe a polimerização, o que reduz a sintomatologia clínica nos pacientes com elevados níveis de HbF. Da mesma

maneira, a HbA participa pouco do polímero, razão pela qual não encontramos anormalidades clínicas nos heterozigotos para o gene da HbS.^{1,16}

Tabela 2. Frequência de manifestações clínicas da DF, por faixa etária. (0 = ausente ou raro; +++ = frequência máxima da complicação)

Manifestação	Idade		
	0 – 5 anos	5 – 15 anos	> 15 anos
Asplenia funcional	+++	±	0
Auto-esplenectomia	±	++	+++
Morte súbita por septicemia	+++	++	±
Sequestro esplênico	+++	++	±
Dactilite	+++	±	0
Síndrome torácica aguda	+++	++	+
AVC isquêmico	++	+	±
AVC hemorrágico	0	+	+++
Dor	+	++	+++
Cálculos biliares	0	±	+++
Necrose avascular	0	±	+++
Retinopatia	0	0	+++
Insuficiência renal	0	±	+++

Fonte: Nogueira, Z. Perfil Lipídico de Crianças com Doença Falciforme. 2015.

[Dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015. Disponível em: <<http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/20195>. Acesso em: 22 jun. 2020>.¹¹

A expectativa de vida dos pacientes obteve grande evolução desde 1960, quando a sobrevida estimada chegou a 14.3 anos de idade¹⁹. Em termos atuais, esta sobrevida média é descrita em torno de 42 anos de idade para homens e 48 anos para mulheres¹⁹.

Grandes avanços no cuidado ao paciente portador de DF foram alcançados após a inclusão da pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em 2001, por meio da portaria número 822/01^{6,20}, e com a criação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com DF (PNAIPDF), através da portaria número 1.391, de agosto de 2005^{6,21}. Atualmente, são bem conhecidos os benefícios do diagnóstico precoce, introdução de antibioticoterapia profilática e programa adequado de vacinação, medidas que podem reduzir a mortalidade nos cinco primeiros anos de vida de 25% para, aproximadamente 3%.¹

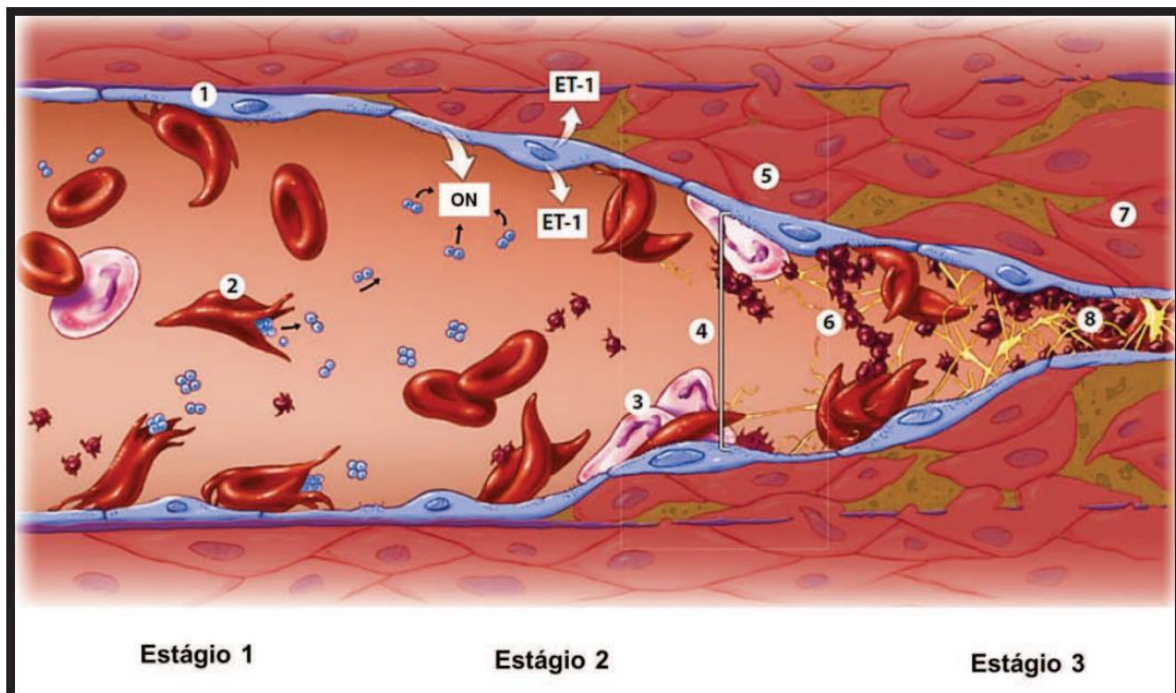
3.4 Vasclusão

As hemácias rígidas têm uma vida-média reduzida, o que contribui significativamente para a anemia hemolítica. No entanto, o quadro clínico da AF, ao contrário das outras formas de anemia hemolítica, não depende substancialmente dos sintomas causados pela anemia propriamente, mas sim da ocorrência de vasclusões que levam a lesões orgânicas, as chamadas crises de falcização.

Habitualmente, o fenômeno ocorre na microcirculação, contudo, mesmo artérias grandes, principalmente em pulmões e cérebro, podem sofrer danos. O evento vai dar origem à grande maioria dos sinais e sintomas presentes no quadro clínico da doença, tais como crises algicas, crises hemolíticas, acidente vascular cerebral, auto esplenectomia, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, úlceras de membros inferiores, priapismo, necrose asséptica de fêmur, retinopatia, insuficiência renal crônica, entre outros.

Os mecanismos celulares da vasclusão envolvem a interação entre leucócitos, plaquetas, hemácias e endotélio. A adesão aumentada das hemácias falciformes ao endotélio vascular é o gatilho para todo o processo que culminará na obstrução. Após a aderência anormal dos eritrócitos, ocorre migração e aderência de leucócitos que liberam citocinas inflamatórias, há também agregação plaquetária e proliferação de células musculares lisas e fibroblastos na túnica íntima. Este conjunto de mecanismos perturba a função endotelial normal, rompendo o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição, de modo que a vasoconstrição é favorecida com aumento do tônus vasomotor. Dessa forma, na AF, os níveis de endotelina (vasoconstrição) estão elevados ao passo que a produção de óxido nítrico (vasodilatação) está reduzida. Vale destacar que a vasoconstrição retarda o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, retroalimenta a polimerização das hemácias falciformes. ^{1,16.}

Figura 4. Desenvolvimento do fenômeno vaso-oclusivo em artérias.



- (1) Aderência do eritrócito falciforme ao endotélio; (2) Hemólise; (3) Adesão de leucócitos; (4) Aumento do tônus vascular; (5) Proliferação neo-íntima; (6) Agregação plaquetária; (7) Vasculopatias; (8) vaso-oclusão. ON – Óxido nítrico; ET-1 – Endotelina-1. Fonte: Passos P. Alterações metabólicas em plasma e eritrócitos de portadores de anemia falciforme (HbSS): Subfenótipos com predomínio vaso-oclusivo ou hemolítico. [tese de doutorado]. Recife (PE): Universidade Federal de Pernambuco- UFPE; 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/13292>.²²

3.5 Metabolismo lipídico na Anemia Falciforme

Dislipidemia, caracterizada por hipocolesterolemia com diminuição do colesterol total (CT), LDL-c e HDL-c, já foi bem documentada em muitas populações de crianças e adultos com a DF com diferentes genótipos, inclusive na população brasileira. Muitas explicações já foram propostas para tal fenômeno, porém os autores têm conferido maior ênfase a duas hipóteses: (1) Maior utilização do colesterol plasmático, determinada pela renovação de lípidios eritrocitários nos casos de menor sobrevida ou hemólise aumentada, e (2) maior diluição do colesterol sérico decorrente do aumento do volume plasmático secundário aos baixos valores de hematócrito e hemoglobina. Possivelmente, outros fatores corroboram a hipocolesterolemia ocasionada pelo

estado hiperproliferativo ou diluição plasmática, como lesões hepáticas, exacerbações do sistema retículo-endotelial e maior susceptibilidade das lipoproteínas à oxidação, decorrente do estresse oxidativo crônico gerado pelo estado hemolítico e sobrecarga de ferro decorrente de terapia transfusional. Dentro dessa hipocolesterolemia, os baixos níveis de HDL-c têm sido identificados como biomarcador potencial da gravidade clínica da doença, estando relacionado a maior necessidade de hemotransfusão nos pacientes.

Da mesma forma, diversos estudos evidenciaram hipertrigliceridemia, que também esteve associada a condições de gravidade clínica da doença, como anormalidades no eletrocardiograma, marcadores de hemólise e hipertensão pulmonar.⁹⁻¹³

No perfil de ácidos graxos, foram encontrados níveis elevados de Ácido Araquidônico, Ácido Adrenênico (Adrenic Acid) e Osbond Acid (todos pertencentes à família do Ômega-6), ao passo que Ácido Linoleico (também ômega-6), eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), estavam reduzidos.^{14,15}

O ácido araquidônico está presente em membranas e representa 5 a 15% dos ácidos graxos em fosfolipídeos. Sabe-se que ele dá origem aos eicosanoides, compostos fisiológica e farmacologicamente ativos, conhecidos como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e lipoxinas, considerados hormônios locais em sua ação, que atuam por meio de receptores ligados à proteína G para produzir efeitos essencialmente pró-agregatórios. Portanto, suas concentrações plasmáticas elevadas na AF sugerem que ele possua papel relevante nos aspectos moleculares da inflamação.^{14,15,23}

EPA e DHA, ácidos graxos (AG) da família de Ômega-3, encontraram-se em proporções reduzidas nos fosfolipídios de pacientes com AF. Eles são responsáveis pela formação de lipoxinas, resolvinas e protectinas que são potentes bioativos lipídicos anti-inflamatórios e anti-agregantes. Por essa razão, muitas pesquisas têm mostrado que a suplementação com esses dois AG possuem efeito benéfico anti-inflamatório na AF, reduzindo as crises vaso-oclusivas e melhorando o estado geral dos pacientes.^{14,15}

3.6 A Hidroxiuréia

A Hidroxiuréia (HDX) ou Hidroxicarbamida, um derivado do ácido hidroxâmico, é um fármaco que tem despertado interesses científicos e clínicos há mais de 100 anos. Mais conhecido como agente quimioterápico, utilizado para tratamento de síndromes mieloproliferativas como leucemia mielóide crônica e policitemia vera, também é usado na terapia de doenças reumáticas e HIV. Trata-se de um medicamento de fácil administração (oral), baixa toxicidade e baixo custo.

O uso da HDX nos protocolos de tratamento da anemia falciforme teve início na década de 80, em pacientes adultos, sendo o seu uso posteriormente autorizado em crianças. Ao longo dos anos, estudos em crianças têm demonstrado igual eficácia de HDX sem grandes efeitos colaterais.

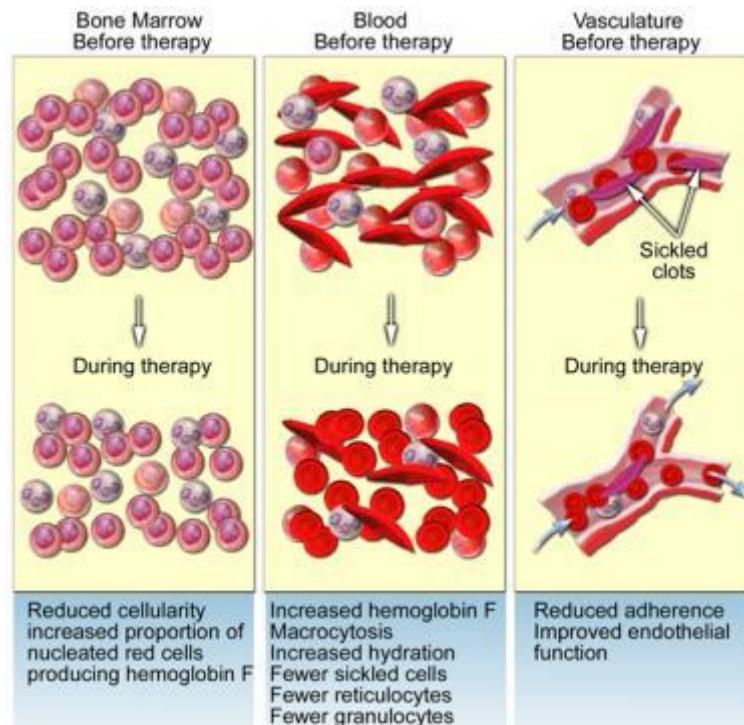
Os mecanismos de ação da HDX ainda não são totalmente esclarecidos, mas sabe-se que esta atua inibindo a atividade da ribonucleotídeo redutase e, com isso, reduz a síntese de DNA, o que leva à interrupção do ciclo celular na fase S. Essa interrupção não específica do ciclo celular é, provavelmente, a principal responsável pela promoção da síntese de hemoglobina. Em cultura de células, demonstrou-se que doses de HDX em células progenitoras eritróides podem aumentar a quantidade de Hb intracelular total, RNAm de cadeias gama e os níveis de HbF. Também há evidências de que a HDX atue como um doador de NO, aumentando os níveis de GMPc, o que acelera a tradução dos genes gama.

Estudos mostram que a redução na gravidade das manifestações clínicas de pacientes tratados com HDX ocorre concomitante à diminuição da expressão de moléculas de adesão aos leucócitos (fosfatidilserina da superfície eritrocitária e plaquetária e anexina V), bem como à diminuição das proteínas receptoras localizadas nas células endoteliais.

Os efeitos do uso de HDX (**Figura 5**) são dose-dependentes e, além do aumento nos níveis de HbF, que pode chegar a cerca de 60% nos pacientes submetidos ao tratamento, também observaram aumento no volume do eritrócito, redução na contagem de reticulócitos e granulócitos, maior hidratação

dos eritrócitos, diminuição da aderência celular ao endotélio e redução da peroxidação lipídica. ^{2,17,24-27}

Figura 5. Efeitos da terapia com Hidroxiuréia.



Fonte: Medscape. Sickle Cell Anemia Treatment & Management. [Internet]. 2020. [Acesso em 24 jun. 2020]. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/205926-treatment#d8>>. ²

Dessa forma, tais efeitos são capazes de reduzir a frequência de crises dolorosas agudas, hospitalizações e transfusões sanguíneas. Além disso, foram encontradas evidências de que a HDX pode diminuir uma elevada velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, que está associada a um maior risco de acidente vascular encefálico. Apesar dos benefícios, o tratamento com HDX requer uma monitorização contínua, em especial, atentando para o risco de leucopenia e/ou trombocitopenia. ²

4. METODOLOGIA

4.1 Protocolo e registro

O protocolo da revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (Registro prospectivo internacional de Revisões Sistemáticas - Centro de revisões e divulgação da Universidade de York, Heslington, York, Reino Unido, e do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde, Londres, Reino Unido) em 24/10/2020, sob o número de registro CRD42020214778 (**Anexo A**).

4.2 Critérios de elegibilidade

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos trabalhos originais publicados e disponíveis integralmente em bases de dados científicas ou em versões impressas, do tipo estudos observacionais (transversais, coorte e caso-controle), experimentais (ensaios clínicos) e estudos de revisão, publicados no período de 2010 a 2020, nos idiomas em inglês e/ou português, que abordassem a associação entre o perfil lipídico e manifestações clínicas em pacientes com anemia falciforme.

4.2.2 Critérios de exclusão

Cartas ao leitor, editoriais e trabalhos em duplicata foram excluídos, bem como aqueles estudos que não apresentaram no título, no resumo ou no texto o assunto abordado nesta revisão.

4.3 Fontes de informação.

A busca e seleção de estudos foi realizada através das bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Scopus e Cochrane. Cada banco de dados foi explorado mediante uma estratégia individualizada formada por palavras-chave: descritores do Medical Subject Headings (MeSH) e Health Sciences Descriptors (DeCS) correspondentes a “sickle cell anemia”, “sickle cell disease”, “lipids”, “lipid”, “clinical manifestations”, “signs”, “symptoms” e “comorbidity”. Adicionalmente, uma busca manual foi realizada na lista de referências dos artigos selecionados para abranger outros trabalhos que não foram identificados nas pesquisas de bases de dados. Todos os bancos de dados foram acessados pela última vez em 25 de outubro de 2020.

4.4 Busca

As buscas nas bases de dados seguiram estratégias individualizadas pré-definidas (**Tabela 3**). Os estudos identificados foram adicionados ao gerenciador de referências Mendeley, onde removeram-se os artigos duplicados.

Tabela 3. Estratégias de busca utilizadas nos bancos de dados.

Banco de dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via PubMed)	(((anemia Falciforme OR doença falciforme OR doença da hemoglobina S OR sickle cell anemia OR sickle cell disease)) AND ((lipídios OR lipídeos OR lipids OR lipid))) AND ((manifestações clínicas OR clinical manifestations OR sinais OR sintomas OR signs OR symptoms OR comorbidade OR comorbidity))
LILACS	(sickle cell disease) OR (sickle cell anemia) AND (lipid) AND (signs) OR (symptoms) OR (clinical manifestations) OR (comorbidity)
SciELO	("sickle cell anemia") OR ("sickle cell disease") AND ("lipid") AND ("clinical manifestations") OR ("signs") OR ("symptoms") OR ("comorbidity")
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (sickle AND cell AND anemia) OR TITLE-ABS-KEY (sickle AND cell AND disease) AND TITLE-ABS-KEY (lipid) OR TITLE-ABS-KEY (lipids) AND TITLE-ABS-KEY (clinical AND manifestations) OR TITLE-ABS-KEY (signs) OR TITLE-ABS-KEY (symptoms) OR TITLE-ABS-KEY (comorbidity)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (

	PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010))
Cochrane	<p>#1: (sickle cell anemia OR sickle cell disease)</p> <p>#2: (lipid OR lipids)</p> <p>#3: (signs OR symptoms OR clinical manifestations OR comorbidity)</p> <p>#4: #1 and #2 and #3</p>

4.5 Seleção de estudos

Dois pesquisadores independentes realizaram a pré-seleção dos trabalhos pela leitura dos títulos e resumos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em seguida, um terceiro pesquisador avaliou os artigos em que houve discordância, completando a seleção de artigos elegíveis para leitura completa. Na última etapa de seleção, foram analisados os textos completos de cada estudo, aplicando os mesmos critérios de seleção, até se chegar à lista final de trabalhos incluídos na revisão, onde também foram adicionados artigos das listas de referências que não foram identificados pelas buscas nas bases de dados.

4.6 Processo de coleta de dados

A extração de dados dos artigos incluídos foi realizada, inicialmente, pelo primeiro revisor. Em seguida, o segundo revisor conferiu toda a informação recuperada através de uma verificação cruzada. Divergências entre os dois revisores foram discutidas até que se chegasse em um acordo mútuo. Quando necessário, um terceiro revisor foi envolvido para tomar uma decisão final.

4.7 Lista dos dados

Os dados coletados foram dispostos em uma planilha estruturada do Excel. Os principais dados analisados incluíram: autor, ano, país e título da publicação, fonte de recursos, conflitos de interesse, detalhes da população estudada (idade,

sexo, etnia, dados antropométricos, comorbidades associadas), tipo de estudo, metodologia aplicada, parâmetros analisados (colesterol total, HDL-c, LDL-c, TG e razão TG/HDL), desfechos observados (manifestações/complicações clínicas dos pacientes) e resultados obtidos em cada estudo.

4.8 Risco de viés em cada estudo

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada através do Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies, ferramenta mais indicada para a análise de estudos transversais, além da escala de Newcastle-Ottawa, que avaliou um único estudo de coorte. Dois pesquisadores independentes julgaram a qualidade/risco de viés dos trabalhos. Não foi necessária a utilização da Cochrane Risk of Bias Tool para ensaios clínicos ou da ferramenta ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews) para revisões, uma vez que não foram selecionados estudos com estes desenhos metodológicos.

4.9 Medidas de sumarização

A sumarização dos resultados foi feita através de síntese qualitativa, portanto, não houve medidas de sumarização.

4.10 Síntese dos resultados

Resultados da revisão sistemática foram sintetizados qualitativamente através de um relatório descritivo. Não houve compilação de resultados por meta-análise.

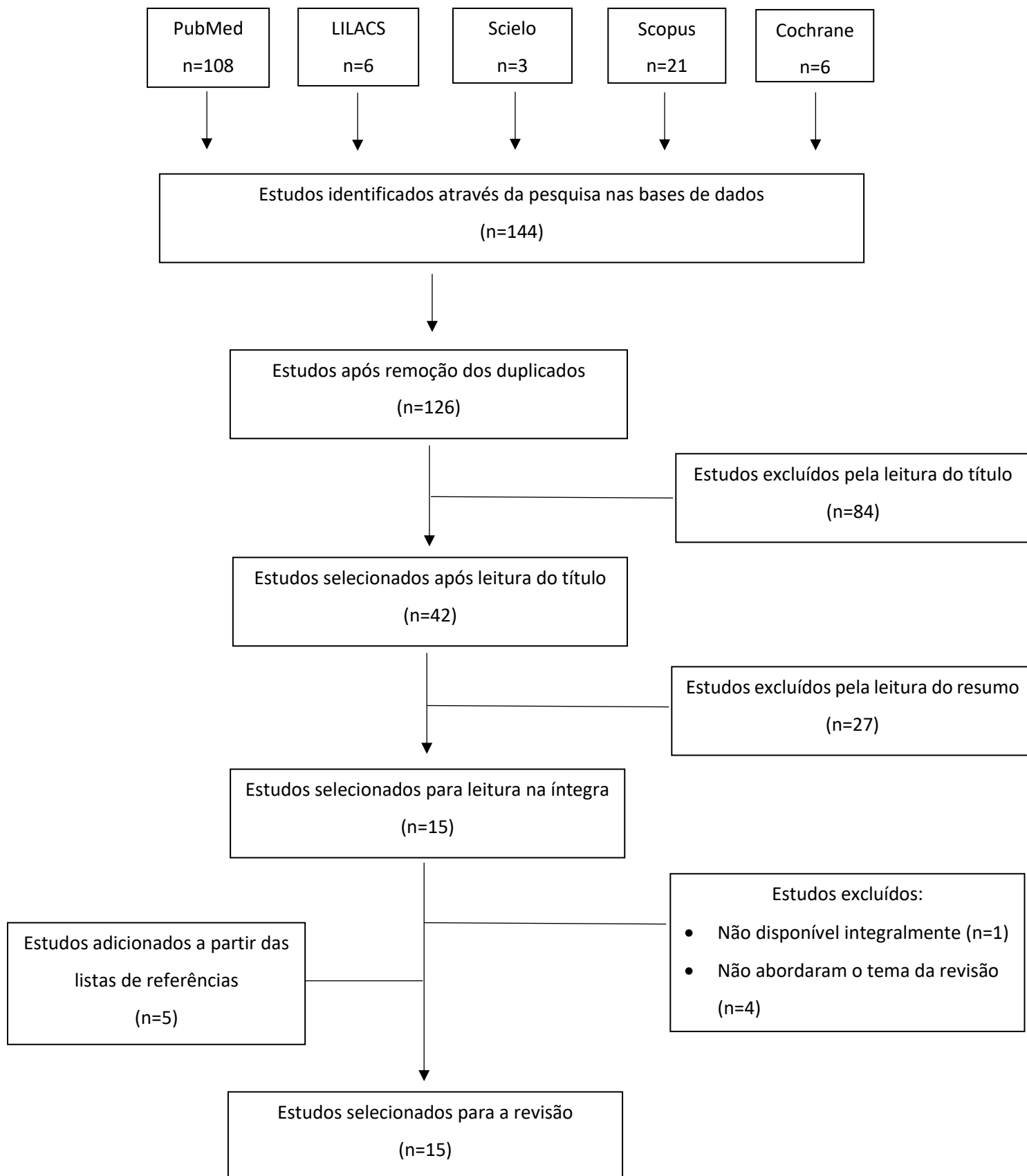
4.11 Risco de viés entre estudos

Heterogeneidade entre estudos e viés de publicação não foram analisados, pois trata-se de uma revisão em que não há meta-análise.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção de estudos

Um fluxograma descrevendo o processo de identificação, inclusão e exclusão dos estudos está demonstrado na **Figura 6**. Um total de 144 citações foram identificadas a partir dos bancos de dados eletrônicos. Removeu-se os artigos duplicados e 126 citações permaneceram. Na primeira etapa de seleção, através da leitura dos títulos, 84 estudos foram excluídos, resultando em 42 artigos a serem analisados pelos respectivos resumos. Após esta segunda análise, 27 citações foram excluídas, restando 15 artigos selecionados para a leitura completa. Nesta última fase de seleção, cinco artigos foram excluídos, sendo quatro deles incompatíveis com o tema da revisão e um que não se encontra disponível integralmente nas bases de dados. Além disso, foram identificados cinco estudos adicionais a partir da lista de referência destes estudos, sendo todos os cinco incluídos na revisão final. Ao fim da seleção, obteve-se um total de 15 artigos incluídos na síntese qualitativa do trabalho.

Figura 6. Fluxograma mostrando o processo de seleção dos estudos.

5.2 Características dos estudos

Dos 15 artigos selecionados, 14 são estudos transversais e um estudo de coorte. Os anos de publicação variaram de 2010 a 2020, sendo Brasil o local com maior número de publicações (seis no total), seguido pela Nigéria e Estados Unidos da América (três estudos publicados cada um), além de França e Gana que também tiveram estudos selecionados, dois e um artigos, respectivamente. O tamanho amostral dos trabalhos variou de 81 a 367 participantes, havendo um total de 2230 indivíduos incluídos nos 15 estudos, onde 1849 (82,9%) são portadores de Doença Falciforme e 381 (17,1%), indivíduos saudáveis. A única variável do perfil lipídico analisada em todos os estudos foi o HDL-C. Colesterol Total (CT), triglicérides (TG) e LDL-C vieram em seguida, sendo dosados, respectivamente, por 14, 13 e 12 trabalhos. VLDL e TG/HDL apareceram em cinco dos artigos. Não-HDL entrou como variável em dois dos estudos, ao passo que Pro-HDL e CT/HDL estiveram presentes em um trabalho cada.

5.3 Principais Desfechos

Níveis reduzidos de HDL-C estiveram associados a história prévia de anormalidades cardíacas, pneumonia, priapismo e maior necessidade de transfusão sanguínea, além de parâmetros hematológicos que apontam para uma anemia mais severa. Em contrapartida, dois estudos evidenciaram que níveis elevados de HDL-C estariam relacionados a uma maior frequência de crises vaso-oclusivas (CVO). Valores diminuídos de CT foram encontrados em pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar (HP), história de priapismo e de úlceras em membros inferiores e indivíduos passando por CVO. Também foram correlacionados a marcadores de anemia mais profunda. Por outro lado, CT elevado esteve associado a ocorrência de colelitíase e a história prévia de pneumonia. TG aumentados também apresentaram correlação positiva com colelitíase, além de anormalidades no eletrocardiograma, história de STA, CVO, anemia mais severa, elevação dos marcadores de HP e desenvolvimento de hipertensão relativa em falcêmicos ($PA \geq 120/70$ mmHg e $< 140/90$ mmHg). Em contrapartida, um estudo mostrou correlação negativa entre CVO e TG, bem como entre CVO e LDL-C. LDL-C ainda mostrou correlação negativa com

úlceras de membros inferiores e severidade da anemia, e correlação positiva com colelitíase e pneumonia. VLDL elevado também esteve associado a colelitíase, redução da pressão arterial sistólica e aumento da pressão arterial diastólica. Pro-HDL apresentou correlação positiva com suspeita de HP e negativa com priapismo. Verificou-se que valores de TG/HDL elevados estiveram associados a um maior número de episódios de STA e CVO, e também houve correlação positiva com LDH, contagem de leucócitos e velocidade do fluxo das artérias cerebrais direita e esquerda, além de correlação negativa com níveis de Hb. Houve ainda um estudo em que STA, CVO e osteonecrose não se mostraram afetadas pelos níveis de CT, HDL-C e LDL-C, e um outro artigo que não encontrou correlação entre estes parâmetros e marcadores de HP. Um trabalho que explorou perda auditiva em pacientes com AF não encontrou associações entre o perfil lipídico e tal desfecho. O resumo das características dos estudos selecionados está descrito na **Tabela 4**, que também apresenta os principais resultados encontrados em cada um dos trabalhos.

Tabela 4. Resumo Descritivo das Características dos estudos incluídos

Autor (Ano de publicação)	Local	Título	População	Perfil lipídico analisado	Principais Resultados
Aleluia MM et al (2017)	Brasil	Association of classical markers and establishment of the dyslipidemic subphenotype of sickle cell anemia	99 pacientes HbSS em estado estável	CT HDL-C LDL-C VLDL-C TG	Níveis de HDL-C maiores que 40.0 mg/dL estiveram associados a uma melhora dos parâmetros hematológicos (contagem de hemácias, Hb e Ht), além de aumento da HbF. Elevados níveis de NOM estiveram associados a um aumento de VLDL-C e TG, além de redução dos níveis de CT, HDL-C e LDL-C.

Ataga KI et al (2015)	EUA	Association of pro-inflammatory high-density lipoprotein cholesterol with clinical and laboratory variables in sickle cell disease	117 pacientes com Doença Falciforme: (91 HbSS; 13 HbSC; 5 HbS β^0 -talassemia e 8 HbS β^+ - talassemia) Além de 11 pacientes saudáveis (controle)	CT HDL-C Pro-HDL	Pro-HDL esteve aumentado em pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar, e reduzido em pacientes com história de priapismo. CT estava reduzido em pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar. Houve tendência de níveis menores de CT em pacientes com história de priapismo e história de úlceras em membros inferiores. HDL também esteve diminuído em pacientes com história de priapismo.
Akinlade KS et al (2014)	Nigéria	Defective lipid metabolism in sickle cell anaemia subjects in vaso-occlusive crisis	58 adultos HbSS (30 em estado estável e 28 em crise vaso-oclusiva) Além de 24 adultos saudáveis (controle)	CT HDL-C LDL-C TG TG/HDL	CT, LDL, TG e TG/HDL estiveram significativamente reduzidos, enquanto HDL esteve aumentado nos pacientes em crise vaso-oclusiva, quando comparados a pacientes no estado estável da doença.
Adegoke SA et al (2016)	Nigéria	Electrocardiographic abnormalities and dyslipidaemic syndrome in children with sickle cell anaemia	62 crianças HbSS e 40 saudáveis da mesma faixa etária	CT HDL-C LDL-C TG	Níveis de TG mostraram uma correlação positiva com o intervalo PR. O nível médio de TG mostrou-se significativamente elevado nos falcêmicos com anormalidades no ECG em relação àqueles com ECG normal.

Rissatto-Lago MR et al (2018)	Brasil	Hidden hearing loss in children and adolescents with sickle cell anemia	37 pacientes HbSS em estado estável e 44 controles saudáveis (todos entre 6-18 anos de idade)	CT HDL-C LDL-C TG TG/HDL	Não se observou associação entre perfil lipídico e aumento dos limiares de reflexo acústico.
Teixeira RS et al (2019)	Brasil	Higher values of triglycerides:HDL-cholesterol ratio hallmark disease severity in children and adolescents with sickle cell anemia	55 pacientes HbSS em estado estável e 41 controles saudáveis (todos entre 6-18 anos de idade)	CT HDL-C LDL-C TG TG/HDL	Valores de TG/HDL elevados, em pacientes falcêmicos, estiveram associados a um maior número de episódios de síndrome torácica aguda e de crises vaso-oclusivas. TG/HDL também teve correlação positiva com LDH, contagem de leucócitos e velocidade do fluxo das artérias cerebrais direita e esquerda, além de correlação negativa com níveis de Hb.
Guarda CC et al (2020)	Brasil	Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children	126 pacientes HbSS em estado estável	CT HDL-C LDL-C VLDL-C TG	Pacientes com história prévia de pneumonia apresentaram níveis aumentados de CT e LDL-C. História prévia de úlcera de membros inferiores esteve associada a valores de LDL-C reduzidos. Indivíduos com história prévia de crises de dor apresentaram-se com HDL-C elevado.
Seixas MO et al (2010)	Brasil	Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children	152 crianças HbSS em estado estável e	CT HDL-C LDL-C VLDL-C	Valores reduzidos de HDL-C estiveram associados a história de anormalidades cardíacas, pneumonia e

		with steady-state sickle cell disease	132 crianças saudáveis	TG	necessidade de transfusão sanguínea. Níveis elevados de CT, LDL-C, VLDL-C e TG foram associados à ocorrência de colelitíase.
Zorca S et al (2010)	EUA	Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension	328 adultos com DF em estado estável (250 SS ou Sβ0 e 78 SC ou Sβ ⁺) e 39 controles saudáveis	CT HDL-C LDL-C TG	CT, HDL-C e LDL-C tiveram correlação inversa com a severidade da anemia, ao passo que não mostraram correlação com marcadores de hipertensão pulmonar (NT-proBNP e TRV). TG séricos apresentaram correlação positiva com os marcadores de hipertensão pulmonar.
Lalanne-Mistrih ML et al (2018)	Guadalupe (França)	Lipid profiles in French West Indies sickle cell disease cohorts, and their general population	159 adultos com DF em estado estável (97 HbSS e 62 HbSC)	CT HDL-C LDL-C TG	Pacientes com elevação de TG mostraram maior frequência de história de síndrome torácica aguda. Síndrome torácica aguda, crises vaso-oclusivas e osteonecrose não se mostraram afetadas pelos níveis de CT, HDL-C e LDL-C.
Lamarre Y et al (2013)	Guadalupe (França)	Male Gender, Increased Blood Viscosity, Body Mass Index and Triglyceride Levels Are Independently Associated with Systemic Relative Hypertension in Sickle Cell Anemia	97 adultos HbSS em estado estável	CT HDL-C LDL-C TG	Elevação de TG poderia aumentar o risco de desenvolvimento de hipertensão relativa (PA ≥120/70 mmHg e <140/90 mmHg) na AF. Pacientes com níveis de TG borderline/elevados exibiram mais histórias de síndrome torácica aguda e de crises vaso-oclusivas.

Ephraim RKD et al (2016)	Gana	Normal Non-HDL Cholesterol, Low Total Cholesterol, and HDL Cholesterol Levels in Sickle Cell Disease Patients in the Steady State: A Case-Control Study of Tema Metropolis	50 pacientes com DF (12 HbSS e 38 HbSC) em estado estável e 50 controles saudáveis	CT HDL-C LDL-C VLDL-C Não-HDL TG TG/HDL	VLDL aumentado esteve correlacionado inversamente com pressão arterial sistólica, ao passo em que apresentou correlação positiva com pressão arterial diastólica.
Valente-Frossard TNS et al (2020)	Brasil	Polymorphisms in genes that affect the variation of lipid levels in a Brazilian pediatric population with sickle cell disease: rs662799 APOA5 and rs964184 ZPR1	161 crianças e adolescentes com DF (92 HbSS e 69 HbSC) em estado estável	CT HDL-C Não-HDL TG CT/HDL TG/HDL	Valores reduzidos de HDL-C estiveram associados a marcadores de hemólise e inflamação elevados. Níveis elevados de TG estiveram correlacionados a menor concentração de Hb e HDL-C, além de aumento de leucócitos, LDH e bilirrubinas.
Darbari DS et al (2013)	EUA	Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study	264 adultos HbSS	HDL-C	HDL elevado foi associado a maior frequência de crises vaso-occlusivas.
Emokpae A, Kuliya-Gwarzo A (2014)	Nigéria	The influence of decreased levels of high density lipoprotein cholesterol on hematological indices in sickle cell disease patients	84 pacientes com DF em estado estável (todos a partir de 15 anos)	CT HDL-C LDL-C VLDL-C TG	Pacientes com valor de HDL-C reduzido apresentaram maior necessidade de transfusão sanguínea e anemia mais severa em relação àqueles com HDL normal.

5.4 Risco de viés em cada estudo

Na avaliação dos estudos transversais, dentre os 14 artigos analisados, 12 apresentaram baixo risco de viés (70%-100% de respostas “Sim” no JBI Checklist), ao passo que 2 trabalhos foram classificados como moderado risco de viés (50%-69% de respostas “Sim”). As principais limitações dos estudos transversais foram a identificação e o controle de potenciais fatores de confusão. Alguns dos estudos também não deixaram claro o critério utilizado para a confirmação do genótipo HbSS (ex: eletroforese de hemoglobina ou cromatografia líquida). A **Tabela 5** mostra de maneira detalhada a avaliação de cada estudo segundo o Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies.

Um único trabalho possui desenho metodológico de estudo de coorte, sendo, portanto, avaliado pela Escala de Newcastle-Ottawa (**Tabela 6**) para estudos de Coorte, que mostrou alto nível de evidência (8 na escala de 9 pontos).

Tabela 5. JBI Critical Appraisal Checklist para estudos transversais (adaptado
– traduzido)

	Aleluia MM	Ataga KI	Akinlade KS	Adegoke SA	Rissatto- Lago MR	Teixeira RS	Guarda CC	Seixas MO	Zorca S	Lalanne- Mistrih ML
1-Os critérios de inclusão da amostra foram definidos claramente?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2-A população e o cenário do estudo foram descritos em detalhe?	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3-A exposição foi medida de forma válida e confiável?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4-Foram utilizados critérios objetivos padrões para medir a condição?	I	I	S	S	S	S	S	S	S	S
5-Foram identificados fatores de confusão?	N	S	S	N	N	S	N	S	S	N
6-Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?	N	S	N	N	N	S	N	S	S	N
7-Os desfechos foram medidos de forma válida e confiável?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8-Análise estatística apropriada foi usada?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Risco de Viés	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

I, incerto; N, não; NA, não aplicável; S, sim.

Tabela 5. JBI Critical Appraisal Checklist para estudos transversais (adaptado – traduzido)

	Lamarre Y	Ephraim RKD	Valente-Frossard TNS	Emokpae A, Kuliya-Gwarzo A
1-Os critérios de inclusão da amostra foram definidos claramente?	S	S	S	S
2-A população e o cenário do estudo foram descritos em detalhe?	S	S	S	S
3-A exposição foi medida de forma válida e confiável?	S	S	S	S
4-Foram utilizados critérios objetivos padrões para medir a condição?	S	S	S	I
5-Foram identificados fatores de confusão?	S	S	S	N
6-Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?	S	S	S	N
7-Os desfechos foram medidos de forma válida e confiável?	S	S	S	S
8-Análise estatística apropriada foi usada?	S	S	S	S
Risco de Viés	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado

I, incerto; N, não; NA, não aplicável; S, sim.

Tabela 6. Escala de Newcastle-Ottawa para estudos de Coorte

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Darbari DS	3	2	3	8

Evidência forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; evidência moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada - um estudo de menor qualidade < 4; evidências conflitantes - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos.

6. DISCUSSÃO

As alterações no metabolismo lipídico encontradas na AF são marcadas por hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia. Os principais mecanismos propostos para justificar a hipocolesterolemia são: (1) Aumento do consumo do colesterol para a síntese de novas hemácias devido à menor sobrevivência ou hemólise aumentada e (2) diluição do colesterol sérico em razão da diminuição da massa eritrocitária e aumento do volume plasmático ²⁸. Além disso, a função hepática reduzida pode levar à menor produção de colesterol e ao aumento dos triglicérides. A anemia crônica induz ao aumento do catabolismo, que gera maior liberação de ácidos graxos livres, maior oferta dessas moléculas ao fígado, e, com isso, maior produção de TG.

Os estudos analisados mostraram que existe associação entre o perfil lipídico e os eventos clínicos observados na anemia falciforme. Particularmente, HDL-C, CT, TG e LDL-C estiveram entre as variáveis mais exploradas.

Cinco trabalhos evidenciaram associação entre níveis reduzidos de HDL-C e complicações clínicas ou marcadores de uma anemia mais severa. HDL-C baixo foi encontrado em pacientes com história de priapismo por Ataga KI et al (2015) ²⁹, e em pacientes com história prévia de anormalidades cardíacas, pneumonia e maior necessidade de transfusão sanguínea por Seixas MO et al (2010) ³⁰.

Assim, mostrou-se, não apenas um potencial biomarcador de severidade clínica, mas também uma variável vinculada à piora laboratorial da doença, como relatou Zorca S et al (2010) ³¹ ao notar correlação inversa entre níveis de colesterol (CT, HDL-C e LDL-C) e severidade da anemia, ou seja, a hipocolesterolemia está associada a uma piora na Hb e Ht, além de aumento na contagem de reticulócitos e bilirrubina, os quais sugerem hemólise. Estas evidências foram corroboradas por Valente-Frossard TNS et al (2020) ³² e Emokpae A, Kuliya-Gwarzo A (2014) ³³, que, além destes marcadores, também observaram piora da inflamação, com o aumento de leucócitos totais, monócitos e plaquetas. Emokpae ainda reforça a correlação entre HDL-C reduzido e maior necessidade de transfusão sanguínea, além de apontar para frequência aumentada de CVO, principal complicação da AF e maior causa de atendimento em emergências.

Seguindo esta ideia, o estudo de Aleluia MM et al (2017) ³⁴ traz evidência de associação direta entre os níveis de HDL-C e HbF, cujo papel é importante na

fisiopatologia da doença de evitar a polimerização da HbS e aumentar a sobrevivência das hemácias, conseqüentemente, reduzindo a ocorrência de CVO e hemólise^{35,36}. Dessa maneira, valores menores de HbF podem representar uma das vias fisiopatológicas que levam a maior severidade da AF naqueles pacientes com HDL-C baixo.

Em contrapartida a esta hipótese, dois estudos retrospectivos, Guarda CC et al (2020)³⁷ e Darbari DS et al (2013)³⁸, verificaram associação entre níveis mais altos de HDL-C e CVO mais frequentes. Por fim, Lalanne-Mistrih ML et al (2018)³⁹, também com análise retrospectiva, não detectou qualquer correlação entre história clínica de CVO e este componente lipídico. Entretanto, deve ser considerada a maior fragilidade destes estudos, devido à análise retrospectiva que confere maior risco de viés. Vale ressaltar que a CVO é resultante de um processo patológico amplo, que também envolve o estresse oxidativo, com aumento da expressão de moléculas de adesão no endotélio, citocinas inflamatórias e depleção de óxido nítrico. Estes fatores, associados ao distúrbio no perfil lipídico, retroalimentam a cadeia de inflamação que leva aos fenômenos vaso-oclusivos⁴⁰.

Apesar de alguns achados discordantes, as atividades do HDL-C são bem reconhecidas. Sua função não se restringe apenas ao transporte reverso de colesterol, mas também à modulação da inflamação. Possui ação anti-inflamatória, antioxidante, antiagregante plaquetária, anticoagulante e pró-fibrinolítica. HDL-C é capaz de prevenir a oxidação do LDL-C e a resposta inflamatória à sua deposição no espaço endotelial. Tão logo, valores reduzidos de HDL-C na AF configuram um valor prognóstico relevante, não apenas pela piora dos parâmetros hematológicos, que refletem maior hemólise intravascular e dano endotelial, mas também pelo agravo clínico associado, evidenciado principalmente pela maior necessidade de hemotransfusão.

Uma das principais complicações vasculares da AF, a hipertensão pulmonar (HP) já foi atribuída à lesão endotelial resultante da hemólise crônica, distonia do músculo liso e vasculopatia por depleção de óxido nítrico⁴¹. Entretanto, foram observados, por Ataga KI et al (2015)²⁹, níveis reduzidos de colesterol total (CT) em pacientes com suspeita de HP quando comparados àqueles sem suspeita, além de correlação negativa entre CT e a proteína de adesão celular vascular

sVCAM-1, sugerindo que a hipocolesterolemia contribui para a ativação endotelial envolvida no desenvolvimento de HP. Em discordância, Zorca S et al (2010) ³¹ negou estes achados, não identificando associação entre CT e marcadores de hipertensão pulmonar, como NT-próBNP e TRV (velocidade do refluxo tricúspide), nem correlação com marcadores de disfunção endotelial, incluindo sVCAM-1.

Outro interessante achado sobre o CT foi notado por Guarda CC et al (2020) ³⁷, o qual relatou níveis elevados deste parâmetro em pacientes com história prévia de pneumonia. Sabe-se que as complicações pulmonares na AF estão bastante atreladas ao dano vascular e à vasoconstrição, o que sugere existir um envolvimento significativo do colesterol nestes mecanismos. Entretanto, também é fato que a ocorrência de pneumonia na AF é frequentemente associada à síndrome torácica aguda (STA). STA é a complicação pulmonar aguda mais comum da AF e segunda maior causa de hospitalizações, sendo definida como um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax associado a sinal ou sintoma respiratório – dor torácica, tosse, dispneia, taquipneia e/ou febre ⁴². Dessa forma, pneumonia e STA são condições que, em muitas vezes, se sobrepõem. No entanto, em um outro trabalho, realizado por Lalanne-Mistrih ML et al (2018) ³⁹, STA não se mostrou afetada pelos níveis de CT. Isto implica dizer que o papel do colesterol na fisiopatologia destes eventos pulmonares ainda não está completamente definido.

Complicação também comum em pacientes falciformes, a colelitíase esteve associada a valores séricos elevados de CT, LDL-C, VLDL-C e TG, segundo Seixas MO et al (2010) ³⁰. Todavia, entende-se que estes lipídios tenham um efeito indireto na formação dos cálculos biliares, isto porque já é bem estabelecido que os cálculos vistos na AF, assim como em outras anemias hemolíticas, são do tipo pigmentado, compostos majoritariamente por bilirrubinato de cálcio e decorrentes da hiperbilirrubinemia indireta secundária à hemólise crônica, principal responsável pela colelitíase nestes pacientes.

Diante do ambiente vascular pró-oxidante e pró-inflamatório encontrado na AF, uma molécula que possui seu caráter pró-inflamatório conhecido é o LDL-C. Esta lipoproteína está sujeita a modificações oxidativas que contribuem para a disfunção endotelial e certamente para as manifestações clínicas associadas à

vasculopatia da doença. LDL-C em níveis mais baixos foi encontrado em pacientes com história prévia de úlceras em membros inferiores, enquanto níveis acima da média foram observados em pacientes com história prévia de pneumonia, em estudo de Guarda CC et al (2020) ³⁷. Mecanismos diversos já foram sugeridos para justificar a fisiopatologia das úlceras em pacientes falciformes, dentre eles, a obstrução física causada pelas hemácias falcizadas, má recirculação venosa, biodisponibilidade de NO reduzida, susceptibilidade a infecções etc. Em vista disso, compreende-se que a alteração lipídica faz parte de um processo patogênico multifatorial que leva à formação de úlceras, e não agente causador direto de tal complicação clínica.

Eventos cardíacos também estão entre as principais consequências da AF, e isto pode ser visto através da prevalência de anormalidades no ECG de pacientes falcêmicos quando comparados a indivíduos saudáveis. Nesse sentido, o trabalho de Adegoke SA et al (2016) ⁴³ demonstrou que crianças com AF estão seis vezes mais suscetíveis a desenvolver hipertrofia ventricular esquerda, assim como apresentam maior índice de bloqueio atrioventricular de 1º grau e alterações de onda T compatíveis com isquemia lateral. Isto ocorre devido ao aumento do débito cardíaco secundário à anemia crônica, que leva a uma sobrecarga de volume e consequente hipertrofia excêntrica ⁴⁴.

Todavia, o principal achado de tal estudo esteve em observar valores de TG mais elevados em crianças falcêmicas com anormalidades eletrocardiográficas, sugerindo que esta dislipidemia seja um potencial biomarcador para alterações no ECG destes pacientes. Nesta perspectiva, TG apresentam correlação significativa com marcadores de hemólise, ativação endotelial e inflamação, revelando se tratar de um fator diretamente atrelado à disfunção vascular, cuja repercussão ocorre tanto na macro quanto na microcirculação, lesando diferentes sítios vasculares, inclusive o cardíaco.

Outra associação importante relacionada à hipertrigliceridemia foi descrita por Zorca S et al (2010) ³¹, que revelou correlação positiva desta com NT-próBNP e TRV, marcadores de hipertensão pulmonar. Propõe-se que o mecanismo por trás disso ocorra pela lipólise de TG presentes em lipoproteínas ricas nestas moléculas, liberando ácidos graxos neutros e oxidados que induzem inflamação endotelial em um ambiente já com estresse oxidativo. Assim, é possível que a

vasculopatia induzida pela hipertrigliceridemia tenha como principal alvo, dentro da AF, a vasculatura pulmonar, ao contrário do que se observa na população geral, em que os tecidos mais afetados são as artérias coronárias e cerebrais.

Ainda considerando os efeitos desta vasculopatia, Lalanne-Mistrih ML et al (2018)³⁹ relatou maior frequência de STA naqueles pacientes com TG elevados, evidência ratificada por Lamarre Y et al (2013)⁴⁵, que ainda observou associação com maior frequência de CVO, desfechos estes que atestam o impacto negativo dos TG no funcionamento vascular normal.

Ademais, sabe-se que pacientes com AF possuem níveis pressóricos menores em relação à população geral, prova disso é que se encontra menor prevalência de HAS nestes indivíduos. Entretanto, a pressão arterial sistólica aumentada, mesmo que inferior a 140 mmHg, está associada a maior risco de AVC e mortalidade na AF. A esta condição Lamarre atribuiu o termo “hipertensão relativa”, e demonstrou que valores elevados de TG são um fator de risco relevante para desenvolvê-la.

A razão TG/HDL também constitui um parâmetro lipídico significativo. Trata-se de um marcador que demonstra forte correlação com o risco cardiovascular, sendo um bom preditor de infarto agudo do miocárdio⁴⁶⁻⁴⁹, assim como está associado à resistência insulínica, condição precursora do diabetes^{50, 51}. O estudo de Teixeira RS et al (2019)⁵² constatou o papel do índice TG/HDL como marcador de dano vascular em pacientes falcêmicos, na medida em que encontrou correlações com marcadores de hemólise (LDH e hemoglobina) e com o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias ao doppler transcraniano, o qual tem sido utilizado como exame de rotina na AF por representar um importante preditor de acidente vascular encefálico^{40, 53}, comorbidade importante que atinge até 25% dos indivíduos falcêmicos até os 45 anos de idade⁵⁴. O dano vascular também ficou evidente pela associação do TG/HDL com eventos clínicos, mostrando que níveis elevados estão associados a um maior número de episódios de STA e CVO.

As possíveis limitações desta revisão estão vinculadas às disparidades entre as populações analisadas nos estudos incluídos. Sobretudo, em relação à heterogeneidade de tamanhos amostrais, faixas etárias e fenótipos de doença falciforme, os quais devem ser considerados perante os resultados do presente

trabalho. Ainda assim, ressalta-se o baixo risco de viés na grande maioria dos estudos incluídos e o rigor no cumprimento do protocolo PRISMA, garantindo a qualidade metodológica desta revisão.

7. CONCLUSÃO

Diante dos achados deste estudo, foi demonstrado que existe associação entre o perfil lipídico e eventos clínicos observados na anemia falciforme, bem como há correlação entre este perfil e marcadores laboratoriais da doença. De forma geral, apesar de existirem dados controversos, verificou-se que o desarranjo do metabolismo lipídico, marcado por hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia, está ligado a manifestações clínicas que configuram um curso mais severo da doença. Sugere-se que isto ocorra especialmente devido ao envolvimento destes lipídios nos processos de inflamação e dano vascular que compõem a patogênese multifatorial da AF.

REFERÊNCIAS

1. Zago, M; Falcão, R; Pasquini R. Hematologia: Fundamentos e Prática. 1ª. São Paulo: Atheneu; 2004.
2. Medscape. Sickle Cell Anemia Treatment & Management. [Internet]. 2020. [Acesso em 24 jun. 2020]. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/205926-treatment#d8>>
3. Lervolino, L; Baldin, P; Picado, P; Calil, K; Viel, A; Campos L. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2011 Feb;33(1):49–54.
4. Cançado, R; Jesus J. A doença falciforme no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007 Sep;29(3):204–6.
5. Braga, J; Tone, L; Loggetto S. Hematologia para o Pediatra. 1ª. São Paulo: Atheneu; 2007.
6. Martins, P; Souza, H; Silveira T. Morbimortalidade em doença falciforme. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010;32(5):378–83.
7. Dos Santos J, Chin CM. Anemia falciforme: Desafios e avanços na busca de novos fármacos. Quimica Nova. 2012;35(4):783–90.
8. Oliveira, A. Uso da Hidroxiureia no Tratamento da Anemia Falciforme. [Monografia de graduação]. 2017. Brasília (DF); 2017.
9. Naoum F. Alterações do perfil lipídico nas anemias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2005 Sep.; 27(3): 223-226.
10. Carvalho, M. Doença falciforme: avaliação de biomarcadores relacionados ao perfil lipídico e disfunção endotelial. [tese]. Salvador. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz; 2014. Salvador: Universidade Federal da Bahia; Centro de pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz; 2014. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34082>>.
11. Nogueira, Z. Perfil Lipídico de Crianças com Doença Falciforme. 2015. [Dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015. Disponível em: < <http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/20195>. Acesso em: 22 jun. 2020>.
12. Araújo, V. Correlação do perfil lipídico e do quadro clínico em pacientes portadores de doença falciforme no RJ. 2013. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2013. Disponível em: <http://www.bdttd.uerj.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=9159. Acesso em: 22 jun. 2020>.
13. Frossard, T. Estudos diagnóstico e avaliativo de biomarcadores de dislipidemias em indivíduos com doença falciforme acompanhados nos hemocentros de Governador Valadares e Uberaba da Fundação Hemominas. 2018. [Dissertação]. Governador Valadares: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2018. Disponível em: < <https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/6901>. Acesso em: 22 jun. 2020>.
14. PUFA na doença falciforme [Internet]. [Acesso em 31 maio 2020]. Disponível em: <<http://atarde.uol.com.br/cienciaevida/noticias/1603571-pufa-na-doenca-falciforme>>.
15. Das UN. PUFAs in sickle cell disease. Am J Clin Nutr [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2020 Mar 3]; 97(6):1415–6. Available from: <<https://academic.oup.com/aj>>.


16. Galiza G; Pitombeira, M. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol e Med Lab.* 2003; 39(1):51–6.
17. Melo T. Síntese e avaliação farmacológica de novos compostos híbridos úteis para tratamento das complicações da anemia falciforme. 2014. [Dissertação]. Araraquara (SP): Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/110804>.
18. Longo, D. Hematologia e oncologia de Harrison. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.
19. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sickle Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1994 Jun 9 [cited 2020 May 30]; 330(23):1639–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199406093302303>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822 de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN, *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2001; p.33, col.2, 7 jun.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no 1.391, de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2005; p.40, col. 2, 18 ago.
22. Passos P. Alterações metabólicas em plasma e eritrócitos de portadores de anemia falciforme (HbSS): Subfenótipos com predomínio vaso-oclusivo ou hemolítico. [tese de doutorado]. Recife (PE): Universidade Federal de Pernambuco- UFPE; 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/13292>.
23. Rodwell, V; Bender, D; Botham, K; Kennelly, P; Weil, P. *Bioquímica ilustrada de Harper.* 30. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
24. Bandeira F, Peres J, Carvalho E, Bezerra I, Araújo A, Mello M, et al. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004; 26(3):189–94.
25. Júnior EB. Determinantes genéticos, bioquímicos e clínicos na resposta ao uso de hidroxiureia na doença falciforme. [tese de doutorado]. São José do Rio Preto (SP): Universidade Estadual Paulista- UNESP; 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/111001>.
26. Pallis FR. Avaliação funcional dos eosinófilos na anemia falciforme e o efeito do tratamento com hidroxiureia. 2011. [Dissertação]. Campinas (SP): Universidade de Campinas – UNICAMP; 2011. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/308494>.
27. Saúde M DA. Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso [Internet]. 1ª. Brasília-DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência.; 2014 [acesso em 26 maio 2020]. Disponível em: <www.saude.gov.br/bvs>.
28. Erasmus RT, Olukoga O, Ojuawo O. Plasma lipids and lipoproteins in Nigerian children with sickle cell anaemia. *Ann Trop Paed.* 1990; 10:421-423.
29. Ataga KI, Hinderliter A, Brittain JE, Jones S, Xu H, Cai J, et al. Association of pro-inflammatory high-density lipoprotein cholesterol with clinical and

- laboratory variables in sickle cell disease. *Hematology*. 2015 [acesso em: 06 abr.2021]; 20(5): 289-296. Disponível em: <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000171>
30. Seixas MO, Rocha LC, Carvalho MB, Menezes JF, Lyra IM, Nascimento VM, et al. Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease. *Lipids Health Dis*. 2010 [acesso em: 06 abr.2021]; 9:91. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-91>
 31. Zorca S, Freeman L, Hildesheim M, Allen D, Remaley AT, Taylor JG, et al. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. *Br J Haematol*. 2010 [acesso em: 06 abr.2021]; 149(3): 436-45. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08109.x>
 32. Valente-Frossard TNS, Cruz NRC, Ferreira FO, Belisario AR, Pereira BM, Gomides AFF, et al. Polymorphisms in genes that affect the variation of lipid levels in a Brazilian pediatric population with sickle cell disease: rs662799 APOA5 and rs964184 ZPR1. *Blood Cells Mol Dis*. 2020 [acesso em: 06 abr.2021]; 80:102376. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2019.102376>
 33. Emokpae A, Kuliya-Gwarzo A. The influence of decreased levels of high density lipoprotein cholesterol on hematological indices in sickle cell disease patients. *Ann Med Health Sci Res*. 2014 [acesso em: 06 abr.2021]; 4(2): 157-61. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2141-9248.129020>
 34. Aleluia MM, da Guarda CC, Santiago RP, Fonseca TC, Neves FI, de Souza RQ, et al. Association of classical markers and establishment of the dyslipidemic sub-phenotype of sickle cell anemia. *Lipids Health Dis*. 2017 [acesso em: 06 abr.2021]; 6(1): 74. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0454-1>
 35. Franco RS, Yasin Z, Palascak MB, Ciruolo P, Joiner CH, Rucknagel DL. The effect of fetal hemoglobina on the survival characteristics of the sickle cells. *Blood*. 2006; 108 (3): 1073-1076.
 36. Charache S. Fetal hemoglobin, sickling and sickle cell disease. *Adv. Pediatr*. 1990; 37: 1-31.
 37. Da Guarda CC, Yahouédéhou S, Santiago RP, Fernandes C, Neres J, Oliveira A, et al. Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children. *Dis Markers*. 2020; 2020: 8842362.
 38. Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79923.
 39. Lalanne-Mistrih ML, Connes P, Lamarre Y, Lemonne N, Hardy-Dessources MD, Tarer V, et al. Lipid profiles in French West Indies sickle cell disease cohorts, and their general population. *Lipids Health Dis*. 2018; 17(1): 38.
 40. Ware RE, Montalembert M, Tshilolo L, ABboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017; 390(10091): 311-323.
 41. Doherty DH, Doyle MP, Curry SR, Vali RJ, Fattor TJ, Olson JS, et al. Rate of reaction with nitric oxide determines the hypertensive effect of cell-free hemoglobina. *Nat Biotechnol*. 1998; 16(7): 672-6.
 42. Figueredo MS. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29 (3): 215-17.

43. Adegoke SA, Okeniyi JA, Akintunde AA. Electrocardiographic abnormalities and dyslipidaemic syndrome in children with sickle cell anaemia. *Cardiovasc J Afr.* 2016; 27(1): 16-20.
44. Gualandro SFM, Fonseca GHH, Gualandro DM. Complicações cardiopulmonares nas doenças falciformes. *Rev Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29(3): 291-98.
45. Lamarre Y, Lalanne-Mistrih ML, Romana M, Lemonne N, Mougengel D, Waltz X, 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.* 2013; 8(6): e66004.
46. Vieira EA, Carvalho WA, Júnior RA, Couto FD, Couto RD. Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2011; 47(2): 113-118.
47. Andrade MIS, Dourado KF, de Lima RM, de Orange LG, Bento RA, Rodrigues DAS, et al. Razão triglicérido/HDL-C como indicador de risco cardiovascular em alcoolistas crônicos. *Rev. Bras. Cardiol.* 2012; 25(4): 267-275.
48. Da Luz PL, Favarato D, Junior JRF, Lemos P, Chagas ACP. High ratio of triglycerides to hdl-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics.* 2008; 63(4): 427-432.
49. Vieira EA, Carvalho WA, Aras R Jr, Couto FD, Couto RD. Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. *J Bras Patol Med Lab.* 2011; 47(2): 113-8.
50. Oliveira A, Oliveira A, Oliveira N, Oliveira A, Almeida M, Veneza L, et al. Is triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio a surrogates for insulin resistance in youth? *Health.* 2013; 5: 481-485.
51. Kim JS, Kang HT, Shim JY, Lee HR. The association between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with insulin resistance (HOMA-IR) in the general Korean population: Based on the national health and nutrition examination survey in 2007-2009. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2012; 97: 132-138.
52. Teixeira RS, Arriaga MB, Terse-Ramos R, Ferreira TA, Machado VR, Rissatto-Lago MR, et al. Higher values of triglycerides:HDL-cholesterol ratio hallmark disease severity in children and adolescents with sickle cell anemia. *Braz J Med Biol Res.* 2019; 52(10): e8833.
53. Field JJ, Vichinsky E, Debaun MR. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
54. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998; 91(1): 288-294.

ANEXO

ANEXO A – Registro no PROSPERO



**National Institute
for Health Research**

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

[← Back](#)

Dear Miss Dantas,

We apologise for the delay in dealing with your registration, an ever-increasing number of applications has led to a backlog and substantial delay in processing. PROSPERO is currently prioritising submissions related to COVID-19. To enable us to focus on these submissions, and to avoid additional delay, we have automatically published your registration record. This applies to your systematic review "Association between lipid profile and clinical manifestations in sickle cell anemia: a systematic review". The records will be published exactly as submitted, without review by the PROSPERO team, so the public record will indicate:

"To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published without review. Review owners have always been responsible for the quality and content of PROSPERO records, and high-quality well-written records will continue to be prioritised for review."

Your registration number is: CRD42020214778

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to view.

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

Other non-commercial resources that may be of interest
SRDR-Plus is a systematic review data management and archival tool that is available free of charge <http://srdplus.ahrq.gov>.

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.