

## Aspectos nutricionais na Anemia falciforme: Uma revisão integrativa

### Nutritional aspects in sickle cell Anemia: An integrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n1-028

Recebimento dos originais: 05/12/2022

Aceitação para publicação: 05/01/2023

#### **Luiz Augusto Castro Ribeiro**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: luizaugustocribeiro@gmail.com

#### **Bernardo Buitrago de Andrade**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: bbuitragoandrade@gmail.com

#### **Jessica Ariane Dias Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: jessica.arianemed@gmail.com

#### **João Vitor Carmo de Novaes**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: joaonovaes2001@hotmail.com

#### **Júlia Teixeira Carvalho Mota**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: jutcmota@gmail.com

#### **Laura Clara Bretas de Matos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: lauraclara15@gmail.com

#### **Maria Isabel Meira Valadares**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: bebelmeirad@gmail.com

**Matheus Andrade Gonçalves**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: tecogoncalvesgv@gmail.com

**Thiago Rodrigues Oliveira de Faria**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: thiago-rodrigues-faria@hotmail.com

**Victória Maria Calixto Oliveira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: victoriamarias@hotmail.com

**RESUMO**

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença autossômica recessiva causada por uma mutação no gene da globina  $\beta$ , originando a hemoglobina S, que possui o formato de foice, aumentando a propensão à hemólise. Dessa forma, os mecanismos da AF criam um estado de estresse oxidativo sistêmico, e os níveis de antioxidantes enzimáticos e de não enzimáticos são reduzidos. Estes últimos, são provenientes da dieta como, as vitaminas E e C,  $\beta$ -caroteno e o retinol plasmático, que são deficientes nos glóbulos vermelhos. Ademais, notou-se que outros micronutrientes também relacionam-se com a doença, como o ácido fólico, a piridoxamina, a vitamina D e o zinco, além da demanda energética e do nível de hidratação corporal. Objetivos: Revisar estudos envolvendo a fisiopatologia da AF e aspectos nutricionais associados, discutindo a relação entre essa doença e a demanda energética, a hidratação e a ingestão de micronutrientes. Métodos: Revisão integrativa de 46 estudos da base de dados PubMed e SciELO, nos idiomas inglês e Português, utilizando como palavras-chave “sickle cell disease”, “energy”, “hydration” e “micronutrient”. Resultados: Os resultados encontrados foram relativos aos estudos sobre os micronutrientes na AF. Em relação à vitamina D, foi observado que a dor crônica pode estar associada a níveis menores dessa vitamina na AF. Quanto à vitamina A, o grupo que recebeu o dobro da dose recomendada obteve níveis significativamente maiores de retinol. A suplementação de vitamina C aumentou a concentração plasmática, os níveis de marcadores de hemólise e a contagem de reticulócitos. Os indivíduos normais HbAA apresentaram níveis séricos de zinco significativamente maiores do que indivíduos com AF em crise dolorosa aguda. Ademais, notou-se que os pacientes com AF dependentes de transfusão de sangue apresentaram expressão gênica de hepcidina menor do que os controles. Por fim, foi verificado que crianças com AF e suplementadas com folato apresentaram, em estado de equilíbrio, níveis maiores que o grupo controle, enquanto aquelas em estado de crise dolorosa tiveram concentrações menores. Conclusão: A fim de identificar os efeitos carenciais e as vantagens e desvantagens da suplementação de micronutrientes em pacientes com AF são necessários novos estudos comparativos com amostras mais abrangentes.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme, demanda energética, hidratação, micronutrientes.

**ABSTRACT**

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is an autosomal recessive disease caused by a mutation

in the  $\beta$  globin gene, originating hemoglobin S, which has the shape of strength, increasing the propensity for hemolysis. Thus, PA agitation creates a state of systemic oxidative stress, and levels of enzymatic and non-enzymatic antioxidants are reduced. The latter come from the diet, such as vitamins E and C,  $\beta$ -carotene and plasma retinol, which are deficient in red blood cells. In addition, it was noted that other micronutrients are also related to the disease, such as folic acid, pyridoxamine, vitamin D and zinc, in addition to energy demand and body hydration level. Objective: To review studies involving the pathophysiology of SCA and associated nutritional aspects, discussing the relationship between this disease and energy demand, hydration and micronutrient intake. Methods: Integrative review of 46 studies from the PubMed and SciELO databases, in English and Portuguese, using the keywords “sickle cell disease”, “energy”, “hydration” and “micronutrient”. Results: The results found were related to studies on micronutrients in PA. Regarding vitamin D, it was observed that chronic pain may be associated with lower levels of this vitamin in SCA. As for vitamin A, the group that received twice the recommended dose had significantly higher levels of retinol. Vitamin C supplementation increased plasma concentration, levels of hemolysis markers and reticulocyte count. HbAA normal subjects had significantly higher serum zinc levels than subjects with acute AF. Furthermore, note that patients with blood transfusion-dependent AF had lower hepcidin gene expression than controls. Finally, it was verified that children with SCA and supplemented with folate had, in a state of balance, higher levels than the control group, while those in a state of painful crisis had smaller sessions. Conclusion: In order to identify the deficiency effects and the advantages and protection of micronutrient supplementation in patients with SCA, further comparative studies with broader samples are needed.

**Keywords:** sickle cell Anemia, eenergy, hydration, micronutrient.

## 1 INTRODUÇÃO

O termo doença falciforme (DF) refere-se à denominação comum dada aos distúrbios hematológicos resultantes da sobreposição da hemoglobina S (HbS) sobre outras hemoglobinas (LEÃO, 2022). A HbS tem sua estrutura alterada por uma mutação única no gene da globina  $\beta$ , que decorre da substituição do ácido glutâmico por valina no sexto códon do gene no cromossomo 11. Dessa forma, o gene  $\beta$ s alterado é propagado por herança recessiva e autossômica. Fenotipicamente, a deformação torna os eritrócitos mais propensos a sofrer polimerização quando desoxigenados, fazendo-os assumir um formato de foice. A titulação de anemia falciforme (AF) é reservada à forma homozigótica da DF, sendo a doença hereditária monogênica mais prevalente no Brasil, com cerca de 3500 novos casos por ano e afetando principalmente a população afrodescendente (CANÇADO; JESUS, 2007).

A AF cursa com anemia hemolítica, dactilite e crises álgicas agudas. Seus portadores também são vulneráveis a infecções bacterianas, susceptíveis a acidentes vasculares cerebrais e sujeitos a complicações associadas à transfusão de sangue (MEREMIKWU; OKOMO, 2016). Os processos envolvidos na fisiopatologia da anemia falciforme criam um ambiente propício à inflamação e ao estresse oxidativo, tendo como consequência o predomínio de espécies reativas

a oxigênio (EROs) sobre o sistema de defesa antioxidante. (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Os consecutivos processos de polimerização e despolimerização, resultantes da desoxigenação da HbS, levam ao encadeamento de auto oxidação e aumento do turnover metabólico, que resulta no aumento da geração de EROs. (SILVA et al., 2013).

A conformação de foice dos eritrócitos os torna vulneráveis à hemólise, que é responsável pelo quadro anêmico dos portadores. A quebra de glóbulos vermelhos, por sua vez, acarreta a presença de ferro e grupo heme no plasma, causando instabilidade da membrana de eritrócitos e resultando em uma sequência cíclica de destruição. A hemólise crônica desencadeia o aumento dos níveis de EROs no ambiente entre e extracelular nas células falciformes, o que causa estresse oxidativo (ALAYASH, 2018).

Ademais, essa deformidade estrutural nas hemácias acarreta redução da flexibilidade e dificulta o movimento nos vasos sanguíneos, o que gera o acúmulo dessas células falcizadas nos capilares e as crises vaso-oclusivas, o que explica a dor e as lesões de isquemia-reperfusão nos órgãos. Por fim, este bloqueio induz o recrutamento de neutrófilos e monócitos, promovendo uma resposta pró-inflamatória crônica (ENGWA et al., 2021).

Dessa forma, os mecanismos da AF criam um estado de estresse oxidativo sistêmico, e os níveis tanto de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos são reduzidos. Estes últimos, são provenientes da dieta como, por exemplo, a vitamina E e C,  $\beta$ -caroteno e o retinol plasmático, que são deficientes nos glóbulos vermelhos, células mononucleares e plaquetas dos portadores (BISWAL et al., 2019). Ademais, estudos sugerem deficiências de outros micronutrientes como ácido fólico, piridoxamina, vitamina D e zinco estão associadas à fisiopatologia da AF, além de alterações de demanda energética e de hidratação que serão discutidas neste trabalho.

## 2 OBJETIVOS

Esta revisão tem como objetivo analisar estudos que abordam a AF sob uma perspectiva nutricional, sobretudo no que tange aos micronutrientes. Desta forma, serão exploradas as principais deficiências resultantes da fisiopatologia da doença, as demandas nutricionais peculiares aos portadores e as possibilidades terapêuticas, por exemplo recomendações de suplementação.

### 3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo realizado através de revisão de literatura, na qual foram selecionados trabalhos com temas relacionados à fisiopatologia da AF e aspectos nutricionais que influenciam na doença. Foram selecionados 46 artigos das bases de dados PubMed e SciELO, em idioma inglês e português, que se mostraram pertinentes à discussão.

### 4 RESULTADOS

Os principais referenciais teóricos utilizados neste trabalho forneceram os dados sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados dos principais referenciais utilizado

Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
BARDEN et al., 2000	Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease	Longitudinal; n=66	Investigar o balanço energético em crianças com doença falciforme como possível causa de comprometimento do crescimento e desnutrição.	O gasto energético de repouso aumentou significativamente em crianças com DF ( $P=0,001$ ). Além disso, esses pacientes tiveram menor gasto energético total do que os controles ( $P=0,57$ ).
OSUNKWO et al., 2011	Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease.	Longitudinal; n=53	Avaliar a associação da deficiência de vitamina D em indivíduos portadores de DF e que possuem dores crônicas e fragilidade óssea.	Os níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD) estava abaixo de 50 nmol/l em 85% dos pacientes, caracterizando deficiência. A dor crônica foi associada a níveis menores de 25OHD ( $p=0,0021$ ).
DOUGHERTY et al. 2012	No improvement in suboptimal vitamin A status with a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin A supplementation in children with sickle cell disease	Ensaio clínico randomizado; n=96	Avaliar e comparar a eficácia das doses de Ingestão Dietética Recomendada de vitamina A em crianças de 2,0 a 12,9 anos com doença falciforme tipo SS.	12 meses de suplementação de VitA na dose recomendada para crianças com DF não conseguiu melhorar os níveis séricos e internações associadas ( $p>0,05$ ), mas o grupo que recebeu o dobro da dose teve níveis significativamente maiores ( $p<0,05$ ).

Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
OKOMO et al. 2012	Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease.	Revisão sistemática	Determinar a via, o tipo e a quantidade ideais de reposição hídrica para pessoas com CVO decorrente	Acredita-se que eritrócitos falcizados sejam mais desidratados, logo reposição hídrica é essencial tanto profilaticamente via oral quanto parenteral durante a desidratação em CVO
ARRUDA et al., 2013.	Antioxidant vitamins C and E supplementation increases markers of haemolysis in sickle cell anaemia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Ensaio clínico randomizado; n= 83	Avaliar o efeito da suplementação das vitaminas antioxidantes C e E no perfil hemolítico e complicações clínicas de pacientes com anemia falciforme.	60% dos pacientes eram deficientes em vitamina C inicialmente e a suplementação aumentou tanto a concentração plasmática de 27,2 para 62,6 $\mu\text{mol/l}$ ( $P < 0,0001$ ) quanto os níveis de marcadores de hemólise, como a contagem de reticulócitos de 152 para 193 $\times 10^9 / l$ ( $P = 0,026$ ).
KUDIRAT et al., 2019	Serum zinc level during and after acute painful episodes in children with sickle cell anemia at the aminu kano teaching hospital, Kano, Northern Nigeria	Longitudinal; n=210	Avaliar o nível sérico de zinco em crianças divididas em 3 grupos: Com AF em crise dolorosa aguda, AF em estado estacionário e indivíduos normais HbAA	Indivíduos normais HbAA apresentaram níveis séricos de zinco significativamente maior ( $P=0,001$ ) do que indivíduos com AF em crise dolorosa aguda e crianças com AF em estado estacionário ( $P=0,54$ )
LI et al., 2020	Repurposing pyridoxamine for therapeutic intervention of intravascular cell-cell interactions in mouse models of sickle cell disease	Estudo experimental; n=45	Avaliar se a piridoxamina pode ser um agente terapêutico para aliviar a agregação intravascular célula-célula na doença falciforme.	O tempo de sobrevivência de camundongos transgênicos tratados a longo prazo com piridoxamina foi prolongado ( $p=0,063$ ) e sua associação com hidroxíureia reduziu a adesão de leucócitos ( $p < 0,05$ ).
ELBOSTANY et al., 2021	Oxidative stress and hepcidin expression in pediatric sickle cell anemia with iron overload	Transversal; n = 90	Entender a relação entre estresse oxidativo, parâmetros de status de ferro, expressão gênica de mRNA de hepcidina e sobrecarga de ferro (SF) em pacientes com AF.	Os pacientes com AF dependentes de transfusão de sangue (TS) apresentaram expressão gênica de hepcidina menor do que os controles ( $p < 0,001$ ). TIBC, ferro, ferritina, % de saturação de transferrina, razão ferritina/hepcidina e malondialdeído (MDA) foram maiores nesses pacientes ( $p < 0,001$ ).

Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
NNAJEKWU et al., 2022.	Folate levels in children with sickle cell anaemia on folic acid supplementation in steady state and crises at a tertiary hospital in Enugu Nigeria: a prospective, comparative study	Prospectivo; n=100	Determinar os níveis de folato eritrocitário de crianças com AF em equilíbrio e em crises e compará-los ao grupo controle.	A maioria das crianças com AF (41 de 50) apresentaram, em estado de equilíbrio, níveis de folato maiores que o grupo controle ( $p < 0,001$ ) e menores que este grupo quando em estado de crise ( $p = 0,305$ ).

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 DEMANDA ENERGÉTICA NA DF

Uma observação comum na doença falciforme é o retardo do crescimento e a perda de peso, que resultam de uma combinação de hipofagia relativa e aumento das demandas metabólicas. Compreender o mecanismo do gasto energético excessivo é importante, uma vez que está associado ao aumento do número de hospitalizações e a piores prognósticos (REID et al., 2013).

A hipofagia relativa na doença falciforme está associada com o aumento dos mediadores inflamatórios, principalmente a IL-6. O controle do apetite envolve a interação de sistemas regulatórios de curto e longo prazo como, a glicemia e os níveis séricos dos hormônios leptina e insulina, respectivamente, que são influenciados pela quantidade de gordura corporal e pelo conteúdo de macronutrientes da dieta (BUCHOWSKI et al., 2001). No entanto, a presença de grandes quantidades de citocinas inflamatórias em portadores da doença, como TNF- $\alpha$  e IL-6, possivelmente atua inibindo as ações da leptina e insulina tanto no nível do hipotálamo quanto periféricamente, o que contribui para a hipofagia relativa (REID et al., 2013). Os pacientes com AF possuem, ainda, um aumento do Gasto Energético de Repouso (GER) devido ao hipermetabolismo oriundo da hemólise crônica e do estado inflamatório (BARDEN et al., 2000).

Um estudo com suplementação de carboidrato e proteína via nasogástrica contornou o mecanismo regulador fisiológico do apetite, aumentando a taxa de crescimento e reduzindo as crises de dor e infecções em crianças (HEYMAN et al., 1985). No entanto, a aplicação desta técnica de forma regular não é aconselhável, devido ao risco da síndrome da superalimentação e morte. Contudo, esse experimento contribuiu para a confirmação do mecanismo da hipofagia relativa citados anteriormente (REID et al., 2013).

Ademais, considerando a epidemiologia da doença, os pacientes, sobretudo crianças, têm uma maior dificuldade de acesso à dietas ricas em nutrientes e ao tratamento adequado da

doença, haja vista sua maior incidência nos países em desenvolvimento. Assim, acentua-se o risco de haver baixo peso e comprometer o crescimento e o desenvolvimento. Por conseguinte, esse cenário predispõe a um maior risco de morbidades e necessidade de transfusões sanguíneas e de internações, o que impacta diretamente na qualidade de vida (JESUS et al., 2018).

## 5.2 HIDRATAÇÃO PARA PESSOAS COM DF

Tendo em vista a necessidade de garantir a integridade do eritrócito e, assim, evitar sua destruição prematura, a manutenção da hidratação celular é um fator fundamental. Assim, tem-se que o grau de alteração do conteúdo hídrico e íons é paralelo ao grau de anemia hemolítica crônica, podendo classificar os distúrbios da hidratação eritrocitária em primários, quando ocorre devido a distúrbios inerentes à regulação do volume eritrocitário, e secundários, quando é advindo de outros distúrbios que afetam o eritrócito e que influenciam secundariamente a hidratação celular (GALLAGHER, 2017). Acredita-se também que pacientes com eritrócitos falciformes estejam continuamente desidratados, o que reforça a relevância da hidratação nesses casos. Porém, a hidratação excessiva pode levá-los a quadros de hipervolemia, sendo prejudicial devido ao risco aumentado de desenvolvimento de edema pulmonar, hipóxia, dispneia e atelectasia (PURNELL; RAYBORN, 2020).

A desidratação citada é resultado de um quadro de hipostenúria, que consiste, basicamente, na incapacidade de concentrar a urina e é a anormalidade renal mais comum nesses pacientes. Isso advém da hipóxia nos túbulos renais e da falcização intravascular que ocorre na medula renal hipertônica. Como resultado, portadores de DF têm uma produção urinária maior e estão mais suscetíveis à desidratação. Na algia durante uma CVO, por exemplo, eles podem não estar clinicamente desidratados, mas é fato que suas hemácias apresentam estado de desidratação, sendo necessário a reposição volêmica (OKOMO, 2012).

Considerando a maior adesividade dos eritrócitos falcizados e o processo de vaso-oclusão discutidos anteriormente, destaca-se a hidratação como uma das principais medidas profiláticas das crises. Dessa forma, as diretrizes atuais do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) sugerem encorajar a hidratação oral juntamente com analgésicos em caso de CVO e administrar fluido intravenoso quando a ingestão não for possível ou quando houver sinais de hipovolemia (PURNELL; RAYBORN, 2020).

## 5.3 FUNÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO EM PORTADORES DE AF

Acredita-se que a hemólise crônica na AF e a conseqüente renovação constante de eritrócitos acarreta aumento da necessidade de vitamina B9 (WILLIAMS et al., 2020). O folato

é um micronutriente essencial para a síntese de ácidos nucleicos e para a eritropoiese, que é acentuada na AF. Sendo assim, a suplementação de portadores da doença com uma dose diária que varia entre 1 a 5 mg baseia-se na premissa de repor os níveis depletados e auxiliar na produção de novas hemácias, sobretudo durante as crises anêmicas (NNAJEKWU et al., 2022).

Um estudo comparativo demonstrou que, crianças com AF em equilíbrio, quando suplementadas com 5mg/dia de folato, tinham níveis eritrocitários dessa vitamina superiores aos do grupo controle (sem a doença e sem suplementação), sugerindo que a suplementação é capaz de garantir a disponibilidade da substância. Além disso, esse estudo demonstrou que, crianças portadoras de AF, durante as crises anêmicas, tinham níveis reduzidos da substância ainda que recebessem a suplementação, o que sustenta a tese de que as reservas de vitamina B9 são reduzidas durante as crises (NNAJEKWU et al., 2022).

Ademais, sabe-se que a deficiência de folato predispõe à hiperhomocisteinemia, que por sua vez pode ser precursora das crises vaso-oclusivas responsáveis por dores ósseas e abdominais, o que hipoteticamente corrobora sua suplementação para portadores de AF. Por exemplo, a *Canadian Haemoglobinopathy Association* instrui o uso de oral de vitamina B9, na dosagem de 1 a 5 mg/dia (WILLIAMS et al., 2020). No entanto, são limitadas as evidências sobre os desfechos clínicos de sua suplementação em portadores de AF e, além disso, estudos acerca dos efeitos adversos dessa prática são inconclusivos, o que explicita a necessidade de mais pesquisas nessa área (DIXIT et al., 2018).

#### 5.4 FUNÇÃO DA PIRIDOXAMINA EM PORTADORES DE AF

Estudos desenvolvidos na Universidade de Duke nos Estados Unidos da América (EUA) demonstraram que a piridoxamina, um derivado da vitamina B6, pode ser um agente terapêutico para aliviar a agregação celular intravascular na DF (TELEN et al., 2020). Nesse contexto, um estudo em camundongos transgênicos para AF demonstrou que a administração oral da substância diminuiu significativamente a função adesiva de trombócitos e neutrófilos, o que poderia ser útil na prevenção da vaso-oclusão presente na doença (LI et al., 2020).

Além disso, o tratamento de curto prazo com vitamina B6 também atenuou as interações neutrófilos-células endoteliais e neutrófilos-plaquetas nos microvasos e melhorou a sobrevivência dos camundongos. Ademais, o tratamento de longo prazo (5,5 meses) com piridoxamina corroborou a redução da adesividade e regulou negativamente a expressão de selectinas, no entanto esses resultados carecem de elucidações fisiopatológicas e sobre os possíveis desfechos (TELEN et al., 2020).

Outros estudos *ex vivo* revelaram que a quantidade superficial de integrina  $\alpha M\beta 2$  foi significativamente diminuída em neutrófilos tratados com água contendo piridoxamina, o que reforça a tese de que esse micronutriente possa reduzir o estado de ativação das células supracitadas (LI et al., 2020). Dessa forma, além de sugerir-se que a piridoxamina possa ser uma nova opção terapêutica para AF, acredita-se que ela possa ser um coadjuvante à hidroxiureia, que é utilizada atualmente para auxiliar no tratamento da doença devido à sua capacidade de aumentar a Hb fetal. Essa associação entre o micronutriente e o fármaco em questão foi proposta através do tratamento combinado de camundongos portadores de AF (TELEN et al., 2020). Portanto, fica explícito o potencial benefício da vitamina B6 para os pacientes, contudo análises experimentais e clínicas mais robustas são essenciais para corroborar ou refutar essa hipótese.

### 5.5 SOBRECARGA DE FERRO NA AF

A Sobrecarga de Ferro (SF) ocorre em maiores quantidades no fígado e em menores quantidades no coração e em órgãos endócrinos, especialmente em adultos homocigotos para AF (SS), e é uma consequência temida e inevitável da terapia transfusional realizada no tratamento de complicações agudas e crônicas da doença em estudo. Entretanto, tal complicação também pode se desenvolver em pacientes com AF não transfundidos e provavelmente está relacionada à hemólise intravascular. Pesquisas indicaram que a SF pesada pode ser responsável por até 11% das mortes de indivíduos com AF, principalmente na faixa etária de 25 a 34 anos. (SOLIMAN et al., 2022).

O fluxo de ferro dos enterócitos e macrófagos para o plasma é regulado pela hepcidina. Em condições de eritropoiese e na doença falciforme ocorre a redução da produção desse peptídeo, acarretando no aumento da liberação de ferro no plasma e da sua absorção intestinal. Em contrapartida, a hepcidina se torna elevada em estados inflamatórios e na SF, o que culmina na redução da biodisponibilidade desse mineral (COATES; WOOD, 2017).

A progressão da SF acarreta no estresse oxidativo e na potencialização do dano celular. O MDA é um biomarcador sensível de estresse oxidativo e de SF em pacientes com AF. Uma triagem precoce de rotina dos níveis de MDA e ferritina em pacientes com AF é recomendada como estratégia futura, visando uma intervenção precoce com terapia antioxidante e quelação, a fim de melhorar a morbidade da SF (ELBOSTANY et al., 2021).

A SF pode ser responsável pelo desenvolvimento de anormalidades cardíacas, mas a análise de outros fatores, como níveis de eritropoiese efetiva, frequência de episódios de falcização (injúria hipóxica) e fibrose miocárdica difusa, podem contribuir para estimar o risco

cardíaco (SOLIMAN et al., 2022). Embora rara, a cardiomiopatia por ferro é detectável em cerca de 2,5% dos pacientes com AF transfundidos cronicamente (COATES; WOOD, 2017). Dessa forma, evidencia-se a importância do monitoramento e da redução da carga corporal de ferro, por meio da terapia eficaz de quelação (SOLIMAN et al., 2022).

## 5.6 RELAÇÃO DA VITAMINA A COM AF

A vitamina A é um nutriente essencial para o organismo humano, uma vez que possui funções fisiológicas importantes na imunidade, na reprodução, no crescimento, no desenvolvimento, na diferenciação celular e na visão (DOUGHERTY et al., 2012). Dessa maneira, a deficiência de vitamina A em crianças com DF é prevalente e está associada ao aumento de hospitalizações, baixo crescimento e baixo estado hematológico. Um estudo prospectivo demonstrou que aproximadamente 12% dessas crianças apresentaram concentrações plasmáticas de retinol abaixo do normal. As crianças afetadas tinham função imunológica e saúde *in vitro* piores em comparação com o grupo controle (KUVIBIDILA et al., 2018). No entanto, a suplementação de vitamina A estaria significativamente associada a uma redução na taxa de hospitalizações (DOUGHERTY et al., 2012)

As infecções são uma das causas mais comuns de internação desses pacientes (DOUGHERTY et al., 2012). O parvovírus humano B19 é um agente infeccioso comum na infância e que causa sintomas autolimitados em indivíduos imunocompetentes. No entanto, nos portadores DF, esse patógeno pode piorar a anemia devido à aplasia transitória de células vermelhas. Assim, a hipovitaminose pode enfraquecer a resposta imune específica. Portanto, propõe-se que a manutenção de níveis abundantes de vitamina A e D em crianças com DF funciona como profilaxia contra as complicações dessa infecção (PENKERT et al., 2022).

A identificação e a correção do nível de vitamina A abaixo do ideal em crianças com DF pode melhorar a imunidade e minimizar certas complicações associadas à doença (KUVIBIDILA et al., 2018). Entretanto, um estudo nos EUA verificou que a suplementação de vitamina A em doses recomendadas não elevou os níveis séricos e não houve alteração subsequente na taxa de hospitalizações, o que sugere que doses maiores e maior tempo de terapêutica são necessários para possivelmente melhorar os desfechos (DOUGHERTY et al., 2012). Desse modo, ainda existem conclusões alternativas e são necessárias mais evidências clínicas para estabelecer a dosagem suplementar desse micronutriente e seus benefícios.

## 5.7 VITAMINA C X ANEMIA FALCIFORME

Considerando que os eritrócitos dos portadores de AF produzem continuamente maiores quantidades de pró-oxidantes, há significativa acentuação da disfunção microvascular, da vaso-oclusão e dos danos órgãos desses pacientes (ARRUDA et al., 2013). Assim, a interferência dos antioxidantes na AF têm sido estudada em prol de minimizar os efeitos deletérios nas membranas eritrocitárias (JAIN; WILLIAMS, 1985). Nesse sentido, os nutrientes antioxidantes podem minimizar os efeitos deletérios nas membranas eritrocitárias e atuarem contra o acúmulo de EROs, que são exacerbados pela hemólise e pelo aumento das reações de auto-oxidação. Vale ressaltar que o uso de antioxidantes *in vitro* parece reduzir a geração de pró-oxidantes (DELESDERRIER et al., 2020; ARRUDA et al., 2013).

Estudos sugerem que, mesmo com a ingestão alimentar normal, pacientes com AF apresentam baixos níveis séricos de ácido ascórbico como consequência do aumento da utilização da vitamina para combater radicais superóxido, o que pode interferir negativamente na capacidade das hemácias em tolerar a peroxidação que é aumentada na doença. Por exemplo, o pré-tratamento *in vitro* dessas células com vitamina C aparentou proteger as membranas celulares contra danos induzidos pela exposição ao peróxido de hidrogênio (JAIN; WILLIAMS, 1985). Em adição, um estudo de coorte demonstrou que a carência de antioxidante está associada à hipóxia intermitente e/ou crônica em crianças com AF, o que pode estar relacionado à deficiência de vitamina C (COX et al., 2011).

No entanto, ainda é incerta a eficácia da suplementação de vitamina C no desfecho clínico desses pacientes. Exemplo disso foi um ensaio clínico duplo cego randomizado que mostrou que a suplementação das vitaminas C e E em pacientes com AF, apesar de aumentar significativamente os níveis séricos desses micronutrientes, não melhorou a anemia e, surpreendentemente, aumentou os marcadores de hemólise e de inflamação. Já no grupo controle não foram vistas tais alterações. Contudo, nenhum paciente apresentou sinais ou sintomas de hipervitaminose e o agravamento do quadro hemolítico não está correlacionado diretamente à toxicidade dose-dependente, haja vista que não houve alterações de enzimas hepáticas e de marcadores renais. Deste modo, houve alguma relação entre a utilização das vitaminas antioxidantes e a má evolução do quadro hemolítico (ARRUDA et al., 2013). Assim, ressalta-se que os mecanismos dessa alteração, bem como o prognóstico mediante suplementação, ainda carecem de elucidação.

## 5.8 FUNÇÃO DA VITAMINA D NA AF

A vitamina D (calciferol) é caracterizada como um hormônio esteroide lipossolúvel e possui diversas funções fundamentais no organismo, sendo que uma das principais é preservar e regularizar o sistema osteomuscular. As isoformas da vitamina D são encontradas em alimentos em concentrações baixas (CATARINO et al., 2017).

A prevalência da deficiência desta vitamina entre indivíduos com AF é uma alteração conhecida (SOE et al., 2020; ROVNER et al., 2007). Os possíveis mecanismos envolvidos nesta carência podem estar associados à hipofagia relativa, à má absorção de nutrientes decorrente de danos à mucosa intestinal e ao metabolismo celular exacerbado associado à depleção precoce dos glóbulos vermelhos, o que aumenta a demanda nutricional (NOLAN et al., 2015).

Em um estudo realizado na Inglaterra com 53 indivíduos portadores de DF foram avaliados, sendo que 32% possuíam dor crônica e 42% possuíam evidência radiográfica de fragilidade óssea. Contatou-se que todos participantes tinham níveis anormalmente baixos de 25-hidroxivitamina D (25OHD), sendo que 15% dos pacientes eram insuficientes de vitamina D, 32% eram deficientes, 40% eram severamente deficientes e 13% eram profundamente deficientes. A dor crônica e a fragilidade óssea também foram associadas a níveis significativamente menores de 25OHD, revelando associação significativa desses sinais com a carência de vitamina D (OSUNKWO et al., 2011).

Observou-se, ainda, uma redução dos níveis de Proteína C reativa após a suplementação com 25OHD por 12 semanas. O mecanismo associado ainda não é claro, mas é possível que a vitamina D tenha modulado o estado inflamatório e/ou anêmico dos indivíduos com DF (SS) (DOUGHERTY et al., 2015). Foi visualizado, ainda, que grande parte dos indivíduos que possuem a DF possuem deficiência de vitamina D (OLIVEIRA et al., 2015) e a sua deficiência pode estar associada às dores crônicas, inflamação e fragilidade óssea (OSUNKWO et al., 2011). Apesar dos achados citados, ainda faltam evidências comprobatórias sobre a suplementação com 25OHD na AF como parte do tratamento.

## 5.9 IMPORTÂNCIA DO ZINCO PARA PORTADORES DE AF

O Zinco é um micronutriente imprescindível para o crescimento do corpo, recebendo foco de diversos estudos na tentativa de compreender os efeitos de sua carência para o organismo humano. A deficiência de zinco acarreta déficits de crescimento corporal e de desenvolvimento cerebral (HAMBIDGE, 2000).

Considerando a AF, estudos revelam uma taxa de zinco diminuída em pacientes que apresentam a doença. Essa carência está associada à frequência e gravidade das crises vaso-

oclusivas, piorando os episódios dolorosos (KUDIRAT et al., 2019). Ademais, vale ressaltar que o nível de cobre usualmente é inversamente proporcional ao nível de zinco em pacientes com anemia falciforme, o que ocorre devido a maior eliminação de zinco pela urina, fazendo com que o trato gastrointestinal absorva uma maior quantidade de cobre, que por sua vez é pró-oxidativo e contribui para agravar as manifestações falciformes (HASANATO, 2006).

Sendo assim, pode-se avaliar o zinco sérico em pacientes com AF e, sobretudo, orientar para a ingestão de alimentos ricos nesse micronutriente. Se necessário, busca-se a suplementação a fim de evitar os prejuízos causados pela deficiência do mesmo (KUDIRAT et al., 2019). Quando suplementado corretamente, auxilia não apenas na mitigação de efeitos oxidantes, mas também no aumento dos níveis séricos de hemoglobina, o que diminui a incidência de infecções em pacientes com AF (HASANATO, 2019). Portanto, entende-se que a manutenção dos níveis ideais de zinco acarreta melhor progresso da AF e reduz sua morbidade, como episódios agudos de dor (KUDIRAT et al., 2019).

## 6 CONCLUSÃO

Com esta revisão, percebe-se que, apesar de ocorrer em níveis de relevância distintos e os mecanismos não serem completamente compreendidos, a interação entre os micronutrientes e as alterações hematológicas da AF existe e mostra-se complexa. Devido ao maior nível de evidências relevantes, é essencial manter níveis de ácido fólico e de zinco adequados para os portadores da doença, seja por meio da dieta ou da suplementação orientada por um médico.

No entanto, a fim de determinar precisamente os efeitos carenciais e as vantagens e desvantagens da suplementação de micronutrientes em pacientes com AF, são necessários novos estudos comparativos e com maior número de participantes. Dessa forma, os dados a serem gerados possivelmente poderão atualizar os métodos propedêuticos e terapêuticos já existentes, além de protocolar condutas que beneficiem os portadores da doença, proporcionando-lhes redução de morbidades e melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

ALAYASH, Abdu I. Oxidative pathways in the sickle cell and beyond. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v.70 ,p 78-86, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554826/>>.

ARRUDA, Martha M. et al. Antioxidant vitamins C and E supplementation increases markers of haemolysis in sickle cell anaemia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **British journal of haematology**, v. 160, n. 5, p. 688-700, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23278176/>>.

BARDEN, Elizabeth M. et al. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. **The Journal of pediatrics**, v. 136, n. 1, p. 73-79, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10636978/>>.

BISWAL, Sebaranjan et al. Oxidative stress, antioxidant capacity, biomolecule damage, and inflammation symptoms of sickle cell disease in children. **Hematology**, v. 24, n. 1, p. 1-9, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010491/>>.

BUCHOWSKI, Maciej S. et al. Plasma leptin association with body composition and energy expenditure in sickle cell disease. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, n. 2, p. 228-236, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10763904/>>.

CANÇADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/NHyThBfzrf3ZSQDwD5M8Zmp/?lang=pt>>.

CATARINO, Alexandre Miroux; CLARO, Cristina; VIANA, Isabel. Vitamina D–Perspetivas Atuais. **Journal of the portuguese society of dermatology and venereology**, v. 74, n. 4, p. 345-353, 2016. Disponível em: <<https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/673>>.

COATES, Thomas D.; WOOD, John C. How we manage iron overload in sickle cell patients. **British journal of haematology**, v. 177, n. 5, p. 703-716, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28295188/>>.

COX, S. E. et al. Nocturnal haemoglobin oxygen saturation variability is associated with vitamin C deficiency in Tanzanian children with sickle cell anaemia. **Acta Paediatrica**, v. 100, n. 4, p. 594-597, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091961/>>.

DELESDERRIER, Emília et al. Antioxidant nutrients and hemolysis in sickle cell disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 510, p. 381-390, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673671/>>.

DIXIT, Ruchita et al. Folate supplementation in people with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29546732/>>.

DOUGHERTY, Kelly A. et al. No improvement in suboptimal vitamin A status with a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin A supplementation in children

with sickle cell disease. **The American journal of clinical nutrition**, v. 96, n. 4, p. 932-940, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22952182/>>.

DOUGHERTY, Kelly A. et al. Safety and efficacy of high dose daily vitamin d3 supplementation in children and young adults with sickle cell disease. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 37, n. 5, p. e308, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4474739/>>.

ELBOSTANY, Eman A. et al. Oxidative stress and hepcidin expression in pediatric sickle cell anemia with iron overload. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34883086/>>.

ENGWA, Godwill Azeh et al. Relationship of oxidative stress and antioxidant response with vaso-occlusive crisis in sickle cell anaemia. **African Health Sciences**, v. 21, n. 1, p. 150-8, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34394292/>>.

GALLAGHER, Patrick G. Disorders of erythrocyte hydration. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 130, n. 25, p. 2699-2708, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051181/>>.

HAMBIDGE, Michael. Human zinc deficiency. **The Journal of nutrition**, v. 130, n. 5, p. 1344S-1349S, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10801941/>>.

HASANATO, Rana. Alterations in serum levels of copper, zinc, and selenium among children with sickle cell anemia. **Turkish journal of medical sciences**, v. 49, n. 5, p. 1287-1291, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648429/>>.

HASANATO, Rana MW. Zinc and antioxidant vitamin deficiency in patients with severe sickle cell anemia. **Annals of Saudi Medicine**, v. 26, n. 1, p. 17-21, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521870/>>.

HEYMAN, MelvinB et al. Growth retardation in sickle-cell disease treated by nutritional support. **The Lancet**, v. 325, n. 8434, p. 903-906, 1985. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2858749/>>.

JAIN, Sushil K.; WILLIAMS, Darryl M. Reduced levels of plasma ascorbic acid (vitamin C) in sickle cell disease patients: its possible role in the oxidant damage to sickle cells in vivo. **Clinica chimica acta**, v. 149, n. 2-3, p. 257-261, 1985. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4028444/>>.

JESUS, Amanda Cristina da Silva de et al. Socioeconomic and nutritional characteristics of children and adolescents with sickle cell anemia: a systematic review. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, p. 491-499, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpp/a/pdQfZ8565HdYSWNrGRxSshw/abstract/?lang=en>>.

KATO, Gregory J. et al. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 3, p. 750-760, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248201/>>.

KUDIRAT, A. A.; KOLADE, E.; IBRAHIM, M. Serum zinc level during and after acute painful episodes in children with sickle cell anemia at the aminu Kano teaching hospital, Kano, Northern Nigeria. **Nigerian journal of clinical practice**, v. 22, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666015/>>.

KUVIBIDILA, Solo R. et al. Clinical observations, plasma retinol concentrations, and in vitro lymphocyte functions in children with sickle cell disease. **Ochsner Journal**, v. 18, n. 4, p. 308-317, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6292479/>>.

LI, Jing et al. Repurposing pyridoxamine for therapeutic intervention of intravascular cell-cell interactions in mouse models of sickle cell disease. **Haematologica**, v. 105, n. 10, p. 2407, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054081/>>.

MAFRA, Denise; COZZOLINO, Sílvia Maria Franciscato. Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição**, v. 17, p. 79-87, 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rn/a/CCfqTxXzvTGzsdYQh7hCMzy/abstract/?lang=pt>>.

MEREMIKWU, Martin M.; OKOMO, Uduak. Sickle cell disease. **BMJ Clinical Evidence**, v. 2016, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808098/>>.

NOLAN, Vikki G. e colab. Prevalence of Vitamin D deficiency in sickle cell disease: A systematic review. **PLoS ONE**.v.10 ,n 3, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734582/>>.

NNAJEKWU, Uchenna C. et al. Folate levels in children with sickle cell anaemia on folic acid supplementation in steady state and crises at a tertiary hospital in Enugu, Nigeria: a prospective, comparative study. **Malawi Medical Journal**, v. 34, p. 2, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35991819/>>.

OKOMO, Uduak; MEREMIKWU, Martin M. Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696351/>>.

OLIVEIRA, Jacqueline Faria de et al. Vitamin D in children and adolescents with sickle cell disease: an integrative review. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, p. 349-354, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26141903/>>.

OSUNKWO, Ifeyinwa et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. **British journal of haematology**, v. 153, n. 4, p. 538-540, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2010.08458.x>>.

PENKERT, Rhiannon R. et al. Hypothesis: Low Vitamin A and D Levels Worsen Clinical Outcomes When Children with Sickle Cell Disease Encounter Parvovirus B19. **Nutrients**, v. 14, n. 16, p. 3415, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36014920/>>.

PURNELL, Marcy C.; RAYBORN, Michong. Novel hydration and nutritional strategies for sickle cell disease. **eJHaem**, v. 1, n. 1, p. 230-234, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35847706/>>.

REID, Marvin. Nutrition and sickle cell disease. **Comptes rendus biologiques**, v. 336, n. 3, p. 159-163, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643399/>>.

ROVNER, Alisha J. et al. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 9, p. 1512-1516, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18755325/>>.

SILVA, Célia Maria; REZENDE, Paulo; VIANA, Marcos. In:Ennio Leão, Joaquim Antônio César Mota, Edison José Corrêa, Marcos Borato Viana. **Pediatria ambulatorial**. 6ª edição. Belo Horizonte: Coopmed; 2022.p 1255-1287.

SILVA, Danilo Grunig Humberto et al. Oxidative stress in sickle cell disease: an overview of erythrocyte redox metabolism and current antioxidant therapeutic strategies. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 65, p. 1101-1109, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002011/>>.

SOE, Htoo Htoo Kyaw e colab. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.5, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462740/>>.

SOLIMAN, Ashraf T. et al. Blood transfusion and iron overload in patients with Sickle Cell Disease (SCD): Personal experience and a short update of diabetes mellitus occurrence. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 93, n. 4, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36043959/>>.

SOLOMON, Lawrence R. Considerations in the use of B6 vitamers in hematologic disorders: I. Red cell transport and metabolism of pyridoxal. **Blood**, v. 59, n. 3, p. 495-501, 1982. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120660438>>.

SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M. Pathophysiology of sickle cell disease. **Annual review of pathology**, v. 14, p. 263, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332562/>>.

TELEN, Marilyn J. Pyridoxamine: another vitamin for sickle cell disease? **Haematologica**, v. 105, n. 10, p. 2348, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556650/>>.

VONA, Rosa et al. Sickle cell disease: role of oxidative stress and antioxidant therapy. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 296, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669171/>>.

WILLIAMS, Brock A. et al. Folic acid supplementation in children with sickle cell disease: study protocol for a double-blind randomized cross-over trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600389/>>.