

SÔNIA MARIA PEREIRA CRUZ

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM
ANEMIA FALCIFORME**

**Tese apresentada à Escola Paulista de
Medicina – Universidade Federal de
São Paulo como requisito para
obtenção do título de Doutor em
Ciências pelo Programa de Pós-
Graduação em Medicina (Hematologia)**

São Paulo

2019

SÔNIA MARIA PEREIRA CRUZ

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM
ANEMIA FALCIFORME**

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Stella Figueiredo

Co-Orientador: Prof Dr Natalino Salgado Filho

**Disciplina de Hematologia e
Hemoterapia da Escola
Paulista de Medicina –
Universidade Federal de São
Paulo - UNIFESP/EPM**

São Paulo

2019

Cruz, Sônia Maria Pereira

Avaliação da função renal em pacientes com anemia falciforme. /Sônia Maria Pereira Cruz – São Paulo, 2019.

xiii, 94

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina (Hematologia).

Título em inglês: Assessment of renal function in patients with sickle cell anemia.

1. Anemia falciforme; 2. Hemólise; 3. Doença renal; 4. Filtração glomerular;
5. Albuminúria; 6. Ritmo de filtração glomerular; 7. Equações

SÔNIA MARIA PEREIRA CRUZ

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM
ANEMIA FALCIFORME**

Departamento de Oncologia Clínica e Experimental

Chefe: Profa. Dra. Maria Stella Figueiredo

Curso de Pós-Graduação em Medicina (Hematologia)

Coordenadora: Prof^a. Dra. Gisele Colleoni

SÔNIA MARIA PEREIRA CRUZ

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM
ANEMIA FALCIFORME**

Banca Examinadora

Profa. Dra. Maria Stella Figueiredo

Prof. Dr. Paulo Augusto Achucarro Silveira

Prof. Dr. Gianna Mastroianni Kirsztajn

Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva

Proa. Dra. Perla Vicari

Suplentes:

Prof. Dr. Rodolfo Cançado

Profa. Dra. Sandra Vallin Antunes

Com amor e carinho dedico este trabalho:

Aos meus pais, Raimundo e Maria (*in memoriam*) que me ensinaram os valores nobres da vida, e dos quais não me afasto em toda a minha trajetória. SAUDADES!

À minha família, que são tudo de mais importante que tenho na vida!

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À minha Orientadora Prof^a Dr^a Maria Stella Figueiredo, por ser mais que uma Orientadora: uma amiga paciente, acolhedora e respeitosa nos momentos difíceis pelos quais passei.

Ao meu Co-orientador Prof Dr Natalino Salgado Filho, por sua amizade, colaboração e incentivos recebidos durante toda a minha vida acadêmica.

À Profa Dra Alcione Miranda dos Santos, pelos seus ensinamentos e análise estatística desse trabalho.

Ao Diretor do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão/HEMOMAR, Dr Dario Itapary Nicolau, por abrir as portas dessa instituição e permitir que o Hemocentro, fizesse parte do nosso projeto de pesquisa.

A todos os funcionários do HEMOMAR, pela sensibilidade e a compreensão da importância do nosso trabalho, e em especial a Assistente Social, Maria Francisca Sousa, pela amizade e colaboração.

Aos Farmacêuticos/ Bioquímicos do HEMOMAR pelo valioso apoio na realização dos testes laboratoriais.

A todos os funcionários do HU/UFMA, que contribuíram de forma efetiva no andamento desta pesquisa, e em especial a Farmacêutica /Bioquímica Alessandra, por ter realizado as dosagens de albumina urinária e cistatina c sérica.

À Priscila Rodrigues Silva, na época da coleta dos dados, acadêmica do Curso de Farmácia, pela sua importante contribuição.

Aos pacientes, pais e/ ou responsáveis, que aceitaram em participar da pesquisa, por acreditarem nos nossos objetivos, tornando possível sua concretização, motivo maior do nosso estudo.

Agradeço a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	<i>Páginas</i>
Dedicatórias	iii
Agradecimentos	iv
Lista de quadros	vii
Lista de tabela	vii
Lista de figuras	viii
Lista de abreviaturas e símbolos	ix
Resumo	xii
Abstract	xiii
Introdução	1
Justificativa e Objetivos	3
Revisão Bibliográfica	4
Material e Métodos	34
Resultados	40
1. Glomerular hyperfiltration and hemolysis in adults with sickle cell disease.	41
2. Use of different equations to estimate glomerular filtration rate in sickle cell patients	55
Conclusões	62
Referências Bibliográficas	64

Anexos	77
1. Pareceres dos Comitês de Ética em Pesquisa da EPM/ UNIFESP e do HU/ UFMA	77
2. Termos de consentimento livre e esclarecido	83
3. Questionário utilizado para obtenção dos dados clínicos	87

LISTA DE QUADROS

	<i>Páginas</i>
Quadro 1: Efeitos da α -Tal e da HbF nas complicações na AF	9
Quadro 2. Equações utilizadas para estimativa do ritmo de filtração glomerular	38

LISTA DE TABELA

	<i>Páginas</i>
Tabela 1: Prevalência de proteinúria na AF em diferentes estudos	21

LISTA DE FIGURAS

	<i>Páginas</i>
Figura 1: Fisiopatologia da AF	5
Figura 2: Relação entre idade e manifestações renais	15
Figura 3. Fisiopatologia da nefropatia falcêmica	15
Figura 4: Regiões do néfron renal danificadas na DF e as manifestações clínicas da nefropatia falcêmica	18
Figura 5: Prognóstico da DRC considerando as categorias de albuminúria e o RFG	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AEE	Agentes estimuladores da eritropoese
AF	Anemia Falciforme
ALB	Albumina sérica
ALBU	Albumina urinária
ALT	Alanina aminotransferase
AS	Traço falciforme
AST	Aspartato aminotransferase
AU	Ácido úrico
α -tal	Alfa Talassemia
AVE	Acidente vascular encefálico
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
BRAs	Bloqueadores dos receptores angiotensina
BT	Bilirrubina total
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration study
Cr	Creatinina sérica
CRU	Creatinina urinária
Cys C	Cistatina C
DF	Doença Falciforme
DHL	Desidrogenase láctica
DRC	Doença Renal Crônica
DRT	Doença Renal Terminal

eRFG	Ritmo de filtração glomerular estimado
FA	Fosfatase alcalina
FPRE	Fluxo plasmático renal efetivo
FS	Ferritina sérica
GGT	Gama-glutamil transferase
GJ	Glicemia jejum
HA	Hipertensão arterial
Hb	Hemoglobina total
HbA2	Hemoglobina A2
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSC	Hemoglobinopatia SC, dupla heterozigose de HbS e HbC
HG	Hiperfiltração glomerular
HIV	Virus da imunodeficiência humana
HP	Hipertensão pulmonar
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
HT	Hematócrito
HU	Hidroxiuréia
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica

PCR	Proteína C reativa
PGs	Prostaglandinas
RAC	Razão albumina creatinina
RFG	Ritmo de filtração glomerular
STA	Síndrome torácica aguda
S β^+	Dupla heterozigose da HbS e β^+ Talassemia
S β^0	Dupla heterozigose da HbS e β^0 Talassemia
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
VCM	Volume corpuscular médio

RESUMO

Com a maior sobrevivência dos pacientes com doença falciforme (DF), a prevalência das disfunções renais tem aumentado significativamente, e a doença renal crônica (DRC) tem contribuído cada vez mais na morbimortalidade nestes indivíduos. A detecção e tratamento precoce das disfunções renais ajudam a prevenir ou retardar seus desfechos deletérios e a subsequente morbidade relacionada à nefropatia falcêmica.

OBJETIVOS: Avaliar a função renal em indivíduos com DF no estado estável da doença. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Foram avaliados 63 pacientes com DF, mediana de idade de 29 anos (variação: 19-51), 37 (58,7%) do gênero feminino, 56 (88,8%) com anemia falciforme e 7 (11,1%) S β^0 Talassemia (considerados como grupo único). Avaliação laboratorial completa com hemograma, reticulócitos, marcadores de hemólise, função hepática, função renal (incluindo cistatina C sérica, Cis). O cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado (eRFG) foi obtido a partir das equações: CKD-EPI, CKD-EPI-Cys, CKD-EPI-Cys+Cr e MDRD. Análise estatística: Para determinar associação entre eRFG e fatores clínicos e biológicos foi utilizado a regressão linear. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa e todos assinaram TCLE.

RESULTADOS: Mediana do eRFG foi de 136,4 mL/min/1.73m² (variação: 90,8 – 181,9). Nove pacientes (14,3%) tinham albuminúria. eRFG apresentou correlação negativa com idade ($r = -0,665$, $p < 0,0001$) e associações significantes com bilirrubina indireta (BI), reticulócitos e hemoglobina F. Pacientes com filtração glomerular normal (NGF) (N=14; 22,2%) foram comparados àqueles com hiperfiltração glomerular (HG) (N=49; 77,8%). Pacientes com HG eram mais jovens, com menores níveis de creatinina e Cis, maiores valores de reticulócitos e BI. Observamos importante discrepância na determinação do eRFG entre as diferentes equações, que foi significativa ($p < 0,0001$). A medida de eRFG foi menor com CKD-EPI-Cys e maior com MDRD, sem diferença estatística entre CKD-EPI e CKD-EPI-Cys+Cr. Da mesma maneira, a equação MDRD teve o maior número de indivíduos com HG (90,4%) enquanto a CKD-EPI-Cys o menor (6,3%). **DISCUSSÃO:** Observamos maior prevalência de HG (77,8%) do que estudos anteriores que mostraram valores entre 25-69%. Variáveis métodos de determinação do eRFG, variação na faixa etária dos estudos e valores de *cutoff* do RFG diversos podem ter sido responsáveis por essa diferença. Elevada prevalência de HG com baixa frequência de albuminúria sugere que nossos pacientes tenham nefropatia falcêmica menos grave. A associação entre reticulócitos e BI com eRFG foi também observada em outros estudos. eRFG calculada pelas diferentes equações resultou em prevalência variável de HG nestes pacientes. O uso de equações utilizando Cis parece melhorar o resultado, mas o uso clínico da medida de Cis ainda é restrito. Concordamos com autores que a CKD-EPI sem ajuste étnico é a melhor equação para uso diário, embora ela superestime a hiperfiltração. Como a HG parece ser um fator de risco para desenvolvimento de lesão renal, nossos resultados trazem esclarecimentos sobre este assunto.

ABSTRACT

In the last decades, it has been observed an improvement in survival of sickle cell disease (SCD) patients. Pursuant that, the diagnosis of sickle cell nephropathy has significantly increased and chronic renal disease became an important cause of mortality in older individuals. Early detection and treatment of this nephropathy help us to prevent and delay their related morbidity and mortality. **OBJECTIVES:** to evaluate the renal function in steady state of SCD. **METHODS:** Sixty-three patients were included in this study. Their median age was 29 years (range: 19 – 51) and 37 (58.7%) were females. The study group was composed of 56 individuals (88.9%) with SCA and 7 (11.1%) with S- β Thal. Complete blood count, reticulocyte count, serum chemistries, serum cystatin C (Cys), quantitative urine albumin and creatinine were ascertained using standard methods. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the following equations: CKD-EPI, CKD-EPI-Cys, CKD-EPI-Cys+Cr and MDRD. The multiple linear regression model was applied to evaluate the relation of clinical and laboratorial variables with eGFR. **RESULTS:** Median eGFR was 136.4 mL/min/1.73m² (range: 90.8 – 181.9). Nine patients (14.3%) had albuminuria. eGFR presented negative correlation with age ($r = -0.665$, $p < 0.0001$) and significant associations with unconjugated bilirubin, reticulocytes and hemoglobin F. Normal glomerular filtration (NGF) patients (N=14; 22.2%) were compared with GH patients (N=49; 77.8%). GH patients were younger, with lower creatinine and Cys, and higher reticulocytes and unconjugated bilirubin (UB). We observed an important discrepancy in the determination of eGFR among the different equations that was significant ($p < 0.0001$). The measurement of eGFR was lower in CKD-EPI-Cys and higher in MDRD, with no statistical difference between CKD-EPI and CKD-EPI-Cys+Cr. In the same way, the MDRD equation showed the highest number of individuals with hyperfiltration (90.4%) whereas CKD-EPI-Cys the lowest (6.3%). **DISCUSSION:** We observed higher GH prevalence (77.8%) than in previous studies, which showed 25-69%. Different eGFR determination methods, study group ages and GFR cutoffs may have been responsible for this difference. Higher prevalence of GH with lower frequency of albuminuria suggests that the sickle cell nephropathy in our patients was at a less advanced stage. Reticulocytes and UB showed associations with eGFR, in agreement with previous studies. eGFR obtained by different equations give a variable prevalence of hyperfiltration in SCD patients. The use of equations with Cys seems to improve the results, but the clinical use of Cys is still restricted. We agree with previous authors that CKD-EPI without adjustment for ethnic is the better equation to daily use in Brazil, although this equation overestimated hyperfiltration. Since GH seems to be a risk factor for development of kidney impairment, our results bring further clarification on this issue.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma das doenças genéticas mais comuns no mundo. É causada por uma mutação pontual (GAG→GTG) no sétimo códon do gene da globina β conduzindo à substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição da cadeia polipeptídica, resultando na formação de uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS) (Rees *et al.*, 2010). A doença é caracterizada por envolvimento multissistêmico com complicações agudas e lesão progressiva de órgãos (Guasch *et al.*, 2006; Zago e Pinto, 2007; Rees *et al.*, 2010).

Na presença de hipóxia, ocorre a polimerização da HbS, evento primário e indispensável na fisiopatologia da doença falciforme (DF), seguido da falcização da hemácia e a consequente vaso-oclusão (Stuart e Nagel, 2004; Kato *et al.*, 2007; Zago e Pinto, 2007; Rees *et al.*, 2010; Piel *et al.*, 2017; Kato *et al.*, 2018). No entanto, o fenômeno vaso-oclusivo é complexo e multifatorial dependendo de outros mecanismos como as interações entre hemácias falcizadas, leucócitos, plaquetas, células endoteliais, fatores de coagulação e constituintes do plasma (Stuart e Nagel, 2004; Kutlar, 2005; Steinberg, 2008; Rees *et al.*, 2010; Kato *et al.*, 2018).

O rim é especialmente sensível à vaso-oclusão já que o ambiente da medula renal se caracteriza por acidose, hipertonicidade e hipóxia (Williams e Thein, 2018). Estes fatores tendem a promover a polimerização da HbS tornando esta área do rim particularmente susceptível de acordo com as alterações na oferta de oxigênio (Scheinman, 2009; Rees *et al.*, 2010; Ataga *et al.*, 2014; Nath e Hebbel, 2015). As manifestações de envolvimento renal na DF são decorrentes de alterações estruturais glomerulares e tubulares além de alterações funcionais (Falk *et al.*, 1992; Ataga e Orringer, 2000; Pham *et al.*, 2000; Wesson, 2002; Guasch *et al.*, 2006; Scheinman, 2009; Sharpe e Thein, 2011; Alhwiesh, 2014).

A doença renal é uma das complicações mais frequentes e graves em indivíduos com DF, e sua prevalência aumenta à medida que a população de doentes afetados envelhece (Sharpe e Thein, 2014; Nath e Hebbel, 2015). Manifestações de nefropatia são evidentes desde a infância e a maioria dos pacientes não desenvolve doença renal sintomática. Entretanto, naqueles que progridem para a forma grave de doença renal crônica (DRC) observa-se impacto tanto na morbidade quanto na mortalidade e o envolvimento renal constitui um fator de risco independente de morte precoce nesses pacientes (Platt *et al.*, 1994; Powars *et al.*, 2005; Rees *et al.*, 2010; Sharpe e Thein, 2014). Estima-se que a insuficiência renal afete 12% a 21% dos pacientes adultos e 85% dos indivíduos com mais de 60 anos (Powars *et al.*, 1991; Falk *et al.*, 1992; Saborio e Scheinman, 1999; Guasch *et al.*, 2006; Serjeant *et al.*, 2007).

Dentre as principais anormalidades funcionais renais na DF estão a hiperfiltração glomerular (HG) e a proteinúria, que podem evoluir com progressiva insuficiência renal (Saborio e Scheinman, 1999; Ataga e Orringer, 2000; Pham *et al.*, 2000; Guasch *et al.*, 2006; Marouf *et al.*, 2006; Ataga *et al.*, 2014). Em crianças foi observado que a hiperfiltração afeta a precisão da estimativa do ritmo de filtração glomerular nas equações que utilizam a creatinina, o que dificulta a identificação e monitorização de DRC nestes indivíduos. Enquanto que com o uso de equações com cistatina C, a estimativa do RFG não é afetada (Huang *et al.*, 2011).

Nas últimas décadas, observa-se uma evolução no tratamento da AF devido à melhor compreensão da fisiopatologia dessa doença. Algumas condutas, como o uso de profilaxia antibiótica na infância, vacinação adequada e uso de hidroxiuréia, têm aumentado a sobrevida destes indivíduos. Em compensação, com a maior sobrevida, a prevalência de DRC secundária à DF tem aumentado significativamente, tornando essa manifestação um fator independente para mortalidade nestes pacientes (Powars *et al.*, 1991; Platt *et al.*, 1994; Guasch *et al.*, 2006; Darbari *et al.*, 2013; Elmariah *et al.*, 2014).

JUSTIFICATIVA

Com isto, há uma preocupação crescente com a nefropatia associada à DF, devido à possível evolução para DRC, onde por vezes se faz necessária diálise ou mesmo transplante renal. Esse fato, associado à dificuldade de identificação de alterações na função renal destes indivíduos, torna desejável que mais estudos sejam realizados sobre este assunto.

OBJETIVO

Avaliar a função renal, em indivíduos com DF no estado estável da doença provenientes de ambulatório especializado na cidade de São Luís, Maranhão, Brasil.

Objetivos Secundários

- Estimar o ritmo de filtração glomerular através de fórmulas específicas;
- Avaliar a frequência de hiperfiltração nos grupos de pacientes;
- Comparar as diferentes fórmulas quanto à sua capacidade de identificação de hiperfiltração nestes indivíduos;
- Avaliar a existência de relação entre as alterações renais e alterações laboratoriais frequentes nestes pacientes.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mutações no gene da globina afetando a hemoglobina (Hb), principal transportador de oxigênio, são comuns e afetam cerca de 7% da população mundial (Weatherall e Clegg, 2001). Estas mutações determinam uma diversidade de anormalidades bioquímicas, algumas ocasionando sintomas clinicamente significantes. A mais comum e mais importante variante da Hb é a HbS (Steinberg, 2008; Rees *et al.*, 2010).

A DF constitui um conjunto de desordens genéticas autossômicas recessivas caracterizadas pela presença de, pelo menos, um alelo mutante β^S associado a fenótipo com a concentração de HbS superior a 50% (Ashley-Koch *et al.*, 2000; Stuart e Nagel, 2004; Steinberg, 2008; Rees *et al.*, 2010; Williams e Thein, 2018).

A DF apresenta diferentes genótipos que influem na gravidade de suas manifestações clínicas, sendo as formas mais comuns: a) anemia falciforme (AF) - que ocorre em indivíduos homocigotos para a mutação característica desta doença; b) hemoglobinopatia SC (HbSC) quando há dupla heterozigose da HbS com a hemoglobina anômala C (HbC); e c) S β -talassemia, na co-herança de HbS e beta-talassemia, seja ela β^0 -talassemia (S β^0) ou β^+ -talassemia (S β^+) (Stuart e Nagel, 2004; Steinberg, 2008; 2009; Rees *et al.*, 2010).

Estima-se, mundialmente, o nascimento de 14.242 milhões de bebês com AF entre 2010 e 2050 (Piel *et al.*, 2013). A DF está presente na população brasileira de forma heterogênea, com maior prevalência nos estados do Norte e Nordeste. No Maranhão, a AF afeta 1:1.400 bebês, enquanto o traço falciforme (AS) acomete 1:23 nascidos vivos (Ministério Da Saúde, 2013).

Fisiopatologia

Como consequência da mutação característica, a HbS forma polímeros na presença de baixa oxigenação, causando afoçamento celular e danos à membrana (Figura 1)

(Schnog *et al.*, 2004; Zago e Pinto, 2007; Steinberg, 2008; Alexy *et al.*, 2010; Rees *et al.*, 2010; Damanhouri *et al.*, 2015; Kato *et al.*, 2018). Estas alterações de membrana ocorrem devido a processos repetidos de polimerização e despolimerização durante a vida dos eritrócitos falciformes na circulação (Hebbel, 1991; Stuart e Nagel, 2004; Steinberg, 2008; Damanhouri *et al.*, 2015; Kato *et al.*, 2018). A extensão da polimerização depende da concentração intra-eritrocitária de HbS, do grau de desoxigenação da célula, do pH e da concentração intracelular de HbF, que efetivamente reduz a concentração de HbS (Stuart e Nagel, 2004; Zago e Pinto, 2007; Steinberg, 2008; Rees *et al.*, 2010; Damanhouri *et al.*, 2015; Kato *et al.*, 2018). Este processo, denominado de falcização, pode ser observado na microscopia eletrônica e no esfregaço de sangue periférico e ocorre continuamente nestes pacientes, mesmo quando livres de sintomas (Steinberg, 2008; Alexy *et al.*, 2010).

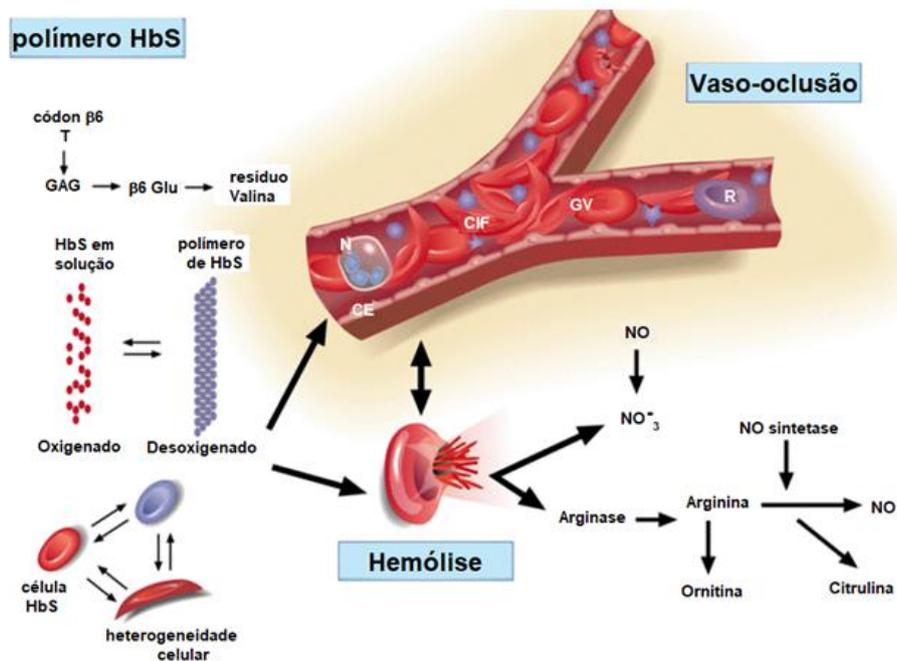


Figura 1. Fisiopatologia da AF (Adaptado de Steinberg, 2008).

Legenda: EC = endotélio; N = neutrófilos; ISC = célula irreversivelmente falciforme; RBC = hemácias; R = reticulócitos.

As principais alterações moleculares das hemácias em consequência da falcização incluem, aumento do Ca^{++} intracelular e de membrana, perda de íons monovalentes, especialmente K^+ , perda de água (desidratação celular), aumento da densidade dos eritrócitos, redução da deformabilidade, fragilidade e vesiculação dos eritrócitos, oxidação da Hb (formação de metemoglobina e superóxidos), desnaturação da Hb (formação de hemicromos, heme livre e ferro livre), anormalidades das proteínas de membrana (anquirina, banda 3, espectrina), exposição de fosfatidilserina na membrana celular e aumento da adesão ao endotélio mediada por moléculas plasmáticas da membrana e do endotélio (Zago e Pinto, 2007; Kato *et al.*, 2018).

Expressão aumentada de moléculas de adesão nos eritrócitos e células endoteliais, níveis elevados de citocinas inflamatórias, trombose microvascular e dano endotelial, contribuem para obstrução das arteríolas por hemácias falcizadas (Stuart e Nagel, 2004; Zago e Pinto, 2007; Morris, 2008; Steinberg, 2008). Além disso, estes indivíduos apresentam reticulocitose, característica das anemias hemolíticas e estes reticulócitos são mais aderentes ao endotélio do que as hemácias falcizadas (Kato *et al.*, 2007; Zago e Pinto, 2007).

Uma característica da AF é a hemólise crônica, com sobrevida eritrocitária média de 12 a 16 dias, aproximadamente um décimo da meia vida dos eritrócitos normais (Franco *et al.*, 2006; Franco, 2009; Hebbel, 2011; Quinn, 2013; Williams e Thein, 2018). Os eritrócitos falciformes com elevada concentração de HbF sobrevivem cinco a sete vezes mais do que aqueles com concentrações baixas (Franco *et al.*, 2006). Estudos clínicos mostraram que elevada concentração de HbF (em torno de 20%) previne a falcização e conseqüentemente diminui a hemólise (Powars *et al.*, 1984; Maier-Redelsperger *et al.*, 2010).

Em condições normais, a destruição das hemácias ocorre preferencialmente no interior dos macrófagos, e somente pequena quantidade de hemólise ocorre no compartimento intravascular (Costa, 2013b). Na AF, estima-se que 2/3 da hemólise

seja extravascular e 1/3 intravascular (Steinberg, 2008; Hebbel, 2011). Interessante estudo analisou os níveis de Hb livre em pacientes com AF durante a crise dolorosa e no estado estável comparando com controles normais. Esse estudo mostrou que a concentração média de Hb livre foi 8,5 mg/100 mL; 5,9 mg/ 100 mL e 0,3 mg/100 mL, respectivamente (Naumann *et al.*, 1971).

A hemólise, portanto, tem papel central na fisiopatologia, contribuindo significativamente não só na anemia, como também na vasculopatia, na deficiência de óxido nítrico (NO) e na inflamação (Rother *et al.*, 2005; Morris, 2008; Kato *et al.*, 2009; Rees *et al.*, 2010; Kato *et al.*, 2017; Kato *et al.*, 2018).

Vaso-oclusão e hemólise são os principais determinantes de dano de órgãos relacionado à DF (Kato *et al.*, 2007; Rees *et al.*, 2010; Williams e Thein, 2018). Vaso-oclusão de pequenos e, às vezes, de grandes vasos, pode levar a lesões crônicas de órgãos, tais como, cérebro, pulmão, osso, fígado, baço, retina e rim (Steinberg, 2008; Rees *et al.*, 2010; Williams e Thein, 2018).

Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da AF

A heterogeneidade clínica da doença tem sido explicada por fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores genéticos que contribuem para as variações na gravidade incluem-se o padrão de herança, natureza do haplótipo da beta-globina, co-herança com α -talassemia (α -tal), nível de HbF e locus de produção células fetais (FCP locus) (Dover *et al.*, 1992; Figueiredo *et al.*, 1996; Figueiredo, 2007; Steinberg, 2009; Serjeant, 2013; Piel *et al.*, 2017). Concentração de HbF e co-herança com α -tal são os principais moduladores da doença (Steinberg, 2005; Figueiredo, 2007; Thein, 2008; Steinberg, 2009; Rees *et al.*, 2010; Akinsheye *et al.*, 2011; Steinberg e Sebastiani, 2012; Kato *et al.*, 2017).

Concentração de HbF

Na AF, a concentração de HbF varia de 0,1% a 30%, com uma média em torno de 8% e é geneticamente controlada (Steinberg, 2005; Figueiredo, 2007; Rees *et al.*, 2010; Akinsheye *et al.*, 2011). Níveis elevados de HbF estão associados a manifestações clínicas mais brandas, diminuição da mortalidade, redução das crises de dor e de internações, menor incidência de úlcera de perna, de osteonecrose e de síndrome torácica aguda (STA) (Platt *et al.*, 1994; Figueiredo, 2007; Zago e Pinto, 2007; Steinberg, 2009; Akinsheye *et al.*, 2011; Steinberg e Sebastiani, 2012; Serjeant, 2013). No entanto, os níveis de HbF não têm sido associados com proteção de hipertensão pulmonar (HP), acidente vascular encefálico (AVE), infarto cerebral silencioso, excreção de albumina na urina e priapismo (Kato *et al.*, 2007; Steinberg, 2009; Steinberg e Sebastiani, 2012; Piel *et al.*, 2017). Além disso, aqueles com níveis mais elevados de Hb, como ocorre em pacientes com talassemia concomitante e menor nível de HbF, são admitidos com mais frequência para o tratamento de crise dolorosa (Platt *et al.*, 1991; Figueiredo *et al.*, 1996; Steinberg e Sebastiani, 2012; Piel *et al.*, 2017) (Quadro 1).

Co-herança de alfa-Talassemia

No Brasil, cerca de 20% dos pacientes com AF apresentam α -Tal concomitante (Costa *et al.*, 1989; Figueiredo *et al.*, 1996). Clinicamente, o efeito da α -Tal na AF não é tão consistente quanto os efeitos da HbF elevada (Steinberg, 2005). Eventos vaso-oclusivos que são associados à hemólise, tais como AVE, úlceras de pernas, priapismo e HP se beneficiam com a associação de α -Tal. Entretanto, episódios de dor, STA e osteonecrose, complicações mais dependentes da viscosidade sanguínea, são mais prevalentes na presença desta associação (Quadro 1) (Figueiredo *et al.*, 1996; Steinberg, 2005; Kato *et al.*, 2007; Steinberg e Sebastiani, 2012; Piel *et al.*, 2017).

Quadro 1. Efeitos da α -Tal e da HbF nas complicações na AF (adaptado de Piel *et al.*, 2017).

Complicações	α –tal	HbF
AVE	Risco diminuído	Pouca evidência de proteção na infância
Infarto silencioso		Possivelmente alguma proteção no adulto
Crise dolorosa	Risco elevado	Nível elevado diminui o risco
STA	Pouca evidência	Nível elevado diminui o risco
Osteonecrose	Risco aumentado	Evidência equivocada de proteção
Priapismo	Risco diminuído	Pouca evidência de proteção
Úlcera de perna	Risco diminuído	Nível elevado tem efeito proteção
Colelitiase	Risco diminuído	Nível elevado tem efeito proteção
Complicações renais	Risco diminuído	Pouca evidência de proteção
Elevação da velocidade de regurgitação tricúspide	Evidência equivocada de efeito	Pouca evidência de efeito
Redução da sobrevida dos eritrócitos e do nível de HB	Aumento da sobrevida dos eritrócitos e do nível de HB	Aumento da sobrevida dos eritrócitos e do nível de HB
Menor sobrevida	Provavelmente prolonga a sobrevida	Pouco efeito

Legenda: α -tal = α -talassemia; HbF = hemoglobina fetal; AVE = acidente vascular encefálico; STA = síndrome torácica aguda

Guasch e colaboradores mostraram que a presença de α -Tal na AF está associada com menor prevalência de macroalbuminúria (13%) comparado a pacientes com o gene α -Tal intacto (40%) (Guasch *et al.*, 1999). Neste estudo, não foi observada diferença nos níveis de Hb, reticulócitos e desidrogenase láctica (DHL) entre os indivíduos com e sem glomerulopatia. No entanto, níveis de pressão arterial sistêmica foram mais elevados nos pacientes sem α -Tal. Estes autores sugeriram que a coexistência de α -Tal e AF tem um efeito de renoproteção, por mecanismos não relacionados ao grau de anemia ou da gravidade da hemólise, mas que poderia estar relacionado à redução do volume corpuscular médio (VCM) ou a uma menor concentração de Hb nos eritrócitos (Guasch *et al.*, 1999).

Estudos mais recentes mostraram que a coexistência de α -Tal e AF está associada com menor prevalência de macroalbuminúria e retardo no início da microalbuminúria comparado a pacientes sem α -Tal (Nebor *et al.*, 2010; Day *et al.*, 2012). Estudo de Lamarre e colaboradores observou que os pacientes com AF e α -Tal, independente da presença ou não de glomerulopatia, apresentaram aumento da deformabilidade dos eritrócitos, redução da intensidade de agregação das hemácias, maior contagem de eritrócitos e menor hemólise quando comparado com os indivíduos com gene α intacto (Lamarre *et al.*, 2014).

Haplótipos

Os haplótipos dos genes de globina β têm um papel importante na determinação da gravidade da doença, em parte pelo menos por influenciar o nível de HbF. Níveis elevados de HbF estão associados com haplótipos Senegal e Árabe-indiano que conferem um fenótipo clínico e hematológico mais brando comparado com outros haplótipos africanos (Benin, Banto and Cameroon). Indivíduos com haplótipo Banto têm níveis mais baixos de HbF e fenótipo mais grave, enquanto indivíduos com haplótipo Benin têm achados intermediários (Steinberg, 2005; 2009; Piel *et al.*, 2017).

No Brasil, predomina o haplótipo Banto, seguido do Benin, sendo raro o Senegal (Figueiredo *et al.*, 1996; Zago e Pinto, 2007). Pacientes AF associado ao haplótipo Banto são mais propensos a desenvolver insuficiência renal, e outras complicações vaso-oclusivas, talvez porque esses indivíduos têm os níveis mais baixos de HbF (Powars *et al.*, 1991).

Manifestações clínicas

A DF tem fenótipos extremamente variáveis. A frequência e gravidade das complicações clínicas variam entre os genótipos, mas tendem a ser mais graves na AF e S β^0 , clinicamente indistinguíveis, e mais leve SC e S β^+ (Ashley-Koch *et al.*, 2000; Steinberg, 2009; Quinn, 2013; Serjeant, 2013). Os indivíduos com AS têm uma expectativa de vida normal e raramente apresentam sintomas. O AS é uma condição benigna, porque a concentração celular da HbS é muito baixa para a polimerização ocorrer na maioria das condições e são os polímeros de HbS que causam a lesão celular responsável pelas manifestações na DF (Platt *et al.*, 1991; Platt *et al.*, 1994; Steinberg, 1999; Serjeant, 2013).

A anemia hemolítica varia em intensidade entre os diferentes indivíduos com DF, embora seja mais acentuada na AF e nos heterozigotos duplos com S β^0 , mas é menos grave na AF associada a alfa-talassemia, doença SC e/ou indivíduos com uma concentração alta de HbF (Schnog *et al.*, 2004; Kato *et al.*, 2007; Zago e Pinto, 2007; Steinberg, 2008).

Estudos têm demonstrado que a AF está associada a níveis de pressão arterial (PA) mais baixos ou comparáveis aos de indivíduos controle pareado por gênero, etnia e idade (Pegelow *et al.*, 1997; Gordeuk *et al.*, 2008; Desai *et al.*, 2012; Aloni *et al.*, 2014).

A hipertensão arterial (HA), apesar de ser frequente na raça negra, é incomum em pacientes com AF e a prevalência de HA nestes indivíduos é menor do que a

observada na população geral (Pegelow *et al.*, 1997; Johnson, 2005; Guasch *et al.*, 2006; Gordeuk *et al.*, 2008; Lamarre *et al.*, 2013; Makubi *et al.*, 2017). Embora o motivo exato dessas observações seja desconhecido, alguns mecanismos parecem estar envolvidos, tais como, aumento da excreção tubular renal de sódio e água; vasodilatação sistêmica compensando distúrbios do fluxo microcirculatório; aumento da produção de prostaglandinas e NO e redução da reatividade vascular (Pegelow *et al.*, 1997; Gordeuk *et al.*, 2008; Alhwiesh, 2014).

Idade avançada está associada à hipertensão na população em geral. No entanto, fatores de risco para HA não são bem conhecidos em indivíduos com AF, e com o aumento da sobrevida, a incidência de HA deve aumentar nesta população. Estudos em pacientes AF também mostraram que o avançar da idade, aumento do índice de massa corporal (IMC), e níveis de Hb mais alto, são preditores independentes de HA nestes indivíduos. A correlação entre níveis elevados de Hb e HA é, em parte, devida ao aumento de viscosidade resultante do aumento dos eritrócitos (Pegelow *et al.*, 1997; Johnson, 2005; Desai *et al.*, 2012; Lamarre *et al.*, 2013; Makubi *et al.*, 2017; Benneh-Akwasi Kuma *et al.*, 2018).

Insuficiência crônica de órgãos, incluindo disfunção renal são problemas graves em adultos com AF (Platt *et al.*, 1994; Powars *et al.*, 2005). As complicações mais graves e que estão associadas com maior mortalidade são aquelas relacionadas à falência de órgãos, incluindo lesão renal, AVE, insuficiência cardíaca congestiva e STA (Platt *et al.*, 1994; Zago e Pinto, 2007).

Alterações renais na anemia falciforme

A presença de nefropatia na DF foi descrita em 1910, quando Herrick fez o primeiro relato de um jovem estudante negro com “anemia e achados de glóbulos vermelhos em forma de foice”, associado a alterações do volume e densidade da urina (Herrick, 2001).

Apesar dos avanços significativos sobre o espectro das manifestações renais associadas ao desenvolvimento da nefropatia falcêmica nos últimos anos, muitas questões ainda não são muito claras, por exemplo, os processos fisiopatológicos subjacentes à ocorrência de albuminúria continuam incompreendidos.

Nefropatia falcêmica é uma complicação prevalente e está associada a mortalidade precoce em indivíduos com DF, entretanto, é importante ressaltar que a população em risco de desenvolver a nefropatia associada à DF também corre o risco de outras doenças que afetam os rins, tais como nefrite lúpica, diabetes mellitus, hepatite C, e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Powars *et al.*, 1991; Platt *et al.*, 1994; Powars *et al.*, 2005; Scheinman, 2009; McClellan *et al.*, 2012; Gladwin *et al.*, 2014; Sharpe e Thein, 2014).

Em condições normais, o rim tem várias funções interligadas, que dependem do ritmo de filtração glomerular (RFG), tais como: **a)** excreção de resíduos nitrogenados, sódio, água, potássio, fosfato, medicamentos solúveis em água (por exemplo, digoxina, gentamicina); **b)** controle da pressão sanguínea; **c)** equilíbrio ácido-base; **d)** secreção de eritropoetina; **e)** hidroxilação de vitamina D1; **f)** catabolismo de hormônios peptídicos, incluindo insulina (Traynor *et al.*, 2006).

Um estudo sobre expectativa de vida e fatores de risco para morte precoce na DF observou que 18% das mortes foram atribuídas a lesão crônica de órgãos alvo, sendo predominantemente renal e a disfunção renal ocorreu em algum grau na maioria das formas de DF (Platt *et al.*, 1994). A disfunção renal é mais comum e mais grave em pacientes com AF/S β^0 do que em pacientes com HbSC/S β^+ e está presente desde a infância (Platt *et al.*, 1994; Pham *et al.*, 2000; Guasch *et al.*, 2006; Rees *et al.*, 2010; Aygun *et al.*, 2011; Sharpe e Thein, 2014; Nath e Hebbel, 2015).

Embora o AS, seja uma condição benigna na maioria dos indivíduos afetados, manifestações renais são as complicações mais comumente relatadas e incluem

carcinoma medular renal, hematuria, necrose papilar renal e hipostenúria (Ataga e Orringer, 2000; Steinberg, 2008; Scheinman, 2009; Tsaras *et al.*, 2009; Derebail *et al.*, 2010; Alhwiesh, 2014).

A nefropatia falcêmica envolve anormalidades estruturais e funcionais em todo o néfron (Ataga e Orringer, 2000; Scheinman, 2009; Sharpe e Thein, 2011). As alterações estruturais no córtex e na medula renal incluem dilatação vascular e ingurgitamento dos capilares glomerular com hemácias falcizadas, hipertrofia glomerular, esclerose glomerular, proliferação mesangial, assim como cicatrizes focais e necrose papilar na medula renal (Ataga e Orringer, 2000; Scheinman, 2009; Alhwiesh, 2014).

As alterações funcionais manifestam-se clinicamente como proteinúria com ou sem síndrome nefrótica, hematuria, hipostenúria, susceptibilidade aumentada a infecção do trato urinário, acidose tubular renal distal incompleta, anormalidades na excreção de potássio, RFG e fluxo plasmático renal aumentados em pacientes jovens, mas com declínio progressivo após a terceira década de vida (Figura 2) (Powars *et al.*, 1991; Ataga e Orringer, 2000; Stuart e Nagel, 2004; Scheinman, 2009; Alhwiesh, 2014; Nath e Hebbel, 2015).

A fisiopatologia da nefropatia falcêmica está relacionada ao ambiente medular renal normal que é caracterizado por uma baixa tensão de oxigênio, baixo pH e alta osmolaridade (Figura 3). Estas condições em pacientes com DF predis põem a falcização dos eritrócitos, aumento da viscosidade sanguínea e consequente isquemia, microinfarto e necrose papilar nos rins (Ataga e Orringer, 2000; Pham *et al.*, 2000; Scheinman, 2009; Alhwiesh, 2014; Ataga *et al.*, 2014; Sharpe e Thein, 2014).

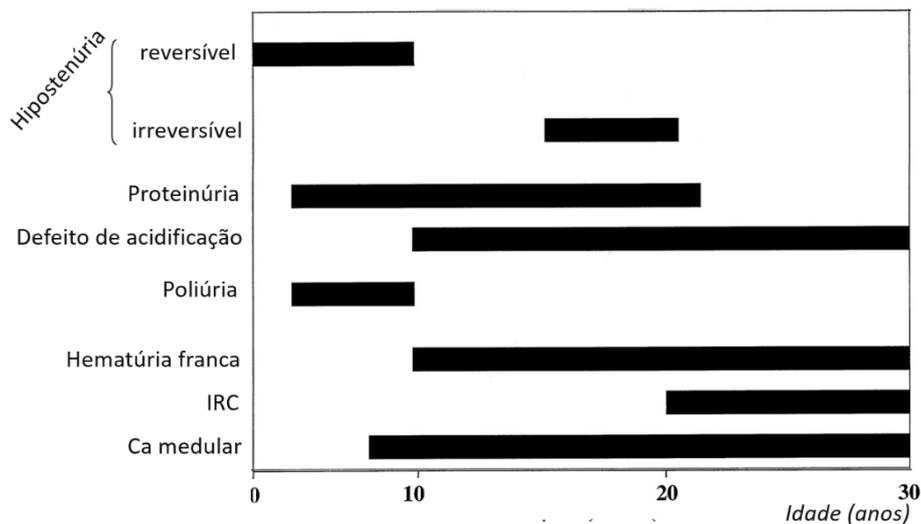


Figura 2. Relação entre idade e manifestações renais (Adaptado de Saborio e Scheinman, 1999).

Legenda: IRC = insuficiência renal crônica; Ca medular = carcinoma medular

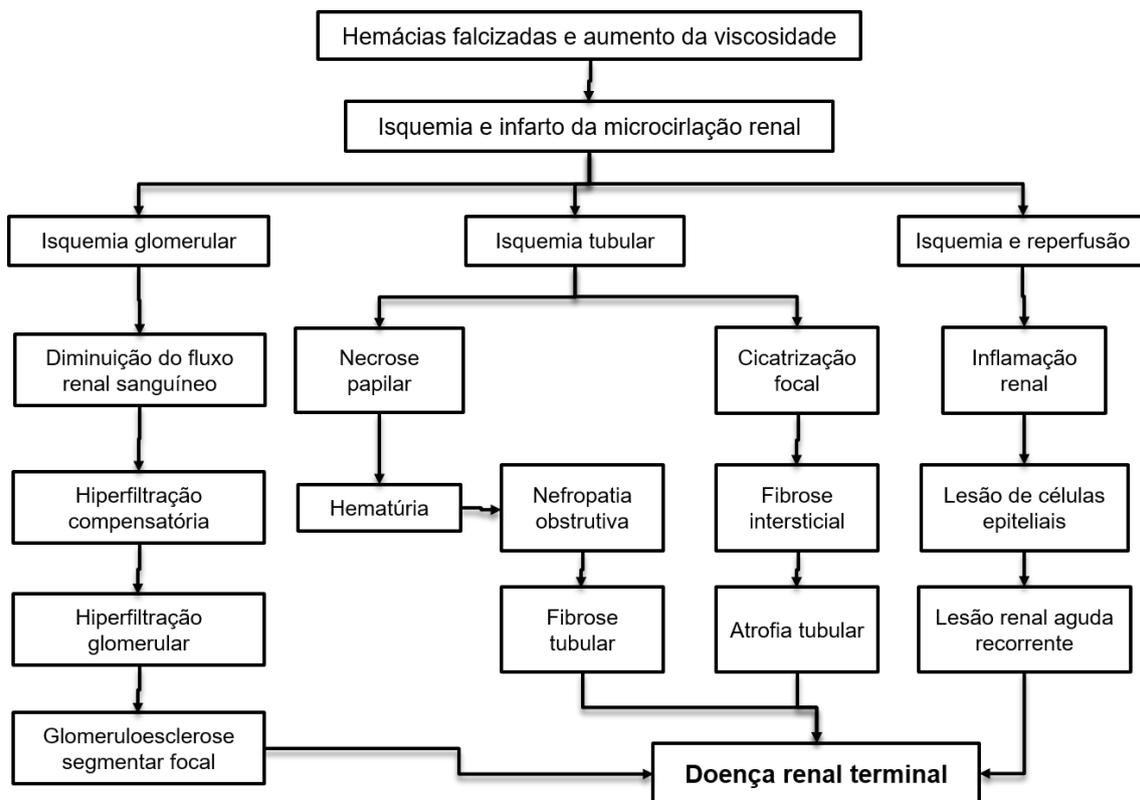


Figura 3. Fisiopatologia da nefropatia falcêmica (Adaptado de Roy *et al.*, 2017).

DRC é definida como anormalidades da estrutura ou função renal presente por mais de três meses, com implicações para a saúde (Levin *et al.*, 2013). A prevalência de DRC em pacientes com DF depende das definições usadas para descrever a disfunção renal.

Estudos americanos mostraram que < 1% da população em diálise tem DF (Abbott *et al.*, 2002; McClellan *et al.*, 2012). Quando comparamos pacientes em diálise sem DF a pacientes com DF, observamos que os indivíduos com DF são mais jovens ($40,7 \pm 14$ vs. $60,5 \pm 16,6$) e têm maior taxa de mortalidade (Abbott *et al.*, 2002). A sobrevida após diagnóstico de doença renal terminal (DRT) é em torno de 4 anos, apesar da diálise (Powars *et al.*, 1991), e a taxa de mortalidade global de 16 a 18% nestes pacientes é atribuída à doença renal (Platt *et al.*, 1994; Nath e Hebbel, 2015). São considerados fatores de risco para DRT nos indivíduos com AF: proteinúria, piora da anemia, hematúria microscópica, HA e síndrome nefrótica (Powars *et al.*, 1991; Powars *et al.*, 2005). Estudos em indivíduos com AF têm demonstrado que a HA está associada a um risco mais elevado de insuficiência renal e HP nesta população (Gordeuk *et al.*, 2008).

As principais anormalidades funcionais em pacientes com AF são alterações no RFG e proteinúria (Saborio e Scheinman, 1999; Ataga e Orringer, 2000; Pham *et al.*, 2000; Guasch *et al.*, 2006; Day *et al.*, 2012).

Envolvimento glomerular, uma das manifestações renais mais proeminentes observada na DF, é caracterizado por um aumento precoce do RFG, associado com micro ou macroalbuminúria, seguido por declínio gradual do RFG e DRC (Sharpe e Thein, 2011; Nath e Hebbel, 2015). A HG tem sido descrita tanto em crianças e adultos com AF. A elevação do RFG pode ser identificada desde os primeiros anos de vida e geralmente aumenta à medida que as crianças ficam mais velhas e pode eventualmente diminuir em adultos jovens (Ware *et al.*, 2010; Aygun *et al.*, 2011). No entanto, hiperfiltração pode persistir na idade adulta (Guasch *et al.*, 2006; Thompson

et al., 2007; Haymann *et al.*, 2010; Arlet *et al.*, 2012; Asnani *et al.*, 2016). Quando o dano glomerular é estabelecido, o RFG começa a diminuir durante a terceira e quarta décadas até atingir a DRT (Saborio e Scheinman, 1999; Pham *et al.*, 2000). RFG persistentemente elevados em indivíduos com DF pode ser um precursor de dano glomerular e esclerose (Guasch *et al.*, 2006; Scheinman, 2009; Vazquez *et al.*, 2014). A HG associada à hipertrofia glomerular pode levar à glomeruloesclerose e predispor a insuficiência renal nestes pacientes. Cerca de 4 a 12% desenvolvem DRT (Powars *et al.*, 1991; Saborio e Scheinman, 1999; Powars *et al.*, 2005; Guasch *et al.*, 2006; Scheinman, 2009; Ataga *et al.*, 2014). Em um estudo cooperativo de DF, foi observado que o clearance de creatinina < 100 mL/min é preditor independente de morte prematura (Platt *et al.*, 1994). Níveis do RFG inferiores a 60 mL/min/1.73 m² estão abaixo da metade do valor normal em adultos jovens (aproximadamente 125 mL/min/1.73m²). Esses níveis estão associados a maior risco de complicações da DRC em comparação a indivíduos com RFG preservado (Levin *et al.*, 2013).

Não existe uma definição clara de HG (Helal *et al.*, 2012). Vários fatores contribuem para a dificuldade em estabelecer uma definição de HG: (1) uma grande variedade de métodos utilizados para cálculo do RFG, cada um deles, comparando diferentemente com padrão-ouro (depuração de inulina); (2) o natural declínio da taxa de filtração glomerular com o envelhecimento; (3) a diferença entre os gêneros e (4) a diferença entre populações étnicas distintas (Cachat *et al.*, 2015). O RFG é determinado pelo fluxo plasmático renal, gradiente de pressão hidráulica através da membrana do rim e o coeficiente de ultrafiltração. Todos estes parâmetros podem estar alterados em pacientes com HG (Helal *et al.*, 2012). O RFG muda drasticamente ao longo do tempo: depois de um aumento acentuado nos primeiros dois anos de vida, estabiliza entre 90 e 120 mL/min/1.73m² e a partir da terceira década de vida diminui aproximadamente 0,75 mL/min/ano, atingindo 3 mL/min/ano em pessoas idosas de 70 a 110 anos de idade (Figura 4) (Arant, 1987; Cachat *et al.*, 2015).

Na AF, a HG está associada a aumento do fluxo plasmático renal, fração de filtração reduzida sugerindo dilatação das arteríolas aferentes e aumento dos coeficientes de ultrafiltração glomerular, refletindo um aumento da permeabilidade na membrana glomerular (Haymann *et al.*, 2010; Helal *et al.*, 2012). Isto sugere que a HG é impulsionada pelo aumento da perfusão glomerular e aumento da área de superfície de filtração glomerular efetiva (hipertrofia glomerular), mas não pelo aumento da pressão hidrostática capilar glomerular (Hirschberg, 2010). As regiões do nefron danificadas e as manifestações clínicas da nefropatia falcêmica estão representadas na figura 4.

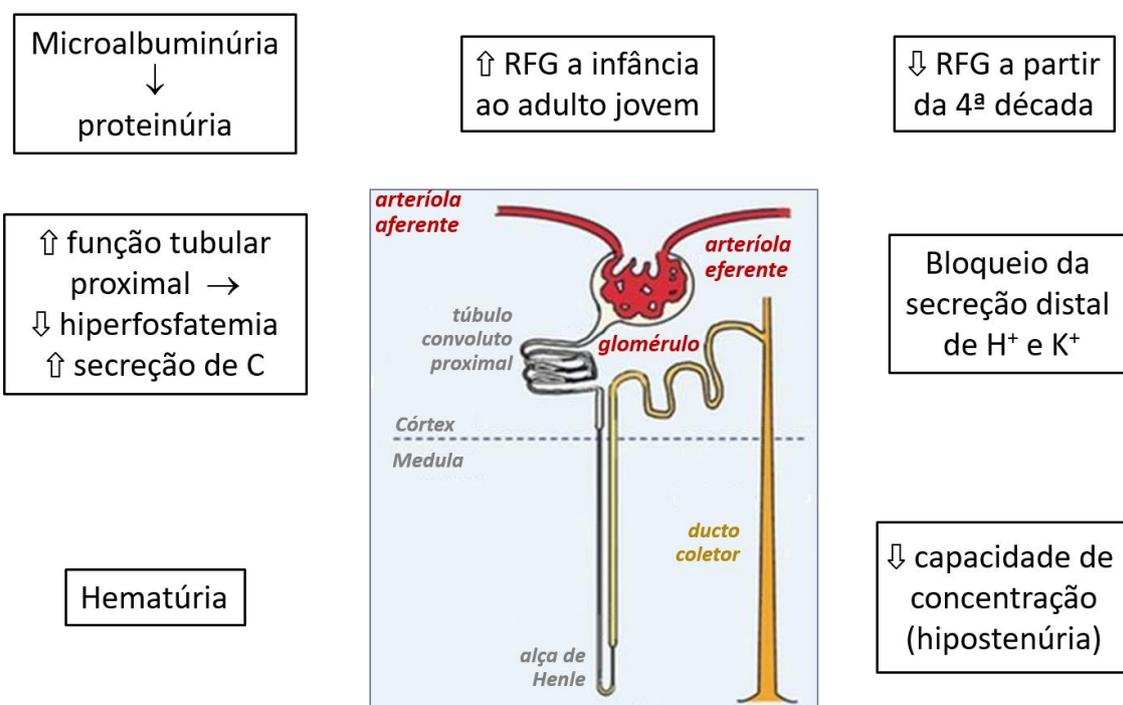


Figura 4. Regiões do néfron renal danificadas na DF e as manifestações clínicas da nefropatia falcêmica (Adaptado de Sharpe e Thein, 2011).

Legenda: RFG = ritmo de filtração glomerular; C = creatinina; H = hidrogênio; K = potássio

A associação do aumento do RFG em pacientes com AF e albuminúria levanta a possibilidade de que a hiperfiltração possa contribuir para danos renais como, hiperplasia endotelial, fibrose medular e glomeruloesclerose (Thompson *et al.*, 2007; Scheinman, 2009; Haymann *et al.*, 2010; Aygun *et al.*, 2011; King *et al.*, 2011; Asnani *et al.*, 2016). Glomeruloesclerose focal segmentar é a lesão glomerular mais comumente encontrada na DF, mas microangiopatia trombótica e glomerulonefrite membranoproliferativa também têm sido descritas (Falk *et al.*, 1992; Maigne *et al.*, 2010). Outras manifestações renais da DF incluem hematúria assintomática, necrose papilar, infarto renal, hemossiderose renal e carcinoma medular renal (Falk *et al.*, 1992; Ataga e Orringer, 2000; Nath e Hebbel, 2015).

Estudos observacionais mostraram uma associação de albuminúria com marcadores de hemólise em pacientes com DF (Becton *et al.*, 2010; Gurkan *et al.*, 2010; Maier-Redelsperger *et al.*, 2010; Day *et al.*, 2012), embora outros estudos, não tenham mostrado tais associações (Guasch *et al.*, 2006; Ataga *et al.*, 2010; Asnani *et al.*, 2011; King *et al.*, 2011). Associação de HG e albuminúria tem sido descrita nestes indivíduos (Guasch *et al.*, 2006; Ataga *et al.*, 2010; Haymann *et al.*, 2010; Asnani *et al.*, 2011; King *et al.*, 2011; Vazquez *et al.*, 2014; Aloni, Ngiyulu, *et al.*, 2017).

A urina normal contém uma variedade de proteínas, incluindo proteínas séricas filtradas pelo glomérulo e proteínas derivadas do rim e do trato urinário. A parede capilar glomerular dificulta a passagem de albumina e outras proteínas séricas no espaço de Bowman. O valor médio para a taxa de excreção de albumina na urina é de 5 a 10 mg/dia em adultos jovens, e geralmente aumenta com a idade (Levey *et al.*, 2015). Excreção acima de 30 mg/dia geralmente reflete uma alteração na estrutura da parede capilar glomerular (Levey *et al.*, 2015).

A presença de albumina na urina em níveis acima dos detectados em indivíduos normais é uma manifestação precoce da nefropatia falcêmica e torna-se evidente em alguns pacientes já na infância (Sharpe e Thein, 2011).

Albuminúria, manifestação clínica de lesão glomerular, é um achado comum em crianças e adultos com DF, entretanto, apenas uma proporção desses pacientes com albuminúria evoluem para DRC em estágios mais avançados (Powars *et al.*, 2005; Alvarez *et al.*, 2006; Guasch *et al.*, 2006; Scheinman, 2009; Aleem, 2010; Mcpherson Yee *et al.*, 2011; Sharpe e Thein, 2011). Ao contrário da HG, a prevalência de micro ou macroalbuminúria continua a aumentar com a idade e é considerada um fator de risco para progressão da doença renal e um preditor independente de mortalidade precoce em adultos jovens (Powars *et al.*, 1991; Wigfall *et al.*, 2000; Powars *et al.*, 2005; Guasch *et al.*, 2006; Aleem, 2010; Mcpherson Yee *et al.*, 2011; Sharpe e Thein, 2011; Day *et al.*, 2012; Ataga *et al.*, 2014).

Estudo mais recente mostrou que a albuminúria grau A3 está associada ao desenvolvimento e progressão da DRC em pacientes AF após 5 anos de acompanhamento (Gosmanova *et al.*, 2014). Neste estudo, proteinúria grau 3 foi definida como uma relação proteína-creatinina na urina maior do que 500 mg/g, baseado nas práticas clínicas (Levin *et al.*, 2013). Estudo prospectivo relatou que 9 de 21 pacientes AF com síndrome nefrótica desenvolveram DRC (Powars *et al.*, 1991). Proteinúria com padrão nefrótico foi observado em 4% dos pacientes com AF, e está associado a um mau prognóstico (Bakir *et al.*, 1987). No entanto, o tempo de progressão dos pacientes com DF que desenvolvem albuminúria para um estágio de doença renal mais avançada é desconhecido.

Na DF, os principais determinantes na prevalência de albuminúria é a idade e o genótipo. Em geral, a prevalência aumenta com a idade e é mais elevada na AF do que em outras hemoglobinopatias. A albuminúria na AF está associada a HA, HP, colelitíase, história de AVE, retinopatia e úlcera de perna (Wigfall *et al.*, 2000; Guasch *et al.*, 2006; Thompson *et al.*, 2007; Ataga *et al.*, 2010; Mcpherson Yee *et al.*, 2011; Laurin *et al.*, 2014). Este achado é um argumento a favor do papel da hemólise crônica no desenvolvimento da doença renal nestes indivíduos. Os relatos de prevalência

divergem entre os diferentes estudos, e de acordo com a metodologia utilizada (Tabela 1).

Tabela 1. Prevalência de proteinúria na AF em diferentes estudos.

Autor Tipo de estudo	Métodos	Prevalência e correlações com microalbuminúria
Aoki e Saad, 1990	N: SS = 41; SC = 11; S β = 4 Idade: adolescentes e adultos Radioimunoensaio Micro (alb/cr > 30 mg/dL)	SS= 40%; SC= 9%; S β = 25% Não observada correlação com idade, nível Hb, nível HbF, clearance creatinina.
Sesso <i>et al.</i> , 1998 Estudo transversal	N: 100 SS = 60; AS = 40 Idade: 2 – 49 anos Método Elisa Micro (> 20 mg/L)	SS= 30% (49% dos pacientes > 15 anos); AS= 8% Relação com a idade Sem relação entre nível HbF e Micro. Sem correlação significativa entre Micro e TFG.
Wigfall <i>et al.</i> , 2000 Estudo prospectivo	N: 649 SS = 55%; SC = 26%; S β^0 = 4%; S β^+ = 8%; outras = 7% Idade: 2 – 21 anos Fita reagente	SS = 6,2% De acordo com faixa etária: 2 – 6 anos = 0%; 7 – 12 = 7%; 13 – 17 = 10%; 18 – 21 = 12% Associada a Hb mais baixa e leucócitos mais elevados.
Datta <i>et al.</i> , 2003 Estudo transversal	N: 64 (SS/ AS/ S β) DF: 81,3% SS Idade: < 14 anos (9 – 14) Técnica: imunodifusão radial (>20 μ g/min considerado +)	AS = 18,8% SS = 19,2% > prevalência acima de 9 anos Nenhuma relação significativa com o nível de Hb.
N'guessan <i>et al.</i> , 2006 Estudo transversal	N: 75 DF: SS / SC Idade: 16,58 \pm 9 anos <i>Hemocue Urine Albumin Analyser</i> (30-300 mg/L)	Prevalência geral: 17,3% Associação significativa entre menor TFG e anemia. Sem relação com idade, duração da doença e IMC.
Guasch <i>et al.</i> , 2006 Estudo transversal	SS: 184 Idade: 32 (19 – 71) Não SS=116 Radioimunoensaio Micro (30 – 299 mg/g) Macro (\geq 300 mg/g)	Micro = 42% e Macro = 26% Relação com a idade. Não houve diferença entre níveis Hb, leucócitos, reticulócitos (%), plaquetas ou DHL de pacientes com Normo comparados a aqueles com Micro ou Macro.

Tabela 1. Prevalência de proteinúria na AF em diferentes estudos (continuação).

Autor Tipo de estudo	Métodos	Prevalência e correlações com microalbuminúria
Becton <i>et al.</i> , 2010 Estudo transversal	N: 90 SS = 66; SC = 15; S β = 7; outras = 2 Idade: 11,4 \pm 5,2 (2 – 18) Imunoturbidimetria Micro (30 – 300 mg/g)	SS = 16% SC = nenhum Relação com Hb mais baixo. Crianças com Micro \rightarrow probabilidade de PA anormal, com hipertensão ou pré-hipertensão
Ataga <i>et al.</i> , 2010 Estudo transversal	N: 73 SS = 61; S β^0 = 3; S β^+ = 1; SC = 8 Mediana de Idade: 39 anos Elisa Micro (30 – 299 mg/g)	Prevalência geral: 32,9% Correlação significativa com idade.
Aleem, 2010 Estudo prospectivo	N: 67 SS = 61; S β^0 = 6 Idade: 23,8 \pm 7,2 Urina 24 hs Excreção de proteína normal quando > 0,150g/24hs	Proteinúria: 40,3% Não houve correlação com idade ou Hb.
Asnani <i>et al.</i> , 2011	N: 122 SS = 85; SC = 37 Idade: 28,6 \pm 62,5 Imunoturbidimetria Micro (30 – 300 mg/g) Macro (> 300 mg/g)	Micro: SS = 25,9%; SC = 10,8% Macro: SS = 16,5%; SC = 2,7% Preditores significativos de maior excreção de albumina na urina: pressão arterial média mais elevada, contagem de leucócitos mais elevado, Hb mais baixa, contagem de reticulócito absoluto mais baixo e creatinina sérica mais baixa.
King <i>et al.</i> , 2011 Estudo transversal	N: 244 (SS) Idade: 7,8 \pm 2,8 (2 – 14) Imunoensaio enzimático quimioluminescente	Prevalência: 18,4% Mais jovens: 2,8 anos Associação significativa com HG. Fatores preditores de aumento: idade, menores Hb e HbF. Nenhuma relação com gênero, DHL, contagem de reticulócitos e leucócitos.

Tabela 1. Prevalência de proteinúria na AF em diferentes estudos (continuação).

Autor Tipo de estudo	Métodos	Prevalência e correlações com microalbuminúria
Mcperson Yee <i>et al.</i> , 2011 Estudo transversal	N: 410 SS/Sβ ⁰ = 261; SC/Sβ ⁺ = 149 17 em uso HU 39 em TC Idade: média 11,3 (2 – 21)	Prevalência geral: 20,7% SS= 60 (23,0%); destes 11 (18,3%) em TC e 4 (6,7%) em uso HU. Associação significativa com idade, menor nível de Hb e níveis mais elevados do TFG.
Aygün <i>et al.</i> , 2011 Estudo transversal	N: 85 (SS = 77; Sβ ⁰ = 8) Idade: 9,4 ± 4,8 (1 – 18) Nenhum estava em uso de HU Imunoturbidimetria Albuminúria (> 30 mcg/g)	Prevalência: 15,9% Associada a maior pressão arterial diastólica, menor número de leucócitos e contagem de neutrófilos absoluto.
Eke <i>et al.</i> , 2012 Estudo transversal	N: 200 Idade: 11,2 ± 3,8 (4 – 17) Dipstick (<i>Micral test strip</i>)	Geral: 18,5% < 10 anos: 9,1%; ≥ 10 anos: 23,1% Associação com menor nível de Hb. Não houve correlação com a creatinina sérica.
Day <i>et al.</i> , 2012	N: 424 SS = 253; Sβ ⁰ tal = 7; SS+Sβ ⁰ = 260; SC = 164 Idade: 17 – 70 anos	SS+Sβ: 16 – 25 anos = 28%; 26 – 35 = 38%; 36 – 45 = 50%; ≥ 46 = 60% Correlacionou com a idade, Hb, reticulócito, bilirrubina, DHL. Efeito protetor da alfa-talassemia contra o início da albuminúria.
Aloni <i>et al.</i> , 2014	N: 65 Idade: 7,3 ± 3,3 (2 – 13) Fita reagente	Proteinúria: 6,2%
Aneke <i>et al.</i> , 2014 Estudo transversal	N: SS = 79; SC = 31 Idade: SS = 25,4 ± 6,8 SC = 29,3 ± 9,0	Proteinúria: SS = 16,0% SC = nenhum apresentou micro
Laurin <i>et al.</i> , 2014	N: 149 SS = 113; Sβ ⁰ = 10; Sβ ⁺ = 7; SC = 18 Idade: 18 – 71 HU: 75 112 = dosou Micro Micro (30 – 299 mg/g)	Prevalência: Micro = 34,8% Macro = 16,1%

Tabela 1. Prevalência de proteinúria na AF em diferentes estudos (continuação).

Autor Tipo de estudo	Métodos	Prevalência e correlações com microalbuminúria
Ranque <i>et al.</i> , 2014 Estudo prospectivo	N: SS = 1776; S β ⁰ = 136; SC = 511; S β ⁺ = 159 Idade = crianças e adultos <i>Hemocue Albumin 20 system</i> Micro (30 – 300 mg/g)	SS + S β ⁰ = 33,7% SC + S β ⁺ = 16,4% Associada com idade, gênero feminino, Hb mais baixa, DHL mais elevado.
Abdul-Rahman, 2014	N: 79 Idade: 18,1 ± 2,8 (15 – 36) Radioimunoensaio	Micro = 22,8%; Macro = 15,2% Relação com a idade, creatinina, redução do clearance de creatinina.
Lakhkar e Gagneja, 2015	N: 110 59 no estado estável 51 em crise Idade: 6 meses – 15 anos Imunoturbidimetria Micro (30 – 300 mg/dL)	Prevalência: Estado estável= 18,4 % Em crise = 62,75% > no grupo de 5 – 10 anos Com a idade, anemia mais grave
Anigilaje e Adedoyin, 2016	N: 75 Idade = 8,9 ± 4,5 (1 – 17) Fita reagente	Prevalência: 8,0% > 10 anos
Aloni, Mabidi, <i>et al.</i> , 2017 Estudo transversal	N: 150 Idade: 8,8 ± 4,3 (2 – 18) Nenhum estava em uso HDR Imunoturbidimetria Micro (30 – 299 mg/g)	Prevalência: Micro = 18,0% Macro = 2,0% Correlação com a idade

Legenda: N – número da amostra; SS – anemia falciforme; SC – hemoglobinopatia SC; S β – S-beta Talassemia (pode ser 0 ou +); AS – traço falciforme; DF – doença falciforme; Micro – microalbuminúria; Macro – macroalbuminúria; Normo: ausência de albuminúria; alb/cr – relação entre albumina e creatinina urinárias; Hb – hemoglobina, HbF – hemoglobina fetal; DHL – desidrogenase láctica; TFG – taxa de filtração glomerular; IMC – índice de massa corporal; PA – pressão arterial; HU – hidroxúria; TC – transfusão crônica.

A fisiopatologia da albuminúria na DF é, provavelmente, multifatorial com contribuições de hiperfiltração, hipertensão glomerular, lesão isquêmica de perfusão, estresse oxidativo, diminuição da biodisponibilidade do NO devido à hemólise e disfunção endotelial (Ataga *et al.*, 2014).

A albuminúria na nefropatia falcêmica tem sido atribuída à hipertensão capilar glomerular. Este conceito de hipertensão glomerular induzindo proteinúria é sugerido pela redução na excreção de proteínas que é observada com a administração de inibidores da enzima conversora da angiotensina (Falk *et al.*, 1992; Aoki e Saad, 1995; Foucan *et al.*, 1998; Scheinman, 2009; Sharpe e Thein, 2014).

A DRC é um estado de deficiência de NO e a produção global de NO diminui na DRC, devido à insuficiência de produção endotelial e renal do NO, o que contribui para eventos cardiovasculares e progressão adicional do dano renal (Baylis, 2008).

Diagnóstico

O diagnóstico de DF consiste na identificação da presença de hemoglobinas anormais, através de técnicas tais como eletroforese de hemoglobina e cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A distinção entre os genótipos requer estudos familiares ou baseados em DNA, como análise através da reação em cadeia da polimerase (PCR) (Schnog *et al.*, 2004). No Brasil, desde 2001 é obrigatória a inclusão de testes diagnósticos de AF no Programa nacional de triagem neonatal (Vicari e Figueiredo, 2011).

A anemia hemolítica, caracterizada por baixos níveis de Hb, reticulocitose, níveis séricos elevados de DHL, bilirrubina indireta e aminotransferases, e baixos níveis séricos de haptoglobina, está presente em todas as formas graves de DF (Schnog *et al.*, 2004; Rees *et al.*, 2010). Os níveis de Hb em pacientes na fase estável da AF variam entre 6 e 10 g/dL. Em geral, a anemia é normocrômica e normocítica, embora os níveis de reticulócitos sejam elevados, entre 5 e 20% (Costa, 2013a). O VCM é normal a levemente elevado, enquanto que o VCM diminuído é indicativo da coexistência de talassemia ou deficiência de ferro (Schnog *et al.*, 2004; Costa, 2013a). Frequentemente, há leucocitose, às vezes com desvio à esquerda, alteração que nem sempre está relacionada a processo infeccioso, podendo ser observada mesmo na

fase estável. A contagem de plaquetas está em geral elevada, podendo atingir até $1,0 \times 10^9/L$ (Costa, 2013a).

O quadro laboratorial das alterações renais se traduz na urina por: redução da densidade urinária, proteinúria, hematuria, cilindrúria e aumento do clearance de creatinina. Porém, com o progredir da doença renal há redução do clearance de creatinina (Ministério Da Saúde, 2002).

A detecção precoce facilita o diagnóstico e o tratamento adequado das doenças renais crônicas e agudas, mas a doença renal inicial é geralmente assintomática, exigindo testes laboratoriais para detecção (Levey *et al.*, 2015).

Determinações do RFG e excreção de albumina na urina são recomendados para avaliação da função renal na prática clínica (Levin *et al.*, 2013). RFG é definido como o volume de plasma limpo de uma substância ideal por unidade de tempo, normalmente expresso como mL/min (Traynor *et al.*, 2006). O RFG é a melhor medida do funcionamento do rim em indivíduos normais ou pacientes com doença renal. O RFG normal em adultos jovens é de aproximadamente $125 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (Levin *et al.*, 2013). Idealmente, o RFG deve ser medido pela depuração de uma substância que é filtrada livremente através da parede capilar glomerular, biologicamente inerte, não secretado e nem reabsorvido pelos túbulos. A inulina, possui todas essas características, assim, o clearance de inulina é considerado padrão ouro (Shemesh *et al.*, 1985), no entanto, uma série de solutos radiomarcados, tais como, *sodium iothalamate*, *edetic acid* (EDTA) e *diethylene triaminopenta-acetic acid* (DTPA), apresentam uma boa correlação com a inulina (Traynor *et al.*, 2006). Infelizmente, estes métodos, além de onerosos, são complexos e difíceis de serem aplicados na prática clínica.

Não é possível medir o RFG diretamente, mas pode ser avaliado a partir de medida do clearance ou estimado a partir de níveis séricos de marcadores de filtração endógena,

tais como, creatinina (Cr) e cistatina c (Cys C). O RFG é usualmente estimado à partir de um marcador de filtração através de equações (Levey *et al.*, 2015).

Em pacientes com função renal estável, os níveis séricos de creatinina são geralmente constantes, com variabilidade diária de aproximadamente 8%. A Cr é filtrada livremente no glomérulo e não é reabsorvida, mas até 15% é secretada ativamente pelos túbulos. Como resultado da secreção tubular de Cr, a depuração da creatinina tende a superestimar a real taxa de filtração glomerular sendo necessária uma redução superior a 50% na ultra-filtração glomerular antes de ocorrer um aumento na Cr sérica (Shemesh *et al.*, 1985; Traynor *et al.*, 2006).

A Cr e o clearance de creatinina ainda são as medidas mais acessíveis na prática clínica e atualmente são usadas para avaliação da função renal em pacientes com AF. Aumento da secreção de Cr e Cr muito baixa é característica de pacientes jovens com AF, de modo que a insuficiência renal pode estar presente mesmo com valores de Cr normais (Steinberg, 2008). O RFG é superestimado pela depuração da Cr em maior proporção em pacientes com AF do que em indivíduos saudáveis (Ataga e Orringer, 2000; Thompson *et al.*, 2007). Guasch e colaboradores mostraram que Cr > 1,4 mg/dL nestes indivíduos corresponde a RFG < 30–40 mL/min/1,73 m² (Guasch *et al.*, 1996).

Existem várias equações para se estimar o RFG. As fórmulas baseadas na Cr não apresentam uma boa correlação com o RFG medido em pacientes com AF (Aygün *et al.*, 2011). Nos adultos a melhor equação parece ser a CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration study*) (Arlet *et al.*, 2012).

Uma alternativa a ser utilizada para estimar o RFG é a utilização da mensuração da Cys C, mas, em função de seu custo, esta medida não é utilizada na rotina. A Cys C é um membro da superfamília dos inibidores das cisteíno-proteases, produzida num ritmo constante por todas as células nucleadas, presente nos líquidos biológicos e

que, devido ao seu baixo peso molecular, é livremente filtrada pelos glomérulos. Não é secretada, mas é reabsorvida e quase completamente catabolizada pelas células tubulares proximais, não retorna à corrente sanguínea na sua forma intacta e sua concentração urinária é praticamente indetectável (Grubb, 2000; Filler *et al.*, 2005; Sarkar *et al.*, 2005; Stevens *et al.*, 2006). Ao contrário da Cr, a concentração sérica da Cys C não é afetada por altura, idade, gênero, dieta, estado nutricional, bem como reações de fase aguda. A maioria dos autores concorda que um valor de referência comum pode ser usado para homens e mulheres com idades entre um e 50 anos. Ela está menos sujeita a interferência por bilirrubina, glicose e cetonas do que a Cr e sua determinação não é afetada pelo aumento da bilirrubina e hemólise (Grubb, 2000; Newman, 2002; Filler *et al.*, 2005). Todas essas características tornam a Cys C ideal para estudo na DF devido à presença de hemólise e inflamação nesta doença.

O manual KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) de 2012 (Levin *et al.*, 2013), sugere medir a Cys C em pacientes com DRC quanto esta foi definida unicamente pelo RFG estimado a partir de Cr entre 45–60 mL/min/1,73m² sem a presença de outras manifestações de DRC, tais como, relação albumina/creatinina urinárias > 30 mg/g. O uso de Cys C sérica para estimar o RFG baseia-se na mesma lógica que o uso da Cr, mas porque a Cys C não retorna à corrente sanguínea e não é secretada por túbulos renais, parece estar mais próximo do marcador endógeno "ideal" (Sarkar *et al.*, 2005). Uma meta-análise, incluindo dados de crianças e adultos e comparando RFG estimados calculados com base na Cr e Cys C, mostraram uma melhor correlação com a Cys C, sugerindo que esta é superior à Cr para a detecção de níveis diminuídos de RFG em estudos transversais (Dharnidharka *et al.*, 2002).

Na AF, a Cys C também tem sido descrita como um marcador mais preciso de função renal do que a Cr, tanto em crianças como em adultos, e capaz de detectar mais precocemente um declínio do RFG. Além disso mostraram uma boa correlação da Cys C sérica com o nível de albumina urinária (Alvarez *et al.*, 2006; Marouf *et al.*, 2006;

Voskaridou *et al.*, 2006; Asnani e Reid, 2015). Estudo que avaliou a acurácia da Cys C, mostrou que a equação 'CKD-EPI cistatina' teve maior precisão do RFG quando comparada com CKD-EPI tradicional e outras fórmulas baseadas na Cr e Cys C séricas (Asnani e Reid, 2015).

A albuminúria pode ser detectada por teste com fitas reagentes padrão para urina. Embora muito específico, é semiquantitativo e não é sensível para identificar os indivíduos com microalbuminúria (Levin *et al.*, 2013; Ataga *et al.*, 2014; Levey *et al.*, 2015). O papel da urinálise através de fitas reagentes, método padrão na triagem de anormalidades urinárias, é amplamente reconhecido, uma vez que ele detecta proteinúria, hematúria, gravidade específica urinária, leucocitúria, entre outras alterações. Tem a vantagem de ser rápido, de fácil execução e de baixo custo, portanto, é um exame que deve ser utilizado na triagem de doença renal nos indivíduos com DF. A excreção persistente de albumina entre 30 e 300 mg/g (3 – 30 mg/mmol) ou a relação Alb/Cr entre 30 - 300 mg/g é denominada microalbuminúria, enquanto que a excreção de albumina acima de 300 mg/g (>30 mg/mmol) é considerada macroalbuminúria (Levin *et al.*, 2013). Para avaliação de albuminúria, o manual KDIGO 2012 (Levin *et al.*, 2013) sugere o uso das seguintes medidas como testes iniciais de proteinúria, em ordem decrescente de preferência e em todos os casos é preferida uma amostra de urina no início da manhã: **1)** relação albumina/creatinina (RAC); **2)** relação proteína/creatinina (RPC); **3)** análise de urina através de fita reagente para proteína total com leitura automatizada; **4)** análise de urina através de fita reagente para proteína total com leitura manual. Vale ressaltar, entretanto, que RAC é um teste que ainda não foi validado na DF (Ataga *et al.*, 2014).

Nas diretrizes do grupo de trabalho do KDIGO, voltado para práticas clínicas, avaliação e manejo da DRC, a albuminúria foi inserida nos critérios para a classificação prognóstica da doença junto com o RFG (Levin *et al.*, 2013) (Figura 5).

Prognóstico de DRC por RFG e categorias de albuminúria. (KDIGO 2012)				Categorias de Albuminúria persistente. Descrição e alcance		
				A1	A2	A3
				Normal / ligeiramente ↑	Moderadamente ↑	Gravemente ↑
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30 – 300 mg/g 3 – 30 mg/mmol	> 300 mg/g 30 mg/mmol
Categorias de RFG (mL/min/1,73m ²) Descrição e alcance	G1	Normal ou alto	≥ 90			
	G2	Levemente ↓	60 – 89			
	G3a	Levemente a moderadamente ↓	45 – 59			
	G3b	Moderadamente a gravemente ↓	30 – 44			
	G4	Gravemente ↓	15 – 29			
	G5	Insuficiência Renal	< 15			

Verde: *baixo risco (sem outros marcadores de doença renal, sem DRC)*
Amarelo: *risco moderadamente aumentado*
Laranja: *alto risco*
Vermelho: *risco muito alto*

Figura 5. Prognóstico da DRC considerando as categorias de albuminúria e o RFG (Adaptado de Levin *et al.*, 2013).

Legenda: DRC = doença renal crônica; RFG = ritmo de filtração glomerular;

Tratamento

Os objetivos básicos da terapêutica na DF consistem no tratamento das complicações específicas e em cuidados gerais da saúde. Além dos cuidados gerais para acompanhamento do crescimento, desenvolvimento somático e psicológico, e tratamento específico de lesões orgânicas (como colecistopatia, úlceras de pernas, osteomielite, etc.), o tratamento a longo prazo apoia-se em: **a)** suplementação com ácido fólico (5 mg/dia), devido à hiperplasia eritropoética; **b)** uso de medicamentos que promovem o aumento da HbF, como a hidroxiuréia (HU) em pacientes selecionados; **c)** profilaxia de infecções; **d)** tratamento das crises dolorosas vaso-oclusivas; **d)** tratamento das demais crises agudas (aplásticas, sequestro esplênico, neurológicas,

STA); **e)** tratamento das infecções. A única opção curativa para DF até o momento é o transplante de células-tronco hematopoéticas aparentado, indicado em crianças com manifestações graves (como, por exemplo, ocorrência de acidente vascular cerebral na infância) e que tenham doador compatível na família. A descoberta de novas drogas que isoladamente ou em conjunto com a HU aumentem a produção de HbF, o aprimoramento das técnicas do transplante de medula óssea em adultos com fontes alternativas de células progenitoras hematopoéticas, tais como sangue de cordão umbilical, doador não aparentado ou haploidêntico, e/ou a terapia gênica, representam alternativas possíveis que no futuro poderão conduzir a novas possibilidades de cura ou melhor controle dessas enfermidades (Costa, 2013a).

Com o aumento na sobrevida dos pacientes com AF, disfunções de órgãos são comuns e aqui destacamos as complicações renais. O tratamento das manifestações renais na AF deve incluir a ingestão de líquidos para repor a perda devido à hipostenúria e hidratação parenteral nos casos infartos renais (Ministério Da Saúde, 2002).

A hematúria é uma manifestação frequente e pode ser maciça. Recomenda-se nestes casos, além de hidratação parenteral com grandes volumes de fluidos, alcalinização da urina, repouso e, se necessário, diuréticos para manter o fluxo urinário alto (Ministério Da Saúde, 2002).

Sabe-se que a albuminúria é um fator de risco para progressão de DRC e reduzir albuminúria, com inibidores do sistema renina angiotensina (inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) ou bloqueadores dos receptores angiotensina (BRAs), retarda a progressão para DRC em pacientes com doença renal proteinúrica diabética ou não-diabética (Lewis *et al.*, 1993; Sharpe e Thein, 2014). Por conta desses achados, passou-se a utilizar esses agentes em pacientes com nefropatia associada à AF. Vários estudos relativamente pequenos e de curto prazo avaliaram o efeito anti-proteinúrico dos iECA e mostraram que efetivamente reduzem a excreção

urinária de albumina (Falk *et al.*, 1992; Aoki e Saad, 1995; Foucan *et al.*, 1998; Fitzhugh *et al.*, 2005; Scheinman, 2009). No entanto, estudos de longo prazo ainda são necessários para demonstrar se essa redução na albuminúria também pode resultar em uma desaceleração da progressão na DRC em pacientes com DF. Mesmo sem diretrizes sobre a administração dos iECA e BRAs, Sharpe e Thein sugerem iniciar o tratamento quando a relação da proteína urinária com a creatinina estiver acima 100 mg/mmol (884 mg/g). Hipotensão é um risco da administração de iECA, uma vez que HA é manifestação rara na DF (Sharpe e Thein, 2011; 2014). Além disso, o uso de iECA, beta-bloqueadores e diuréticos poupadores de potássio implica em maior risco de hipercalemia nestes indivíduos (Falk *et al.*, 1992).

O uso combinado de iECA com HU pode prevenir a progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria (Fitzhugh *et al.*, 2005). Steinberg e colaboradores observaram uma prevalência global de DRC em indivíduos AF de 17,4%, sendo 19% nos que receberam HU por um período inferior a cinco anos e 5% naqueles tratados por quinze anos ou mais. Com esses achados, sugeriram que a DRC poderia se tornar um dos critérios para utilização da HU (Steinberg *et al.*, 2010).

Os benefícios observados com o uso da HU incluem redução da frequência dos episódios dolorosos agudos, menos episódios de STA, redução da necessidade de transfusão sanguínea e hospitalização, e redução na mortalidade em pacientes AF (Rees *et al.*, 2010; Steinberg *et al.*, 2010). Apesar desses efeitos benéficos, o efeito da HU sobre os parâmetros da função renal, ainda é controverso. Estudos mais recentes mostraram que o tratamento com HU diminui o aumento do rim, melhora a capacidade de concentração urinária em lactentes, e diminui o RFG em crianças (Alvarez *et al.*, 2012; Aygun *et al.*, 2013). Este efeito benéfico também foi observado em adultos. Os pacientes que receberam terapia com HU apresentaram menor prevalência de albuminúria do que aqueles que não estavam em uso da HU (Laurin *et al.*, 2014; Bartolucci *et al.*, 2016).

O tratamento para HA deve ser considerado sempre que a pressão arterial estiver acima de 130x80 mmHg, quando a pressão sanguínea aumenta 15 a 20 mmHg do nível basal ou se houver pressão arterial maior que 120x75 mmHg na presença de proteinúria. Bloqueadores do canal de cálcio requerem ajustes de dose para doença hepática e renal. A terapia com β -bloqueador pode ser eficaz, mas pode exacerbar a asma brônquica, que é comum nestes indivíduos. Terapia com diurético deve ser evitada pelo risco de desidratação (Johnson, 2005).

À medida que o RFG diminui, a capacidade dos rins para sintetizar eritropoetina declina e ocorre piora da anemia associada a elevação dos níveis séricos de creatinina. Agentes estimuladores da eritropoese (AEE) podem ser úteis particularmente em combinação com HU nos pacientes que são intolerantes ao uso de HU isoladamente devido à reticulocitopenia. Pacientes com RFG estimado entre 15 e 60 mL/min/1,73m² muitas vezes exigem doses muito elevadas de AEE para ter um impacto nos níveis de Hb. O nível alvo da Hb deve ser inferior ao da população geral com DRC (<10 g/dL), mas raramente são alcançados e a maioria dos pacientes tornam-se dependentes da transfusão quando chegarem à doença renal em estágio terminal (Sharpe e Thein, 2014).

Os anti-inflamatórios não esteróides causam declínio significativo do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular na AF, assim, deverão ser evitados nestes indivíduos com nefropatia estabelecida (De Jong *et al.*, 1980; Allon *et al.*, 1988; Ataga e Orringer, 2000; Steinberg, 2008).

Terapia de substituição renal (hemodiálise, diálise peritoneal e/ou transplante renal) deve ser usada em indivíduos AF quando necessário (Ataga e Orringer, 2000; Yawn *et al.*, 2014).

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal de pacientes com AF e S β^0 Talassemia acompanhados no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão –HEMOMAR.

População e amostra em estudo

A população em estudo refere-se aos pacientes com AF e S β^0 Talassemia acima de 18 anos em estado clínico estável, em atendimento no HEMOMAR no período de agosto de 2013 a dezembro de 2014.

Critérios de inclusão: diagnóstico confirmado através de quantificação das hemoglobinas por Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), indivíduos que estavam há mais de um mês sem crise dolorosa e que não receberam transfusão nos últimos três meses. As mulheres foram avaliadas fora do período menstrual. Nenhum dos participantes havia utilizado previamente nem estava em uso de HU no momento da análise.

Critérios de exclusão: uso de anti-inflamatórios não hormonais, cimetidina e/ou antibióticos nos últimos três meses, uso crônico de: quelante de ferro, iECAs, BRAs, bloqueadores de canais de cálcio, ou regime de transfusão crônica. Também foram excluídos indivíduos com as seguintes condições clínicas: diabetes mellitus, hipotireoidismo descompensado, hipertensão arterial sistêmica, HIV, hepatite B, hepatite C, em terapia renal substitutiva, tuberculose pulmonar em tratamento, hematúria macroscópica, suspeita clínica de infecção do trato urinário, mulheres grávidas e amamentando.

Coleta dos dados

A cada inclusão no estudo, foi aplicado um questionário para obtenção de informações sobre dados epidemiológicos gerais e relacionados à saúde, tais como, idade, gênero, escolaridade, comorbidades e dados referentes à doença de base.

Medida da Pressão Arterial

A aferição da PA foi realizada através do método oscilométrico com a utilização do aparelho Onrom 705 IT®, já validado. A medida da PA seguiu orientações da “VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial” (Sociedade Brasileira De Cardiologia, 2010). As medidas foram obtidas sempre pelo mesmo pesquisador.

Antropometria

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado e classificado de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (W H O, 1995).

Exames Laboratoriais

Coleta de Amostra Biológica

As amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo EDTA como anticoagulante, tubos sem anticoagulante e tubos com gel separador de soro. A amostra isolada foi coletada na primeira urina do dia.

Após coleta do material biológico (sangue e urina) e deste ser devidamente acondicionado para transporte, ele foi encaminhado em tempo hábil para o Laboratório do HEMOMAR e para o Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFMA para análises. As amostras para dosagens de albuminúria e cistatina C foram armazenadas em freezer a -80°C até a realização dos testes.

Exames realizados

Hemograma e reticulócitos foram determinados em contador eletrônico (ADVIA 2120®). A quantificação do perfil de hemoglobinas foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC G7®, Tosoh Bioscience).

Desidrogenase láctica (DHL), ureia (U), bilirrubina total (BT), bilirrubina indireta (BI), bilirrubina direta (BD), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamilttransferase (GGT), ácido úrico (AU), albumina sérica (ALB), glicemia jejum (GJ) e ferritina sérica (FS) foram determinados por método automatizado (Dimension XPAND PLUS®, Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Creatinina sérica (Cr) e urinária (CRU) pelo método de Jafé. Proteína C Reativa (PCR), cistatina C (Cys C) e albumina urinária (ALBU) dosadas por imunoturbidimetria (Cobas 6000 c 501®, Roche/Hitachi).

Avaliação de marcadores de lesão renal

A avaliação da função renal foi realizada de duas formas, através de marcadores séricos (Cr e Cys C) para cálculo do RFG e urinários (Urinálise, creatinina e albumina), para triagem de doença renal e cálculo da relação albuminúria e creatinúria (RAC).

Urinálise

As amostras de urina foram analisadas utilizando fitas reagentes Choice Line 10 (Roche Diagnostics®). A fita é subdividida em dez parâmetros com diferentes cores: densidade, pH, leucócitos, nitritos, proteínas, glicose, corpos cetônicos, urobilinogênio, bilirrubina e sangue. A urina entra em contato com um reagente específico em cada subdivisão, modificando ou não a cor da fita. Os resultados para proteína, sangue, glicose, cetonas, bilirrubina e urobilinogênio foram registrados como negativo, traço e positivo. Para a obtenção de resultados confiáveis, todas as instruções referentes ao armazenamento e manuseio da fita reagente foram consideradas de acordo com as orientações do fabricante.

Na presença de hematúria e/ou proteinúria e/ou nitrito positivo, associados a queixas urinárias (com ou sem alterações sistêmicas) e leucocitúria $> 10.000/\text{mm}^3$, foi realizada urocultura e, uma vez confirmado infecção do trato urinário, o paciente foi tratado e excluído do estudo.

Creatininúria

A creatinúria foi avaliada por ensaio colorimétrico cinético baseado no método de Jaffé, utilizando o equipamento Roche/Hitachi/Cobas 6000 c 501®.

Cistatina C

A mensuração de cistatina C foi feita por ensaio imunoturbidimétrico com intensificação da reação por partículas. A cistatina C humana aglutina-se com partículas de látex revestidas com anticorpos anti-cistatina C. O agregado é determinado turbidimetricamente a 546 nm. Foram utilizados os reagentes, controles e calibradores da Roche/Hitachi/Cobas 6000 c 501®, todos preparados segundo as instruções do fabricante.

Parâmetros calculados:

Estimativa do Ritmo de filtração glomerular (eRFG) por meio de equações baseadas na creatinina sérica e cistatina c sérica

O eRFG foi calculado a partir de quatro diferentes equações, apresentadas no Quadro 2. Não foi considerado o ajuste para a etnia, pois estudo prévio em DF mostrou que a equação CKD-EPI sem ajuste para etnia obteve os melhores resultados de estimativa de RFG comparado a método padrão-ouro (Arlet *et al.*, 2012). Além disso, recomendações de especialistas brasileiros sugerem a não necessidade de ajuste de etnia em uma população tão miscigenada quanto a brasileira (Zanocco *et al.*, 2012; Barcellos *et al.*, 2015). Foi definido HG na presença de eRFG $\geq 125 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (Levin *et al.*, 2013), independente da equação utilizada.

Quadro 2. Equações utilizadas no estudo para cálculo da estimativa do ritmo de filtração glomerular (eRFG).

Equação CKD-EPI creatinina (Levey *et al.*, 2009)

$$\text{eRFG (mL/min/1,73m}^2) = 141 \times \min(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} [\times 1,018 \text{ se mulheres}]$$

Onde:

$\kappa = 0,7$ para mulheres e $0,9$ para homens

$\alpha = -0,329$ para mulheres e $-0,411$ para homens

min = mínimo de creatinina sérica ou 1 / max = máximo de creatinina sérica ou 1

Equação CKD-EPI cistatina C (Inker *et al.*, 2012)

$$\text{eRFG (mL/min/1,73m}^2) = 133 \times \min(\text{cistatina c sérica}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{cistatina c sérica}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{idade}} [\times 0,932 \text{ se mulheres}].$$

Onde:

min = mínimo de creatinina sérica ou 1 / max = máximo de creatinina sérica ou 1

Equação CKD-EPI creatinina – cistatina C (Inker *et al.*, 2012)

$$\text{eRFG (mL/min/1,73m}^2) = 135 \times \min(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-0,601} \times \min(\text{cistatina c sérica}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{cistatina c sérica}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} [\times 0,969 \text{ se mulheres}]$$

Onde:

$\kappa = 0,7$ para mulheres e $0,9$ para homens

$\alpha = -0,248$ para mulheres e $-0,207$ para homens

min = mínimo de creatinina sérica ou 1 / max = máximo de creatinina sérica ou 1

Equação MDRD Simplificada (Levey *et al.*, 1999)

$$\text{eRFG (mL/min/1,73m}^2) = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulheres})$$

OBS: para nenhuma equação está considerado o ajuste de etnia

Presença de albuminúria

A partir dos valores da RAC, foi definido que o indivíduo era portador de microalbuminúria quando $RAC \geq 30$ mg/g e ≤ 300 mg/g de creatinina, de macroalbuminúria quando $RAC \geq 300$ mg/g de creatinina e normoalbuminúria se $RAC \leq 30$ mg/g creatinina, seguindo critérios previamente estabelecidos (Levin *et al.*, 2013).

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão-HU/UFMA (Parecer consubstanciado N°

257.326/2013) e da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP/EPM (Parecer consubstanciado Nº 215.190/2013). Participação foi voluntária e o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) por escrito foi obtido dos participantes antes das coletas das amostras.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram feitas usando o programa estatístico Stata 14.0 (College Station ®, TX, USA) e/ou GraphPad Prisma 5.0 (GhapPad Inc®, CA, USA). Variáveis numéricas foram expressas em mediana (mínimo-máximo) e as variáveis categóricas por frequências e porcentagens. Diferenças entre variáveis numéricas foram analisadas pelo teste Wilcoxon-Mann-Whitney. O teste do Qui-quadrado foi aplicado para comparar variáveis categóricas. Correlação de Spearman foi utilizada para identificar correlações da idade e cistatina C com eRFG. Para determinar associação entre eRFG e fatores clínicos e biológicos foi utilizado o modelo de regressão linear. Inicialmente, foi realizada a análise não ajustada, e as variáveis cujo p valor < 0,20 foram consideradas na análise ajustada. Variáveis cujo p valor foi inferior a 0,05, foram consideradas estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Este trabalho utiliza como forma de apresentação de resultados os artigos para submissão. Assim, os itens resultados e discussão estão inseridos nos seguintes artigos:

1. Glomerular hyperfiltration and hemolysis in adults with sickle cell disease.
2. Use of different equations to estimate glomerular filtration rate in sickle cell patients.

ARTIGO 1

Title Page

Glomerular hyperfiltration and hemolysis in adults with sickle cell disease.

Authors

Sonia Maria Pereira Cruz, MD^{1,3}

Natalino Salgado Filho, MD, PhD¹

Alcione Miranda Santos, PhD²

Maria Stella Figueiredo, MD, PhD³

1. Department of Medicine I, Federal University of Maranhao (UFMA), Brazil.
2. Department of Public Health, Federal University of Maranhao (UFMA), Brazil
3. Hematology and Hemotherapy Division, Federal University of Sao Paulo Paulista Medical School (UNIFESP), Brazil

Correspondence to:

Maria Stella Figueiredo

e-mail: stella.figueiredo@unifesp.br

R. Dr. Diogo de Faria, 824. CEP 04037-002

São Paulo, SP, Brazil

Phone: (55 11) 5576-4240 extension 2601

Abstract word count: 249

Text word count: 2048

Number of tables: 02

Number of figures: 01

Short running title: Glomerular hyperfiltration in SCD.

Keywords: sickle cell disease, sickle cell nephropathy, glomerular filtration rate, glomerular hyperfiltration, albuminuria.

ABSTRACT

Glomerular hyperfiltration (GH) is common in sickle cell disease (SCD), starting in childhood. In adults, GH with concomitant albuminuria may be important in development of chronic renal disease. The importance of hemolysis in GH remains a matter of controversy. We aimed to determine the prevalence of GH in adult patients and to identify its association with hemolysis.

Methods: Complete blood count, reticulocyte, serum chemistries, cystatin C, quantitative urine albumin and creatinine were determined. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using the CKD-EPI equation.

Results: We analyzed 63 SCD patients, of median age 29 years (range: 19 – 51). Median eGFR was 136.4 mL/min/1.73m² (range: 90.8 – 181.9). Nine patients (14.3%) had albuminuria. eGFR presented negative correlation with age ($r = -0.665$, $p < 0.0001$) and significant associations with UB, reticulocytes and hemoglobin F. Normal glomerular filtration (NGF) patients (N=14; 22.2%) were compared with GH patients (N=49; 77.8%). GH patients were younger, with lower creatinine and cystatin C, and higher reticulocytes and unconjugated bilirubin (UB).

Discussion: We observed higher GH prevalence than in previous studies, which showed 31-69%. Different eGFR determination methods, study group ages and GFR cutoffs may have been responsible for this difference. Higher prevalence of GH with lower frequency of albuminuria suggests that the sickle cell nephropathy in our patients was at a less advanced stage. Reticulocytes and UB showed associations with eGFR, in agreement with previous studies. Since GH seems to be a risk factor for development of kidney impairment, our results bring further clarification on this issue.

Introduction

Sickle cell disease (SCD), one of the most common monogenic diseases in the world, is caused by the presence of a single point mutation (rs334) at the beta-globin gene. This mutation results in abnormal hemoglobin, named hemoglobin S (HbS), which has the capacity to polymerize in hypoxic situations^{1,2}. SCD comprises ten different genotypes: among these, homozygosis to rs334 (sickle cell anemia, SCA) and co-inheritance with β^0 -Thalassemia mutations (S- β Thal) the most severe forms of the disease³.

In SCD, the renal medullary environment (hypertonic, hypoxic and acidic) is highly favorable towards HbS polymerization and consequent development of sickle cell nephropathy^{2,4-6}. Therefore, SCD is associated with a broad variety of renal abnormalities, such as glomerular hyperfiltration, decreased urine concentrating ability, proteinuria, hematuria, papillary necrosis and progressive renal dysfunction^{4,5,7,8}.

Glomerular hyperfiltration (GH) is a very common finding, starting in early childhood. The glomerular filtration rate (GFR) falls below normal levels in older patients, with evidence of glomerular injury and progressive decline of renal function⁹⁻¹³. However, elevation of estimated GFR (eGFR) is not only seen in children with SCA. Studies have shown that it remains an important manifestation in adults, and many of these individuals may present associated microalbuminuria and have a higher likelihood of developing chronic renal failure^{6,14-16}. Although some studies have associated hemolysis to microalbuminuria and GH in SCA patients¹⁷⁻²⁰, there is no unanimity in this issue^{13,21,22}.

Advances in clinical care in SCD, especially in children, have improved the survival of these patients, and sickle cell nephropathy is becoming an important cause of mortality in older individuals^{16,23,24}. Due to these facts, we aim to determine the prevalence of GH in SCD patients and to identify possible factors associated to this manifestation.

Methods

This was a cross-sectional study in which all eligible SCA and S- β Thal adult patients (analyzed as one group) under follow-up at the outpatient clinic of the Hematology and Hemotherapy Center of Maranhão (HEMOMAR) over the period from August 2013 to December 2014 were enrolled. During this time frame, all SCA and S- β Thal patients were invited to participate provided that they did not fulfill the following exclusion criteria: pregnant or puerperal women, vaso-occlusion crisis in the last 30 days, blood transfusion in the last 3 months or use of medicines (non-hormonal anti-inflammatories, cimetidine, antibiotics, iron chelators,

angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers or erythropoietin). In addition, these individuals were ineligible if they presented associated conditions such as diabetes mellitus, hypothyroidism, arterial hypertension, viral infections (HIV or hepatitis B or C), tuberculosis, hematuria or urinary infection.

Blood pressure was determined, and weight and height were measured to calculate body mass index (BMI). Complete blood count, reticulocyte count, serum chemistries, serum cystatin C, quantitative urine albumin and creatinine were ascertained using standard methods. We considered microalbuminuria to be present when the albumin-to-creatinine ratio (ACR) was higher than 30 mg/g and macroalbuminuria, when the ACR was higher than 300 mg/g. The eGFR was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation²⁵ without adjustment for ethnicity, as done in a previous study on SCD and in accordance with Brazilian experts' recommendations²⁶⁻²⁸. GH was defined as eGFR \geq 125 mL/min/1.73m²²⁹.

Statistical analysis were calculated using Stata 14.0 (College Station, TX, USA) and/or GraphPad Prisma 5.0 (GhapPad Inc, CA, USA). Numeric variables were expressed as median values (Minimum-Maximum) and categorical variables by simple frequency and percentages. Differences between numeric variables were analyzed with the Wilcoxon-Mann-Whitney test. The Chi-square test was applied to compare categorical variables. Spearman correlation coefficient was used to identify correlations of age and cystatin C with eGFR. The level of statistical significance was set at 5%. The multiple linear regression model was applied to evaluate the relation of clinical and laboratorial variables with eGFR. The stepwise method with backward selection was used to select the variables. The variables with $p < 0.05$ were considered statistically significant and retained in the final model. The study was approved by the Committees on Ethics in Research of Federal University of Maranhao and Federal University of Sao Paulo by the assent number 13460513.9.0000.5505 and fulfilled the ethical recommendations for research involving human beings.

Results

Sixty-three out of 168 patients were included in this study. Their median age was 29 years (range: 19 – 51) and 37 (58.7%) were females. The study group was composed of 56 individuals (88.9%) with SCA and 7 (11.1%) with S- β Thal. None of the patients had ever used hydroxyurea (HU), because of financial issues. The median eGFR obtained for the 63 patients was 136.4 mL/min/1.73m² (range: 90.8 – 181.9). No individual presented eGFR values lower than 90 mL/min/1.73 m². The eGFR showed significant negative correlations with age ($r = -0.665$; $p < 0.0001$) and serum cystatin C ($r = -0.280$; $p = 0.026$) (Figure 1).

Considering the cutoff value for eGFR that was proposed, the 63 patients were classified into two groups: a) normal glomerular filtration (NGF) group, with 14 individuals (22.2%); and b) glomerular hyperfiltration (GH) group with 49 patients (77.8%). The median eGFR was 119.3 mL/min/1.73m² (range: 90.8 – 123.6) in the NGF group and 140.8 mL/min/1.73m² (range: 126.2 – 181.8) in the GH group, respectively (p < 0.001). Only nine patients (14.3%) presented albuminuria: among these, microalbuminuria was detected in five patients in the GH group and in one in the NGF group; and macroalbuminuria was seen in three patients in the GH group.

Comparing these groups, we observed that the GH patients were younger, with lower diastolic pressure, lower BMI and lower levels of urea, creatinine and cystatin C than those of the NGF group. The GH patients also presented higher levels of reticulocytes (percentage and count) and total and unconjugated bilirubin. No other variables showed any significant differences, as shown in Table 1.

Table 2 shows the coefficients of the multiple linear regression analysis using the stepwise method. The levels of unconjugated bilirubin (UB), reticulocytes and hemoglobin F (HbF) were statistically associated with eGFR.

Discussion

Sickle cell nephropathy is an important cause of morbidity. It is associated with early mortality in SCD and its prevalence increases as the population ages^{15-17,30,31}. In fact, GH can already be observed in the first year of life, whereas other renal manifestations such as gradual reduction of GFR, proteinuria and evolution to end-stage renal disease may be present in later age groups¹²⁻¹⁵.

Several studies have demonstrated that GH is an early marker for renal dysfunction in SCD, and focal segmental glomerulosclerosis is the glomerulopathy most commonly found in these patients^{6,8,11,14,30,32}. Despite being seen in early childhood, GH rises further in young adults. However, near the 3rd decade of life, the GFR may normalize and can then progressively diminish, in part due to impaired renal function^{9,30}.

GH can occur in different diseases and its mechanism depends on the underlying disease³³. There are many mechanisms possibly involved in GH related to SCD: i) secretion of prostaglandins and nitric oxide due to ischemic damage of the renal medulla through the sickling process³⁴⁻³⁶; ii) enhanced renal blood flow in response to anemia and vasodilation^{6,30,36,37}; or iii) increased heme and heme-oxygenase-1 in the kidneys, secondary to

hemolysis, and consequent heme breakdown with release of a vasodilator, carbon monoxide^{35,36}.

Direct measurement of GFR is the gold standard method for analyzing renal function in humans. However, this is expensive and difficult to use in clinical practice^{13,16}. Therefore, the eGFR is usually determined through different serum creatinine-based estimation equations, although these are not accurate for higher values of GFR³⁸. The CKD-EPI has been considered to be the best equation for use among SCD patients, and Arlet et al. showed that there is no need to make adjustments for ethnicity in this equation^{26,38}. Interestingly, Brazilian researchers have determined that race adjustment is not necessary for the Brazilian population, due to its peculiar ethnic composition^{27,28}.

In our study, we observed that GH was still maintained in an elevated proportion of SCD adults (77.8%). Previous studies on SCD have shown great differences in the prevalence of GH in adults, ranging from 25% to 69%^{11,14,18,26,32,39-41}. The discrepancies observed among the various studies are believed to be the result of different methods for determining GFR (measured or estimated), differences in the mean ages of the study groups and differences in the cutoffs of GFR levels that were considered to represent hyperfiltration (110 to 140 mL/min/1.73m²)^{11,14,18,26,32,39-41}.

We identified a strong negative correlation between eGFR and age. Moreover, patients with GH were younger than the ones with normal filtration, probably because GFR normalizes as sickle nephropathy advances^{30,32,36}. Our results are in agreement with the published data: in this, the overall prevalence of renal impairment in adults rose from 12-21% to 60% when only patients aged 60 years or over were considered^{7,8,31}.

Albuminuria, per se, has been considered to be an independent risk factor for early mortality in adults and for development of renal disease^{8,17}. It is also believed that GH with concomitant albuminuria has a role in the pathogenesis of progressive renal dysfunction³⁰.

We found a low number of individuals with albuminuria (14.3%), in disagreement with Day et al., who observed that 38% of their patients aged 26 to 35 years presented microalbuminuria, which increased with age¹⁷. Our finding combined with that of Day et al. let us to believe that the higher prevalence of GH in our group should be related to the lower presence of albuminuria, thus suggesting that these patients were at a less advanced stage of sickle cell nephropathy.

Although an association between greater severity of anemia and GH has been described in SCD, we did not find differences in hemoglobin levels between the groups of patients^{8,18}. This

finding reinforces our hypothesis that our patients had a less advanced stage of renal disease. Serum cystatin C presented a negative correlation with eGFR, and creatinine and cystatin C levels were significantly inferior in the GH group than in the NGF group. These results are in agreement with previous findings of worse renal function in SCD patients with normal values of glomerular filtration^{8,11,42}.

We observed that there was a significant negative association between HbF and eGFR (coefficient = -5.55; p = 0.02), although we did not find different HbF levels between the GH and NGF groups. Elevated levels of HbF are known to ameliorate the clinical manifestations of SCD^{1,2}. The association of lower levels of HbF with GH may have been related to higher hemolysis in this group, and this had been observed before¹⁸.

Many studies have pointed out the importance of hemolysis in some SCD manifestations, including sickle cell nephropathy^{1,2,8,18,20,34,37}. On the other hand, Jamaican researchers did not observe any relationship between hemolysis and sickle cell nephropathy^{14,21,43}.

In our study, reticulocytes and UB were significantly higher in the GH group and presented an independent association with eGFR. These associations had already been observed in SCD^{17,18}. Other hemolytic parameters analyzed, i.e. lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate aminotransferase, did not show any significant differences. Although LDH has been accepted as a hemolytic marker, especially when intravascular hemolysis is present⁴⁴, studies by Haymann et al. and Taylor et al. did not observe any relationship between LDH and GFR^{18,45}. In fact, Haymann et al. concluded that an association between hemolytic markers and hyperfiltration did exist, although no significant differences in LDH levels were reached in their results¹⁸. There is no gold standard test for diagnosing hemolysis. Consequently, there is a dependence on examinations with the same underlying mechanism, which did not always give the same pattern of results. This may explain the reason why the hemolytic markers used did not give similar results.

One limitation of our study was the impossibility of determining GFR directly. Because this would be the ideal test, it would have enabled better evaluation of the equation. In addition, we had a small sample, and our results may therefore not have been representative. However, the sample size was a consequence of the strict selection criteria utilized. Lastly, measurement of other hemolytic parameters, such as haptoglobin and free serum hemoglobin levels (which were not ascertained here), could have improved our results.

In conclusion, we observed elevated prevalence of GH in adults with SCD and a correlation between GH and hemolysis. Despite the small sample, our data provides an interesting picture

regarding renal function in SCD patients who have not used HU. Since GH seems to be a risk factor for the development of kidney impairment, our results bring further clarification on this issue.

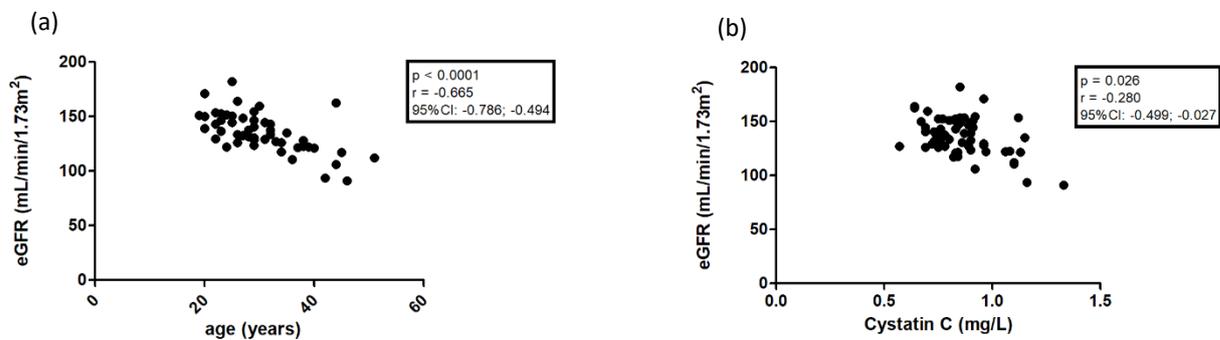
REFERENCES

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4:18010.
2. Williams TN, Thein SL. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annual review of genomics and human genetics*. 2018;19:113-147.
3. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-2031.
4. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney international*. 2000;57(1):1-8.
5. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *American journal of hematology*. 2000;63(4):205-211.
6. Sharpe CC, Thein SL. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(24):3720-3726.
7. Saborio P, Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(1):187-192.
8. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(8):2228-2235.
9. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011;377(9778):1663-1672.
10. Gargiulo R, Pandya M, Seba A, Haddad RY, Lerma EV. Sickle cell nephropathy. *Disease-a-month : DM*. 2014;60(10):494-499.
11. Thompson J, Reid M, Hambleton I, Serjeant GR. Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease: observations from a cohort study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(7):701-708.
12. Ware RE, Rees RC, Sarnaik SA, et al. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(1):66-70 e61.
13. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Hankins JS, Ware RE. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatric nephrology*. 2011;26(8):1285-1290.
14. Asnani MR, Reid ME. Renal function in adult Jamaicans with homozygous sickle cell disease. *Hematology*. 2015;20(7):422-428.
15. Serjeant GR, Serjeant BE, Mason KP, Hambleton IR, Fisher C, Higgs DR. The changing face of homozygous sickle cell disease: 102 patients over 60 years. *International journal of laboratory hematology*. 2009;31(6):585-596.
16. Asnani M, Serjeant G, Royal-Thomas T, Reid M. Predictors of renal function progression in adults with homozygous sickle cell disease. *British journal of haematology*. 2016;173(3):461-468.
17. Day TG, Drasar ER, Fulford T, Sharpe CC, Thein SL. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. *Haematologica*. 2012;97(2):201-205.

18. Haymann JP, Stankovic K, Levy P, et al. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(5):756-761.
19. Gurkan S, Scarponi KJ, Hotchkiss H, Savage B, Drachtman R. Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia. *Pediatric nephrology*. 2010;25(10):2123-2127.
20. Maier-Redelsperger M, Levy P, Lionnet F, et al. Strong association between a new marker of hemolysis and glomerulopathy in sickle cell anemia. *Blood cells, molecules & diseases*. 2010;45(4):289-292.
21. Asnani MR, Fraser RA, Reid ME. Higher rates of hemolysis are not associated with albuminuria in Jamaicans with sickle cell disease. *PloS one*. 2011;6(4):e18863.
22. Guasch A, Zayas CF, Eckman JR, Muralidharan K, Zhang W, Elsas LJ. Evidence that microdeletions in the alpha globin gene protect against the development of sickle cell glomerulopathy in humans. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(5):1014-1019.
23. Prabhakar H, Haywood C, Jr., Molokie R. Sickle cell disease in the United States: looking back and forward at 100 years of progress in management and survival. *American journal of hematology*. 2010;85(5):346-353.
24. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine*. 2005;84(6):363-376.
25. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-612.
26. Arlet JB, Ribeil JA, Chatellier G, et al. Determination of the best method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine in adult patients with sickle cell disease: a prospective observational cohort study. *BMC nephrology*. 2012;13:83.
27. Barcellos RC, Matos JP, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Comparison of serum creatinine levels in different color/race categories in a Brazilian population. *Cadernos de saude publica*. 2015;31(7):1565-1569.
28. Zanoocco JA, Nishida SK, Passos MT, et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron extra*. 2012;2(1):293-302.
29. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
30. Sharpe CC, Thein SL. Sickle cell nephropathy - a practical approach. *British journal of haematology*. 2011;155(3):287-297.
31. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356(6):642-643.
32. Vazquez B, Shah B, Zhang X, Lash JP, Gordeuk VR, Saraf SL. Hyperfiltration is associated with the development of microalbuminuria in patients with sickle cell anemia. *American journal of hematology*. 2014;89(12):1156-1157.
33. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature reviews Nephrology*. 2012;8(5):293-300.
34. de Jong PE, Staius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney international*. 1985;27(5):711-717.
35. Becker AM. Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. *Pediatric nephrology*. 2011;26(12):2099-2109.
36. Hariri E, Mansour A, El Alam A, Daaboul Y, Korjian S, Aoun Bahous S. Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *International urology and nephrology*. 2018;50(6):1075-1083.

37. Scheinman JI. Sick cell disease and the kidney. *Nature clinical practice Nephrology*. 2009;5(2):78-88.
38. Asnani MR, Lynch O, Reid ME. Determining glomerular filtration rate in homozygous sickle cell disease: utility of serum creatinine based estimating equations. *PLoS one*. 2013;8(7):e69922.
39. Kaze FF, Kengne AP, Atanga LC, et al. Kidney function, urinalysis abnormalities and correlates in equatorial Africans with sickle cell disease. *Clinical kidney journal*. 2013;6(1):15-20.
40. Ephraim RK, Osakunor DN, Cudjoe O, et al. Chronic kidney disease is common in sickle cell disease: a cross-sectional study in the Tema Metropolis, Ghana. *BMC nephrology*. 2015;16:75.
41. Ackoundou-N'Guessan C, Guei CM, Lagou DA, et al. Insuffisance rénale chronique au cours de la drépanocytose: une analyse rétrospective de 100 patients adultes drépanocytaires majeurs d'Afrique noire. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2016;12(3):149-155.
42. Guasch A, Cua M, You W, Mitch WE. Sick cell anemia causes a distinct pattern of glomerular dysfunction. *Kidney international*. 1997;51(3):826-833.
43. King L, MooSang M, Miller M, Reid M. Prevalence and predictors of microalbuminuria in Jamaican children with sickle cell disease. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(12):1135-1139.
44. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2006;107(6):2279-2285.
45. Taylor JGt, Nolan VG, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PLoS one*. 2008;3(5):e2095.

Figure 1. Spearman correlation of estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) with age (a) and Cystatin C (b).



eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate
CI: confidence interval

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of study participants according to estimated glomerular filtration rate (eGFR), subdivided into elevated (GH) group and normal (NGF) group (N = 63).

		Total	NGF	GH	p value
		N = 63 (100%)	N = 14 (22.2%)	N = 49 (77.8%)	
Age (years)		29 (19 – 51)	38.5 (24.0 – 51.0)	27.0 (19.0 – 44.0)	<0.001
Gender	Female	37 (58.7%)	10 (71.4%)	27 (55.1%)	0.362*
	Male	26 (41.3%)	4 (28.5%)	22 (44.9%)	
Body mass index (Kg/m²)		19.9 (12.3 – 27.2)	21.5 (18.2 – 27.2)	19.5 (12.3 – 27.0)	0.005
Systolic blood pressure (mmHg)		106.0 (86.0 – 139.0)	106.5 (97.0 – 139.0)	106.0 (86.0 – 130.0)	0.625
Diastolic blood pressure (mmHg)		57.0 (42.0 – 74.0)	63.0 (54.0 – 74.0)	55.0 (42.0 – 71.0)	0.002
White blood cells (x10⁹/L)		10.1 (3.4 – 22.3)	9.9 (3.4 – 22.3)	10.2 (6.6 – 16.1)	0.875
Hemoglobin (g/dL)		8.7 (6.2 – 11.7)	9.1 (6.8 – 11.4)	8.7 (6.2 – 11.7)	0.772
Mean corpuscular volume (fL)		91.2 (65.0 – 108.8)	92.0 (68.2 – 105.2)	91.2 (65.0 – 108.8)	0.596
Platelets (x10⁹/L)		449.0 (150.0 – 1032.0)	444.0 (181.0 – 1032.0)	452.0 (150.0 – 834.0)	0.183
Reticulocytes (%)		9.2 (2.8 – 29.1)	7.8 (2.8 – 13.5)	10.1 (3.3 – 29.1)	0.006
Reticulocyte count (x10⁹/L)		265.7 (117.3 – 676.2)	209.7 (117.3 – 434.1)	282.1 (133.2 – 676.2)	0.003
Hemoglobin F (%)		12.1 (5.8 – 24.8)	13.0 (7.4 – 24.8)	11.7 (5.8 – 22.7)	0.157
Hemoglobin S (%)		84.6 (70.8 – 90.9)	83.6 (70.8 – 88.8)	84.7 (72.8 – 90.9)	0.132
Lactate dehydrogenase (U/L)		615.0 (254.0 – 1130.0)	539.0 (438.0 – 877.0)	618.0 (254.0 – 1130.0)	0.264
Total bilirubin (mg/dL)		3.2 (1.2 – 9.8)	2.7 (1.5 – 6.2)	3.4 (1.2 – 9.8)	0.013
Unconjugated bilirubin (mg/dL)		2.3 (0.8 – 9.0)	2.0 (0.9 – 2.6)	2.7 (0.8 – 9.0)	0.002

Aspartate aminotransferase (U/L)	58.0 (26.0 – 121.0)	42.0 (28.0 – 100.0)	54.0 (26.0 – 121.0)	0.057
Alanine aminotransferase (U/L)	28.0 (15.0 – 75.0)	28.5 (16.0 – 60.0)	28.0 (15.0 – 75.0)	0.810
Ferritin (ng/mL)	146.0 (31.0 – 2164.0)	159.0 (40.0 – 2164.0)	146.0 (31.0 – 1517.0)	0.389
Serum urea (mg/dL)	15.0 (5.0 – 33.0)	20.0 (7.0 – 30.0)	15.0 (5.0 – 33.0)	0.007
Serum creatinine (mg/dL)	0.60 (0.20 – 1.0)	0.80 (0.50 – 1.0)	0.50 (0.20 – 0.80)	<0.001
Serum cystatin C (mg/L)	0.84 (0.57 – 1.33)	1.01 (0.82 – 1.33)	0.80 (0.57 – 1.15)	<0.001
Urine albumin/creatinine ratio (mg/g)	3.8 (0.1 – 672.6)	3.0 (0.1 – 83.6)	4.0 (0.1 – 672.6)	0.217
C-reactive protein (mg/dL)	0.40 (0.10 – 1.50)	0.50 (0.10 – 1.10)	0.30 (0.10 – 1.50)	0.462

Normal glomerular filtration (NGF) was defined as $eGFR < 125 \text{ mg/min/1.73m}^2$, while glomerular hyperfiltration (GH) was defined as $eGFR \geq 125 \text{ mg/min/1.73m}^2$. Results are showed as median (with minimum – maximum range). Statistical analysis: Wilcoxon-Mann-Whitney test, except * = χ^2 test. $P < 0.05$ was considered significant.

Table 2. Multiple linear regression on laboratory variables associated with estimated glomerular filtration rate (eGFR). Variables were included by means of a stepwise method.

Variables	Coefficient (95% CI)	P value
Unconjugated bilirubin	5.70 (3.27; 8.13)	< 0.001
Hemoglobin S	- 4.24 (- 8.76; 0.27)	0.06
Reticulocytes	0.61 (0.004; 1.23)	0.04
Hemoglobin F	- 5.55 (- 10.24; - 0.86)	0.02

CI = confidence interval

ARTIGO 2

Use of different equations to estimate glomerular filtration rate in sickle cell patients

To editor,

With the survival improvement observed in the last years, sickle cell disease (SCD) patients have been presenting an elevated number of chronic manifestations in different organs, including the kidneys^{1,2}. The glomerular filtration rate (GFR) is compromised since childhood, with elevation until young adult and decline after 30 or 40 years of age signaling renal function loss¹. Many of these individuals also present micro or macroalbuminuria and these two characteristics together are associated with progression to chronic kidney failure (CKD)³. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARBs) could prevent the progression of CKD in other diseases, such as diabetes mellitus^{4,5}. Although there is not a phase 3 clinical trial, studies have shown that these drugs could have benefic effects in SCD⁶⁻⁸. As exposed, it is important to determine accurately the GFR in SCD patients in order to identify patients that will need this intervention. However, the direct measurement of GFR is almost impossible in clinical practice and there are many equations to estimate GFR (eGFR)⁹. Recent studies in SCD individuals have shown that CKD-EPI-Cys (Cystatin C Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equation has a good correlation with the direct measurement of GFR (by clearance of iohexol or 99 m-Technetium diethylenetriamine pentaacetate renal scan)^{10,11}. We aimed to calculate GFR through different equations, comparing to the CKD-EPI-Cys, in order to identify their clinical utility.

We evaluated 63 adult patients with SCD, 56 (89%) with sickle cell anemia and 7 (11%) with S- β^0 Thalassemia. Mean age was 29.7 ± 7.3 years and 37 (59%) were

women. The following exclusions criteria were used: pregnant or puerperal women, vaso-occlusion crisis in the last 30 days, blood transfusion in the last 3 months, use of medicines (non-hormonal anti-inflammatories, cimetidine, antibiotics, iron chelators, ACEi, ARBs, calcium channel blockers, erythropoietin). In addition, these individuals could not have associated conditions such as diabetes mellitus, hypothyroidism, arterial hypertension, viral infections (HIV, Hepatitis B or C), tuberculosis, hematuria or urinary infection. To calculate the eGFR, we measure serum creatinine (Cr) and Cys C of all individuals. The equations utilized were: CKD-EPI-Cys, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Creatinine–Cystatin C Equation (CKD-EPI-Cys+Cr) e Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)^{9,12,13}. Due to previous studies, in SCD as well as in Brazilian natives, we did not perform the ethnic adjustment as solicited in the equations¹⁴⁻¹⁶. The hyperfiltration was considered when eGFR \geq 125 mL/min/1.73m² independently of the equation utilized³. Agreement between eGFR using CKD-EPI / CKD-EPI-Cys+Cr and CKD-EPI-Cys (reference method) was done using Bland-Altman method. The results were described as bias (mean difference) and 95% limits of agreement. The study was approved by the Federal University of Maranhão's Committee on Ethics in Research and fulfilled the ethical recommendations for research involving human beings.

As could be seeing in Table 1, we observed an important discrepancy in the determination of eGFR among the different equations that was significant ($p < 0.0001$). The measurement of eGFR was lower in CKD-EPI-Cys and higher in MDRD, with no statistical difference between CKD-EPI and CKD-EPI-Cys+Cr. In the same way, the MDRD equation showed the highest number of individuals with hyperfiltration (90.4%) whereas CKD-EPI-Cys the lowest (6.3%).

These findings reflected the difficulties of identifying renal dysfunction in SCD using these eGFR equations, a fact that encouraged some researchers to create new equations for this determination^{14,17}. Although in clinical practice the serum Cr is the

most frequent exam used to detect kidney impairment, Cr has been considered a non-ideal marker of renal function in SCD. Among the motifs for that, we can mention increased tubular secretion of Cr, reduced muscle mass, and variability in protein catabolism^{17,18}.

Cys C have a better performance in the evaluation of renal function but few studies of this marker has been done in sickle cell disease^{10,11,19,20}. These studies, however, demonstrated that Cys C is a sensible marker of renal dysfunction in SCD^{10,11,20}.

Because we do not have access to the direct measurement of GFR, we decided to consider as reference method the CKD-EPI-Cys equation following already cited studies^{10,11}. The analysis using Bland-Altman method showed that CKD-EPI had a bias of 32.5 ± 16.9 mL/min/1.73 m² [95% limits of agreement (LA): -0.68; 65.6] and the bias of CKD-EPI-Cys-Cr was 17.0 ± 7.3 mL/min/1.73 m² [95% LA: 2.7; 31.2] (Figure 1). We can observe that CKD-EPI-Cys-Cr equation had less bias than CDK-EPI, probably due to the use of Cys in its formula.

Interestingly, Arlet et al. found that CKD-EPI without ethnic adjustment was a more accurate formula, but in their work, no one equation with Cys was used¹⁴. We also did not use the ethnic adjustment since Brazilian studies showed that it is not necessary for our miscegenated population^{15,16}. However, we could observe a great bias in comparison with CKD-EPI-Cys.

Many studies using gold standard techniques to measure GFR in SCD, showed a prevalence variation of 25 to 50%^{10,14,21,22}. However, our reference technique showed a much smaller prevalence (6.3%), a fact that we can not explain at this moment

In conclusion, eGFR obtained by different equations give a variable prevalence of hyperfiltration in SCD patients. The use of equations with Cys seems to improve the results, but the clinical use of Cys is still restricted. We agree with previous authors that

CKD-EPI without adjustment for ethnic is the better equation to daily use in Brazil, although this equation overestimated hyperfiltration.

REFERENCES

1. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356(6):642-643.
2. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine*. 2005;84(6):363-376.
3. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329(20):1456-1462.
5. Galle J. Reduction of proteinuria with angiotensin receptor blockers. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2008;5 Suppl 1:S36-43.
6. Aoki RY, Saad ST. Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell disease. *The American journal of medicine*. 1995;98(5):432-435.
7. Quinn CT, Saraf SL, Gordeuk VR, et al. Losartan for the nephropathy of sickle cell anemia: A phase-2, multicenter trial. *American journal of hematology*. 2017;92(9):E520-E528.
8. Foucan L, Bourhis V, Bangou J, Merault L, Etienne-Julan M, Salmi RL. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *The American journal of medicine*. 1998;104(4):339-342.
9. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):20-29.
10. Yee MEM, Lane PA, Archer DR, Joiner CH, Eckman JR, Guasch A. Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C and creatinine in adults with sickle cell anemia. *American journal of hematology*. 2017;92(10):E598-E599.
11. Asnani M, Reid M. Cystatin C: a useful marker of glomerulopathy in sickle cell disease? *Blood cells, molecules & diseases*. 2015;54(1):65-70.
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-612.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-470.
14. Arlet JB, Ribeil JA, Chatellier G, et al. Determination of the best method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine in adult patients with sickle cell disease: a prospective observational cohort study. *BMC nephrology*. 2012;13:83.
15. Zanicco JA, Nishida SK, Passos MT, et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron extra*. 2012;2(1):293-302.
16. Barcellos RC, Matos JP, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Comparison of serum creatinine levels in different color/race categories in a Brazilian population. *Cadernos de saude publica*. 2015;31(7):1565-1569.

17. Asnani MR, Lynch O, Reid ME. Determining glomerular filtration rate in homozygous sickle cell disease: utility of serum creatinine based estimating equations. *PLoS one*. 2013;8(7):e69922.
18. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *American journal of hematology*. 2000;63(4):205-211.
19. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;40(2):221-226.
20. Alvarez O, Zilleruelo G, Wright D, Montane B, Lopez-Mitnik G. Serum cystatin C levels in children with sickle cell disease. *Pediatric nephrology*. 2006;21(4):533-537.
21. Asnani MR, Reid ME. Renal function in adult Jamaicans with homozygous sickle cell disease. *Hematology*. 2015;20(7):422-428.
22. Haymann JP, Stankovic K, Levy P, et al. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(5):756-761.

Table 1. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) using the different equations and the prevalence of hyperfiltration (eRFG \geq 125 mL/min/1.73m²) according to the equation utilized.

	CKD-EPI-Cys	CKD-EPI	CKD-EPI-Cys+Cr	MDRD	P value
eGFR in all patients	103.9 \pm 18.3 ^c	136.5 \pm 17.1 ^{a,b}	121.0 \pm 17.4 ^a	182.9 \pm 61.4 ^d	< 0.0001*
eGFR per group					
Normofiltration	102.3 \pm 17.6 ^{a,b}	114.4 \pm 10.8 ^a	107.9 \pm 14.6 ^a	123.2 \pm 22.4 ^{a,c}	0.005*
Hyperfiltration	128.5 \pm 3.9 ^a	142.8 \pm 12.7 ^a	133.7 \pm 7.6 ^a	200.0 \pm 58.2 ^b	< 0.0001*
Number of individuals per group (%)					
Normofiltration	59 (93.6)	14 (22.2)	31 (49.2)	6 (9.5)	< 0.0001 [#]
Hyperfiltration	4 (6.3)	49 (77.8)	32 (50.8)	57 (90.5)	
N (%)	63 (100)	63 (100)	63 (100)	63 (100)	

Results are expressed as mean \pm standard deviation or number of individuals (N) and percentage (%). * One-way ANOVA. [#] Chi-square test. Values in a row with different superscript letters are significantly different, $P < 0.05$ (Tukey's test). eGFR = estimated glomerular filtration rate. CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. CKD-EPI-Cys = Cystatin C Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. CKD-EPI-Cys+Cr = Creatinin-Cystatin C Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. MDRD = Modification of Diet in Renal Disease. Normofiltration = eGFR between 90 and 125 mL/min/1.73m². Hyperfiltration = eGFR \geq 125 mL/min/1.73m².

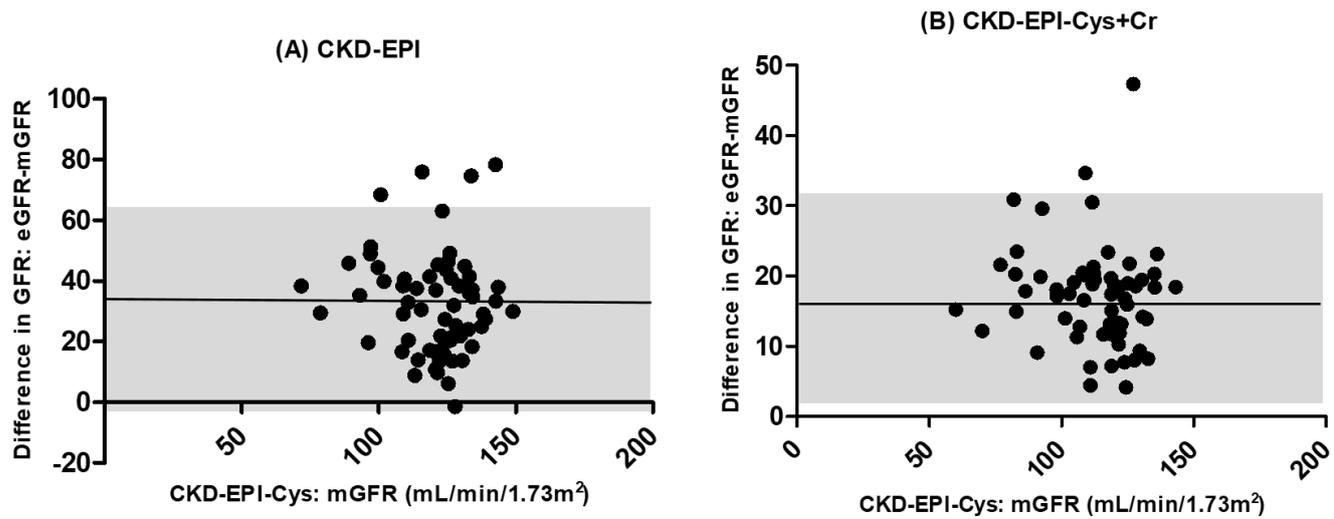


Figure 1. Bland and Altman plots for glomerular filtration rate (GFR) estimated compared to CKD-EPI-Cys+Cr.

Each graph is a Bland and Altman plot comparing each specific equation used for eGFR by CKD-EPI-Cys as the reference method. The plain line represents the mean difference between (A) CKD-EPI or (B) CKD-EPI-Cys-Cr and the reference method. The grey zone corresponds to 95% limits of agreement. CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. CKD-EPI-Cys = Cystatin C Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. CKD-EPI-Cys+Cr = Creatinin-Cystatin C Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

CONCLUSÕES

1. Artigo 1

2. Significativa proporção de pacientes adultos com DF tem HG
3. A HG esteve associada a marcadores de hemólise
 - a. ↑ BI ; ↑ Ret; ↓ HbF
 - b. Associação HG e hemólise é importante no auxílio à elucidação da fisiopatologia da HG
4. Cistatina C elevada no grupo sem HG → marcador precoce de doença renal
5. Baixa prevalência de albuminúria encontrada associada à elevada prevalência de HG sugerem estágio menos avançado de nefropatia no grupo de pacientes avaliados
6. A criteriosa seleção dos pacientes pode ter contribuído para os resultados obtidos

Artigo 2

1. Houve diferença estatística entre os resultados do eRFG obtidos pelas diferentes equações
2. Observamos significativo menor número de indivíduos com HG pela equação CKD-EPI Cys C
3. Cistatina C melhor marcador de função renal que a Creatinina
 - a. CKD-EPI Cys C – apresenta menor viés em relação RFG medido (Yee et al., 2017)

- b. Será que a HG é realmente prevalente no adulto com DF?
4. Embora nossos resultados com a equação CKD-EPI se assemelhem aos da literatura (HG: 30 a 70%), não foi possível demonstrar superioridade desta equação
 5. Nosso estudo corrobora dados de que a equação MDRD tem utilidade limitada em indivíduos com HG

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, K. C.; HYPOLITE, I. O.; AGODOA, L. Y. Sick cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. **Clin Nephrol**, v. 58, n. 1, p. 9-15, Jul 2002. ISSN 0301-0430 (Print) 0301-0430 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141416> >.

ABDUL-RAHMAN, I. S. Urine albumin/creatinine ratio: a reliable marker of renal injury in sickle cell nephropathy. **Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 17, 2014. ISSN 1658-631X.

AKINSHEYE, I. et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. **Blood**, v. 118, n. 1, p. 19-27, Jul 7 2011. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490337> >.

ALEEM, A. Proteinuria in adult Saudi patients with sickle cell disease is not associated with identifiable risk factors. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 21, n. 5, p. 903-8, Sep 2010. ISSN 1319-2442 (Print) 1319-2442 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814129> >.

ALEXY, T. et al. Sick cell disease: selected aspects of pathophysiology. **Clin Hemorheol Microcirc**, v. 44, n. 3, p. 155-66, 2010. ISSN 1875-8622 (Electronic) 1386-0291 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20364061> >.

ALHWIESH, A. An update on sickle cell nephropathy. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 25, n. 2, p. 249-65, Mar 2014. ISSN 1319-2442 (Print) 1319-2442 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625990> >.

ALLON, M. et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. **Kidney Int**, v. 34, n. 4, p. 500-6, Oct 1988. ISSN 0085-2538 (Print) 0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3199668> >.

ALONI, M. N. et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in children suffering from sickle cell anemia in steady state. **Clin Kidney J**, v. 10, n. 4, p. 479-486, Aug 2017. ISSN 2048-8505 (Print) 2048-8505 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28852485> >.

ALONI, M. N. et al. Glomerular hyperfiltration is strongly correlated with age in Congolese children with sickle cell anaemia. **Acta Paediatr**, v. 106, n. 5, p. 819-824, May 2017. ISSN 1651-2227 (Electronic) 0803-5253 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218952> >.

ALONI, M. N. et al. Renal function in children suffering from sickle cell disease: challenge of early detection in highly resource-scarce settings. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e96561, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810610> >.

ALVAREZ, O. et al. Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. **Pediatr Blood Cancer**, v. 59, n. 4, p. 668-74, Oct 2012. ISSN 1545-5017 (Electronic)

- 1545-5009 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294512> >.
- ALVAREZ, O. et al. Serum cystatin C levels in children with sickle cell disease. **Pediatr Nephrol**, v. 21, n. 4, p. 533-7, Apr 2006. ISSN 0931-041X (Print)
0931-041X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491413> >.
- ANEKE, J. C. et al. Degrees of kidney disease in nigerian adults with sickle-cell disease. **Med Princ Pract**, v. 23, n. 3, p. 271-4, 2014. ISSN 1423-0151 (Electronic)
1011-7571 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751459> >.
- ANIGILAJE, E. A.; ADEDOYIN, O. T. Persistent proteinuria among sickle cell anaemia children in steady state in Ilorin, Nigeria. **International Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 8, n. 3, p. 30-35, 2016. ISSN 2006-9723.
- AOKI, R. Y.; SAAD, S. T. Microalbuminuria in sickle cell disease. **Braz J Med Biol Res**, v. 23, n. 11, p. 1103-6, 1990. ISSN 0100-879X (Print)
0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2133017> >.
- _____. Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell disease. **Am J Med**, v. 98, n. 5, p. 432-5, May 1995. ISSN 0002-9343 (Print)
0002-9343 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7733120> >.
- ARANT, B. S., JR. Postnatal development of renal function during the first year of life. **Pediatr Nephrol**, v. 1, n. 3, p. 308-13, Jul 1987. ISSN 0931-041X (Print)
0931-041X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3153294> >.
- ARLET, J. B. et al. Determination of the best method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine in adult patients with sickle cell disease: a prospective observational cohort study. **BMC Nephrol**, v. 13, p. 83, Aug 6 2012. ISSN 1471-2369 (Electronic)
1471-2369 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22866669> >.
- ASHLEY-KOCH, A.; YANG, Q.; OLNEY, R. S. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. **Am J Epidemiol**, v. 151, n. 9, p. 839-45, May 1 2000. ISSN 0002-9262 (Print)
0002-9262 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791557> >.
- ASNANI, M.; REID, M. Cystatin C: a useful marker of glomerulopathy in sickle cell disease? **Blood Cells Mol Dis**, v. 54, n. 1, p. 65-70, Jan 2015. ISSN 1096-0961 (Electronic)
1079-9796 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300191> >.
- ASNANI, M. et al. Predictors of renal function progression in adults with homozygous sickle cell disease. **Br J Haematol**, v. 173, n. 3, p. 461-8, May 2016. ISSN 1365-2141 (Electronic)
0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27018388> >.
- ASNANI, M. R.; FRASER, R. A.; REID, M. E. Higher rates of hemolysis are not associated with albuminuria in Jamaicans with sickle cell disease. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. e18863, Apr 14 2011. ISSN 1932-6203 (Electronic)
1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21533141> >.
- ATAGA, K. I. et al. Urinary albumin excretion is associated with pulmonary hypertension in sickle cell disease: potential role of soluble fms-like tyrosine kinase-1. **Eur J Haematol**, v. 85, n. 3, p. 257-63, Sep 2010. ISSN 1600-0609 (Electronic)
0902-4441 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491879> >.

- ATAGA, K. I.; DEREBAIL, V. K.; ARCHER, D. R. The glomerulopathy of sickle cell disease. **Am J Hematol**, v. 89, n. 9, p. 907-14, Sep 2014. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840607> >.
- ATAGA, K. I.; ORRINGER, E. P. Renal abnormalities in sickle cell disease. **Am J Hematol**, v. 63, n. 4, p. 205-11, Apr 2000. ISSN 0361-8609 (Print) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10706765> >.
- AYGUN, B. et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. **Pediatr Nephrol**, v. 26, n. 8, p. 1285-90, Aug 2011. ISSN 1432-198X (Electronic) 0931-041X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559933> >.
- AYGUN, B. et al. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. **Am J Hematol**, v. 88, n. 2, p. 116-9, Feb 2013. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255310> >.
- BAKIR, A. A. et al. Prognosis of the nephrotic syndrome in sickle glomerulopathy. A retrospective study. **Am J Nephrol**, v. 7, n. 2, p. 110-5, 1987. ISSN 0250-8095 (Print) 0250-8095 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605231> >.
- BARCELLOS, R. C. et al. Comparison of serum creatinine levels in different color/race categories in a Brazilian population. **Cad Saude Publica**, v. 31, n. 7, p. 1565-9, Jul 2015. ISSN 1678-4464 (Electronic) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248110> >.
- BARTOLUCCI, P. et al. Six Months of Hydroxyurea Reduces Albuminuria in Patients with Sickle Cell Disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 27, n. 6, p. 1847-53, Jun 2016. ISSN 1533-3450 (Electronic) 1046-6673 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26586692> >.
- BAYLIS, C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 294, n. 1, p. F1-9, Jan 2008. ISSN 1931-857X (Print) 1522-1466 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928410> >.
- BECTON, L. J. et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. **Pediatr Nephrol**, v. 25, n. 8, p. 1505-11, Aug 2010. ISSN 1432-198X (Electronic) 0931-041X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505954> >.
- BENNEH-AKWASI KUMA, A. et al. Prevalence of relative systemic hypertension in adults with sickle cell disease in Ghana. **PLoS One**, v. 13, n. 1, p. e0190347, 2018. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300776> >.
- CACHAT, F. et al. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 3, p. 382-9, Mar 6 2015. ISSN 1555-905X (Electronic) 1555-9041 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568216> >.
- COSTA, F. F. Anemia Falciforme. In: ZAGO, M. A.; FALCAO, R. P., et al (Ed.). **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013a. p.205-223.

_____. Síndrome Hemolítica. Fisiopatologia e Clínica. In: ZAGO, M. A.; FALCAO, R. P., *et al* (Ed.). **Tratado de Hematologia**. 1a edição. São Paulo: Atheneu, 2013b. p.161-167.

COSTA, F. F.; TAVELLA, M. H.; ZAGO, M. A. Deletion type α -thalassemia among Brazilian patients with sickle cell anemia. **Brazilian Journal of Genetics**, v. 12, n. 3, p. 605-611, 1989.

DAMANHOURI, G. A. *et al*. Clinical biomarkers in sickle cell disease. **Saudi J Biol Sci**, v. 22, n. 1, p. 24-31, Jan 2015. ISSN 1319-562X (Print)
1319-562X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561879> >.

DARBARI, D. S. *et al*. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e79923, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic)
1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224021> >.

DATTA, V. *et al*. Microalbuminuria as a predictor of early glomerular injury in children with sickle cell disease. **Indian J Pediatr**, v. 70, n. 4, p. 307-9, Apr 2003. ISSN 0019-5456 (Print)
0019-5456 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12793307> >.

DAY, T. G. *et al*. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. **Haematologica**, v. 97, n. 2, p. 201-5, Feb 2012. ISSN 1592-8721 (Electronic)
0390-6078 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993677> >.

DE JONG, P. E. *et al*. The influence of indomethacin on renal haemodynamics in sickle cell anaemia. **Clin Sci (Lond)**, v. 59, n. 4, p. 245-50, Oct 1980. ISSN 0143-5221 (Print)
0143-5221 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7428292> >.

DEREBAIL, V. K. *et al*. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. **J Am Soc Nephrol**, v. 21, n. 3, p. 413-7, Mar 2010. ISSN 1533-3450 (Electronic)
1046-6673 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056747> >.

DESAI, P. C. *et al*. Decades after the cooperative study: a re-examination of systemic blood pressure in sickle cell disease. **Am J Hematol**, v. 87, n. 10, p. E65-8, Oct 2012. ISSN 1096-8652 (Electronic)
0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718523> >.

DHARNIDHARKA, V. R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 40, n. 2, p. 221-6, Aug 2002. ISSN 1523-6838 (Electronic)
0272-6386 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12148093> >.

DOVER, G. J. *et al*. Fetal hemoglobin levels in sickle cell disease and normal individuals are partially controlled by an X-linked gene located at Xp22.2. **Blood**, v. 80, n. 3, p. 816-24, Aug 1 1992. ISSN 0006-4971 (Print)
0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1379090> >.

EKE, C. B.; OKAFOR, H. U.; IBE, B. C. Prevalence and correlates of microalbuminuria in children with sickle cell anaemia: experience in a tertiary health facility in enugu, Nigeria. **Int J Nephrol**, v. 2012, p. 240173, 2012. ISSN 2090-2158 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056942> >.

ELMARIAH, H. et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. **Am J Hematol**, v. 89, n. 5, p. 530-5, May 2014. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24478166> >.

FALK, R. J. et al. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. **N Engl J Med**, v. 326, n. 14, p. 910-5, Apr 2 1992. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1542341> >.

FIGUEIREDO, M. S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 215-217, 2007.

FIGUEIREDO, M. S. et al. Effect of alpha-thalassemia and beta-globin gene cluster haplotypes on the hematological and clinical features of sickle-cell anemia in Brazil. **Am J Hematol**, v. 53, n. 2, p. 72-6, Oct 1996. ISSN 0361-8609 (Print) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892730> >.

FILLER, G. et al. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. **Clin Biochem**, v. 38, n. 1, p. 1-8, Jan 2005. ISSN 0009-9120 (Print) 0009-9120 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15607309> >.

FITZHUGH, C. D.; WIGFALL, D. R.; WARE, R. E. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. **Pediatr Blood Cancer**, v. 45, n. 7, p. 982-5, Dec 2005. ISSN 1545-5009 (Print) 1545-5009 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15704213> >.

FOUCAN, L. et al. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. **Am J Med**, v. 104, n. 4, p. 339-42, Apr 1998. ISSN 0002-9343 (Print) 0002-9343 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576406> >.

FRANCO, R. S. The measurement and importance of red cell survival. **Am J Hematol**, v. 84, n. 2, p. 109-14, Feb 2009. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19025796> >.

FRANCO, R. S. et al. The effect of fetal hemoglobin on the survival characteristics of sickle cells. **Blood**, v. 108, n. 3, p. 1073-6, Aug 1 2006. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16861353> >.

GLADWIN, M. T. et al. Risk factors for death in 632 patients with sickle cell disease in the United States and United Kingdom. **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e99489, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24988120> >.

GORDEUK, V. R. et al. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. **Am J Hematol**, v. 83, n. 1, p. 15-8, Jan 2008. ISSN 0361-8609 (Print) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696198> >.

GOSMANOVA, E. O. et al. Prevalence and progression of chronic kidney disease in adult patients with sickle cell disease. **J Investig Med**, v. 62, n. 5, p. 804-7, Jun 2014. ISSN 1708-8267 (Electronic) 1081-5589 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24781553> >.

GRUBB, A. O. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. **Adv Clin Chem**, v. 35, p. 63-99, 2000. ISSN 0065-2423 (Print)
0065-2423 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11040958> >.

GUASCH, A.; CUA, M.; MITCH, W. E. Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. **Kidney Int**, v. 49, n. 3, p. 786-91, Mar 1996. ISSN 0085-2538 (Print)
0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648921> >.

GUASCH, A. et al. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. **J Am Soc Nephrol**, v. 17, n. 8, p. 2228-35, Aug 2006. ISSN 1046-6673 (Print)
1046-6673 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837635> >.

GUASCH, A. et al. Evidence that microdeletions in the alpha globin gene protect against the development of sickle cell glomerulopathy in humans. **J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 5, p. 1014-9, May 1999. ISSN 1046-6673 (Print)
1046-6673 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232687> >.

GURKAN, S. et al. Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia. **Pediatr Nephrol**, v. 25, n. 10, p. 2123-7, Oct 2010. ISSN 1432-198X (Electronic)
0931-041X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517617> >.

HAYMANN, J. P. et al. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, n. 5, p. 756-61, May 2010. ISSN 1555-905X (Electronic)
1555-9041 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185605> >.

HEBBEL, R. P. Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. **Blood**, v. 77, n. 2, p. 214-37, Jan 15 1991. ISSN 0006-4971 (Print)
0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1985689> >.

_____. Reconstructing sickle cell disease: a data-based analysis of the "hyperhemolysis paradigm" for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine. **Am J Hematol**, v. 86, n. 2, p. 123-54, Feb 2011. ISSN 1096-8652 (Electronic)
0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264896> >.

HELAL, I. et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. **Nat Rev Nephrol**, v. 8, n. 5, p. 293-300, Feb 21 2012. ISSN 1759-507X (Electronic)
1759-5061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349487> >.

HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. **Yale J Biol Med**, v. 74, n. 3, p. 179-84, May-Jun 2001. ISSN 0044-0086 (Print)
0044-0086 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11501714> >.

HIRSCHBERG, R. Glomerular hyperfiltration in sickle cell disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, n. 5, p. 748-9, May 2010. ISSN 1555-905X (Electronic)
1555-9041 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299367> >.

- HUANG, S. H. et al. Hyperfiltration affects accuracy of creatinine eGFR measurement. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 6, n. 2, p. 274-80, Feb 2011. ISSN 1555-905X (Electronic) 1555-9041 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966120> >.
- INKER, L. A. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. **N Engl J Med**, v. 367, n. 1, p. 20-9, Jul 5 2012. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762315> >.
- JOHNSON, C. S. Arterial blood pressure and hyperviscosity in sickle cell disease. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 19, n. 5, p. 827-37, vi, Oct 2005. ISSN 0889-8588 (Print) 0889-8588 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214646> >.
- KATO, G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Rev**, v. 21, n. 1, p. 37-47, Jan 2007. ISSN 0268-960X (Print) 0268-960X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084951> >.
- KATO, G. J. et al. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. **Am J Hematol**, v. 84, n. 9, p. 618-25, Sep 2009. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19610078> >.
- KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 4, p. 18010, Mar 15 2018. ISSN 2056-676X (Electronic) 2056-676X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29542687> >.
- KATO, G. J.; STEINBERG, M. H.; GLADWIN, M. T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. **J Clin Invest**, v. 127, n. 3, p. 750-760, Mar 1 2017. ISSN 1558-8238 (Electronic) 0021-9738 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248201> >.
- KING, L. et al. Prevalence and predictors of microalbuminuria in Jamaican children with sickle cell disease. **Arch Dis Child**, v. 96, n. 12, p. 1135-9, Dec 2011. ISSN 1468-2044 (Electronic) 0003-9888 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21965808> >.
- KUTLAR, A. Sickle cell disease: a multigenic perspective of a single-gene disorder. **Med Princ Pract**, v. 14 Suppl 1, p. 15-9, 2005. ISSN 1011-7571 (Print) 1011-7571 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103709> >.
- LAKHKAR, B. B.; GAGNEJA, K. Renal involvement and its detection in sickle cell disease children. **International Journal Of Contemporary Pediatrics**, v. 2, n. 3, p. 181-187, 2015.
- LAMARRE, Y. et al. Male gender, increased blood viscosity, body mass index and triglyceride levels are independently associated with systemic relative hypertension in sickle cell anemia. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e66004, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23785465> >.
- LAMARRE, Y. et al. Alpha thalassemia protects sickle cell anemia patients from macroalbuminuria through its effects on red blood cell rheological properties. **Clin Hemorheol Microcirc**, v. 57, n. 1, p. 63-72, 2014. ISSN 1875-8622 (Electronic) 1386-0291 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004554> >.

LAURIN, L. P. et al. Hydroxyurea is associated with lower prevalence of albuminuria in adults with sickle cell disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 29, n. 6, p. 1211-8, Jun 2014. ISSN 1460-2385 (Electronic) 0931-0509 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084325> >.

LEVEY, A. S.; BECKER, C.; INKER, L. A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. **JAMA**, v. 313, n. 8, p. 837-46, Feb 24 2015. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710660> >.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med**, v. 130, n. 6, p. 461-70, Mar 16 1999. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075613> >.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604-12, May 5 2009. ISSN 1539-3704 (Electronic) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839> >.

LEVIN, A. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 1-150, 2013. ISSN 2157-1724.

LEWIS, E. J. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. **N Engl J Med**, v. 329, n. 20, p. 1456-62, Nov 11 1993. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8413456> >.

MAIER-REDELSPERGER, M. et al. Strong association between a new marker of hemolysis and glomerulopathy in sickle cell anemia. **Blood Cells Mol Dis**, v. 45, n. 4, p. 289-92, Dec 15 2010. ISSN 1096-0961 (Electronic) 1079-9796 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20833087> >.

MAIGNE, G. et al. Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. **Medicine (Baltimore)**, v. 89, n. 1, p. 18-27, Jan 2010. ISSN 1536-5964 (Electronic) 0025-7974 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075701> >.

MAKUBI, A. et al. Rates and risk factors of hypertension in adolescents and adults with sickle cell anaemia in Tanzania: 10 years' experience. **Br J Haematol**, v. 177, n. 6, p. 930-937, Jun 2017. ISSN 1365-2141 (Electronic) 0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650269> >.

MAROUF, R. et al. Comparison of renal function markers in Kuwaiti patients with sickle cell disease. **J Clin Pathol**, v. 59, n. 4, p. 345-51, Apr 2006. ISSN 0021-9746 (Print) 0021-9746 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567469> >.

MCCLELLAN, A. C. et al. High one year mortality in adults with sickle cell disease and end-stage renal disease. **Br J Haematol**, v. 159, n. 3, p. 360-7, Nov 2012. ISSN 1365-2141 (Electronic) 0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967259> >.

MCPHERSON YEE, M. et al. Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 6, n. 11, p. 2628-33, Nov 2011. ISSN 1555-905X (Electronic)

1555-9041 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940843> >.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes**. 1a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

_____. **Manual de Condutas Básicas para tratamento da Doença Falciforme**. 1a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

MORRIS, C. R. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 177-85, 2008. ISSN 1520-4391 (Print) 1520-4383 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074078> >.

N'GUESSAN, C. et al. Microalbuminuria represents a feature of advanced renal disease in patients with sickle cell haemoglobinopathy. **Annals of Ibadan Postgraduate Medicine**, v. 4, n. 2, 2006. ISSN 1597-1627.

NATH, K. A.; HEBBEL, R. P. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. **Nat Rev Nephrol**, v. 11, n. 3, p. 161-71, Mar 2015. ISSN 1759-507X (Electronic) 1759-5061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668001> >.

NAUMANN, H. N. et al. Plasma hemoglobin and hemoglobin fractions in sickle cell crisis. **Am J Clin Pathol**, v. 56, n. 2, p. 137-47, Aug 1971. ISSN 0002-9173 (Print) 0002-9173 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5567718> >.

NEBOR, D. et al. Alpha-thalassemia is associated with a decreased occurrence and a delayed age-at-onset of albuminuria in sickle cell anemia patients. **Blood Cells Mol Dis**, v. 45, n. 2, p. 154-8, Aug 15 2010. ISSN 1096-0961 (Electronic) 1079-9796 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598923> >.

NEWMAN, D. J. Cystatin C. **Ann Clin Biochem**, v. 39, n. Pt 2, p. 89-104, Mar 2002. ISSN 0004-5632 (Print) 0004-5632 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11928770> >.

PEGELow, C. H. et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. **Am J Med**, v. 102, n. 2, p. 171-7, Feb 1997. ISSN 0002-9343 (Print) 0002-9343 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217567> >.

PHAM, P. T. et al. Renal abnormalities in sickle cell disease. **Kidney Int**, v. 57, n. 1, p. 1-8, Jan 2000. ISSN 0085-2538 (Print) 0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10620181> >.

PIEL, F. B. et al. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. **PLoS Med**, v. 10, n. 7, p. e1001484, 2013. ISSN 1549-1676 (Electronic) 1549-1277 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874164> >.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **N Engl J Med**, v. 377, n. 3, p. 305, Jul 20 2017. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723338> >.

- PLATT, O. S. et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. **N Engl J Med**, v. 330, n. 23, p. 1639-44, Jun 9 1994. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993409> >.
- PLATT, O. S. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. **N Engl J Med**, v. 325, n. 1, p. 11-6, Jul 4 1991. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710777> >.
- POWARS, D. R. et al. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 84, n. 6, p. 363-76, Nov 2005. ISSN 0025-7974 (Print) 0025-7974 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267411> >.
- POWARS, D. R. et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. **Ann Intern Med**, v. 115, n. 8, p. 614-20, Oct 15 1991. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1892333> >.
- POWARS, D. R. et al. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? **Blood**, v. 63, n. 4, p. 921-6, Apr 1984. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200161> >.
- QUINN, C. T. Sickle cell disease in childhood: from newborn screening through transition to adult medical care. **Pediatr Clin North Am**, v. 60, n. 6, p. 1363-81, Dec 2013. ISSN 1557-8240 (Electronic) 0031-3955 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237976> >.
- RANQUE, B. et al. Early renal damage in patients with sickle cell disease in sub-Saharan Africa: a multinational, prospective, cross-sectional study. **Lancet Haematol**, v. 1, n. 2, p. e64-73, Nov 2014. ISSN 2352-3026 (Electronic) 2352-3026 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030156> >.
- REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 376, n. 9757, p. 2018-31, Dec 11 2010. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131035> >.
- ROTHER, R. P. et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. **JAMA**, v. 293, n. 13, p. 1653-62, Apr 6 2005. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811985> >.
- ROY, N. B. et al. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 7, p. CD012380, Jul 3 2017. ISSN 1469-493X (Electronic) 1361-6137 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28672087> >.
- SABORIO, P.; SCHEINMAN, J. I. Sickle cell nephropathy. **J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 1, p. 187-92, Jan 1999. ISSN 1046-6673 (Print) 1046-6673 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890326> >.
- SARKAR, P. D.; RAJESHWARI, G.; SHIVAPRAKASH, T. M. Cystatin C-A novel marker of glomerular filtration rate: A review. **Indian J Clin Biochem**, v. 20, n. 1, p. 139-44, Jan 2005. ISSN 0970-1915 (Print) 0970-1915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23105512> >.

SCHEINMAN, J. I. Sickle cell disease and the kidney. **Nat Clin Pract Nephrol**, v. 5, n. 2, p. 78-88, Feb 2009. ISSN 1745-8331 (Electronic)
1745-8323 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19048000> >.

SCHNOG, J. B. et al. Sickle cell disease; a general overview. **Neth J Med**, v. 62, n. 10, p. 364-74, Nov 2004. ISSN 0300-2977 (Print)
0300-2977 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15683091> >.

SERJEANT, G. R. The natural history of sickle cell disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 3, n. 10, p. a011783, Oct 1 2013. ISSN 2157-1422 (Electronic)
2157-1422 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813607> >.

SERJEANT, G. R.; HIGGS, D. R.; HAMBLETON, I. R. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 356, n. 6, p. 642-3, Feb 8 2007. ISSN 1533-4406 (Electronic)
0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287491> >.

SESSO, R. et al. Renal dysfunction in patients with sickle cell anemia or sickle cell trait. **Braz J Med Biol Res**, v. 31, n. 10, p. 1257-62, Oct 1998. ISSN 0100-879X (Print)
0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9876295> >.

SHARPE, C. C.; THEIN, S. L. Sickle cell nephropathy - a practical approach. **Br J Haematol**, v. 155, n. 3, p. 287-97, Nov 2011. ISSN 1365-2141 (Electronic)
0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21902687> >.

_____. How I treat renal complications in sickle cell disease. **Blood**, v. 123, n. 24, p. 3720-6, Jun 12 2014. ISSN 1528-0020 (Electronic)
0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24764565> >.

SHEMESH, O. et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney Int**, v. 28, n. 5, p. 830-8, Nov 1985. ISSN 0085-2538 (Print)
0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2418254> >.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arq bras cardiol**, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010.

STEINBERG, M. H. Management of sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 340, n. 13, p. 1021-30, Apr 1 1999. ISSN 0028-4793 (Print)
0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10099145> >.

_____. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. **Br J Haematol**, v. 129, n. 4, p. 465-81, May 2005. ISSN 0007-1048 (Print)
0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15877729> >.

_____. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **ScientificWorldJournal**, v. 8, p. 1295-324, Dec 25 2008. ISSN 1537-744X (Electronic)
1537-744X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19112541> >.

_____. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. **ScientificWorldJournal**, v. 9, p. 46-67, Jan 18 2009. ISSN 1537-744X (Electronic)
1537-744X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19151898> >.

STEINBERG, M. H. et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. **Am J Hematol**, v. 85, n. 6, p. 403-8, Jun 2010. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513116> >.

STEINBERG, M. H.; SEBASTIANI, P. Genetic modifiers of sickle cell disease. **Am J Hematol**, v. 87, n. 8, p. 795-803, Aug 2012. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641398> >.

STEVENS, L. A. et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. **N Engl J Med**, v. 354, n. 23, p. 2473-83, Jun 8 2006. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760447> >.

STUART, M. J.; NAGEL, R. L. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 364, n. 9442, p. 1343-60, Oct 9-15 2004. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474138> >.

THEIN, S. L. Genetic modifiers of the beta-haemoglobinopathies. **Br J Haematol**, v. 141, n. 3, p. 357-66, May 2008. ISSN 1365-2141 (Electronic) 0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410570> >.

THOMPSON, J. et al. Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease: observations from a cohort study. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 7, p. 701-8, Apr 9 2007. ISSN 0003-9926 (Print) 0003-9926 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420429> >.

TRAYNOR, J. et al. How to measure renal function in clinical practice. **BMJ**, v. 333, n. 7571, p. 733-7, Oct 7 2006. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-8138 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023465> >.

TSARAS, G. et al. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. **Am J Med**, v. 122, n. 6, p. 507-12, Jun 2009. ISSN 1555-7162 (Electronic) 0002-9343 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393983> >.

VAZQUEZ, B. et al. Hyperfiltration is associated with the development of microalbuminuria in patients with sickle cell anemia. **Am J Hematol**, v. 89, n. 12, p. 1156-7, Dec 2014. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132221> >.

VICARI, P.; FIGUEIREDO, M. S. Síndromes falciformes. In: FIGUEIREDO, M. S.; KERBAUY, J., et al (Ed.). **Hematologia. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP/EPM**. São Paulo: Editora Manole, 2011. p.114-124.

VOSKARIDOU, E. et al. Early markers of renal dysfunction in patients with sickle cell/beta-thalassemia. **Kidney Int**, v. 69, n. 11, p. 2037-42, Jun 2006. ISSN 0085-2538 (Print) 0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16501491> >.

W H O. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee**. Geneva: World Health Organization, 1995.

WARE, R. E. et al. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. **J Pediatr**, v. 156, n. 1, p. 66-70 e1, Jan 2010. ISSN 1097-6833 (Electronic)

0022-3476 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880138> >.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bull World Health Organ**, v. 79, n. 8, p. 704-12, 2001. ISSN 0042-9686 (Print) 0042-9686 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545326> >.

WESSON, D. E. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. **Kidney Int**, v. 61, n. 6, p. 2277-86, Jun 2002. ISSN 0085-2538 (Print) 0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028473> >.

WIGFALL, D. R. et al. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. **J Pediatr**, v. 136, n. 6, p. 749-53, Jun 2000. ISSN 0022-3476 (Print) 0022-3476 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839871> >.

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. **Annu Rev Genomics Hum Genet**, v. 19, p. 113-147, Aug 31 2018. ISSN 1545-293X (Electronic) 1527-8204 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29641911> >.

YAWN, B. P. et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. **JAMA**, v. 312, n. 10, p. 1033-48, Sep 10 2014. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203083> >.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. . **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 207-214, 2007.

ZANOCCO, J. A. et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. **Nephron Extra**, v. 2, n. 1, p. 293-302, Jan 2012. ISSN 1664-5529 (Electronic) 1664-5529 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243414> >.

ANEXOS

1. Pareceres dos Comitês de Ética em Pesquisa da EPM/UNIFESP e do HU/UFMA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação renal na anemia falciforme

Pesquisador: MARIA STELLA FIGUEIREDO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13460513.9.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ((CAPES))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 215.190

Data da Relatoria: 22/03/2013

Apresentação do Projeto:

As doenças falciformes representam uma das doenças genéticas mais frequente no Brasil, estimando-se o nascimento de 3500 portadores da doença por ano. Devido ao processo de facização característico, os pacientes apresentam características de doença inflamatória e desenvolvem lesões crônicas em órgãos, incluindo o rim. Os danos renais descritos variam desde a hipostenúria até a insuficiência renal crônica, entretanto não existe uma padronização dos exames úteis para este diagnóstico, nem de fatores preditivos para identificação dos indivíduos mais predispostos a desenvolverem lesão renal. O objetivo deste estudo é avaliar a função renal em uma coorte de pacientes com anemia falciforme, para identificação dos exames mais úteis para diagnóstico precoce da lesão renal. Além disso, será realizada análise de polimorfismos do gene Klotho, usualmente associado a lesão renal, com o intuito de identificar se estes polimorfismos poderiam ser marcadores do desenvolvimento de lesão renal nos pacientes falciformes.

METODOLOGIA: A função renal de pacientes portadores de Anemia Falciforme atendidos em um serviço de referência na Cidade de São Luís MA, Brasil, será realizada, onde será verificado o perfil clínico, laboratorial e molecular dos mesmos. Inicialmente a avaliação da função renal será feita com exames já validados na prática clínica, e simultaneamente outros testes serão aplicados. Os exames laboratoriais serão realizados no Laboratório de Análise Clínica do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão(HUUFMA) e do HEMOMAR (Ambulatório de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão). A análise molecular será realizada no Laboratório de

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

Biologia Molecular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliação da função renal através de diversos marcadores em uma população de pacientes com Anemia falciforme

Objetivo Secundário:

Avaliar a função renal empregando-se marcadores laboratoriais e moleculares. Descrever as alterações clínicas e laboratoriais dos pacientes com anemia falciforme atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR). Diagnosticar insuficiência renal nos pacientes com anemia falciforme. Caracterizar o grau de insuficiência renal entre os pacientes e correlacionar com a gravidade. Estudar fatores de risco e correlacionar com a gravidade clínica dos pacientes com insuficiência renal. Determinar se algum exame para avaliação de função renal apresenta maior sensibilidade para detecção precoce de doença renal nesta população em estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo, desconforto leve no procedimento de coleta de sangue.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Realizar-se-á um Estudo transversal e analítico em pacientes com AF, com idades entre 0 e 60 anos, regularmente atendidos em um Serviço de Referência em Hematologia, na Cidade de São Luís - MA. No decorrer do estudo, os pacientes caracterizados como portadores de doença renal serão encaminhados para seguimento em ambulatório especializado no Centro de Prevenção de Doença Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

Apresentada carta de aprovação local (Universidade Federal do Estado do Maranhão) para a realização da pesquisa.

Desfecho Primário:

Melhor conhecimento da fisiopatologia da lesão renal na anemia falciforme, possibilitando a identificação precoce e/ou fatores de risco associados ao desenvolvimento de disfunção renal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados (folha de rosto assinada e datada pelo responsável do Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da Unifesp) e TCLE aprovado pelo CEP local (pacientes da Universidade do Maranhão)

Recomendações:

Nada consta

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem inadequações

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata o parecer do relator

SAO PAULO, 08 de Março de 2013

Assinador por:
José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação renal na anemia falciforme

Pesquisador: MARIA STELLA FIGUEIREDO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13460513.9.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ((CAPES))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 257.326

Data da Relatoria: 19/04/2013

Apresentação do Projeto:

As doenças falciformes representam uma das doenças genéticas mais frequente no Brasil, estimando-se o nascimento de 3500 portadores da doença por ano. Devido ao processo de facização característico, os pacientes apresentam características de doença inflamatória e desenvolvem lesões crônicas em órgãos, incluindo o rim. Os danos renais descritos variam desde a hipostenúria até a insuficiência renal crônica, entretanto não existe uma padronização dos exames úteis para este diagnóstico, ou de fatores preditivos para identificação dos indivíduos mais predispostos. Estudo transversal e analítico com o objetivo de avaliar a função renal de pacientes portadores de Anemia Falciforme atendidos em um serviço de referência na Cidade de São Luís-MA. Serão incluídos pacientes portadores de anemia falciforme e Sβ0Talassemia com faixa etária de 0 a 60 anos de idade acompanhados no Ambulatório de Hematologia do HEMOMAR, no estado estável da doença, sendo a amostra constituída de 414 (253 crianças e 161 adultos). Não serão incluídos no estudo pacientes em crise vaso-oclusiva ou que apresentaram crise dolorosa duas semanas antes de serem avaliados, que tenham recebido transfusão nos últimos três meses, febre, infecção do trato urinário, hematúria macroscópica, em uso de drogas que afetam o ritmo de filtração glomerular, como antiinflamatório não hormonal, medicamentos que interferem na secreção de creatinina como cimetidina ou antibióticos nos últimos quinze dias. A avaliação da função renal será realizada por meio de exames já validados na prática clínica e outros testes serão aplicados. De acordo com o pesquisador o estudo possui o apoio financeiro da

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA



Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ((CAPES)/ institucional principal, bem como o apoio dos Laboratório de Análise Clínica do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão(HUUFMA) e do HEMOMAR para a realização dos exames clínicos, sendo a análise molecular realizada no Laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP). Para a análise dos dados será realizada a análise descritiva das variáveis. As variáveis quantitativas serão apresentadas por meio de média e desvio padrão e as qualitativas por frequências e porcentagens. O teste Shapiro Wilk será usado para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas. Para identificarmos quais os fatores estudados estão associados com presença de DRC será utilizado o modelo de regressão logística univariado com estimativa de razão de prevalência não ajustada e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As variáveis independentes que apresentarem significância inferior a 0,20 (P0,20) serão consideradas no modelo final, ou seja, no ajuste de variáveis potencialmente confundidoras por meio do modelo de regressão logística multivariado. Os dados serão analisados no programa estatístico STATA 10.0

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliação da função renal através de diversos marcadores em uma população de pacientes com Anemia falciforme

Objetivo Secundário:

Avaliar a função renal empregando-se marcadores laboratoriais e moleculares; Descrever as alterações clínicas e laboratoriais dos pacientes com anemia falciforme atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR); Diagnosticar insuficiência renal nos pacientes com anemia falciforme; Caracterizar o grau de insuficiência renal entre os pacientes e correlacionar com a gravidade; Estudar fatores de risco e correlacionar com a gravidade clínica dos pacientes com insuficiência renal; Determinar se algum exame para avaliação de função renal apresenta maior sensibilidade para detecção precoce de doença renal nesta população em estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

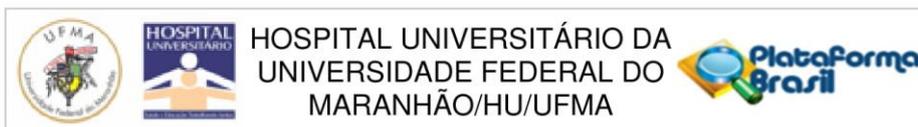
Riscos descritos como relacionados à punção venosa para a coleta de sangue para realização dos exames.

Benefícios associados à identificação de lesão renal, prevenção de quadro progressivo e identificação precoce de fatores de riscos para o desenvolvimento de lesão renal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante pela associação entre o diagnóstico e a possibilidade de medidas preventivas, baseadas nos resultados individuais dos pacientes caracterizados como portadores de doença

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	
Bairro: CENTRO	CEP: 65.020-070
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	Fax: (98)2109-1223
	E-mail: cep@huufma.br



renal. O estudo tem como Instituição proponente a Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM, sendo os sujeitos da pesquisa selecionados no Ambulatório de Hematologia do HEMOMAR, São Luís-MA, tendo o apoio do Hospital Universitário para a realização dos exames clínicos e encaminhamentos para seguimento ambulatorial especializado no Centro de Prevenção de Doença Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta "Folha de rosto, Projeto de pesquisa, Termo de Assentimento, autorização do representante institucional para a realização dos exames clínicos e Parecer de Aprovação do CEP da Instituição Proponente. Atende portanto às exigências da Resolução CNS/MS nº 196/96.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo de estudo com metodologia adequada para o alcance dos objetivos propostos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O PROJETO atende aos requisitos fundamentais da Resolução nº 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

SAO LUIS, 26 de Abril de 2013

Assinador por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	Fax: (98)2109-1223
	E-mail: cep@huufma.br

2. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento – Livre Esclarecido

Título: Avaliação do ritmo de filtração glomerular e de seus possíveis fatores moduladores em pacientes com anemia falciforme

A) Proposta

A Prof^a Sônia Maria Pereira Cruz, sob a Orientação da Prof^a Dr^a Maria Stella Figueiredo e Co-Orientação do Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, Professores da Universidade Federal do Maranhão e Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, estão conduzindo um estudo com a finalidade de analisar a doença renal em pacientes com Anemia falciforme assistidos no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR). Uma vez que você é um paciente assistido nesse centro de referência em tratamento de Anemia falciforme, está sendo convidado a participar deste estudo.

B) Procedimento

Se você concordar em participar, as seguintes coisas acontecerão:

1. Você responderá a um questionário que investigará aspectos clínicos e sintomas atuais sobre anemia falciforme
2. Você será submetido a um exame físico de rotina. O exame físico é feito para avaliar a sua saúde geral e o seu estado clínico atual. Isto levará cerca de 20 minutos.
3. Você realizará exames laboratoriais de rotina. A urina será coletada em recipiente específico para análises químicas. Também terá sangue coletado do seu braço com uma agulha, os quais servirão para análise da sua condição clínica e investigar sua função renal.
4. Você terá que realizar coleta de exames no início do estudo, e se evidenciado alterações será realizada nova coleta após três (03) meses
5. Autorizo o armazenamento das amostras de sangue e urina em um biorrepositório

C) Risco e Desconforto

Os riscos para o desenvolvimento de complicações são muito pequenas. A punção venosa poderá causar algum desconforto, que durará poucos minutos, e ocasionalmente um hematoma, mas isto é muito raro.

D) Benefícios

Os exames laboratoriais de rotina irão auxiliar na investigação do seu estado de saúde e de sua função renal.

E) Custo

Você não será cobrado por qualquer dos procedimentos realizados no estudo

F) Reembolso

Você não será reembolsado por participar deste estudo

G) Confiabilidade dos dados

Procedimentos serão tomados pelos responsáveis por este estudo, no intuito de proteger a confidencialidade das informações que você irá fornecer. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para arquivos em computador e estes serão mantidos arquivados em local reservado. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida.

H) Tratamento e compensação por injúria

Se você apresentar alguma alteração da função renal, será encaminhado para fazer acompanhamento no Centro de Prevenção de Doença Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

Se você sofrer qualquer injúria como resultado da participação neste estudo, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável por este estudo a Prof^a Sônia Maria Pereira Cruz, no ambulatório do HEMOMAR ou pelo telefone (98) 81163710. Entretanto, a Universidade Federal do Maranhão não prevê nenhuma forma de compensação financeira por possíveis injúrias.

I) Questões

Se você tiver alguma pergunta a respeito dos seus direitos como participante deste estudo de pesquisa, você deverá entrar em contato com Doralene Maria Cardoso de Aquino, Coordenadora do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos no Hospital Universitário Presidente Dutra, localizado na Rua Barão de Itapary, 227-São Luis-MA, ou pelo telefone 21091250

G) Consentimento

A PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA É VOLUNTÁRIA. Você tem o direito de não concordar em participar ou mesmo de retirar-se do estudo em qualquer momento que queira sem riscos para o seu tratamento médico. Se você desejar e concordar em participar, deve assinar na linha abaixo.

Nome do paciente -----

CPF/RG

Assinatura do paciente ou responsável -----

Data

Assinatura do pesquisador

Termo de Assentimento para pacientes com faixa etária entre 14 e 18 anos

Título: Avaliação do ritmo de filtração glomerular e de seus possíveis fatores moduladores em pacientes com anemia falciforme

A) **Proposta**

A Profa Sônia Maria Pereira Cruz, sob a Orientação da Profa Dra Maria Stella Figueiredo e Co-Orientação do Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, Professores da Universidade Federal do Maranhão e Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, estão conduzindo um estudo com a finalidade de analisar a doença renal em pacientes com Anemia falciforme assistidos no Ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR). Uma vez que você é um paciente assistido nesse Centro de Referência em tratamento de Anemia falciforme, está sendo convidado a participar deste estudo.

B) **Procedimento**

Se você concordar em participar, as seguintes coisas acontecerão:

1. Você responderá a um questionário que investigará aspectos clínicos e sintomas atuais sobre anemia falciforme
2. Você será submetido a um exame físico de rotina. O exame físico é feito para avaliar a sua saúde geral e o seu estado clínico atual. Isto levará cerca de 20 minutos.
3. Você realizará exames laboratoriais de rotina. A urina será coletada em recipiente específico para análises químicas. Também terá sangue coletado do seu braço com uma agulha, os quais servirão para análise da sua condição clínica e análise de sua função renal.
4. Você terá que realizar coleta de exames no início do estudo, e se evidenciado alterações será realizada nova coleta após três (03) meses
5. Autorizo o armazenamento das amostras de sangue e urina em um biorrepositório

C) **Risco e Desconforto**

Os riscos para o desenvolvimento de complicações são muito pequenas. A punção venosa poderá causar algum desconforto, que durará poucos minutos, e ocasionalmente um hematoma, mas isto é muito raro.

D) **Benefícios**

Os exames laboratoriais de rotina irão auxiliar na investigação do seu estado de saúde e de sua função renal.

E) **Custo**

Você não será cobrado por qualquer dos procedimentos realizados no estudo

F) **Reembolso**

Você não será reembolsado por participar deste estudo

G) **Confiabilidade dos dados**

Procedimentos serão tomados pelos responsáveis por este estudo, no intuito de proteger a confidencialidade das informações que você irá fornecer. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para arquivos em

computador e estes serão mantidos arquivados em local reservado. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida.

H) **Tratamento e compensação por injúria**

Se você apresentar alguma alteração da função renal, será encaminhado para fazer acompanhamento no Centro de Prevenção de Doença Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

Se você sofrer qualquer injúria como resultado da participação neste estudo, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável por este estudo a Profa Sônia Maria Pereira Cruz, no Ambulatório do HEMOMAR ou pelo telefone (98) 81163710. Entretanto, a Universidade Federal do Maranhão não prevê nenhuma forma de compensação financeira por possíveis injúrias.

I) **Questões**

Se você tiver alguma pergunta a respeito dos seus direitos como participante deste estudo de pesquisa, você deverá entrar em contato com Dorlene Maria Cardoso de Aquino, Coordenadora do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos no Hospital Universitário Presidente Dutra, localizado na Rua Barão de Itapary, 227-São Luis-MA, ou pelo telefone 2109-12 50

G) **Consentimento**

A PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA É VOLUNTÁRIA. Você tem o direito de não concordar em participar ou mesmo de retirar-se do estudo em qualquer momento que queira sem riscos para o seu tratamento médico. Se você desejar e concordar em participar, deve assinar na linha abaixo.

Nome do paciente -----

CPF/RG

Assinatura do paciente ou responsável -----

Data

Assinatura do pesquisador

3. Questionário utilizado para obtenção dos dados clínicos

QUESTIONÁRIO CLÍNICO

Pesquisa: Avaliação do ritmo de filtração glomerular e de seus possíveis fatores moduladores em pacientes com anemia falciforme

I. DADOS DA IDENTIFICAÇÃO

1. Nome do paciente:

2. Sexo

(1) Masculino (2) feminino

SEXO

3. Idade (anos)

IDADE

4. Data de nascimento DATANASC

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

5. Situação conjugal:

(1) Casado (2) solteiro (3) separado

SITUCONJ

(4) viúvo (5) outro

6. Endereço :

7. Bairro :

8. Telefone :

9. Origem :

(1) São Luis (2) interior ORIGEM

10. Data da entrevista

DATAENT

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

11. Nome do entrevistador:

12. Grau de instrução do paciente:

(0) Analfabeto/Primário incompleto

- (1) Primário completo/ginasial incompleto
- (2) Ginasial completo/colegial incompleto
- (3) Colegial completo/superior incompleto
- (4) Superior completo

Obs: Primário corresponde hoje da 1ª a 4ª série do ensino fundamental (antigo primeiro grau),o ginasial da 5ª a 8ª série do ensino fundamental e o colegial corresponde ao antigo segundo grau

II. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

13. Peso-----(-kg)	PESO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
14. Altura -----(cm)	ALTURA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
15. IMC -----(Kg/m ²)	IMC	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
16. Classificação do IMC (1) MGIII (2)MGII (3) MGI (4) EU		<input type="text"/>
(5) SP (6) OBI (7) OB II (8) OBIII		

III. EXAME CLÍNICO E CO-MORBIDADES (Registrar a medicação e dosagem)

17. Crise vaso-oclusiva (1) Sim (2) não	CVO	<input type="text"/>
A. Se a resposta é sim:		
a) Quanto tempo -----em (dias)	QT	
b) Fez uso de antiinflamatório (1) sim (2) não	TRAT AINH	<input type="text"/>
c) Se sim,há quanto tempo ---- (dias)	TRATAINH	
d) Fez uso de cimetidine (1) sim (2) não	CIMET	<input type="text"/>
e) Se sim, há quanto tempo usou cimetidine -----(-dias)	TRATACIM	
18. Febre (1) sim (2) não	FEB	<input type="text"/>

Se a resposta é sim		
a) Há quanto tempo ----- (dias)	TEMPOFEB	
b) Etiologia da febre -----		
19. Infecção do trato urinário (1) sim (2) não	ITU	<input type="checkbox"/>
Se a resposta é sim		
a) Terminou do uso do antibiótico ----- (dias)	TRATANTIB	
20. Hematúria macroscópica (1) sim (2) não	HM	<input type="checkbox"/>
21. Última transfusão -----(meses)	UT	<input type="checkbox"/>
22. Transfusão crônica (1) sim (2) não	TRANCR	<input type="checkbox"/>
a. Se resposta é sim, há quanto tempo -----		
b. Quantas transfusões		
(1) 1 a 5 (2) 6 a 10 (3) 11 a 15 (4) 15 a 20 (5) acima de 20		
23. HAS (1) sim (2) não	HAS	<input type="checkbox"/>
a. Tempo de diagnóstico HAS -----(anos)	TEMPOHAS	
b. Realiza tratamento para HAS (1) sim (2) não	TRATAHAS	<input type="checkbox"/>
c. Medicamento e dosagem -----		
d. Quanto tempo utiliza -----		<input type="checkbox"/>
24. DM (1) sim (2) não	DM	
a. Realiza tratamento DM : (1) sim (2) não	TRATADM	
b. Tempo de diagnóstico DM -----(anos)	TEMPODM	<input type="checkbox"/>
25. Doença renal crônica (1) sim (2) não	DRC	<input type="checkbox"/>
a. Tempo de diagnóstico DRC -----(anos)	TEMPODRC	
b. Realiza tratamento DRC (1) sim (2) não	TRATADRC	<input type="checkbox"/>
c. Medicamento e dosagem -----		
26. Sobrecarga de ferro (1) sim (2) não	SF	<input type="checkbox"/>
a. Realiza tratamento SF (1) sim (2) não	TRATASF	
b. Medicamento e dosagem -----		
c. Há quanto tempo utiliza -----		<input type="checkbox"/>

- 27.** Hepatite (1) sim (2) não HEP
- a. Que tipo de hepatite (1) B (2) C TIPOHEP
- 28.** AIDS (1) sim (2) não HIV
- 29.** AVC (1) Sim (2) não AVC
- 30.** Priapismo (1) sim (2) não PRIAP
- 31.** Úlcera de perna (1) sim (2) não ULCPER
- 32.** Usa hidroxiuréia (1) sim (2) não HDR

Se a resposta é sim

- a. Tempo de uso -----(meses) TRATHDR
- b. Indicação -----
- c. Dosagem -----
- d. Deixou de utilizar -----(meses)
- 33.** Se do sexo feminino:
- a. Menarca -----anos MEN
- b. Última menstruação -----(mês) ULMENST
- c. Gravidez (1) sim (2) não GRAV

- 34.** Aferição da PA sistólica 1 -----(mmHg) PAS1
- 35.** Aferição da PA diastólica 1 -----(mmhg) PAD1
- 36.** Aferição da sistólica 2 -----(mmHg) PAS2
- 37.** Aferição da PA diastólica 2 -----(mmHg) PAD2

IV. EXAMES LABORATORIAIS

- 38.** Hemoglobina HB
- T0
- 39.** Hematócrito HT
- T0

40.VCM	VCM							
T0		<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
41.Leucócitos	LEUC							
T0		<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
42.Contagem de plaquetas	CP							
T0		<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
43.Reticulócitos (%)	RET							
T0		<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
44.Reticulócitos (absoluto)	RETIC							
T0		<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
45.rVCM	rVCM							
T0		<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
46.Hemoglobina F	HF	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
47.Hemoglobina A2	HBA2	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
48.Hemoglobina S	HBS	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
49.Glicose jejum -----(mg/dL)	GJ	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>						
50.Uréia -----(mg/dl)	UR	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>						

T0			<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
51. Creatinina -----(mg/dl)	CR		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
T0			<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
52. Clearance de creatinina (Cockcroft-Gault):(mL/min/1.73m ³)	CLCR	COCK				
T0			<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
53. Clearance de creatinina (formula adolesc)						
T0			<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
54. Clearance de creatinina (MDRD)	MDRD					
55. Desidrogenase láctica -----()	LDH		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
56. Bilirrubina total -----(mg/dL)	BT		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
57. Bilirrubina indireta -----(mg/dL)	BI		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
58. Bilirrubina direta -----(mg/	BD					<input type="text"/>
59. TGP -----(U/)	TGP		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
60. TGO -----(U/L)	TGO		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
61. Gamaglutamil transferase -----(U/	GGT		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
62. Fosfatase alcalina -----(U/L)	FA		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
63. Albumina -----(g/dl)	ALB			<input type="text"/>	<input type="text"/>	
64. Proteína C reativa -----(mg/dl)	PCR		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

(1) Sim (2) não

79. Nitrito

UNITRITO

(1) Sim (2) não

80. Leucócitos

ULEUCÓCITOS

(1) Sim (2) não

81. pH

UPH

URINA (amostra isolada)

82. Microalbuminúria

83. Cistatina C

84. Albumina urinária

Análise molecular

85. Haplótipos (1) BANTO(CAR) (2) BENIN (3) SENEGAL
(4) CAMARAÕES (5) ASIÁTICO (6) ATÍPICO

86. Alfa-talassemia (1) sim (2) não

87. Gene Klotho

OUTROS

98. Adolescente (1) sim (2) não

99. Nome da mãe :