



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

GERALDO BEZERRA DA SILVA JUNIOR

ALTERAÇÕES RENAIS EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME

FORTALEZA

2013

GERALDO BEZERRA DA SILVA JUNIOR

**ALTERAÇÕES RENAIS EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME**

Tese apresentada à Coordenação do Curso de Doutorado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Doutor. Área de concentração: Medicina

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher

FORTALEZA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

S58a Silva Junior, Geraldo Bezerra da
Alterações renais em pacientes com doença falciforme / Geraldo Bezerra da Silva Junior.
– 2013.
136 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2013.
Área de Concentração: Medicina.
Orientação: Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher.

1. Doença da Hemoglobina SC. 2. Taxa de Filtração Glomerular. 3. Falência Renal Crônica. I.Título.

CDD 616.151

GERALDO BEZERRA DA SILVA JUNIOR

**ALTERAÇÕES RENAIS EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME**

Tese apresentada a Coordenação do Curso de Doutorado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Aprovada em: **26 de julho de 2013.**

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof.^a Dr.^a Sônia Leite da Silva
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof.^a Dr.^a Cristianne da Silva Alexandre
Universidade Federal da Paraíba - UFPB

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher, pela sua orientação nesse projeto e em toda a minha carreira, sempre disposta e entusiasmada com a pesquisa clínica. Por sua amizade verdadeira e pela honra de trabalharmos juntos.

Às doutoras Jacqueline Holanda de Souza, Clara Maria Bastos Eloy Costa e Silvia Maria Meire Magalhães pelo apoio técnico para a realização desta pesquisa no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

Às acadêmicas de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Ana Patrícia Freitas Vieira, Amanda Ximenes Couto Bem e Marília Pereira Alves, pela dedicação, empolgação, amizade e apoio fundamental para a realização desta pesquisa.

Ao farmacêutico e aluno do Mestrado em Farmacologia Gdayllon Cavalcante Meneses da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio para a realização dos exames de nossos pacientes e ajuda no manejo das amostras de material biológico coletado nesta pesquisa.

À Prof.^a Dr.^a Alice Maria Costa Martins e a todas as pessoas do Laboratório de Cultivo Celular da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará pela dedicação à pesquisa e pelo apoio para a realização dos exames de nossos pacientes.

Ao Dr. Antonio Carlos Seguro, Dr.^a Lúcia da Conceição Andrade e Dr.^a Talita Rojas Sanches e a todos os que fazem o Laboratório de Investigação Médica 12 da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de parceria para a realização de parte desta pesquisa.

À Dr.^a Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira, colega do Curso de Doutorado em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, pela amizade, parceria e pelo suporte durante a realização da pesquisa e do doutorado.

À Prof.^a Dr.^a Geanne Matos de Andrade (Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará), e às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela ajuda, carinho e atenção no cumprimento dos créditos e assuntos burocráticos relacionados ao curso de Doutorado.

À direção geral do Hospital Universitário Walter Cantídio e ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP), que autorizaram a realização de nosso projeto neste importante centro de diagnóstico e terapêutica do Estado do Ceará.

Aos funcionários do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela cooperação indispensável para realização deste projeto nessa instituição hospitalar.

À minha família, pelo apoio de sempre durante toda a minha vida.

À Ana Paula Assis Buosi, por todos os motivos.

*“Tudo, aliás, é a ponta de um mistério,
inclusive os fatos. Ou a ausência deles.
Duvida? Quando nada acontece há um
milagre que não estamos vendo”*

(Guimarães Rosa)

RESUMO

Introdução - Alterações renais representam uma das complicações crônicas principais da doença falciforme (DF). O objetivo deste estudo é investigar a ocorrência de alterações renais em pacientes com DF. **Métodos** - Foi realizado estudo de coorte com 26 pacientes com DF acompanhados em um ambulatório de Fortaleza, Ceará, Brasil. Testes de acidificação e concentração urinárias foram realizados usando cloreto de cálcio (CaCl_2) e após período de 12h de jejum e privação hídrica. Foram calculados fração de excreção de sódio (FE_{Na}), transporte transtubular de potássio (TTKG) e transporte de água livre de solutos (TcH_2O). O grupo de pacientes com DF foi comparado com um grupo de 15 voluntários sadios (grupo controle). Os transportadores aquaporina-2 (AQP2) e canal de K^+ apical (ROMK) foram quantificados pela pesquisa de exossomas na urina. **Resultados** - A média de idade e a distribuição de gênero foi similar entre os dois grupos. Déficit de acidificação urinária foi encontrada em 5 pacientes com DF (19,2%), que apresentaram pH urinário $> 5,5$ após o teste com CaCl_2 . A osmolaridade urinária foi significativamente menor entre os pacientes com DF (355 ± 60 vs. 818 ± 202 mOsm/kg, $p=0,0001$, após período de 12h de jejum e privação hídrica). Déficit de concentração urinária foi encontrado em todos os casos de DF (100%). A FE_{Na} foi maior entre os pacientes com DF ($0,75 \pm 0,3$ vs. $0,55 \pm 0,2\%$, $p=0,02$). O TTKG também foi maior nos pacientes com DF ($5,5 \pm 2,5$ vs. $3,0 \pm 1,5$, $p=0,001$), e o TcH_2O foi menor ($0,22 \pm 0,3$ vs. $1,1 \pm 0,3$ L/dia, $p=0,0001$). A pesquisa de AQP2 não mostrou diferença significativa em relação ao grupo controle ($102 \pm 6,0$ vs. $100 \pm 7,2\%$, $p=0,874$), bem como a do canal ROMK (172 ± 38 vs. $100 \pm 25\%$, $p=0,207$). **Conclusão** - A DF é associada a importantes alterações renais. As principais alterações encontradas foram déficit de concentração e acidificação urinária. Foi ainda observado aumento no transporte transtubular de potássio e redução no transporte de água, evidenciando a ocorrência de disfunção tubular distal.

Palavras-chave: Doença da Hemoglobina SC. Taxa de Filtração Glomerular. Falência Renal Crônica.

ABSTRACT

Background - Kidney abnormalities are one of the main chronic complications of sickle cell disease (SCD). The aim of this study is to investigate the occurrence of renal abnormalities among patients with SCD. **Methods** - This is a cohort study with 26 SCD patients followed in a medical center in Fortaleza, Ceará, Brazil. Urinary acidification and concentration tests were performed using calcium chloride (CaCl_2), and after a 12h period of water and food deprivation. Fractional excretion of sodium (FE_{Na}), transtubular potassium gradient (TTKG) and solute free water reabsorption (TcH_2O) were calculated. The SCD group was compared to a group of 15 healthy volunteers (control group). Aquaporin-2 (AQP2) and renal outer medullary K^+ channels (ROMK) were quantified through exosomes search in urine. **Results** - Patient's average age and gender were similar to controls. Urinary acidification deficit was found in 5 SCD patients (19.2%), who presented urinary $\text{pH} > 5.5$ after CaCl_2 test. Urinary osmolality was significantly lower in SCD patients (355 ± 60 vs. $818 \pm 202 \text{mOsm/kg}$, $p=0.0001$, after 12h period water deprivation). Urinary concentration deficit was found in all SCD patients (100%). FE_{Na} was higher among SCD patients (0.75 ± 0.3 vs. $0.55 \pm 0.2\%$, $p=0.02$). The TTKG was higher in SCD patients (5.5 ± 2.5 vs. 3.0 ± 1.5 , $p=0.001$), and TcH_2O was lower (0.22 ± 0.3 vs. $1.1 \pm 0.3 \text{L/day}$, $p=0.0001$). The search for AQP2 did not show significant difference between SCD patients and control group (102 ± 6.0 vs. $100 \pm 7.2\%$, $p=0.874$), as well as for ROMK (172 ± 38 vs. $100 \pm 25\%$, $p=0.207$). **Conclusions** - SCD is associated with important kidney dysfunction. The main abnormalities found were urinary concentrating and incomplete distal acidification defect. There was also an increase in the potassium transport and decrease in water transport, evidencing the occurrence of distal tubular dysfunction.

Key words: Hemoglobin SC Disease. Glomerular Filtration Rate. Kidney Failure Chronic.

LISTA DE FIGURAS

1	Prevalência mundial do traço falciforme	24
2	A - Microscopia eletrônica mostrando hemácias em forma de foice B - Hemácias falcêmicas no esfregaço de sangue periférico de um paciente portador de doença falciforme	26
3	Fisiopatologia do acometimento renal na doença falciforme	32
4	Local de ação na cascata fisiopatológica da doença falciforme de diversas intervenções terapêuticas	45
5	Classificação do risco de doença renal crônica de acordo com a TFG e albuminúria	61
6	Prevalência de alterações da taxa de filtração glomerular e classificação da doença renal crônica entre pacientes com doença falciforme, de acordo com a depuração de creatinina pela fórmula CKD-EPI	67
7	Prevalência de proteinúria entre pacientes com doença falciforme	67
8	Prevalência de déficit de acidificação urinária, déficit de concentração urinária, alterações da taxa de filtração glomerular e proteinúria entre pacientes com doença falciforme	70
9	Aquaporina-2 (AQP2) na fração de exossomas urinários pelo <i>Western blotting</i> em pacientes com doença falciforme e controles sadios	73
10	Canal de potássio apical (ROMK) na fração de exossomas urinários pelo <i>Western blotting</i> em pacientes com doença falciforme e controles sadios	74

LISTA DE QUADROS E TABELAS

1	Principais complicações em diferentes órgãos na doença falciforme	29
1	Classificação da Doença Renal Crônica	60
2	Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com doença falciforme e do grupo controle	65
3	Risco de doença renal crônica entre pacientes com doença falciforme	68
4	Comparação dos parâmetros de função renal entre os pacientes com doença falciforme e o grupo controle	69
5	Comparação dos testes de concentração e acidificação urinárias entre os pacientes com doença falciforme e o grupo controle	71
6	Comparação dos parâmetros de função renal entre os pacientes com doença falciforme de acordo com o uso de hidroxiureia	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Hormônio Antidiurético
AINEs	Antiinflamatórios Não-Esteroidais
ALT	Alanina Aminotransaminase
AQP2	Aquaporina-2
AST	Aspartato Aminotransaminase
BH4	Tetrahidrobiopterina
BRA	Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II
CaCl₂	Cloreto de Cálcio
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DF	Doença Falciforme
DRC	Doença Renal Crônica
EPO	Eritropoetina
FENa	Fração de Excreção de Sódio
GESF	Glomerulosclerose Segmentar e Focal
Hb	Hemoglobina
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HDAC	Histona Deacetilase
iECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de Massa Corporal
LDH	Desidrogenase Láctica
LRA	Lesão Renal Aguda

MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NH₄Cl	Cloreto de Amônio
NO	Óxido Nítrico
ROMK	<i>Renal Outer Medullary K⁺ channel</i> , Canal de potássio apical
SCD	<i>Sickle Cell Disease</i>
TcH₂O	Transporte de Água Livre de Solutos
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TMO	Transplante de Medula Óssea
TTKG	Gradiente de Transporte Transtubular de Potássio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	Histórico	21
2.2	Epidemiologia	23
2.3	Fisiopatologia	25
2.4	Quadro clínico	29
2.5	Alterações renais na doença falciforme	31
2.5.1	Alterações da concentração urinária	32
2.5.2	Déficit de acidificação urinária	34
2.5.3	Hiperfiltração glomerular	35
2.5.4	Doenças glomerulares	36
2.5.5	Lesão renal	38
2.5.6	Hematúria	40
2.5.7	Outras alterações	41
2.6	Diagnóstico	43
2.7	Tratamento	44
2.8	Prognóstico	50
3	OBJETIVOS	53
3.1	Geral	53
3.2	Específicos	53
4	METODOLOGIA	55
4.1	Tipo de estudo	55
4.2	Caracterização do local do estudo	55

4.3	Critério de inclusão	55
4.4	Critério de exclusão	55
4.5	População do estudo	56
4.6	Parâmetros estudados	56
4.7	Análise estatística	62
5	RESULTADOS	65
5.1	Características clínicas e epidemiológicas da população estudada	65
5.2	Avaliação da função renal – filtração glomerular e proteinúria	66
5.3	Sódio, potássio e transporte tubular de água	68
5.4	Habilidade de concentração urinária	69
5.5	Habilidade de acidificação urinária	70
5.6	Comparação dos pacientes com doença falciforme de acordo com o uso de hidroxiureia	71
5.7	Pesquisa de exossomas urinários	73
6	DISCUSSÃO	76
7	CONCLUSÕES	94
	REFERÊNCIAS	96
	ANEXOS	120

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo, na qual os pacientes herdam variantes do gene da β -globina, o que leva à polimerização da hemoglobina, chamada de hemoglobina S (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). Esta mutação sofreu seleção natural durante a evolução humana, porque indivíduos com uma cópia do gene mutante e um gene normal (traço falciforme) apresentam maior sobrevivência em regiões endêmicas para malária (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; WANG, 2009). O traço falciforme ocorre em cerca de 300 milhões de pessoas no mundo todo (TSARAS et al., 2009). A prevalência da doença apresenta diferenças entre as diversas regiões do mundo devido à evolução, sendo de 25-30% na África Ocidental, com uma estimativa de 120.000 nascidos com a doença na África. Estima-se que 8-10% dos recém-nascidos americanos descendentes de africanos têm a DF (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; WANG, 2009). No Brasil, cerca de 0,1 a 0,3% da população negra é afetada pela doença e estima-se que 2 milhões de brasileiros são portadores do traço falciforme (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). Cerca de 78% dos óbitos por DF no nosso país ocorrem em pacientes com menos de 29 anos de idade e 37% destes concentram-se em menores de 9 anos, o que reflete a gravidade da doença (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

O diagnóstico é baseado nos achados do exame de sangue (hemograma e esfregaço), sendo confirmado através da eletroforese de hemoglobina (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; WANG, 2009). A anemia hemolítica crônica geralmente é associada a baixos níveis de hematócrito e hemoglobina, e as hemácias características em forma de foice podem ser vistas no esfregaço de sangue periférico (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008).

As principais manifestações da DF incluem anemia hemolítica crônica (devido à polimerização da hemoglobina as hemácias ficam mais propensas à hemólise), fenômenos trombóticos (devido à adesão das hemácias ao endotélio com consequente inflamação e ativação da coagulação), episódios dolorosos recorrentes (devido à isquemia secundária à trombose) e disfunção crônica de órgãos (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). As complicações mais graves e que estão associadas com maior mortalidade são aquelas relacionadas à falência de

órgãos, incluindo lesão renal, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca congestiva e síndrome torácica aguda (PRABHAKAR; HAYWOOD JR.; MOLOKIW, 2010; ZAGO; PINTO, 2007; SILVA JUNIOR; LIBÓRIO; DAHER, 2011). Lesão renal aguda pode ocorrer na doença falciforme e aumenta significativamente a mortalidade, sobretudo nos pacientes acima de 40 anos (LIPPI et al., 2008).

O acometimento renal na DF foi primeiramente relatado no início do século XX (JOSEPHS, 1928), tendo-se seguido alguns relatos de alterações na capacidade de concentração urinária, caracterizadas por hipostenúria, em pacientes com esta doença (KEITEL; THOMPSON; ITANO, 1956) e perda de função renal associadas a eventos trombóticos (CROSLEY; STRICKLAND, 1961). Outras complicações renais descritas nesta doença incluem hematúria, microalbuminúria, aumento da perda urinária de proteína ligadora do retinol, β 2-microglobulina e endotelina-1, neoplasia renal, necrose papilar renal e rabdomiólise induzida por exercício (TSARAS et al., 2009; ABO-ZENAH; MOHARRAM; EL NAHAS, 2009; AHMED; IBRAHIM, 2006; THARAUX et al., 2005; SESSO et al., 1998; SILVA JUNIOR; LIBÓRIO; DAHER, 2011).

Estudo recente sugere que a perda de função renal na DF está associada com níveis discretamente elevados de pressão arterial sistêmica – pressão sistólica de 120-139mmHg e diastólica de 70-89mmHg (GORDEUK et al., 2008). Lesão renal é relatada em torno de 21% dos casos, associada a fenômenos tromboembólicos, podendo evoluir para doença renal crônica terminal (BUCHANAN et al., 2010). Os múltiplos infartos renais que podem ocorrer nas crise veno-oclusivas da DF podem levar à fibrose intersticial e doença renal crônica em 4 a 18% dos pacientes homocigotos (RAYNAL et al., 2007). A lesão renal é uma complicação geralmente observada tardiamente no curso da DF, que exige uma longa evolução da lesão tissular para se manifestar (ZAGO; PINTO, 2007; SILVA JUNIOR et al., 2012). Uma alta prevalência de DF entre pacientes com doença renal crônica terminal em hemodiálise foi observada recentemente entre afro-americanos, sugerindo que a DF pode ser um importante fator para a perda crônica da função renal (DEREBAIL et al., 2010).

A hipostenúria é a perda da capacidade de concentração urinária. Ocorre como resultado de microinfartos de repetição na região medular renal e alterações

no fluxo sanguíneo renal, constituindo a alteração renal mais conhecida na DF (TSARAS et al., 2009; MAGALHÃES, 2007; SILVA JUNIOR; LIBÓRIO; DAHER, 2011). A hipostenúria resulta na perda de água livre, que, quando não compensada com ingesta hídrica adequada, leva a um aumento da osmolaridade sanguínea (TSARAS et al., 2009).

Hematúria, tanto microscópica quanto macroscópica, é a complicação renal mais frequente em pacientes com traço falciforme. A manifestação mais comum da necrose papilar renal é a hematúria macroscópica indolor (TSARAS et al., 2009). A falcização das hemácias leva a um aumento da viscosidade sanguínea na região medular renal que pode provocar trombose dos *vasa recta*. Estas microtromboses podem levar ao desenvolvimento de hematúria devido à ruptura dos capilares, infarto renal e necrose papilar (RAYNAL et al., 2007).

Alterações glomerulares são menos comuns. Amiloidose foi recentemente relatada em uma criança de 13 anos com DF diagnosticada aos 8 meses de idade. O paciente apresentava proteiúria significativa, de 1892mg/dia, de difícil controle (SIMSEK et al., 2006). Proteinúria grave pode ocorrer como consequência de hiperfiltração glomerular na DF (DAVENPORT; BUSCOMBE, 2008). É observada hipertrofia glomerular, que tende a aumentar com a idade, e histologicamente observa-se hiper celularidade e lobulação dos tufo glomerulares, semelhante ao observado nas glomerulonefrites proliferativas. Com a progressão da idade podem ocorrer duplicação da membrana basal e proliferação mesangial, e em pacientes adultos podem ocorrer fibrose progressiva, parcial ou completa. As lesões histopatológicas mais freqüentemente identificadas são glomeruloesclerose focal e segmentar, glomerulonefrite membrano-proliferativa, microangiopatia trombótica e glomerulopatia específica da DF (MAIGNE et al., 2010; MAGALHÃES, 2007). Terapias anti-proteinúricas com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido propostas com sucesso para pacientes com DF e proteinúria (FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005).

O monitoramento da função renal em pacientes com DF é de extrema importância devido à frequência das complicações renais e das consequências deste envolvimento (SILVA JUNIOR; LIBÓRIO; DAHER, 2011). Estudos recentes sugerem que o uso de ultrassonografia renal com doppler, analisando índices de

resistividade e pulsatilidade, pode servir como marcador precoce de alterações renovasculares nestes pacientes (TAORI et al., 2008). A pesquisa de alterações subclínicas, através de exames séricos e urinários também podem ser úteis para o diagnóstico precoce do envolvimento renal na doença e para a consequente prevenção da progressão da doença renal. As alterações da função renal são assintomáticas na maioria dos casos, e o paciente só desenvolve sintomas quando ocorre perda significativa de função renal, com sintomas urêmicos e necessidade de diálise. A detecção precoce destas alterações, por meio de testes laboratoriais mais específicos é de extrema importância para retardar a progressão da doença renal e evitar a necessidade de diálise.

O presente estudo foi realizado para a investigação de alterações renais em um grupo de pacientes com diagnóstico de DF acompanhados em um ambulatório especializado na cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil. Foram investigadas alterações da função renal por meio de exames de sangue e de urina, alterações tubulares, por meio da pesquisa da capacidade de concentração e acidificação urinárias e da quantificação de transportadores tubulares. Existem poucos estudos sobre as alterações tubulares na DF, e este foi o primeiro sobre o assunto em nossa região.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

A doença falciforme (DF) é a doença hematológica hereditária mais frequente, apresentando distribuição mundial (WANG, 2009). A doença é marcada por crises vaso-oclusivas devido à forma das hemácias, consequente à polimerização da hemoglobina, chamada de hemoglobina S, anemia hemolítica e suscetibilidade aumentada para infecções (SCHNOG et al., 2004; LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). Diversos órgãos podem ser envolvidos, incluindo alterações no sistema nervoso central, em ossos e articulações, no sistema cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal e renal, o que aumenta a morbi-mortalidade neste grupo de pacientes (WANG, 2009). O envolvimento renal na DF tem sido pouco estudado, sendo marcado principalmente por alterações tubulares e perda de função renal (DAVENPORT; BUSCOMBE, 2008).

2.1 Histórico

Estudos antropológicos de análises biomoleculares sugerem que o gene da globina β^S (gene da hemoglobina S - HbS) surgiu por meio de um processo de mutação de bases nitrogenadas há 50 ou 100 mil anos, abrangendo os períodos Paleolítico e Mesolítico, sendo a África o provável local da ocorrência da mutação na fase coincidente à presença do *Homo sapiens neanderthalis* e do *Homo sapiens sapiens* (NAOUM; NAOUM, 2004). A dispersão do gene da HbS pode ter ocorrido entre 60 e 40 mil anos, quando os nossos ancestrais se deslocaram para o sudeste da Ásia e para a Austrália. A introdução do gene da HbS nas Américas, e no Brasil, ocorreu entre os séculos XVI e XVIII, motivado pelo tráfico de escravos africanos (NAOUM; NAOUM, 2004).

Acredita-se que a DF é do conhecimento da humanidade desde os tempos imemoriais e constatadas como seculares na África, pelo hábito existente em diversas tribos de tatuar os portadores da doença (RUIZ, 2007). Não se sabe ao certo em que época da história da humanidade surgiu a DF, pois até hoje não se conseguiu demonstrar a doença em contextos arqueológicos. Mais recentemente tem se proposto o estudo de isótopos de oxigênio como marcadores da doença, pois

foi demonstrado em estudos experimentais que os animais com a DF apresentam menores taxas de isótopos de oxigênio nos ossos (REITSEMA; CREWS, 2011).

O primeiro relato oficial da DF foi feito por James Herrick, cardiologista dos Estados Unidos, há pouco mais de 100 anos, em 1910, com a descrição do caso de um jovem de 20 anos de idade procedente da ilha de Granada, no Caribe, que apresentava síndrome de dor torácica aguda (HERRICK, 1910; SERJEANT, 2010; PRABHAKAR; HAYWOOD JR.; MOLOKIW, 2010). No período pré-guerra civil norte-americana foram feitos relatos de problemas de saúde em escravos que podem ser atribuídos à DF, como alta taxa de abortos espontâneos, artralgias, infecções pulmonares e úlceras crônicas de membros inferiores (PRABHAKAR; HAYWOOD JR.; MOLOKIW, 2010).

A introdução da DF no Brasil está diretamente relacionada à origem da nossa população. Com o tráfico de escravos da África, o gene da HbS foi introduzido no país, e devido à miscigenação a doença foi difundida pelo território nacional. Calcula-se que entre 1550 e 1850 entraram no Brasil entre 2.500.000 e 4.000.000 de negros africanos, sendo o gene da HbS introduzido no país por indivíduos pertencentes a dois grupos culturais principais: o Sudanes e o Bantu, o que coincide com a análise de haplótipos que revelaram que o haplótipo Bantu é o mais prevalente no país (NAOUM; NAOUM, 2004). Os Estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro e a região litorânea do Nordeste apresentaram de forma mais intensa a miscigenação branco-negra, o que reflete a maior prevalência da doença nestas regiões (NAOUM; NAOUM, 2004).

O primeiro relato sobre uma doença comum em crianças negras com anemia, icterícia e elevada mortalidade no Brasil foi feito pelo médico Cruz Jobim em 1835 no Rio de Janeiro. Em 1908, Acciole, um médico da Bahia, publicou um caso de anemia grave, icterícia, dores abdominais e articulares agudas, e úlceras em membros inferiores, na revista *Arquivos Médicos da Bahia*, de circulação restrita (NAOUM; NAOUM, 2004). Posteriormente, em 1934, foi publicado artigo do médico Álvaro Serra de Castro no *Jornal de Pediatria*, com a descrição da DF (CAVALCANTI, 2011), já descrita pelo médico americano Herrick em 1910. O artigo resume-se à exposição de cinco casos clínicos, provenientes de estudos empreendidos no Hospital São Francisco de Assis no Rio de Janeiro. Embora Castro

não tenha apresentado valores estatísticos de seus achados, esse seu trabalho pode ser considerado um dos primeiros estudos sobre a incidência da doença no Brasil, pois foram feitas análises sistemáticas em oitenta crianças negras, à procura de hemácias falciformes (CAVALCANTI, 2011). A maior parte dos médicos que estudaram a anemia falciforme no Brasil nos anos 1930 e 1940 viram-na como uma doença importante para a saúde pública do país em vista da extensa população de negros e mestiços (CAVALCANTI, 2011).

2.2 Epidemiologia

Estima-se que 7% da população mundial seja acometida por hemoglobinopatias, das quais a mais importante é a DF (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). A distribuição global da DF é resultado de dois fatores: seleção de carreadores por meio da sobrevivência destes em áreas endêmicas para malária e a subsequente migração (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). A maior prevalência é registrada no continente africano, onde o gene da DF é disseminado (encontrado em torno de 25 a 30% da população da África Ocidental), e entre os indivíduos negros de países que participaram do tráfico de escravos entre os séculos XVII e XIX, sobretudo nas Américas (WEATHERALL, 2003; SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; WANG, 2009; STEINBERG, 2011). A prevalência do traço falciforme varia de 10 a 40% na África equatorial e diminui para 1 a 2% na costa norte do continente e menos de 1% na África do Sul, o que reflete a maior sobrevivência dos carreadores do traço falciforme frente à malária (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Na Arábia Saudita a prevalência do traço falciforme varia de 2 a 27% e mais de 2,6% apresentam a DF em algumas regiões (JASTANIAH, 2011).

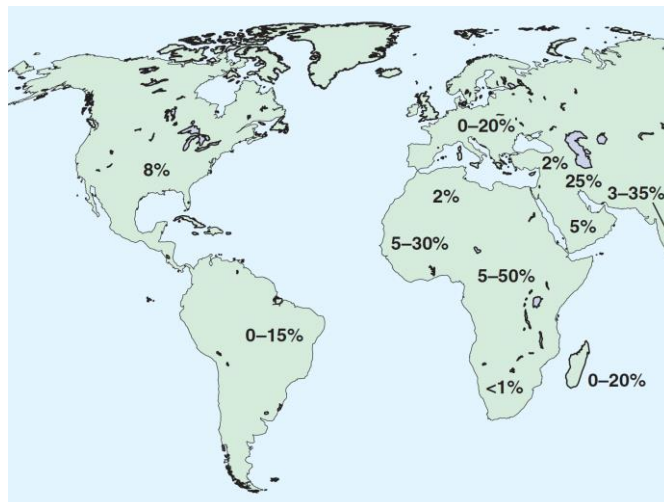
Estudos recentes mostram que os americanos afro-descendentes com DF tiveram uma menor mistura racial com caucasianos, de acordo com análises genéticas (SOLOVIEFF et al., 2011). Estima-se a ocorrência de mais de 230.000 nascimentos anuais de indivíduos com a DF na África, o que corresponde a 80% do total de casos no mundo (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Uma menor frequência é observada em países da bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio e partes da Índia. Em algumas partes da África, aproximadamente 45% da população

apresenta o traço falciforme (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; WANG, 2009).

No Brasil, cerca de 0,1 a 0,3% da população negra é afetada pela doença, e aproximadamente 2 milhões de indivíduos são portadores da HbS - heterozigotos (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). A prevalência da DF na população geral do país é de aproximadamente 0,04% (NAOUM et al., 1987). Na região sudeste, a prevalência estimada de heterozigotos é de 2% na população geral e de 6 a 10% entre os negros (ANVISA, 2002). Em Minas Gerais foi estimada a incidência de um caso novo homozigoto para cada 2.800 nascimentos (PAIXÃO et al., 2001). No Rio de Janeiro a incidência foi estimada em 1 caso novo para cada 1.196 nascimentos (LOBO et al., 2003). Em estudo de triagem realizado entre 116.271 recém-nascidos no Distrito Federal, foram identificados 3.760 casos (3,23%) de traço falciforme e 109 (0,09%) de anemia falciforme (DINIZ et al., 2009).

A prevalência mundial estimada do traço falciforme está ilustrada na Figura 1.

Figura 1- Prevalência mundial do traço falciforme



Fonte: adaptado de STEINBERG, 2011.

2.3 Fisiopatologia

As hemoglobinopatias ocorrem nas formas heterozigotas e homozigotas. Nos heterozigotos, as hemácias contêm a hemoglobina normal do adulto (HbA) e a variante HbS. Os heterozigotos raramente apresentam expressão fenotípica da doença clinicamente significativa, sendo por isso ditos como portadores do traço falciforme. Nos homozigotos, ditos como portadores da anemia falciforme, a HbA encontra-se ausente, e a gravidade das manifestações clínicas varia. Além disso, a doença pode resultar da combinação de variantes da Hb ou da combinação da Hb com genes da talassemia, sendo estes estados designados por produtos de genes aberrantes, como HbSC ou HbS/ β -talassemia (WEATHERALL, 2003; WANG, 2009). O termo doença falciforme é usado genericamente para se referir a todas as síndromes falcêmicas (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A hemoglobina S (HbS) - S da palavra em inglês "*Sickle*" - é assim chamada devido à forma de foice que as hemácias apresentam, sendo este fator o responsável pelo largo espectro de manifestações clínicas da doença, que depende do grau de anemia, da frequência das crises, extensão de dano orgânico e duração da doença (WANG, 2009).

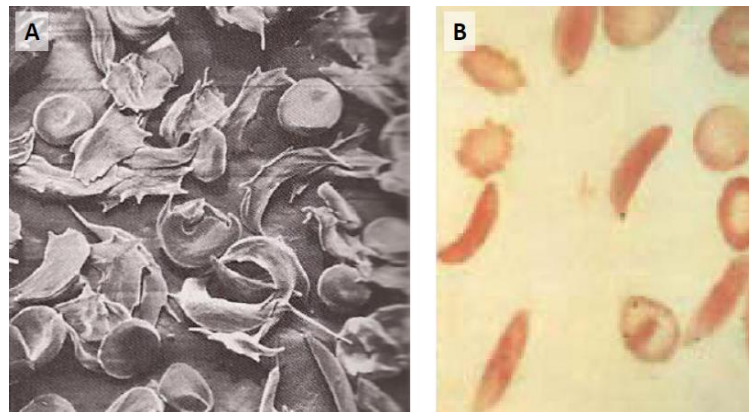
A doença é causada por uma mutação no gene da β -globina, que leva à substituição da tiamina por adenina no sexto codon do gene β (GAG \rightarrow GTG), codificando por isso valina em vez de ácido glutâmico na sexta posição da cadeia β (NAOUM; NAOUM, 2004; WANG, 2009; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; ALEXY et al., 2010). Esta pequena alteração leva a profundas mudanças na estabilidade e solubilidade molecular. A substituição do aminoácido na cadeia da β globina leva à falcização das hemácias durante a desoxigenação (WEATHERALL, 2003; SCHNOG et al., 2004).

A distorção das células contendo a HbS é o resultado de sua polimerização. Os polímeros da HbS ocorrem em diversas formas que acabam por distorcer a célula em um formato de foice ou outras formas alongadas. Com a oxigenação, estes polímeros dissolvem-se, e a hemácia perde a maioria das propriedades patológicas causadas pela presença do polímero. Se a concentração de HbS aproximar-se de 30g/dL, forma-se um gel semi-sólido (WANG, 2009). O

equilíbrio da HbS entre o estado líquido e sólido é determinado por diversas variáveis, como tensão de oxigênio, concentração de HbS, temperatura e outras hemoglobinas que não a HbS. A presença de HbA e HbF inibe a formação desse gel. É possível estimar quanta inibição da polimerização da HbS resultará de intervenções terapêuticas, como a alteração da solubilidade da HbS, que pode ser acompanhada pela modificação da estrutura do polímero, redução da concentração média de Hb ou aumento da concentração da HbF (NOGUCHI et al., 1988). A extensão da polimerização da HbS é proporcional ao grau e à duração da desoxigenação da hemoglobina, à concentração intracelular de HbS e à presença de HbF, que reduz a concentração de HbS (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

As hemácias contendo HbS adquirem o formato de foice devido à polimerização intracelular de Hb, fenômeno que pode ser observado por microscopia eletrônica e mesmo no esfregaço de sangue periférico (Figura 2).

Figura 2- A - Microscopia eletrônica mostrando hemácias em forma de foice. B - Hemácias falcêmicas no esfregaço de sangue periférico de um paciente portador de doença falciforme



Fonte: adaptado de WEATHERALL, 2003; WANG, 2009.

O processo de falcização ocorre continuamente, mesmo nos pacientes assintomáticos (ALEXY et al., 2010). A falcização das hemácias é induzida pelos mesmos fenômenos físico-químicos responsáveis pela mudança do estado líquido para estado gelatinoso da HbS. O sangue arterial, contendo mais oxigênio que o sangue venoso, apresenta uma quantidade menor de hemácias falcêmicas (WANG, 2009). A hipoxemia é um dos eventos estimuladores para a falcização das hemácias mais potentes (ALEXY et al., 2010).

As principais alterações moleculares das hemácias em consequência do fenômeno da falcização incluem aumento do cálcio intracelular e de membrana, perda de íons monovalentes, principalmente potássio, 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, aumento da adesão ao endotélio mediada por moléculas plasmáticas, da membrana e do endotélio (ZAGO; PINTO, 2007). Existem também evidências da ocorrência de estresse oxidativo na fisiopatologia das complicações da DF, que melhoram com o tratamento específico da doença (SILVA et al., 2011).

As hemácias falcêmicas apresentam aderência anormal ao endotélio vascular, o que contribui para os fenômenos vaso-oclusivos. Comparado a hemácias normais, as hemácias falcêmicas são 2 a 10 vezes mais aderentes ao endotélio. A viscosidade sanguínea nos pacientes com DF está aumentada, e as manifestações clínicas estão associadas a este fenômeno. Ocorre também hemólise na DF, sendo secundária a dois mecanismos principais: reconhecimento e fagocitose das hemácias falcêmicas por monócitos e macrófagos e dano estrutural devido à alteração morfológica das hemácias acometidas (WANG, 2009).

Os mecanismos dos fenômenos vaso-oclusivos podem variar com a região anatômica e com diferentes circunstâncias, sendo resultado de interações dinâmicas entre os eritrócitos e o endotélio vascular (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Durante processos inflamatórios, por exemplo, o aumento das interações entre os leucócitos e o endotélio pode ser um fator desencadeante de vaso-oclusão.

As hemácias falcêmicas podem alterar a regulação normal do tônus vascular. Os fatores derivados de células endoteliais normais incluem óxido nítrico e prostaciclina (vasodilatadores) e endotelina-1 e fator de crescimento β derivado de plaquetas (vasoconstritores). Um estado anormal de vasodilatação e baixa resistência vascular ocorre em indivíduos com DF em períodos estáveis, mas durante as crises há uma redução nos níveis de substâncias vasodilatadoras, como as prostaciclina, e um aumento das substâncias vasoconstritoras, incluindo endotelina e prostaglandinas (WANG, 2009). Este fenômeno leva à redução do fluxo sanguíneo, obstrução vascular e aumento da desoxigenação das hemácias falcêmicas.

Existem ainda evidências da participação das plaquetas nos eventos vaso-oclusivos, sendo observadas alterações como redução da contagem de plaquetas, aumento do volume plaquetário, sobrevida e agregação plaquetária reduzida (WANG, 2009). Praticamente todos os componentes da coagulação, incluindo função plaquetária, mecanismos procoagulantes, anticoagulantes e sistema fibrinolítico, estão alterados na DF, mesmo em pacientes clinicamente estáveis. A presença de fosfatidilserina na superfície externa da membrana eritrocitária e o aumento dos anticorpos antifosfolípidos e do fator tecidual marcam o início da ativação da coagulação nestes pacientes. A destruição das hemácias diminui a biodisponibilidade do NO, modificando a hemostasia vascular, aumentando a ativação plaquetária e a adesão de moléculas ao endotélio (STYPULKOWSKI; MANFREDINI, 2010).

A hemólise ocorre predominantemente na região extra-vascular, como resultado de hemofagocitose das células falcêmicas por células do sistema reticulo-endotelial (STEINBERG, 2011). Ocorre liberação de quantidades significantes de Hb na circulação. A Hb livre tem propriedades de eliminar o NO da circulação (é uma espécie de “*scavenger*”), levando à disfunção endotelial (ALEXY et al., 2010). Os órgãos acometidos variam de acordo com a idade do paciente, o genótipo específico das hemácias falcêmicas, polimorfismos de outros genes e os aspectos ambientais (BUCHANAN et al., 2010).

2.4 Quadro clínico

Os indivíduos com DF são caracteristicamente assintomáticos até a segunda metade do primeiro ano de vida. A ausência de expressão clínica do genótipo HbSS durante a vida fetal e o período pós-natal inicial é explicada pela presença de HbF suficiente para impedir a falcização significativa das hemácias (WANG, 2009). Existem evidências de que existe uma relação temporal entre os níveis de HbF e a evolução da doença, bem como entre os níveis de HbF e o prognóstico (GILL et al., 1995; SILVA; GONÇALVES; MARTINS, 2009). Os sintomas iniciam-se nos primeiros meses de vida, à medida que os níveis de HbF caem e os níveis de HbS aumentam (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008).

As manifestações clínicas cardinais da DF são anemia hemolítica crônica, episódios recorrentes de dor e dano crônico de diversos órgãos (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; BALLAS et al., 2010), com importante impacto na qualidade de vida do indivíduo (ROBERTI et al., 2010). As manifestações decorrentes das síndromes falciformes são extremamente variáveis entre os pacientes e no mesmo paciente ao longo de sua vida (NAOUM; NAOUM, 2004). Diversos órgãos podem ser acometidos, como sumarizado na Tabela 1.

Quadro 1. Principais complicações em diferentes órgãos na doença falciforme

<p>Neurológicas Acidente vascular encefálico, aneurisma, hemorragia, doença de Moyamoya, infarto cerebral, ataque isquêmico transitório, convulsões</p> <p>Oftalmológicas Estrias angioides, glaucoma, retinopatia proliferativa, hemorragia vítrea, deslocamento de retina</p> <p>Cardíacas Cardiomegalia, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, prolapso de valva mitral, hipertensão</p> <p>Pulmonares Síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, infecções</p> <p>Gastrointestinais/Hepatobiliares Colecistite, colelitíase, sequestro hepático, colestase intra-hepática, hepatites virais</p> <p>Renais/Genitourinárias Lesão renal aguda e crônica, hematúria, proteinúria, glomerulopatias, distúrbios tubulares, priapismo, pielonefrite</p> <p>Esplênicas Infarto esplênico agudo, asplenia funcional, hiperesplenismo, sequestro esplênico agudo</p> <p>Musculares/Ósseas/Cutâneas Necrose avascular, dactilite (síndrome mão-pé), úlceras de membros inferiores, miosite/mionecrose/fasceíte, osteomielite, osteopenia/osteoporose</p> <p>Crescimento e desenvolvimento Retardo do crescimento</p>

Fonte: adaptado de BALLAS et al., 2010.

As manifestações clínicas da DF podem ser divididas em eventos agudos e crônicos, geralmente com dano orgânico progressivo. O termo crise falcêmica foi introduzido para descrever o quadro de dor episódica recorrente envolvendo o esqueleto, tórax e abdômen. As crises vaso-oclusivas envolvem uma variedade de síndromes que são tipicamente recorrentes e potencialmente catastróficas. As manifestações geralmente iniciam-se de maneira súbita e são atribuídas à obstrução da microcirculação pela falcização das hemácias. As infecções muitas vezes precedem os episódios vaso-oclusivos, sugerindo que a ocorrência de febre, desidratação e acidose são fatores que contribuem para as crises (WANG, 2009). As crises álgicas são caracterizadas por dor óssea disseminada e usualmente são auto-limitadas. As crises mais graves são associadas a sequestro de hemácias nos pulmões ou no baço, acidentes vasculares encefálicos ou aplasia medular (WEATHERALL, 2003).

A DF pode levar ao acometimento crônico de vários órgãos. As síndromes falcêmicas afetam profundamente o crescimento e o desenvolvimento. O peso e a altura das crianças com DF apresentam retardo de 2 anos. Destruição crônica e progressiva de ossos e articulações pode ser observada, mesmo na ausência de episódios de dor. As alterações mais proeminentes evoluem lentamente, com o efeito cumulativo de episódios isquêmicos recorrentes de isquemia e infarto ósseo. As crianças com história de acidentes encefálicos apresentam significativo déficit cognitivo e problemas de linguagem. Alterações cardiovasculares incluem cardiomegalia, particularmente aumento do ventrículo esquerdo devido ao aumento do débito cardíaco estimulado pela anemia crônica. Doença pulmonar crônica, relacionada a episódios recorrentes de infarto e infecção, é caracterizada por redução da radiotransparência dos pulmões e por perda moderada a grave da função pulmonar. Tipicamente a capacidade vital e total pulmonar está reduzida (WANG, 2009).

Diversas alterações renais, motivo do presente estudo, são descritas na DF, sendo detalhadas na sessão seguinte.

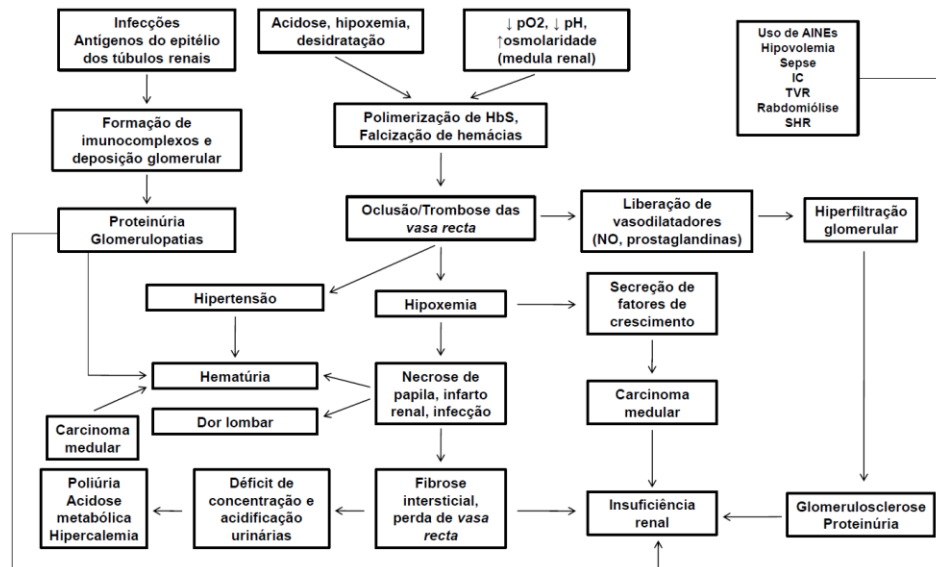
2.5 Alterações renais na doença falciforme

O acometimento renal na DF tem sido observado, incluindo alterações tubulares, medulares e glomerulares ou uma combinação destas (KANSO; HASSAN; BADR, 2007; SILVA JUNIOR; LIBÓRIO; DAHER, 2011), podendo ser encontradas tanto nos pacientes com anemia falciforme como nos portadores do traço falciforme (PHAM et al., 2000; BRUNO et al., 2001; WANG, 2009; DEREBAIL et al., 2010) e está associado com maior mortalidade (ABBOTT; HYPOLITE; AGODOA, 2002). Alterações do volume e da densidade da urina foram descritas já no primeiro relato oficial da DF (HERRICK, 1910). Existe uma tendência da HbS polimerizar-se na região da medula renal devido à baixa pressão de oxigênio local, ao baixo pH e à alta osmolaridade, que favorece a desidratação eritrocitária (PHAM et al., 2000; RAYNAL et al., 2007; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). A falcização das hemácias no espaço intracapilar aumenta a viscosidade sanguínea da medula renal e pode provocar trombose das *vasa recta*, manifestando-se como hematúria, devido à ruptura dos vasos, infarto renal e necrose papilar (RAYNAL et al., 2007). Estudos recentes sugerem a participação de estresse oxidativo na fisiopatologia da nefropatia da doença falciforme, sendo as espécies reativas de oxigênio e os produtos de suas reações oxidativas potenciais marcadores de gravidade do acometimento renal (NUR et al., 2011). A ativação do sistema renina-angiotensina intra-renal parece contribuir para a fisiopatologia da nefropatia da doença falciforme (BECKER, 2011).

As alterações renais nos pacientes portadores do traço falciforme apresentam-se mais tardiamente, de forma mais leve, ou podem mesmo estar ausentes (SENS et al., 1996). Mesmo na ausência de doença renal clinicamente aparente, podem ser observados pequenos infartos corticais, depósitos de hemossiderina no epitélio do túbulo contorcido proximal, dilatação e congestão das arteríolas glomerulares e aumento da superfície glomerular, com graus variados de hipertrofia e esclerose glomerular (KHADEMI; MARQUIS, 1973; ELFENBEIN et al., 1974). Aumento simétrico do tamanho dos rins é um achado frequente, e distrofia do sistema coletor tem sido um achado comum em pielografias (KHADEMI; MARQUIS, 1973). O tamanho renal dos pacientes com DF costuma estar aumentando, em comparação a controles normais (CROWLEY; SARNAIK, 1999).

Necrose papilar também pode ocorrer. A fisiopatologia do acometimento renal na DF está ilustrada na Figura 3.

Figura 3- Fisiopatologia do acometimento renal na doença falciforme



IC: insuficiência cardíaca; TVR: trombose de veia renal; SHR: síndrome hepato renal; NO: óxido nítrico).

Fonte: adaptado de SILVA JUNIOR; LIBÓRIO; DAHER, 2011.

Alterações renais foram observadas em estudos experimentais com ratos modificados geneticamente. Estas alterações apresentaram progressão com a idade e incluíram múltiplos cistos corticais, hiperplasia tubular, nefropatia leve a severa e glomerulonefrite (NOGUCHI et al., 2001). Existem evidências também em humanos da associação entre a idade e o acometimento renal na DF (AROGUNDADE et al., 2011).

2.5.1 Alterações da concentração urinária

A inabilidade em concentrar a urina ao máximo (hipostenúria) em resposta à privação de água é um achado precoce da nefropatia falciforme e tem sido observada após 6 a 12 meses de vida, podendo ser corrigida com a transfusão sanguínea até os 15 anos de idade (KEITEL; THOMPSON; ITANO, 1956; SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; BECKER, 2011). O déficit de

concentração urinária é a alteração tubular mais comum na DF e pode ser observado mesmo nos paciente com o traço falciforme, sendo a gravidade do defeito dependente dos níveis de HbS (ATAGA; ORRINGER, 2000; SCHNEINMAN, 2009). A capacidade de diluição urinária é mantida (ALLON, 1990).

Os pacientes com DF tipicamente só conseguem alcançar uma concentração urinária em torno de 400-450mosm/kg após 8 a 10 horas de privação hídrica, em comparação com indivíduos normais, que conseguem concentrar a urina até aproximadamente 900-1200mosm/kg (KEITEL; THOMPSON; ITANO, 1956; ALLON et al., 1988; LERMA, 2011). Quando comparados aos pacientes com traço falciforme, os pacientes com anemia falciforme apresentam osmolaridade urinária mais baixa (SESSO et al., 1998). Pacientes com altos níveis de HbF apresentam maior habilidade de concentrar a urina (BECKER, 2011). Em crianças, a osmolaridade máxima da urina pode ser alcançada com múltiplas transfusões sanguíneas (PHAM et al., 2000). A produção de vasopressina é normal, e o déficit de concentração nesses casos não responde à administração deste hormônio, podendo-se excluir o diabetes insipidus como etiologia para esta alteração (SCHNEINMAN, 2009; BECKER, 2011).

A ocorrência de fibrose medular e destruição permanente dos ductos coletores em humanos e ratos com DF resulta em déficit de concentração urinária irreversível (BURRY; CROSS; AXELSEN, 1977; DE JONG; STATLUS VAN EPS, 1985). O gradiente de concentração medular necessário para a reabsorção de sódio pelos ductos coletores é perdido na DF devido à falcização das hemácias e à congestão na região medular renal. Geralmente a diluição urinária é mantida, pois depende da reabsorção de solutos pelos nefrons corticais, que não são afetados nesta doença (SCHNEINMAN, 2009). Estudos recentes evidenciaram que os níveis plasmáticos de endotelina 1 aumentam em pacientes com DF após período de privação hídrica, o que aumenta a depuração de água livre e antagoniza o ADH, favorecendo a ocorrência de diabetes insipidus e subsequente desidratação (THARAUX et al., 2005).

Pode-se observar poliúria como consequência do déficit de concentração urinária (RAYNAL et al., 2007). A hipostenúria é bastante frequente na DF, sendo descrita em quase todos os pacientes com traço falciforme (STEINBERG, 2011).

Alteração no sistema de contra-corrente, permitindo que as hemácias falcêmicas entrem nas porções mais hipertônicas da medula renal tem sido proposta como mecanismo responsável pelo déficit de concentração urinária (KEITEL; THOMPSON; ITANO, 1956). Muitos pacientes apresentam enurese, sobretudo na infância, devido à necessidade de consumo de grande quantidade de água para compensar o defeito de concentração, e poliúria (SUSTER; OSKI, 1967; ANVISA, 2002). Enurese noturna é relatada em 28% a 37% dos pacientes com DF (BRUNO et al., 2001). O déficit de concentração urinária pode permanecer inaparente clinicamente, a menos que haja privação do consumo de água, podendo levar à desidratação (SCHNEINMAN, 2009). Isostenúria, acidose tubular renal distal e déficit de excreção de potássio sugerem disfunção medular (STEINBERG, 2011).

2.5.2 Déficit de acidificação urinária

A capacidade de acidificação urinária também é afetada na DF, resultando provavelmente de uma forma incompleta de acidose tubular distal atribuída à habilidade reduzida do ducto coletor de manter o gradiente de hidrogênio (HO; ALLEYNE, 1968; GOOSENS et al., 1972; KANSO; HASSAN; BADR, 2007). A acidificação da urina pelo néfron distal depende da manutenção de um alto gradiente de prótons entre o túbulo e o lúmen, processo dependente de energia que se encontra comprometido devido à isquemia medular (ALLON, 1990; ATAGA; ORRINGER, 2000).

Tem sido descrita uma forma incompleta de acidose tubular renal na DF, com a ocorrência de acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalemia (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). Na maioria dos casos, a acidose não é aparente, a menos que haja lesão renal associada (KANSO; HASSAN; BADR, 2007; SCHNEINMAN, 2009). O déficit de acidificação é menos frequente que o de concentração urinária, porque a excreção de ácidos é regulada principalmente nos seguimentos corticais do ducto coletor, e como o defeito na DF ocorre nos seguimentos papilares mais profundos, os mecanismos de acidificação urinária são pouco afetados (SCHNEINMAN, 2009).

2.5.3 Hiperfiltração glomerular

O aumento do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular é frequentemente observado em crianças com DF, sendo aparente já aos 13 meses de vida e tendendo à redução com o avanço da idade e devido ao uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais para o tratamento dos quadros álgicos (WIGFALL et al., 2000; WANG, 2009; WARE et al., 2010). Em um estudo envolvendo pacientes adultos (média de idade de 42 anos) com DF, depuração de creatinina acima de 120mL/min/1,73m² foi encontrado em 14,9% dos casos (VOSKARIDOU et al., 2006). Incidência maior (76%) de hiperfiltração glomerular é identificada entre crianças com DF (AYGUN et al., 2011).

A hiperfiltração está envolvida na patogênese da doença glomerular e da lesão renal na DF (ALLON, 1990). O aumento do fluxo plasmático renal é estimulado pela produção de prostaglandinas, liberadas em resposta à isquemia medular, e pela síntese aumentada de NO, levando à hiperfiltração glomerular (LERMA, 2011). O tratamento com indometacina mostrou redução significativa da filtração glomerular em pacientes com DF, o que não ocorreu em indivíduos normais, evidenciando a participação das prostaglandinas na patogênese da hiperfiltração glomerular na DF (PHAM et al., 2000). O sistema caliceína-cinina parece estar envolvido na patogênese da hiperfiltração glomerular. A produção de bradicininas pode contribuir para vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo glomerular (SCHWARTZ; LERNER, 2006). A excreção urinária de caliceína foi medida em um estudo envolvendo 73 crianças com DF e mostrou correlação significativa com a albuminúria (BERGMANN et al., 2006). A anemia também contribui para o aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) e do fluxo plasmático renal. Com a idade, há redução progressiva da TFG e lesão renal, que é causa frequente de óbito em pacientes acima de 40 anos (ANVISA, 2002).

Existe evidência de hipersecreção de creatinina pelo túbulo proximal na DF (MOLITIERNO JR; CARSON III, 2003), o que pode dificultar o diagnóstico de hiperfiltração glomerular e de lesão renal. O achado de níveis extremamente baixos de creatinina e hiperfiltração glomerular são achados comuns de pacientes jovens com DF (STEINBERG, 2011). A hiperfiltração glomerular e a disfunção tubular estão possivelmente associadas à anemia e à sensibilidade aumentada às

prostaglandinas. Observa-se uma correlação positiva entre a hiperfiltração glomerular e a albuminúria na DF (SCHEINMAN, 2009).

2.5.4 Doenças glomerulares

O acometimento glomerular na DF manifesta-se geralmente por edema, albuminúria e níveis normais de complemento (ANVISA, 2002). Aproximadamente 1/4 dos pacientes adultos apresentam pelo menos 1+ de proteinúria, e 7% têm aumento dos níveis de creatinina (FALK et al., 1992). Proteinúria tem sido relatada em 15 a 40% dos pacientes com DF, sendo fatores de risco idade avançada e baixos níveis de hemoglobina (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; ALEEM, 2008; ALEEM, 2010; AROGUNDADE et al., 2011; ABDU et al., 2011; BECKER, 2011; AYGUN et al., 2011). Incidência de albuminúria de até 80% tem sido descrita na DF (ALVAREZ; LOPEZ-MITNIK; ZILLERUELO, 2008). Existe uma tendência ao aumento da incidência de proteinúria e glomerulopatias na DF com a idade (WIGFALL et al., 2000; BRUNO et al., 2001; ALEEM, 2010). Fatores associados à proteinúria incluem concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio alto e leucocitose (WIGFALL et al., 2000). Associação entre albuminúria e os níveis de cistatina C foi observada em um estudo envolvendo 165 pacientes com DF, em que 72% dos pacientes com proteinúria tinham cistatina C elevada (ALVAREZ; LOPEZ-MITNIK; ZILLERUELO, 2008).

Microalbuminúria é mais frequente nos pacientes com anemia falciforme, em comparação aos portadores do traço falciforme (SESSO et al., 1998). Prevalência maior foi observada em um estudo com 300 pacientes acompanhados nos Estados Unidos, onde foram encontradas taxas aumentadas de albuminúria em 68% dos casos (GUASCH et al., 2006). O prognóstico dos pacientes com proteinúria é ruim, e cerca de 2/3 evoluem para doença renal crônica (ANVISA, 2002; GUASCH et al., 2006). A albuminúria é um marcador sensível de doença glomerular nestes pacientes e precede o desenvolvimento de lesão renal (GUASCH et al., 2006).

A ocorrência de hematúria pode ser resultado de glomerulonefrite pós-infecciosa. Síndrome nefrótica é relatada em torno de 20 a 40% dos casos, já tendo

sido documentada em adolescentes e adultos com DF (ALEEM, 2008; WANG, 2009; SCHEINMAN, 2009; STEINBERG, 2011). A etiopatogenia deste tipo de glomerulopatia pode estar relacionada à deposição de complexos imunes devido a infecções estreptocócicas ou derivados de antígenos de epitélio de túbulos renais, tendo em vista o achado histológico de glomerulonefrite membranoproliferativa em alguns casos (PHAM et al., 2000). Agregados de células falciformes também podem estar envolvidos na etiopatogenia da doença glomerular aguda pois podem distender os capilares glomerulares e arteríolas aferentes e eferentes (ANVISA, 2002). A isquemia tecidual pode ter um papel importante na fisiopatologia das doenças glomerulares da DF (MAIGNE et al., 2010). Parece ainda haver relação com a idade, sendo mais comum na idade adulta, e evolui mais frequentemente com perda de função renal que glomerulopatias de outras causas. Observa-se o desenvolvimento de doença renal crônica em torno de 20% dos casos (SCHNEINMAN, 2009). Existe ainda associação entre a ocorrência de síndrome torácica aguda e o desenvolvimento de glomerulopatias (MAIGNE et al., 2010).

Os achados histológicos já descritos incluem glomerulomegalia, glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), incluindo a variante colapsante, glomerulopatia imunotactóide, nefropatia por imunocomplexos, glomerulonefrite membranoproliferativa e amiloidose (STRAUSS et al., 1975; BHATHENA; SONDHEIMER, 1991; AVILES; CRAVER; WARRIER, 2001; SIMSEK et al., 2006; ZAR et al., 2011; RAMIDI; KURUKUMBI; SEALY, 2011). Em estudo de biópsias renais na DF realizado na França, a GESF foi o padrão mais frequente (39%), seguido de glomerulonefrite membranoproliferativa (28%), glomerulopatia microangiopática trombótica (17%) e glomerulopatia específica da DF (17%) (MAIGNE et al., 2010). Os sub-tipos histológicos encontrados na GESF associada à DF incluem a variante peri-hilar, "*tip lesion*" e a forma não-especificada. A glomerulopatia microangiopática trombótica é caracterizada por espessamento das paredes capilares resultando no estreitamento ou na obliteração dos lumens com replicação da membrana basal, focos de mesangiólise e trombos nos capilares glomerulares (MAIGNE et al., 2010). A doença glomerular específica da DF consiste no achado de hipertrofia glomerular, com glomérulos aumentados e capilares dilatados e congestionados, sem os achados típicos de GESF, lesões membranoproliferativas ou microangiopáticas (MAIGNE et al., 2010).

Foram evidenciados depósitos de IgM e C3 nos casos de GESF, IgG, IgM, IgA, C3 e C1q nos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa, IgM e IgG em casos de glomerulopatia microangiopática trombótica e ausência de depósitos nos casos de glomerulopatia específica da DF (BRUNO et al., 2001; MAIGNE et al., 2010). A glomerulosclerose segmentar e focal é o padrão histológico mais comum na DF e está intimamente associada à hipertrofia glomerular (SCHNEINMAN, 2009). Pode-se observar dilatação dos glomérulos (hipertrofia glomerular), com hiper celularidade e lobulação dos tufo glomerulares, semelhante ao observado nas glomerulonefrites proliferativas. Duplicação da membrana basal e proliferação mesangial podem ocorrer e aumentam com o progredir da idade. Em pacientes mais velhos pode-se também observar fibrose progressiva, parcial ou completa (ANVISA, 2002). A biópsia renal pode ainda revelar depósitos de hemossiderina, áreas de hemorragia e necrose focais, infiltrado inflamatório intersticial, edema, fibrose e atrofia tubular e infartos papilares (LERMA, 2011). A microscopia eletrônica evidencia em alguns casos a presença de depósitos eletrodensos que representam complexos de ferro nas estruturas lisossômicas nos glomérulos, sobretudo na região mesangial (PHAM et al., 2000).

Em doença mais avançada pode ser encontrado um padrão histológico semelhante à glomerulonefrite membranoproliferativa (BAKIR et al., 1987). O aumento do tamanho glomerular pode ser resultado do aumento da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal encontrado em crianças com DF. O dano glomerular é comum nestes pacientes na idade adulta e está associado com albuminúria e lesão renal progressiva (WANG, 2009). Microalbuminúria é descrita em 46% das crianças entre 10 e 18 anos com DF (DHARNIDHARKA et al., 1998).

2.5.5 Lesão renal

A ocorrência de lesão renal é descrita em 5 a 18% de todos os pacientes com DF e está associada com maior mortalidade (SABORIO; SCHNEINMAN, 1999; AUDARD et al., 2010). Lesão renal aguda (LRA) tem sido observada menos frequentemente que a doença renal crônica (DRC), como resultado de hipovolemia, sepse, síndrome hepato-renal, insuficiência cardíaca, trombose de veia renal e

rabdomiólise, costumando haver recuperação completa da função renal com tratamento adequado (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; DAVENPORT; BUSCOMBE, 2008). Desidratação, a causa mais importante de LRA na DF, foi observada em 4,6% dos pacientes com DF admitidos em serviços de emergência dos Estados Unidos (WOLFSON et al., 2011) e pode ser consequência de déficit de concentração urinária em situações de privação de água. A incidência de LRA nos episódios vaso-oclusivos é baixa, tendo sido observada em 4,3% de 254 episódios agudos em 161 pacientes acompanhados na França, sendo maior na síndrome torácica aguda (AUDARD et al., 2010). LRA também é observada no quadro de falência de múltiplos órgãos, envolvendo pulmões, fígado e rins, associado a crises álgicas severas (PHAM et al., 2000).

Fibrose intersticial devido a múltiplos infartos renais pode levar ao desenvolvimento de DRC, que é relatada em torno de 4 a 30% dos adultos com DF, sendo um fator que contribui para a mortalidade em muitos casos (POWARS et al., 1991; PLATT et al., 1994; RAYNAL et al., 2007; WANG, 2009; STEINBERG, 2011). A produção de endotelina-1, estimulada pela hipóxia glomerular, parece ter um papel na patogênese da lesão renal da DF (LERMA, 2011). Existe influência genética no desenvolvimento de lesão renal na DF. Foi observada que a prevalência do haplótipo da República Africana Central é maior nos pacientes com lesão renal (BECKER, 2011).

DRC é geralmente diagnosticada nos pacientes com idade entre 30 e 40 anos e está associada com menor sobrevida (POWARS et al., 2005; SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; BECKER, 2011). Em estudo recente realizado no Rio de Janeiro, 4,3% dos pacientes internados com DF apresentavam doença renal crônica (LOUREIRO; ROZENFELD; PORTUGAL, 2008). Em estudos com pacientes ambulatoriais com DF em Cuba, Estados Unidos e Arábia Saudita, DRC foi identificada em 5,9%, 11,6% e 22,5% dos casos, respectivamente (MACHIN GARCIA et al., 2004; POWARS et al., 2005; ALEEM, 2008). Incidência menor de DRC foi observada em pacientes do Senegal, onde foi identificada em 2,6% de 229 adultos com anemia falciforme (DIOP et al., 2010).

As principais manifestações incluem hipertensão arterial sistêmica, proteinúria e piora da anemia. Novos marcadores de função renal são promissores

para a detecção precoce da perda de função renal, incluindo cistatina C e marcadores de dano tubular - aumento da β 2-microglobulina sérica, aumento da concentração urinária de N-acetilglicosaminidase ou endotelina 1 (WANG, 2009). História de crises vaso-oclusivas, úlceras de membros inferiores, osteonecrose, retinopatia, proteinúria, hematúria, hipertensão e anemia grave foram identificados como fatores preditores de lesão renal na DF (SABORIO; SCHNEINMAN, 1999; POWARS et al., 2005). Em estudo recente realizado na Nigéria, 50% dos pacientes com proteinúria apresentavam DRC (ABDU et al., 2011). A sobrevida média dos pacientes com DRC e DF é estimada em torno de 4 anos, mesmo com tratamento dialítico (KANSO; HASSAN; BADR, 2007).

2.5.6 Hematúria

Hematúria é uma das manifestações mais comuns na DF, sendo em muitos casos macroscópica e indolor (KANSO; HASSAN; BADR, 2007; SCHEINMAN, 2009). É a alteração renal mais comum nos portadores do traço falciforme (KIRYLUK et al., 2007). Estima-se que 3 a 4% dos pacientes com traço falciforme apresentam pelo menos um episódio de hematuria durante a vida (SENS et al., 1996). Prevalência maior (8,5%) foi relatada recentemente em uma coorte de pacientes com DF na Arábia Saudita (ALEEM, 2008). Quando persistente, ou seja, vários episódios repetidos, pode representar a chamada “crise falcêmica renal” (SCHEINMAN, 2009). Podendo originar-se em um ou ambos os rins, como resultado de necrose papilar ou microtromboses nos capilares peritubulares, estando também associada à ocorrência de infecções (HARROW; SLOANE; LIEBMAN, 1963; ALLEN, 1964; KANSO; HASSAN; BADR, 2007; SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; SCHEINMAN, 2009). A hematuria deve ser considerada como consequência da DF após excluir outras causas, como infecções do trato urinário, neoplasias, malformações vasculares, vasculites, glomerulopatias e alterações da coagulação (SENS et al., 1996; KIRYLUK et al., 2007).

Em torno de 80% dos casos a hematuria origina-se do rim esquerdo, provavelmente devido à maior pressão na veia renal esquerda, causada pela compressão pelos vasos adjacentes, fenômeno conhecido como “*nutcracker-like*”

(SENS et al., 1996; SCHEINMAN, 2009; LERMA, 2011). Hematúria pode ainda, raramente, ocorrer como resultado de reação transfusional tardia (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). Esta complicação pode ser observada em qualquer idade e é mais frequente em pacientes com o traço falciforme - HbAS (SCHNEINMAN, 2009).

2.5.7 Outras alterações

Necrose de papila renal é mais frequentemente encontrada incidentalmente em exames de imagem ou pelo exame microscópico da urina de pacientes assintomáticos, mas pode vir acompanhada de hematúria, acometendo entre 15 e 36% dos pacientes com DF (ZADEII; LOHR, 1997; KANSO; HASSAN; BADR, 2007; SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). Infarto testicular já foi descrito em alguns pacientes com anemia falciforme e portadores do traço falciforme, com alguns casos resolvendo-se apenas com orquiectomia (BRUNO et al., 2001).

Existem vários casos relatados na literatura de carcinoma medular em indivíduos com DF, sendo a apresentação mais comum hematúria macroscópica, perda de peso, dor abdominal e lombar (DAVIS JR; MOSTOFI; SESTERHENN, 1995; TSARAS et al., 2009). O tumor tem origem no epitélio dos ductos coletores distais e cresce com um padrão infiltrativo (TSARAS et al., 2009). Um achado peculiar observado no carcinoma medular associado à DF é a necrose supurativa sugestiva de microabscessos com agregados epiteliais (WATANABE et al., 2007). A ocorrência de carcinoma renal na DF pode estar relacionada a fatores genéticos (SABORIO; SCHNEINMAN, 1999). Em estudo realizado no Brasil, a sobrevida dos pacientes com esta complicação variou de 4 dias a 9 meses, evidenciando o caráter agressivo do carcinoma (WATANABE et al., 2007).

Os pacientes com DF apresentam risco aumentado de infecção do trato urinário em comparação com a população geral, sendo a necrose papilar um importante fator de risco para esta complicação. Os uropatógenos mais frequentes são a *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Enterobacter sp.*, podendo levar à urosepse

(ANVISA, 2002; SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). Em estudo recente avaliando as admissões de pacientes com DF em unidades de emergência da Califórnia, Estados Unidos, a infecção do trato urinário foi observada em 3,4% dos casos em adultos (WOLFSON et al., 2011). Sepsis foi identificada em 7,3% dos casos em uma série de 387 pacientes com DF no Líbano e foi a principal causa de óbito diretamente relacionado à doença (INATI et al., 2007). Bacteriúria assintomática foi encontrada em 6% de um grupo de 100 crianças com DF, sendo esta incidência três vezes maior que nas crianças sem a doença (CHUKWU; OKAFOR; IKEFUNA, 2011). Todas as infecções urinárias em pacientes com DF podem ser consideradas como complicadas e requerem antibioticoterapia prolongada, de 10 a 21 dias (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). Em estudo recente avaliando as internações agudas de pacientes com DF, infecção bacteriana foi observada em 30,4% dos casos e também esteve associado à mortalidade (LOUREIRO; ROZENFELD; PORTUGAL, 2008).

Hipertensão arterial é observada em 2 a 6% dos pacientes com DF, prevalência menor que a observada na população negra, que é em torno de 28% nos Estados Unidos. Esta fato pode ser devido a um tipo de nefropatia perdedora de sal que pode ocorrer nesta doença (SABORIO; SCHNEINMAN, 1999). Estados de pré-hipertensão em crianças com DF (pressão arterial > percentil 90 e < percentil 95) estão associados com maior risco de acidente vascular encefálico, hipertensão pulmonar, lesão renal e óbito (BECKER, 2011).

Também já foram descritas alterações na excreção de potássio, com subsequente hipercalemia (WANG, 2009), alterações tubulares proximais, com maior excreção de ácido úrico e sódio, maior reabsorção de fosfatos e de β 2-microglobulina e menor reabsorção de zinco, além da síntese deficiente de algumas substâncias, como a eritropoetina, renina e prostaglandina (ANVISA, 2002). Síndrome de fanconi também já foi descrita na DF, em associação com o uso de quelantes de ferro, podendo ser reversível com a suspensão da droga (RHEAULT et al., 2011).

2.6 Diagnóstico

A suspeita diagnóstica de DF deve ser levantada em todo paciente de origem racial compatível apresentando anemia hemolítica (WEATHERALL, 2003). Geralmente observa-se anemia normocítica ou microcítica, com reticulocitose, aumento dos níveis de LDH e aminotransaminases (STEINBERG, 2011). A detecção de portadores da doença no Brasil melhorou com a introdução rotineira da pesquisa de hemoglobinopatias no teste de triagem neonatal no ano de 2001 (BRAGA, 2007).

O diagnóstico pode ser confirmado por meio de eletroforese ou cromatografia de hemoglobina em preparado de hemolisato de sangue periférico (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). A hemoglobina predominante é a HbS. A hemoglobina fetal (HbF) está presente em concentrações variadas, e a hemoglobina A2 é normal (WANG, 2009). Não há nestes pacientes a hemoglobina A. O rastreamento diagnóstico da DF reduziu de maneira importante a morbidade e mortalidade, tendo sido introduzido nos Estados Unidos na década de 1970. Quando o diagnóstico é confirmado, deve-se investigar o envolvimento de diversos órgãos e sistemas em risco de acometimento (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008), incluindo testes de função renal.

O quadro laboratorial das alterações renais se traduz, na urina, por redução da densidade urinária, proteinúria, hematúria, cilindrúria e aumento da depuração de creatinina. O aumento da depuração de creatinina deve-se principalmente ao hiperfluxo renal e maior secreção de creatinina pelos túbulos proximais, podendo atingir níveis em torno de 160mL/min. Deste modo, a depuração de creatinina não é um bom teste para avaliar a função renal. Porém, com o progredir da doença renal há redução da taxa de filtração glomerular. Pode-se encontrar hiponatremia e hipercalemia, assim como hipoproteinemia, aumento de uréia e creatinina (ANVISA, 2002). As fórmulas para a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) não apresentam uma boa correlação com a TFG medida laboratorialmente (AYGUN et al., 2011). A melhor equação para a estimativa da filtração glomerular na DF, baseada na creatinina sérica, parece ser a do CKD-EPI – “*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*” (ARLET et al., 2012).

A creatinina, usualmente baixa na DF, não é um bom marcador para a perda de função renal neste grupo de pacientes, e as fórmulas para a estimativa da filtração glomerular superestimam a função renal nesta doença (BECKER, 2011). Outros métodos, como a cistatina C sérica, β 2-microglobulina e N-acetil- β -D-glicosaminidase urinárias, podem ser mais úteis (SCHNEINMAN, 2006; VOSKARIDOU et al., 2006; ALVAREZ; LOPEZ-MITNIK; ZILLERUELO, 2008; LERMA, 2011), mas são necessários mais estudos para estabelecer quais os procedimentos mais adequados para a detecção mais precoce do envolvimento renal na DF. Em um estudo envolvendo 87 pacientes com DF, os níveis de cistatina C, N-acetil- β -D-glicosaminidase e β 2-microglobulina estavam aumentados em 32,1%, 74,7% e 70,5%, respectivamente, enquanto que os níveis de creatinina estavam elevados em apenas 6,8% dos casos (VOSKARIDOU et al., 2006). Os níveis de cistatina C parecem ter correlação com a proteinúria na DF e podem estar elevados mesmo nos pacientes com creatinina normal (SCHNEINMAN, 2006; ALVAREZ; LOPEZ-MITNIK; ZILLERUELO, 2008). A excreção urinária de endotelina 1 está associada com defeitos de concentração urinária e microalbuminúria, podendo este ser um marcador importante do envolvimento renal na DF (THARAUX et al., 2005).

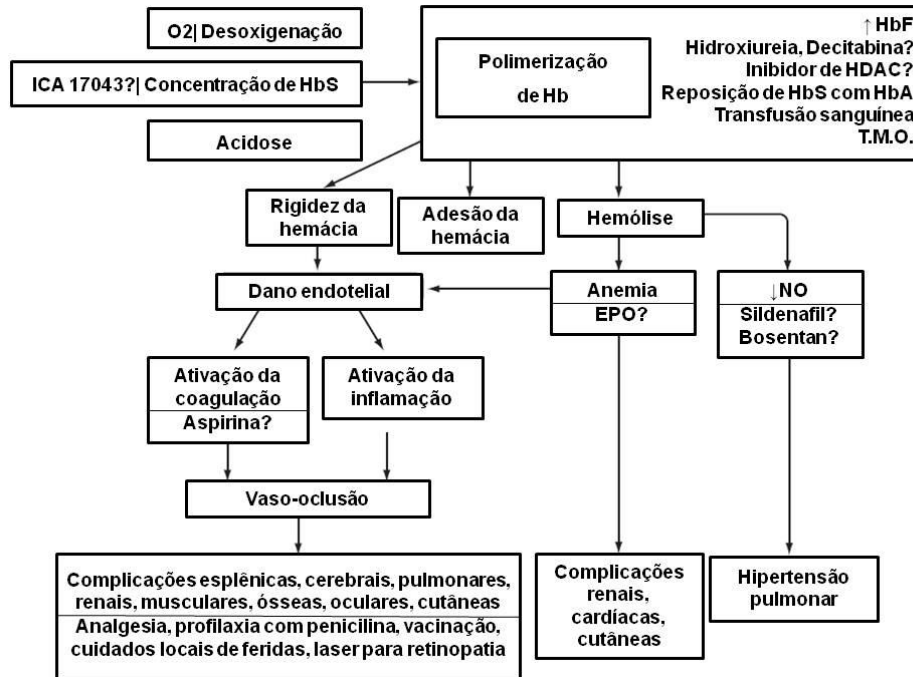
Biopsia renal deve ser considerada nos casos de proteinúria nefrótica, nas suspeita de glomerulopatias e nos casos de perda rápida de função renal sem motivo aparente. Nos casos de hematúria isolada na DF não está indicada a biópsia (ROLLINO et al., 2010).

2.7 Tratamento

O tratamento da DF inclui medidas preventivas de algumas complicações e três estratégias principais: transfusão sanguínea crônica, hidroxiureia e transplante de medula óssea (WANG, 2009). O acompanhamento ambulatorial dos pacientes visa a avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas, de maneira a detectar precocemente quaisquer alterações, e orientar o paciente e seus familiares sobre a doença (BRAGA, 2007).

As diversas intervenções terapêuticas e os locais onde agem na cascata da fisiopatologia da doença estão ilustradas na Figura 4.

Figura 4- Local de ação na cascata fisiopatológica da doença falciforme de diversas intervenções terapêuticas



ICA-17043: inibidores de canais de Gardo, senicapoc; Inibidor de HDAC: inibidor de histona deacetilase; T.M.O.: transplante de medula óssea; NO: óxido nítrico; EPO: eritropoetina).

Fonte: adaptado de SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008.

Como os eventos vaso-oclusivos podem ser precipitados por infecção, febre, desidratação, acidose, hipoxemia e exposição ao frio, medidas para prevenir estes eventos são importantes no manejo dos pacientes com DF. O tratamento das crises algícas deve ser feito com hidratação e analgesia, podendo-se utilizar dipirona, paracetamol, derivados opióides ou anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), sempre levando em consideração que estes últimos devem ser usados com cautela por causa do comprometimento renal (BRUNETTA et al., 2010). Hidratação adequada é extremamente importante, especialmente nos estados febris.

Como a doença pneumocócica é bastante prevalente na infância, a profilaxia com penicilina e a vacinação são indicadas. Profilaxia com penicilina tem

sido proposta para crianças com DF, com bons resultados em alguns estudos (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). Em nosso meio, a profilaxia é indicada com penicilina G benzatina a cada 21 dias (BRAGA, 2007). A antibioticoprofilaxia e vacinação contra pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae* tem diminuído consideravelmente a frequência de infecções e a mortalidade na DF (BRUNETTA et al., 2010).

Uma das medidas mais eficazes no manejo da DF é a transfusão sanguínea, mas como não é um procedimento isento de riscos, deve-se ter cautela ao indicá-lo (INATI, 2009). Os princípios básicos para a transfusão na DF são: transfundir precocemente nos eventos agudos, evitar a hiperviscosidade sanguínea e sobrecarga de volume, utilizar exsanguineotransfusão nos pacientes com níveis elevados de Hb, monitorizar os níveis de ferro e fornecer terapia quelante de ferro adequada (QUIROLO, 2010).

A transfusão sanguínea corrige a anemia, diminui a percentagem de HbS, suprime a síntese de HbS, melhora a capacidade de oxigenação do sangue e reduz a ocorrência de hemólise (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; INATI; KHORIATY; MUSALLAM, 2011), estando indicada nos casos de anemia grave, dano orgânico progressivo ou recorrente, cirurgia e eventos vaso-oclusivos severos. O objetivo é reduzir os níveis de HbS para menos de 30% do total de Hb e manter a Hb entre 10 a 11g/dL (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; INATI; KHORIATY; MUSALLAM, 2011). A transfusão melhora a oxigenação tecidual e suprime temporariamente a produção de hemácias contendo a hemoglobina S (WANG, 2009). A principal desvantagem das transfusões sanguíneas crônicas é o aumento dos níveis de ferro (INATI, 2009).

O uso de medicamentos que estimulam a produção de hemoglobina F é benéfico na DF. Esta estratégia terapêutica é baseada na observação de que no período neonatal a expressão clínica do gene da HbS é inibida pela presença da HbF. A hidroxiureia, uma droga citotóxica sem efeito na metilação do DNA, aumenta a produção de HbF e está associada com maior sobrevida (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; BRUNETTA et al., 2010; MCGANN; WARE, 2011). Esta droga impede a maturação dos precursores eritróides, resultando no recrutamento de progenitores eritróides com maior capacidade de síntese de HbF, e tem ainda um

possível efeito de “reprogramar” a síntese de hemoglobina nos progenitores eritróides (WANG, 2009). A dose inicial de hidroxiureia deve ser de 10mg/kg/dia, podendo ser aumentada até 30mg/kg/dia em crianças, e de 500mg/dia nos adultos, com dose máxima de 1g/dia (BANDEIRA et al., 2004), com cuidado em manter uma contagem de neutrófilos acima de $2.000/mm^3$ (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). Os principais efeitos colaterais são a supressão medular e a toxicidade hepática, mas não são muito frequentes (BANDEIRA et al., 2004; MUELLER, 2011). Apesar desse efeito citotóxico, a hidroxiureia é considerada uma droga bastante segura para o tratamento da DF (KHAYAT et al., 2004). Não se tem descrito toxicidade renal devido à hidroxiureia, mas a dose deve ser ajustada nos casos de lesão renal, pois sua excreção é predominantemente renal (DINGLI; TEFFERI, 2006).

Os benefícios observados com o uso de hidroxiureia incluem redução dos episódios vaso-occlusivos, de crises álgicas, maior intervalo entre os episódios de dor, menos episódios de síndrome torácica aguda, redução da necessidade de transfusão sanguínea e de hospitalização (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STALLWORTH; JERRELL; TRIPATHI, 2010), além de evidências inequívocas de melhora na qualidade de vida (THORNBURG; CALATRONI; PANEPINTO, 2011). Outros benefícios observados com a hidroxiureia foram aumento da expectativa de vida, proteção contra doença cerebrovascular, redução da hipoxemia e da proteinúria (STEINBERG et al., 2003; FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005; ZIMMERMAN et al., 2007; SINGH; KOUMBOURLIS; AYGUN, 2008; VOSKARIDOU et al., 2010). Acredita-se que a hidroxiureia ainda é pouco utilizada, sobretudo nas crianças com DF (BRANDOW; PANEPINTO, 2010; MUELLER, 2011; REES, 2011). Em estudos envolvendo crianças com DF, o uso da hidroxiureia foi associada com redução no número de hospitalizações, idas à emergência e transfusões sanguíneas (MCGANN; WARE, 2011). A indicação formal atual para o início da terapia com hidroxiureia na DF é a presença de episódios frequentes de dor, história de síndrome torácica aguda, outros eventos vaso-occlusivos severos ou anemia sintomática (BRANDOW; PANEPINTO, 2010; REES, 2011). A controvérsia que existe é como definir “episódios frequentes de dor” e o porquê de não se utilizar a medicação em todos os casos, já que os benefícios seriam maior que os efeitos colaterais (BRANDOW; PANEPINTO, 2010).

Novas opções terapêuticas tem sido estudadas e mostrado bons resultados. Inibidores de histona deacetilase (HDAC), que inibe a adesão de hemácias ao endotélio, mostrou redução das complicações vasculares na DF (HEBBEL et al., 2010). O butirato é um ácido graxo conhecido por induzir a expressão de genes que já foi utilizado em pacientes com DF e mostrou aumentar a produção de HbF em alguns estudos (SHER et al., 1995; PACE et al., 2000). A tricostatina A foi testada em modelos animais e mostrou aumentar a concentração de HbF e inibir a expressão de moléculas de adesão celular (ATAGA, 2009). A decitabina e o senicapoc (ICA-17043), uma droga da classe dos inibidores de canais de Gardo, reduz a polimerização da HbS, prevenindo a desidratação das hemácias (STOCKER et al., 2003; ATAGA, 2009). Óxido nítrico inalatório tem sido proposto como tratamento para as crises álgicas, sobretudo para a síndrome torácica aguda, e estão sendo realizados estudos randomizados para comprovar sua eficácia (ATAGA, 2009). L-arginina, sildenafil e tetrahidrobiopterina (BH4) tem sido estudados como potenciais tratamentos para a DF, sendo todos relacionados ao aumento dos níveis de NO (ATAGA, 2009).

O tratamento das manifestações renais das doenças falciformes deve incluir a ingestão de líquidos para repor a perda devido à hipostenúria e hidratação parenteral nos casos infartos renais (ANVISA, 2002). O uso de AINEs nos pacientes com DF reduz a depuração de creatinina e as taxas de filtração glomerular, efeito que seria benéfico nos casos de hiperfiltração glomerular, mas a associação desta classe de medicamentos com o aumento da progressão da doença renal contraindica o seu uso (ATAGA; ORRINGER, 2000).

A bosentana (Tracleer[®]), um antagonista de receptores endoteliais, mostrou prevenir a ocorrência de congestão microvascular renal e pulmonar, inflamação sistêmica, formação de hemácias densas e a infiltração de neutrófilos ativados nos tecidos de ratos submetidos à hipóxia e reoxigenação, parecendo ser uma droga promissora no tratamento da DF (ATAGA, 2009). O uso de múltiplas transfusões sanguíneas demonstrou restaurar a capacidade de concentração urinária em crianças com DF (KANSO; HASSAN; BADR, 2007).

Medidas de proteção renal, incluindo o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II

(BRA) e estatinas, tem mostrado benefício em retardar a progressão da doença renal em diversas situações (FRANCOIS et al., 2011) e podem ser benéficas também na DF.

O uso de iECA tem mostrado benefício na redução da proteinúria na DF (KANSO; HASSAN; BADR, 2007; WANG, 2009). A administração de enalapril reduziu de maneira importante a proteinúria, sugerindo que a hipertensão glomerular tem um papel importante na nefropatia da DF (MCBURNEY et al., 2002). Deve-se ter cuidado com o uso de iECA pelo risco de hipercalemia. Os pacientes com DF são mais propensos a terem hipercalemia, pois apresentam déficit na secreção renal de potássio, associado à deficiência de aldosterona e acidose tubular renal distal (BECKER, 2011). A associação de iECA com hidroxiureia também mostrou benefício no tratamento da nefropatia da DF (FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005). Entretanto, não está estabelecido se a hidroxiureia *per se* tem papel na redução da proteinúria e no tratamento da nefropatia da DF (BECKER, 2011). Alguns estudos mostraram que a hidroxiureia previne a hiperfiltração glomerular (MCGANN; WARE, 2011).

Pacientes com hematúria significativa devem ser orientados a manter um fluxo urinário alto, por meio de hidratação oral, e permanecer em repouso no leito. Casos de hematúria que duram mais de 1 a 2 semanas ou que requerem transfusão sanguínea pela perda excessiva devem manter um alto fluxo urinário com a combinação de fluidos isotônicos e diuréticos de alça e alcalinização da urina com bicarbonato de sódio ou acetazolamida. Estas medidas modificam o meio ácido e hipertônico da região medular renal que favorece a desidratação eritrocitária, o aumento da concentração de HbS e a sua polimerização (SAUNTHARARAJAH; VICHINSKY, 2008). Sugere-se manter um volume urinário de 2 a 4L/dia (SABORIO e SCHNEINMAN, 1999; SCHNEINMAN, 2009). A diurese reduz a osmolaridade medular e pode ainda ajudar a reduzir a falcização de hemácias nas *vasa recta*, de acordo com o observado em estudos experimentais (SABATINI, 1989). O uso de desmopressina e ácido aminocapróico tem sido propostos como medicações hemostáticas, mas seu uso ainda não é consenso (RAYNAL et al., 2007). A resposta aos diuréticos nos pacientes com alterações tubulares é pobre (SCHNEINMAN, 2009).

O papel do transplante renal ainda não está bem estabelecido na DF, devido ao número limitado de casos já realizados e aos problemas observados no pós-transplante, que incluem aumento das crises dolorosas, trombose do enxerto e recidiva da nefropatia da DF (MONTGOMERY et al., 1994; KANSO; HASSAN; BADR, 2007). A sobrevida dos pacientes após 1 ano do transplante tem sido relatada em mais de 80% (PHAM et al., 2000). As taxas de sobrevida em 10 anos tem sido relatadas em mais de 50%, o que é maior que a sobrevida deste grupo de pacientes em tratamento dialítico (SCHEINMAN, 2009).

O transplante de medula óssea foi primeiramente realizado na DF há mais de 25 anos e é o único tratamento com potencial curativo, tendo ótimos resultados, com taxas de sobrevida acima de 90% (WANG, 2009; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; BUCHANAN et al., 2010). A terapia gênica é promissora como uma provável cura da DF. Ainda existem poucos estudos nesta área, mas com bons resultados, incluindo estudos experimentais que conseguiram redução na falcização das hemácias, melhora da capacidade de concentração urinária e síntese de β -globina humana (PAWLIUK et al., 2001).

2.8 Prognóstico

Antes do século XX estima-se que a maioria dos indivíduos com DF morria antes da idade reprodutiva (WANG, 2009). O prognóstico destes pacientes melhorou bastante nos últimos anos, como resultado do diagnóstico precoce, da educação dos pacientes e das intervenções terapêuticas, e a expectativa de vida na DF vem aumentando (SCHNOG et al., 2004; WANG, 2009). A sobrevida dos pacientes até a idade de 20 anos aumentou de 79% antes de 1975 para 89% após 1975 (POWARS et al., 2005). Atualmente mais de 90% dos pacientes com DF passam dos 20 anos de idade (BUCHANAN et al., 2010). Em alguns países da África, a maior taxa de mortalidade tem sido observada em crianças abaixo de 5 anos de idade (MAKANI et al., 2011). Pacientes com disfunção crônica irreversível de pulmões, rins, cérebro e fígado apresentaram mortalidade de 56% em um estudo de quatro décadas realizado com 1056 pacientes com DF nos Estados Unidos (POWARS et al., 2005).

No Brasil, estudos da década de 1990 evidenciaram que 78,6% dos óbitos por DF ocorriam até os 29 anos de idade (ALVES, 1996). Em estudos mais recentes nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Bahia, pode-se observar uma média de idade acima de 30 anos nos casos que evoluem para óbito (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005; MARTINS; MORAES-SOUZA; SILVEIRA, 2010).

O rastreamento de recém-nascidos e o conhecimento das necessidades destes pacientes melhorou de maneira significativa o prognóstico, tendo sido adotado em diversos países, inclusive no Brasil (LOBO, 2010). A adoção de protocolos para o manejo da doença febril reduziu a mortalidade de pacientes com DF menores de cinco anos de idade de 3,2/100 pacientes/ano para 1,4/100 pacientes/ano (POWARS et al., 1981). Estudos realizados nos anos 1990 nos Estados Unidos apontam para uma mortalidade de 1% dos pacientes com DF nos três primeiros anos de vida (DAVIS et al., 1997). Entre os pacientes adultos, o óbito ocorre em média aos 42 anos de idade, e 18% dos óbitos ocorrem em indivíduos com falência crônica de algum órgão, incluindo doença renal crônica, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico (WANG, 2009).

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Avaliar a função renal de pacientes com doença falciforme (DF).

3.2 Específicos

- Avaliar se a DF é fator de risco para o desenvolvimento de disfunção glomerular e/ou tubular renal.
- Avaliar quais alterações da função renal podem ser encontradas na DF.
- Investigar a ocorrência de alterações da capacidade de acidificação e concentração urinárias na DF.
- Avaliar os transportadores tubulares por meio da pesquisa de exossomas urinários na DF.
- Avaliar o efeito da hidroxiureia sobre a função renal na DF.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Estudo de coorte de pacientes com doença falciforme (DF) acompanhados no ambulatório de Hematologia. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (protocolo nº 088.08.10). O estudo foi realizado no período de dezembro de 2010 a junho de 2012.

4.2 Caracterização do local do estudo

Foram estudados pacientes com diagnóstico confirmado de DF acompanhados no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

4.3 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os gêneros; Idade entre 18 e 65 anos; Diagnóstico confirmado de DF, homocigotos (HbSS); Assinatura do termo de consentimento informado após esclarecimento adequado em relação aos testes de função renal.

4.4 Critérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou 2, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, nefrolitíase, doença renal crônica prévia, lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses; Uso de drogas nefrotóxicas.

4.5 População do estudo

Foram entrevistados 150 pacientes com diagnóstico de DF, sendo incluídos 26 que aceitaram participar do estudo. Após esclarecimento adequado a respeito dos objetivos do estudo, os pacientes foram submetidos a uma anamnese e exame físico completo no primeiro contato em caráter ambulatorial. Em seguida foi agendada para cada paciente uma outra consulta para realização das provas de função renal. O grupo de estudo foi comparado com um grupo controle constituído de 15 indivíduos sadios, doadores de sangue. Foi realizada ainda uma comparação entre os pacientes em uso de hidroxiureia com aqueles que não estavam em uso desta medicação.

4.6 Parâmetros estudados

Características Clínicas: Identificação - Nome, idade, gênero, cor, profissão, escolaridade, naturalidade, procedência; Tempo de doença - Tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o diagnóstico; Exame físico - Pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) e volume urinário de 24 horas.

Avaliação laboratorial geral: Hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, glicemia de jejum, ureia, creatinina, sódio (P_{Na^+}) e potássio (P_{K^+}) plasmáticos, gasometria venosa, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas totais e frações, ácido úrico, proteínas totais, albumina, globulinas, fosfatase alcalina e proteinúria de 24h.

Métodos analíticos: A ureia foi determinada pelo método colorimétrico da uricase (Labtest®). Os resultados foram mostrados em mg/dL. A creatinina sérica e urinária foi determinada pelo método de reação colorimétrica com ácido pícrico, Taussky e Bonsness (Labtest®), com resultados mostrados em mg/dL. Sódio e potássio séricos e urinários (P_{Na^+} e P_{K^+}) foram determinados pela técnica de espectrofotometria, modelo B462 MICRONAL (Instrumentation Laboratory, Inc.

USA), com resultados mostrados em mEq/L. O pH sanguíneo e bicarbonato (HCO_3^-) foram determinados por meio de equipamento “Blood gas analyser” (chiron diagnostic 238 - Bayer[®]), com resultados mostrados em mEq/L para o bicarbonato. O pH urinário (U_{pH}) foi medido por pHmetro Digital pG1000, modelo GEHAKA. A osmolaridade urinária foi determinada pela técnica de pressão a vapor em osmômetro modelo 5100C (Wescor Inc, USA). Os resultados foram expressos em mOsm/Kg.H₂O. Microalbuminúria foi mensurada pelo método de imunoturbidimetria, utilizando-se o kit Tina-quant[®] (Roche) e os resultados expressos em mcg/g de creatinina.

Parâmetros calculados: Taxa de filtração glomerular (TFG); Fração de excreção de sódio (FE_{Na}) e gradiente de transporte transtubular de potássio (TTKG); Relação da osmolaridade urinária e plasmática; Osmolaridade plasmática; transporte de água livre de solutos (TcH_2O).

a) Taxa de filtração glomerular (TFG): Estimada pela fórmula CKD-EPI – “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (LEVEY et al., 2009).

Para mulheres com creatinina $\leq 0,7\text{mg/dL}$ (62mmol): $TFG = 144 \times (cr/0,7)^{-0.329} \times (0,993)^{\text{idade}}$.

Para mulheres com creatinina $>0,7\text{mg/dL}$ (62mmol): $TFG = 144 \times (cr/0,7)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{idade}}$.

Para homens com creatinina $\leq 0,9\text{mg/dL}$ (80mmol): $TFG = 141 \times (cr/0,9)^{-0.411} \times (0,993)^{\text{idade}}$.

Para homens com creatinina $>0,9\text{mg/dL}$ (80mmol): $TFG = 141 \times (cr/0,9)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{idade}}$.

Todos os pacientes foram considerados como não-negros devido à miscigenação da população.

b) Fração de excreção de sódio e gradiente de transporte transtubular de potássio:

$$FE_{Na^+} = (U_{Na^+}/P_{Na^+}) / (U_{cr}/P_{cr}) \times 100$$

$$TTKG = (P_{osm} \times U_K) / (P_K \times U_{osm}), \text{ onde}$$

U_{Na^+} e U_{K^+} → Concentração urinária de sódio e potássio

P_{Na^+} e P_{K^+} → Concentração plasmática de sódio e potássio

U_{cr} e P_{cr} → Concentração urinária e plasmática de creatinina

U_{osm} e P_{osm} → Osmolaridade urinária e plasmática expressas em mOsmol/kg. H₂O

c) Relação da osmolaridade urinária e plasmática: Foi calculada pela fórmula:

$$U_{osm}/P_{osm}$$

d) Transporte de água livre de solutos:

$$T_{H_2O} = C_{osm} - V$$

$$C_{osm} \rightarrow U_{osm} \cdot V / P_{osm}$$

V → Volume urinário em L/dia

U_{osm} e P_{osm} → Osmolaridade urinária e plasmática expressas em mOsmol/kg. H₂O

e) Osmolaridade plasmática: expressa em mOsmol/kg. H₂O

$$P_{osm} = 2 \times Na^+ + Glic/18 + BUN/2,8$$

P_{osm} → Osmolaridade plasmática

Na^+ → Sódio plasmático

Glic → Glicemia de jejum

BUN → Nitrogênio uréico sanguíneo, obtido pela divisão da uréia plasmática por 2,14

Teste de acidificação urinária: O teste de acidificação urinária vem sendo utilizado há décadas para avaliar uma das funções tubulares renais. Ele foi idealizado classicamente com a utilização de cloreto de amônio (NH_4Cl) por 3 a 5 dias (WRONG; DAVIES, 1959). Alguns pacientes não toleram o uso deste sal, por isso foi utilizado um agente alternativo, o cloreto de cálcio (CaCl_2). Estudos comparando a eficácia dos dois agentes em indivíduos hospitalizados, para avaliar a capacidade de acidificação urinária, encontraram uma resposta semelhante com o NH_4Cl , podendo ser recomendado para investigação clínica (OSTER, 1975; KURTZMAN, 1983). Os pacientes foram orientados a permanecer em jejum absoluto após as 19 horas na noite que antecederia o teste. No dia do teste eles compareceram ao centro e foram orientados a colher a primeira amostra de urina (T_0) após esvaziamento da bexiga às 07:00h e também foi colhida amostra de sangue venoso em seringa heparinizada para mensuração do pH e bicarbonato. Em seguida foi administrado o CaCl_2 na dose de 100mg/kg dissolvido em 190ml de água. Após a ingestão do sal os pacientes permaneceram no hospital em jejum por 4 horas. Na quarta hora (T_4), às 11:00h, após a ingestão do sal foi colhida nova amostra de urina para mensurar o U_{pH} . Déficit de acidificação urinária foi considerado como a incapacidade de reduzir o pH urinário, após a sobrecarga ácida, para menos de 5,5.

Teste de concentração urinária: O teste de concentração urinária é outra maneira de avaliar a função tubular renal, avaliando o funcionamento do néfron distal. Foram utilizados valores de referência para a concentração urinária máxima $U_{\text{osm}} (T_4) > 700\text{mmOsm/kg/H}_2\text{O}$ (RADO, 1978; ABYHOLM; MONN, 1979; TRYDING et al., 1987). No dia do teste eles compareceram ao centro e foram orientados a colher a primeira amostra de urina às 07:00h, após período de 12h de privação de água, sendo colhida amostra de urina para mensuração da osmolaridade urinária (U_{osm}).

Avaliação da função renal: Na urina de 24h foi mensurada proteinúria, sódio (U_{Na^+}), potássio (U_{K^+}) e microalbuminúria. A função tubular renal foi avaliada através da: Osmolaridade urinária (U_{osm}) em T_0 e T_4 , pH urinário (U_{pH}) em T_0 e T_4 ,

fração de excreção de sódio (FE_{Na^+}), fração de excreção de potássio (FE_{K^+}), relação osmolaridade urinária/plasmática (U/P_{osm}) e transporte de água livre de solutos (T_{CH_2O}).

Classificação da Doença Renal Crônica: A Doença Renal Crônica (DRC) foi classificada de acordo com as diretrizes internacionais do KDIGO (“*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*”), em 5 estágios (LEVEY et al., 2005), conforme ilustrado na Tabela 2.

Tabela 1- Classificação da Doença Renal Crônica

Estágio	TFG
DRC 1	Normal ($>90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) e albuminúria persistente
DRC 2	60-89 $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
DRC 3	30-59 $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
DRC 4	15-29 $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
DRC 5	$<15\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ou DRC terminal

DRC – Doença Renal Crônica.

Fonte: adaptado de LEVEY et al., 2005.

O risco de DRC foi classificado de acordo com o proposto por LEVEY e CORESH (2012), conforme ilustrado na Figura 5.

Figura 5- Classificação do risco de doença renal crônica de acordo com a TFG e albuminúria

				Albuminúria (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Ótimo/Normal		Alto	Muito Alto/Nefrótico	
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
TFG (mL/min/1,73m ²)	G1	Alto/Normal	>105	Leve	Leve	Alto	Alto	Muito Alto
			90-104	Leve	Leve	Alto	Alto	Muito Alto
	G2	Leve	75-89	Leve	Leve	Alto	Alto	Muito Alto
			60-74	Leve	Leve	Alto	Alto	Muito Alto
	G3a	Leve/Moderado	45-59	Moderado	Moderado	Alto	Muito Alto	Muito Alto
	G3b	Moderado/Severo	30-44	Alto	Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto
	G4	Grave	15-29	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto
	G5	Insuficiência Renal	<15	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto

Fonte: adaptado de LEVEY; CORESH, 2012.

Avaliação dos transportadores do epitélio tubular na urina: As amostras de urina foram coletadas, após jejum noturno de 12 horas, dos controles e pacientes do estudo. Depois foram colocadas em tubos plásticos estéreis de 50 ml com adição de inibidor de protease (*protease inhibitor cocktail*; Sigma, St. Louis, MO, USA) 10µl/ml de urina e imediatamente congeladas em freezer a -70°C (GONZALEZ *et al.*, 2009; HOFFERT *et al.*, 2007). Posteriormente as amostras foram enviadas ao Laboratório de Investigação Médica 12 da Universidade de São Paulo em gelo seco. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 17.000g por 15 minutos a 4°C para remover todas as células, fragmentos maiores de membrana e outros debris. O sobrenadante foi centrifugado a 200.000g por uma hora a 4°C para obter *pellets* de membrana de baixa densidade. Os *pellets* foram suspensos em uma solução de isolamento (200mM Mannitol, 80mM HEPES, and 41mM KOH, pH 7.5) com inibidores de protease.

Amostras de frações da membrana foram incubadas em minigel de poliacrilamida, para aquaporina-2 (AQP2) e canal de potássio apical - *Renal Outer Medullary K⁺ channel* (ROMK). Depois de transferir por eletrodiluição para membranas de nitrocelulose (PolyScreen, PVDF Transfer; Life Science Products, Boston, MA, USA), os *blots* foram tamponados com leite a 5% e tween 20 em PBS (cloreto de sódio a 8,7g/L, fosfato dibásico 7,2 mM e fosfato monobásico 2,8 mM) por 1 hora. Blots foram incubados com um dos seguintes: anti-AQP2; anticorpo anti-ROMK. A reação foi visualizada com anticorpo secundário conjugado com *horseradish* - peroxidase e evidenciado por sistema de detecção por quimioluminescência (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, USA).

4.7 Análise estatística

Os dados obtidos após coleta nos prontuários foram digitados em planilha no programa Microsoft Excel 2003. Os resultados foram expressos em tabelas e médias (média±DP) no caso de variáveis quantitativas.

Foram realizadas análises por meio do programa SPSS para Windows versão 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Os testes de Qui-quadrado, de Pearson, Razão de Verossimilhança e o teste Exato de Fisher foram aplicados para testes de associação e homogeneidade na distribuição dos dados categorizados. Para verificar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

O teste Levene foi empregado para comparação de variabilidades. Na condição de normalidade dos dados, a comparação entre duas médias foi feita pelo teste t-Student. No caso de não-normalidade dos dados, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. A significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas e epidemiológicas da população estudada

Foram entrevistados 150 pacientes com doença falciforme (DF) que estavam em acompanhamento no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, sendo incluídos 26 pacientes que aceitaram participar do estudo e eram homozigotos (HbSS). A média de idade era de $32,1 \pm 9,9$ anos (variando de 20 a 62 anos), sendo 16 (61%) do gênero feminino e 10 (39%) do gênero masculino. Não houve diferença significativa entre os pacientes com DF e o grupo controle com relação a idade, gênero, pressão arterial e peso corporal (Tabela 3).

Tabela 2- Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com doença falciforme e do grupo controle

Parâmetros	Doença Falciforme (n=26)	Controle (n=15)	P
Idade, anos	32,1 ± 9,9	28,4 ± 10	0,25
Gênero			
<i>Masculino</i>	10 (39%)	6 (40%)	1,0
<i>Feminino</i>	16 (61%)	9 (60%)	
PAS, mmHg	118 ± 13	112 ± 12	0,15
PAD, mmHg	71 ± 10	69 ± 13	0,41
Peso corporal, Kg	58 ± 11	61 ± 9,1	0,46
Hb Fetal (%)	10,9 ± 6,9	-	-
Hidroxiureia	12 (46%)	-	-

PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; Hb – Hemoglobina. Dados expressos como média ± desvio-padrão ou números absolutos e porcentagens. Significativo $P < 0,05$ vs. controle pelo teste t de Student e Fisher.

Todos os pacientes tinham anemia falciforme (HbSS) e uma média de hemoglobina fetal (HbF) de $10,9\pm 6,9\%$ no momento da última avaliação médica. Os pacientes com DF apresentaram menores níveis de hemoglobina ($9,1\pm 1,4$ vs. $13\pm 1,3$ g/dl, $p=0,0001$) e hematócrito ($26\pm 4,2$ vs. $41\pm 4,2\%$, $p=0,0001$) em comparação com o grupo controle, bem como maior contagem de leucócitos (9725 ± 3065 vs. 6350 ± 489 /mm³, $p=0,0001$). A contagem de plaquetas apresentou uma tendência de maiores níveis entre os pacientes com DF (367944 ± 151808 vs. 286333 ± 49143 /mm³, $p=0,05$).

5.2 Avaliação da função renal – filtração glomerular a proteinúria

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi semelhante nos dois grupos (114 ± 53 vs. 102 ± 17 mL/min/1,73m², $p=0,40$). Hiperfiltração glomerular foi encontrada em 9 pacientes com DF (34,6%). $TFG < 60$ mL/min/1,73m² foi observada em 3 casos (11,5%). Os níveis de microalbuminúria foram maiores entre os pacientes com DF (66 ± 12 vs. $6,5\pm 6$ mg/dia, $p=0,0001$), bem como de proteinúria (339 ± 58 vs. 92 ± 59 mg/dia, $p=0,0001$). Microalbuminúria (>30mg/dia) foi encontrada em 7 casos (27%) e macroalbuminúria (>300mg/dia) foi encontrada em 1 paciente (3,8%). Um resumo da prevalência de alterações da TFG e de proteinúria está esquematizado nas Figuras 6 e 7.

Figura 6- Prevalência de alterações da taxa de filtração glomerular e classificação da doença renal crônica entre pacientes com doença falciforme, de acordo com a depuração de creatinina pela fórmula CKD-EPI

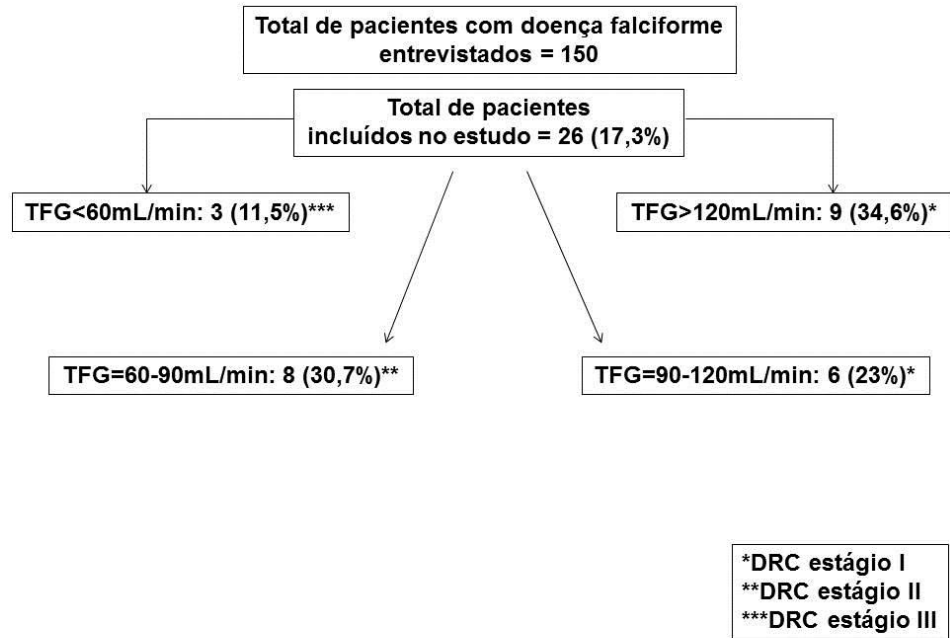
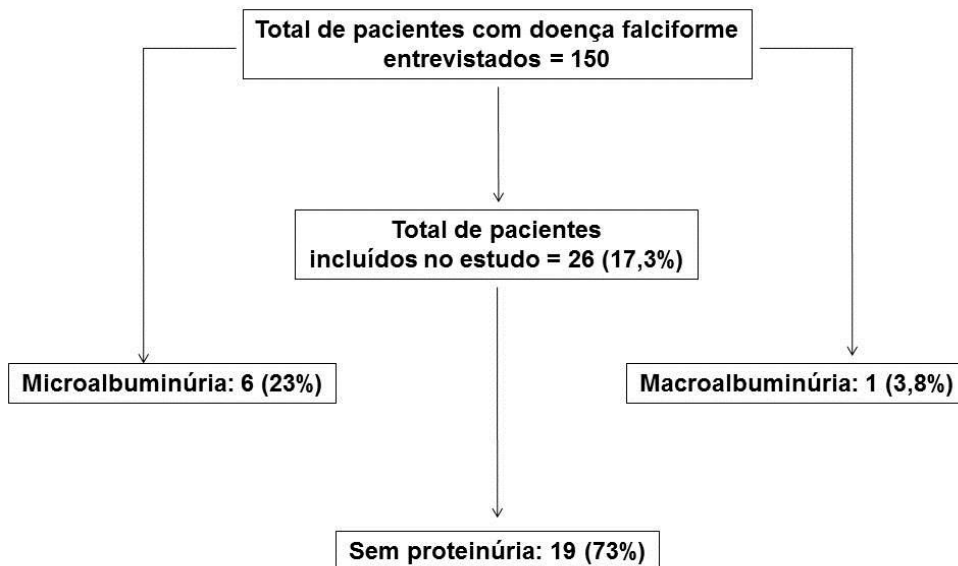


Figura 7- Prevalência de proteinúria entre pacientes com doença falciforme



O risco de DRC entre os pacientes com DF está ilustrado na Tabela 4.

Tabela 3- Risco de doença renal crônica entre pacientes com doença falciforme

Risco de DRC	n	%
Leve	17	65
Moderado	7	27
Alto	2	8

DRC – Doença Renal Crônica.

5.3 Sódio, potássio e transporte tubular de água

Em condições basais, o grupo de pacientes com DF apresentaram maior fração de excreção de sódio - FE_{Na} ($0,75 \pm 0,3$ vs. $0,55 \pm 0,2\%$, $p=0,02$), transporte transtubular de potássio - TTKG ($5,5 \pm 2,5$ vs. $3,0 \pm 1,5$, $p=0,001$) e reabsorção de água livre de solutos - TcH_2O ($0,22 \pm 0,3$ vs. $1,1 \pm 0,3$, $p=0,0001$), quando comparados com o grupo controle (Tabela 5).

Tabela 4- Comparação dos parâmetros de função renal entre os pacientes com doença falciforme e o grupo controle

Parâmetros	Doença Falciforme	Controle	P
	(N=26)	(N=15)	
P_{Ur} , mg/dL	19 ± 8,4	24 ± 6,6	0,09
P_{Cr} , mg/dL	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0,22
TFG pelo CKD-EPI, mL/min/1.73m ²	114,4 ± 29,9	100 ± 19	0,101
Microalbuminúria, mg/dia	66 ± 12	6,5 ± 6	0,0001
Proteinúria, mg/dia	339 ± 58	92 ± 59	0,0001
FE _{Na} , %	0,75 ± 0,3	0,55 ± 0,2	0,02
S _{Na} , mEq/L	137 ± 2,3	139 ± 1,3	0,003
S _K , mEq/L	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,2	0,46
P _{Osm} mOsm/ KgH ₂ O	285 ± 6,4	284 ± 5,0	0,60
TTKG	5,5 ± 2,5	3,0 ± 1,5	0,001
T _{CH₂O} , L/dia	0,22 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,0001

P_{Cr} – creatinina plasmática, P_{Ur} – ureia plasmática, TFG – taxa de filtração glomerular, CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, FE_{Na} – fração de excreção de sódio, S_{Na} – sódio sérico, S_K – potássio sérico, P_{Osm} – osmolaridade plasmática, TTKG – transporte transtubular de potássio, T_{CH₂O} – reabsorção de água livre de solutos. Dados expressos como media ± desvio-padrão. Significativo $P < 0,05$.

5.4 Habilidade de concentração urinária

A avaliação da capacidade de concentração máxima de urina evidenciou que os pacientes com DF apresentavam níveis de osmolaridade urinária (U_{osm}) mais baixos que o grupo controle após período de 12 horas de privação hídrica (355 ± 60 vs. 818 ± 202 mOsm/Kg, $p=0,0001$), bem como níveis mais baixos nos valores da relação entre osmolaridade urinária e plasmática (U_{osm}/P_{osm}), como pode ser visto na Tabela 6. Todos os pacientes com DF apresentaram uma relação U_{osm}/P_{osm} menor que 2,8, evidenciando déficit de concentração urinária.

5.5 Habilidade de acidificação urinária

O pH urinário (U_{pH}) antes da sobrecarga ácida com cloreto de cálcio ($CaCl_2$) foi maior entre os pacientes com DF ($5,9 \pm 0,3$ vs. $5,6 \pm 0,5$, $p=0,02$). A inabilidade em diminuir o pH para menos de 5,5 após a sobrecarga ácida foi observada em 5 pacientes (19,2%), como mostrado na Tabela 6. Os níveis de bicarbonato sérico (HCO_3) foi menor nos pacientes com DF antes ($24 \pm 1,7$ vs. $26 \pm 3,3$ mEq/L, $p=0,01$) e depois do teste com $CaCl_2$ ($22 \pm 1,8$ vs. $24 \pm 3,4$ mEq/L, $p=0,01$). O pH arterial foi semelhante nos dois grupos antes e depois da sobrecarga ácida, enquanto o pH urinário foi maior entre os pacientes com DF, como possível consequência de déficit de acidificação urinária (Tabela 6). Um resumo da prevalência de déficit de concentração urinária, déficit de acidificação urinária, proteinúria e alterações da TFG está esquematizado na Figura 8.

Figura 8- Prevalência de déficit de acidificação urinária, déficit de concentração urinária, alterações da taxa de filtração glomerular e proteinúria entre pacientes com doença falciforme

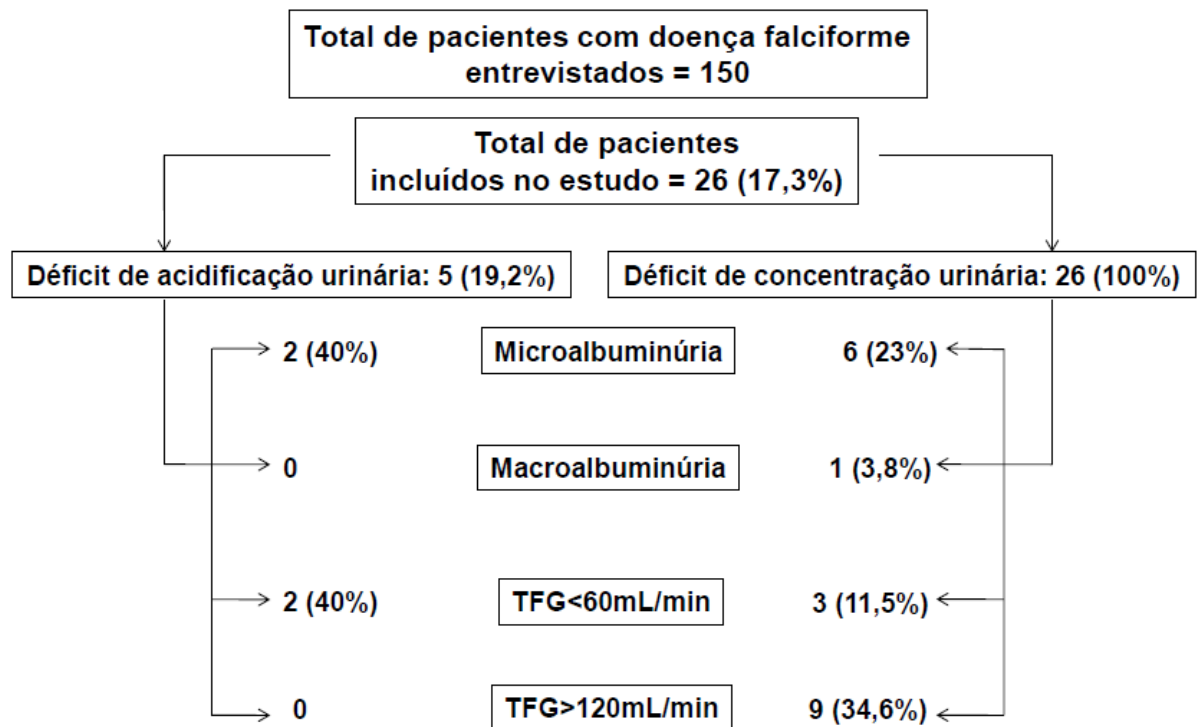


Tabela 5- Comparação dos testes de concentração e acidificação urinárias entre os pacientes com doença falciforme e o grupo controle

Parâmetros	Doença Falciforme	Controle	P
	(N=26)	(N=15)	
U_{osm} , mOsm/kg	355 ± 60	818 ± 202	0,0001
U_{osm}/P_{osm}	1,18 ± 0,21	2,8 ± 0,7	0,0001
pH arterial T_0	7,35 ± 0,03	7,37 ± 0,04	0,07
pH arterial T_4	7,34 ± 0,03	7,35 ± 0,03	0,31
HCO_3 T_0 , mEq/L	24 ± 1,7	26 ± 3,3	0,01
HCO_3 T_4 , mEq/L	22 ± 1,8	24 ± 3,4	0,01
$U_{pH T_0}$	5,9 ± 0,3	5,6 ± 0,5	0,02
$U_{pH T_4}$	5,3 ± 0,3	5,1 ± 0,3	0,04
Déficit de concentração urinária	26 (100%)	0	0,0001
Déficit de acidificação urinária	5 (19,2%)	0	0,0006

U_{osm} – osmolaridade urinária, U_{osm}/P_{osm} – relação entre a osmolaridade urinária e plasmática, $U_{pH T_0}$ – pH urinário em T_0 , $U_{pH T_4}$ – pH urinário em T_4 . Dados expressos em média ± desvio-padrão. Significativo $P < 0,005$ vs.

5.6 Comparação dos pacientes com doença falciforme de acordo com o uso de hidroxiureia

A comparação dos pacientes com DF de acordo com o uso de hidroxiureia mostrou que os níveis de creatinina eram significativamente menores entre os pacientes que estavam usando a droga ($0,6 \pm 0,1$ vs. $0,8 \pm 0,3$ mg/dL, $p=0,03$), bem como os níveis de proteinúria (226 ± 16 vs. 414 ± 76 mg/dL, $p=0,0001$). Não houve diferença significativa com relação aos outros parâmetros estudados (Tabela 7).

Tabela 6- Comparação dos parâmetros de função renal entre os pacientes com doença falciforme de acordo com o uso de hidroxiureia

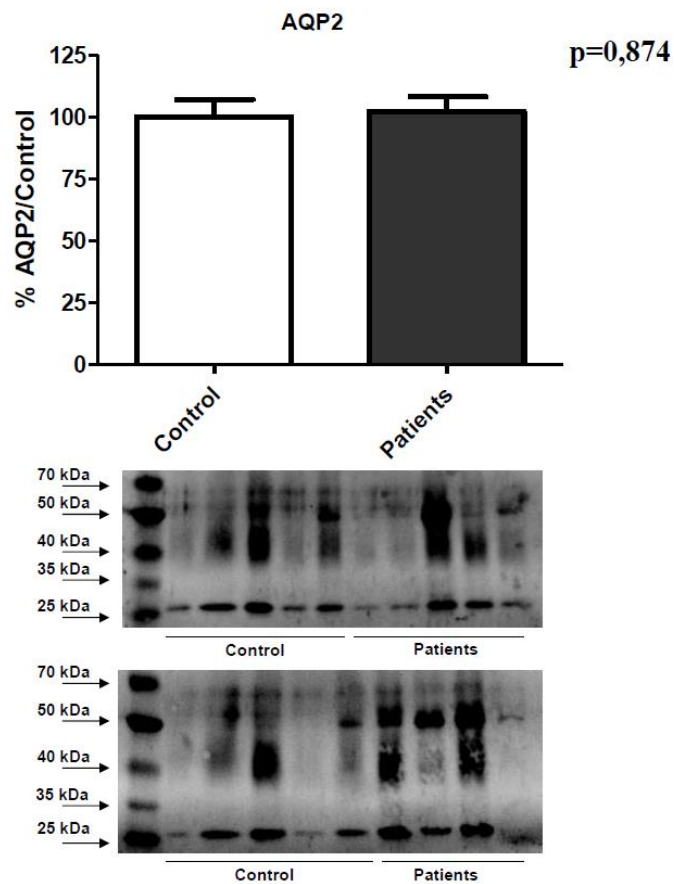
Parâmetros	Hidroxiureia (N=12)	Não-hidro- xiureia (N=14)	P
Idade, anos	29,3 ± 7,4	34 ± 11	0,19
Gênero			
Masculino	4 (34%)	6 (43%)	0,70
Feminino	8 (66%)	8 (57%)	
P _{Ur} , mg/dL	17,8 ± 10,3	22 ± 7,1	0,15
P _{Cr} , mg/dL	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,03
TFG pelo CKD-EPI, mL/min/1.73m ²	114,4 ± 29,9	100 ± 19	0,101
Microalbuminúria, mg/dia	79 ± 15	55 ± 86	0,35
Proteinúria, mg/dia	226±16	414±76	0,0001
FE _{Na} , %	0,65 ± 0,3	0,68 ± 0,4	0,83
S _{Na} , mEq/L	137 ± 2,1	137 ± 2,4	1,0
S _K , mEq/L	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,5	0,27
P _{Osm} mOsm/ KgH ₂ O	285 ± 6,2	285 ± 6,7	1,0
TTKG	5,5 ± 3,1	5,4 ± 1,7	0,91
T _{CH₂O} , L/dia	0,29 ± 0,2	0,21 ± 0,3	0,44
pH arterial T ₀	7,36 ± 0,03	7,36 ± 0,03	1,0
pH arterial T ₄	7,34 ± 0,03	7,34 ± 0,03	1,0
HCO ₃ T ₀ , mEq/L	24 ± 1,8	24 ± 1,9	0,68
HCO ₃ T ₄ , mEq/L	22 ± 2,0	22 ± 1,8	0,89
U _{osm} , mOsm/kg	369 ± 37	343 ± 74	0,28
U _{osm} /P _{osm}	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,0
U _{pH T0}	5,8 ± 0,3	5,9 ± 0,4	0,48
U _{pH T4}	5,2 ± 0,3	5,3 ± 0,3	0,48
Déficit de concentração urinária	12 (100%)	14 (100%)	1,0
Déficit de acidificação urinária	3 (25%)	7 (50%)	0,24

P_{Cr} – creatinina plasmática, P_{Ur} – ureia plasmática, TFG – Taxa de filtração glomerular, CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, FE_{Na} – fração de excreção de sódio, S_{Na} – sódio sérico, P_{Osm} – osmolaridade plasmática, TTKG – transporte transtubular de potássio, T_{CH₂O} – reabsorção de água livre de solutos, U_{osm} – osmolaridade urinária, U_{osm}/P_{osm} – relação entre a osmolaridade urinária e plasmática, U_{pH T0} – pH urinário em T₀, U_{pH T4} – pH urinário em T₄. Dados expressos em media ± desvio-padrão ou numerous absolutos e porcentagens. Significativo P < 0,05.

5.7 Pesquisa de exossomas urinários

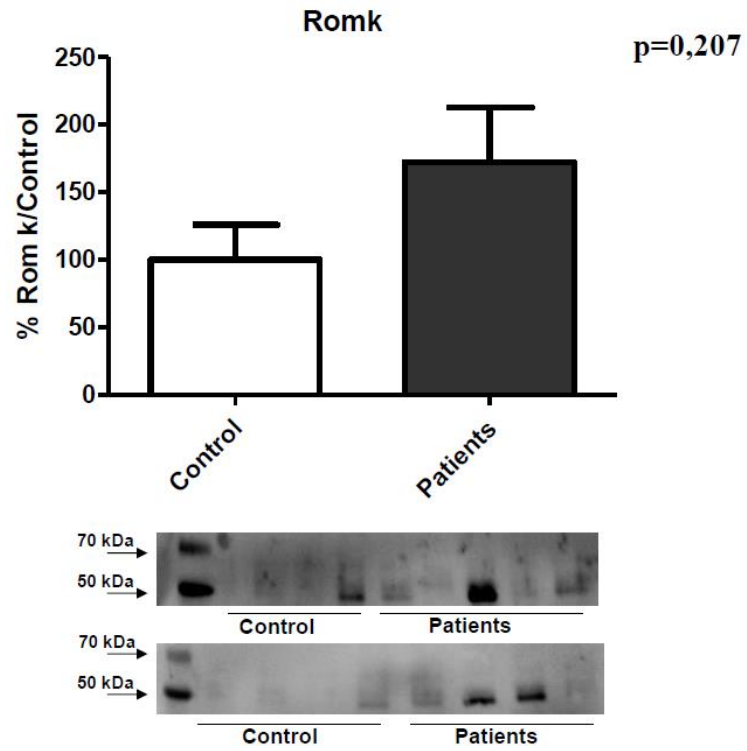
A pesquisa de aquaporina-2 (AQP2) não mostrou diferença significativa entre os pacientes com DF e o grupo controle ($102 \pm 6,0$ vs. $100 \pm 7,2\%$, $p=0,874$), como ilustrado na Figura 9.

Figura 9- Aquaporina-2 (AQP2) na fração de exossomas urinários pelo *Western blotting* em pacientes com doença falciforme e controles sadios



A pesquisa de canal de potássio apical (ROMK) não mostrou diferença significativa entre os pacientes com DF e o grupo controle (172 ± 38 vs. $100 \pm 25\%$, $p=0,207$), como ilustrado na Figura 10.

Figura 10- Canal de potássio apical (ROMK) na fração de exossomas urinários pelo *Western blotting* em pacientes com doença falciforme e controles saudáveis



DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A doença falciforme (DF) representa atualmente um grave problema de Saúde Pública mundial, com morbi-mortalidade importante e alta prevalência no Brasil (LOBO, 2010; FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). A Organização Mundial da Saúde considera a DF como uma de suas prioridades, devido ao seu grande impacto, sobretudo em áreas com alta incidência, como no continente africano, onde são registrados 75% a 85% dos casos da doença no mundo, com 150.000 a 300.000 nascimentos anuais de indivíduos homozigóticos com a doença (MAKANI et al., 2011; WILLIAMS; OBARO, 2011; WEATHERALL, 2011; FERNÁNDEZ ÁGUILA et al., 2012).

A DF é a hemoglobinopatia mais comum no mundo, com 5% da população mundial apresentando algum tipo de variantes genéticas da hemoglobina (DYSON; ATKIN, 2011; WEATHERALL, 2011) e está se tornando cada vez mais comum em áreas não-endêmicas devido aos movimentos migratórios observados nas últimas décadas (SHARPE; THEIN, 2011). A prevalência global do gene da hemoglobina S (HbS) é estimada em 30 milhões (LÓPEZ REVUELTA; RICARD ANDRÉS, 2011). O diagnóstico precoce da doença já é uma realidade em nosso país, mas ainda são verificados muitos casos de diagnóstico tardio na África (FERNÁNDEZ ÁGUILA et al., 2012). No Brasil, a prevalência do traço falciforme varia de 1,1% a 9,8% e a DF de 0,8 a 60 por 100.000 nascidos vivos, variando de uma região a outra do país (LERVOLINO et al., 2011). O diagnóstico tardio da DF, apesar de a doença já estar incluída no *screening* neonatal (“teste do pezinho”) desde 2001 em nosso país (LERVOLINO et al., 2011), ainda ocorre em algumas regiões (ZANETTE et al., 2011).

O rim é um dos principais órgãos envolvidos na DF (SILVA JUNIOR; LIBÓRIO; DAHER, 2011), estando associado com aumento da mortalidade. Alguns estudos mostram altas taxas de mortalidade entre crianças com DF na África, chegando a 50-90% em algumas séries, sendo a doença considerada ainda como negligenciada (GROSSE et al., 2011). Em uma série de óbitos em pacientes com traço falciforme, os óbitos estiveram associados com atividade física, com alguns casos de morte súbita, sendo associados à acidose metabólica (THOGMARTIN et al. 2011), evidenciando o envolvimento renal como causa de mortalidade. Fenômenos

vaso-oclusivos típicos da DF ocorrem nos capilares dos *vasa recta* levando à formação de microtrombos e infartos e extravasamento de eritrócitos na medula renal. O sangue torna-se mais viscoso na medula renal devido à baixa tensão de oxigênio, baixo pH e alta osmolaridade, o que pode contribuir para isquemia, infartos e necrose papilar. A ocorrência de hemólise crônica está associada à hiperfiltração, que leva à lesão hemodinâmica secundária. Isquemia glomerular recorrente leva à glomerulosclerose, podendo também causar hematúria, proteinúria, redução da capacidade de concentração, acidose tubular renal, disfunção tubular e DRC (MALOWANY; BUTANY, 2012).

Os resultados do presente estudo esclarecem importantes aspectos sobre a disfunção glomerular e tubular renal em pacientes com DF. Todos os pacientes incluídos no estudo eram assintomáticos, o que reforça a importância de realizar testes para avaliação da função renal em todos os casos de DF, incluindo testes mais específicos, como os testes de concentração e acidificação urinárias.

O envolvimento renal na DF tem sido observado desde o primeiro relato oficial da doença, no qual foi descrita a presença de poliúria e urina com baixa densidade, possivelmente déficit de concentração urinária (HERRICK, 1910). Alterações anatômicas e funcionais renais tem sido descritas como consequência da falcização das hemácias na região da *vasa recta* da medula renal (GOOSSENS et al., 1972). Estas alterações iniciam-se na infância, manifestando-se por hematúria, associada com necrose de papilla renal e alterações tubulares, que são desencadeadas por episódios vaso-oclusivos (LÓPEZ REVUELTA e RICARD ANDRÉS, 2011; SILVA JUNIOR; LIBÓRIO; DAHER, 2011; GARCIA NIETO et al., 2011). Foi demonstrado recentemente que as alterações da função renal na DF estão associadas com a ocorrência de hemólise. A taxa de filtração glomerular (TFG) apresenta uma associação significativa com a contagem de reticulócitos e os níveis de bilirrubina, que são marcadores de hemólise (DAY et al., 2012).

No presente estudo, não houve diferença significativa com relação à TFG entre os pacientes com DF e o grupo controle. Foi observado um grande número de pacientes com hiperfiltração glomerular (34,6%), semelhante ao encontrado por Bolarinwa et al. (2012), que encontrou hiperfiltração em 30,6% entre um grupo de 72 adultos com DF. Um aumento no fluxo sanguíneo glomerular é frequentemente

observado entre os pacientes com DF, tornando-se aparente por volta de 1 ano de idade e tendendo a reduzir com o envelhecimento (WIGFALL et al., 2000; WARE et al., 2010). Em um estudo com 85 crianças portadoras de DF, 76% apresentou hiperfiltração glomerular (AYGUN et al., 2011). Em estudo retrospectivo recente realizado em nossa região, foi observada hiperfiltração glomerular em 53% dos casos (SILVA JUNIOR et al., 2012), prevalência maior que a observada no presente estudo. As manifestações mais precoces da nefropatia da DF incluem alterações glomerulares, marcadas por aumento e distensão glomerular, que foram observadas em crianças de 2 anos de idade (SHARPE; THEIN, 2011), podendo estas alterações estarem associadas com hiperfiltração glomerular.

Em um estudo investigando a capacidade de acidificação urinária na DF, aumento da TFG foi encontrado como uma regra nos pacientes com hemoglobina SS (HbSS), sobretudo nos pacientes mais jovens (GOOSSENS et al., 1972). O que chama a atenção no presente estudo é que uma parcela importante de pacientes adultos, média de idade de 32 anos, apresentou hiperfiltração glomerular, evidenciando que esta alteração, embora tenha início precocemente no curso da DF, ainda na infância, pode persistir por vários anos. A incidência de hiperfiltração glomerular na DF varia de 76% em crianças a 14% em adultos (VOSKARIDOU et al., 2006; AYGUN et al., 2011). Observou-se uma maior prevalência de hiperfiltração em adultos com DF no presente estudo.

A principal consequência a longo prazo da hiperfiltração glomerular é a redução da TFG devido à glomeruloesclerose. A glomerulopatia mais comumente observada na DF é a glomeruloesclerose segmentar e focal, que pode ser resultado da hiperfiltração glomerular (SABORIO; SCHEINMAN, 1999; SHARPE; THEIN, 2011). A hiperfiltração e a microalbuminúria são consideradas como manifestações precoces da nefropatia falciforme, sendo estes possíveis alvos de intervenções terapêuticas (THOMPSON, 2011).

Grande parte dos pacientes incluídos no presente estudo apresentava risco de DRC, sendo moderado em 27% dos casos e alto em 8%, conforme classificação baseada na TFG e nos níveis de albuminúria (LEVEY; CORESH, 2012). Foi observado um número significativo de pacientes com redução da TFG ($<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$), que foi encontrada em 11,5% dos casos, prevalência mais alta

que a observada em estudo prévio realizado em nossa região, no qual foi evidenciada TFG baixa em 5,1% dos casos estudados (SILVA JUNIOR et al., 2012). A prevalência de DRC varia de 4 a 20% nos pacientes com DF, costumando manifestar-se por volta dos 23 anos de idade (SABORIO; SCHEINMAN, 1999; NÚÑEZ-QUINTANA; HONDAL-ÁLVAREZ; AYLLÓN-VALDÉS, 2011; GARCIA NIETO et al., 2011; MALOWANY; BUTANY, 2012).

Em estudo recente realizado nos Estados Unidos incluindo 135 pacientes com DF para investigar alterações cardiovasculares, DRC estágios 3 e 4 foi encontrada em 13% dos casos (CAUGHEY et al., 2012). Esta prevalência é maior que a estimada para a população geral. Lesão renal aguda (LRA), sobretudo de causa pré-renal, devido à depleção de volume, infecções/sepse, rabdomiólise por exercício intenso, acidose, hipóxia ou anestesia também tem sido descrita na DF. Menos frequentemente, trombose de veia renal e hemólise intravascular (levando à oclusão vascular e isquemia) causam LRA (GARCIA NIETO et al., 2011).

Alguns estudos mostram que a idade avançada é um fator de risco para o desenvolvimento de DRC na DF (STALLWORTH; TRIPATHI; JERRELL, 2011; MCPHERSON YEE et al., 2011). Em um estudo prospectivo com 410 crianças do DF acompanhados em um centro de referência dos Estados Unidos, foi encontrada DRC, definida de acordo com as recomendações internacionais “*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*”, em 26,5% dos casos (50 de 189 nos quais foi estimada a TFG pela fórmula de Schwartz), estando 14,8% no estágio 1 e 11,6% no estágio 2. Na análise multivariada, a idade e os genótipos HbSC/HbS β^+ estiveram associados à DRC (MCPHERSON YEE et al., 2011). A presença de hipertensão arterial, piora da anemia e hematúria são preditores de DRC na DF (NÚÑEZ-QUINTANA; HONDAL-ÁLVAREZ; AYLLÓN-VALDÉS, 2011). A prevalência de hipertensão arterial na DF não é conhecida, mas acredita-se que seja baixa. Hsien, Carvalhaes e Braga (2012) avaliando 70 crianças com DF em São Paulo, encontrou hipertensão arterial sistêmica em 5,7% dos casos e pré-hipertensão em 8,6%, mas não foi investigada sua associação com alterações renais.

Em estudo com 1085 pacientes portadores de DRC terminal em diálise foi encontrado traço falciforme em 8,7% nos não-diabéticos, 7,1% nos diabéticos e 7,2% nos controles. Não houve associação genética significativa entre as variantes

genéticas MYH9 (cadeia 9 pesada de miosina não-muscular) e APOL1 (apolipoproteína 1) e o traço falciforme (HICKS et al., 2011), não se podendo, neste estudo, evidenciar uma variante genética na DF que predisponha à DRC. Os genes MYH9 e APOL1 são associados com maior risco de glomerulosclerose segmentar e focal e doença renal terminal em pacientes afro-americanos. Ashley-Koch et al. (2011) realizaram a genotipagem de 26 polimorfismos nucleotídeos no MYH9 e APOL1 em 521 adultos com DF e investigaram a ocorrência de proteinúria, evidenciando que sete polimorfismos no MYH9 e um no APOL1 estiveram significativamente associados com proteinúria ($p < 0,0002$). A TFG apresentou associação negativa com a proteinúria ($p < 0,0001$) e serviu como preditor da interação entre MYH9 e APOL1, mostrando que ambos estes genes estão associados com a nefropatia da DF (ASHLEY-KOCH et al., 2011).

Microalbuminúria significativa ($>30\text{mg}/\text{dia}$), que é um conhecido marcador precoce de lesão glomerular, foi encontrada em 27% dos pacientes estudados, sendo menor que a encontrada em estudos anteriores (SESSO et al., 1998; GUASCH et al., 2006; ALEEM, 2008; ALVAREZ; LOPEZ-MITNIK; ZILLERUELO, 2008; ALEEM, 2010; ABDU et al., 2011; AROGUNDADE et al., 2011; IMUETINYAN; OKOEGUALE; EGBERUE, 2011). Alvarez, Lopez-Mitnik e Zilleruelo (2008) encontrou resultados semelhantes e evidenciou associação significativa entre proteinúria e os níveis séricos de cistatina C, um biomarcador de função renal ainda pouco utilizado na prática. A cistatina C também mostrou ter uma correlação inversa com a TFG em pacientes com DF (AYGUN et al., 2011). Novos biomarcadores de função renal estão em investigação na DF. A molécula de lesão renal 1 (“*kidney injury molecule-1*”, KIM-1) e a N-acetil-b-D-glicosaminidase (NAG) apresentaram correlação significativa com a albuminúria em uma coorte de 116 pacientes com DF (SUNDARAM et al., 2011; REES; GIBSON, 2011). A endotelina urinária-1 também mostrou associação com a microalbuminúria na DF, bem como associação com déficit de acidificação urinária (THARAUX et al., 2005).

Albuminúria tem sido descrita em 16 a 60% dos pacientes adultos com DF (SESSO et al., 1998; ALEEM, 2008; ALVAREZ; LOPEZ-MITNIK; ZILLERUELO, 2008; ALEEM, 2010; SHARPE; THEIN, 2011; MCPHERSON YEE et al., 2011), com uma correlação significativa com a idade (GUASCH et al., 2006; AROGUNDADE et al., 2011; DAY et al., 2012). Nenhum paciente do presente estudo apresentou

proteinúria em níveis nefróticos, que é raramente observada na DF (SHARPE; THEIN, 2011). A microalbuminúria é uma das primeiras manifestações da nefropatia da DF, podendo evoluir para proteinúria nefrótica e DRC (WIGFALL et al., 2000; NÚÑEZ-QUINTANA; HONDAL-ÁLVAREZ; AYLLÓN-VALDÉS, 2011) e deve ser investigada em todos os pacientes com DF (ALEEM, 2010). Imuetinyan, Okoeguale e Egberue (2011), em um estudo com 69 crianças com DF na Nigéria, encontraram microalbuminúria em 20,3% dos casos, sendo mais frequente nos pacientes do gênero feminino e tendo sua incidência aumentada com a idade e também associada com o peso ($p=0,03$).

Em um estudo com 189 pacientes adultos com DF foi encontrada microalbuminúria em 21,6% dos casos, estando associada com idade avançada, pressão arterial sistólica e piora da anemia – baixa hemoglobina e contagem de hemácias (NEBOR et al., 2010). Neste mesmo estudo, os pacientes com α -talassemia apresentaram menos albuminúria, evidenciando esta associação genética como um possível fator protetor contra a nefropatia da DF (NEBOR et al., 2010). McPherson Yee et al. (2011) realizaram estudo prospectivo com 410 pacientes com DF e talassemias, de 2 a 21 anos, por um período de 10 anos e encontraram uma prevalência de albuminúria anormal ($>30\text{mg/g}$ de creatinina) de 20,7%, sendo mais frequente nos pacientes homocigotos (HbSS) e estando associada com o aumento da idade e com baixos níveis de hemoglobina.

King et al. (2011), em um estudo com 244 crianças com DF (HbSS) na Jamaica, encontrou como fatores associados à microalbuminúria: episódio de dactilite alguma vez na vida ($\beta=0,44$; IC 95%: 0,08 a 0,80; $p<0,02$), hiperfiltração glomerular ($\beta=0,6$; IC 95%: 0,26 a 0,94; $p<0,001$), idade ($\beta=0,07$; IC 95%: 0,01 a 0,12; $p<0,02$), TFG ($\beta=0,01$; IC 95%: 0,005 a 0,02; $p<0,001$), concentração de hemoglobina ($\beta=-0,18$; IC 95%: -0,34 a -0,02; $p<0,03$) e hemoglobina F ($\beta=-0,03$; IC 95%: -0,05 a -0,003; $p<0,04$). Mawanda et al. (2011), em um estudo com 305 crianças com DF em Uganda, com 2 a 18 anos de idade, encontraram microalbuminúria em 28,2%, sendo o uso de antiinflamatórios (diclofenaco e ibuprofeno) associados com um maior risco de desenvolver microalbuminúria. Na análise multivariada, o aumento da idade, maior número de transfusões sanguíneas e presença de nitrito na urina estiveram significativamente associados à

microalbuminúria, enquanto que os níveis de hemoglobina representaram fator de proteção (MAWANDA et al., 2011).

Bolarinwa et al. (2012), avaliando 72 pacientes com DF na Nigéria, com média de idade de $24,3 \pm 9,9$ anos, encontraram microalbuminúria em 44,4% dos casos e macroalbuminúria em 5,6%. Nos pacientes com albuminúria, idade, hematócrito, pressão arterial sistólica, creatinina sérica, ureia e TFG eram maiores que nos indivíduos sem albuminúria. Asnani, Fraser e Reid (2011) em um estudo com 122 pacientes com DF na Jamaica (85 HbSS e 37 HbSC), com média de idade de $28,6 \pm 2,5$ anos, encontraram microalbuminúria em 25,9% dos pacientes com HbSS e 10,8% daqueles com HbSC. Macroalbuminúria ($>300\text{mg/g}$ de creatinina) foi encontrada em 16,5% dos pacientes HbSS e 2,7% dos pacientes HbSC. Neste mesmo estudo, os seguintes fatores estiveram associados com maiores níveis de albuminúria: maiores níveis de pressão arterial ($p < 0,001$), maior contagem de leucócitos ($p = 0,01$), menor contagem de reticulócitos ($p = 0,01$) e menores níveis de creatinina ($p = 0,04$), este último provavelmente devido à hiperfiltração glomerular. A pressão arterial esteve associada com maiores níveis de albuminúria nos pacientes com HbSS (ASNANI; FRASER; REID, 2011), o que não foi observado no presente estudo. Foi observado que os pacientes que estavam em uso de hidroxiureia apresentavam menores níveis de creatinina e proteinúria de 24h. Não houve diferença significativa em relação à microalbuminúria, o que sugere a ocorrência de proteinúria tubular.

A perda urinária de proteína devido à disfunção tubular tem sido descrita na DF (BADR et al., 2013). Em estudo recente foi evidenciado que pacientes com DF (HbSS) tinham significativamente maiores níveis urinários de $\beta 2$ -microglobulina e proteína ligadora do retinol (BADR et al., 2013). Marsenic, Couloures e Wiley (2008), em um estudo com 32 pacientes com HbSS, encontraram excreção urinária elevada de proteína ligadora do retinol em 16% dos casos, evidenciando disfunção tubular proximal. Marouf et al. (2006) também encontraram perda urinária aumentada de $\beta 2$ -microglobulina em pacientes com DF, e a proteinúria apresentou correlação significativa com a idade ($r = 0,33$). Um estudo comparando pacientes com HbS/beta-talassemia com controles sadios mostrou que a incidência de pacientes com níveis elevados de cistatina C e perda urinária de N-acetil-beta-D-glucosaminidase e $\beta 2$ -microglobulina foi mais alta nos pacientes (VOSKARIDOU et al., 2006). Evidência de

disfunção tubular também foi relatada anteriormente, com aumento da perda urinária de endotelina-1, e houve associação significativa com déficit de concentração urinária (THARAUX et al., 2005).

O tratamento para reduzir a proteinúria na DF pode ser feito com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina-II (BRA), como costuma ser feito para outras doenças renais e efetivamente retardam a progressão da doença renal (FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005; NÚÑEZ-QUINTANA; HONDAL-ÁLVAREZ; AYLLÓN-VALDÉS, 2011). Entretanto, metanálise recente não encontrou diferença significativa entre o uso de captopril e placebo na redução da microalbuminúria em pacientes com DF (SASONGKO; NAGALLA; BALLAS, 2013). É possível que a hidroxiureia também previna o desenvolvimento e a progressão da doença renal na DF, mas seu efeito sobre a função renal ainda precisa ser melhor estudado, uma vez que alguns estudos não encontraram um benefício claro de seu uso com o objetivo de tratar a nefropatia em pacientes com DF (ALEEM, 2010). No presente estudo, os pacientes que estavam em uso de hidroxiureia apresentaram menores níveis de creatinina e proteinúria, o que sugere um possível papel benéfico desta droga sobre a função renal. Entretanto, os outros parâmetros estudados não mostraram diferença entre os pacientes com e sem hidroxiureia.

Day et al. (2012), em estudo com 424 pacientes adultos com DF, encontraram uma tendência de associação significativa entre o uso de hidroxiureia e os níveis de albuminúria, mas não houve associação entre o uso desta droga e a TFG ($p=0,05$). Lebensburger et al. (2011), avaliando 144 crianças com DF, encontraram associação significativa com baixos níveis de hemoglobina e microalbuminúria entre os pacientes sem nenhum tratamento – transfusões sanguíneas e/ou hidroxiureia (OR: 0,73, IC 95%: 0,54-0,98), que apresentaram uma prevalência de microalbuminúria de 24%. Baixos níveis de hemoglobina, baixos níveis de HbF e níveis elevados de LDH mostraram associação significativa com microalbuminúria neste grupo de pacientes. Entre os pacientes em uso de hidroxiureia, apenas 4 de 31 (13%) tinham microalbuminúria elevada, e os pacientes com microalbuminúria apresentavam maiores níveis de bilirrubina total que aqueles sem microalbuminúria, sugerindo que pode haver associação desta alteração renal com hemólise (LEBENSBURGER et al., 2011).

A hidroxiureia já foi utilizada em recém-nascidos com DF (9-18 meses de idade), mostrando ser segura e benéfica (reduzindo os episódios de dor, dactilite, síndrome torácica, hospitalização e transfusões) (WANG et al., 2011), melhorando também a qualidade de vida em crianças com DF tratadas com esta droga (THORNBURG; CALATRONI; PANEPINTO, 2011). Outra droga que mostrou estimular a produção de HbF na DF foi a pomalidamida, com a vantagem de não ter os efeitos citotóxicos da hidroxiureia, e pode também apresentar benefício para o tratamento da nefropatia da DF (PERRINE, 2011). Flanagan et al. (2012), em estudo feito por meio da análise da expressão de RNA de reticulócitos de crianças usando hidroxiureia, mostrou que a droga afetou um grande número de genes eritróides, com redução significativa da expressão de genes envolvidos na translação, funcionamento dos ribossomos e organização dos cromossomos, refletindo os pulsos diários de hidroxiureia. A droga afetou também a expressão de inúmeros genes associados com a HbF, incluindo o BCL11A, um regulador chave dos níveis de HbF, indicando que a hidroxiureia leva a importantes alterações na expressão gênica eritróide, incluindo o CBL11A e outros sistemas de sinalização associados com a indução da produção de HbF (FLANAGAN et al., 2012).

Stankovic Stojanovic et al. (2011) relataram o caso de um paciente com DF e leucemia mieloide que fez uso de Imatinib, tendo apresentado melhora das crises vaso-oclusivas, evidenciando um possível efeito desta droga sobre a DF. O imatinib, então, poderia ser benéfico para tratar as alterações renais na DF, mas este efeito ainda não foi estudado. Inibidores da p-selectina (Pentostan polisulfato de sódio) mostrou ser eficaz em melhorar o fluxo sanguíneo na DF e reduzir os fenômenos vaso-oclusivos (KUTLAR et al., 2012), sendo outra possível droga promissora no tratamento da nefropatia da DF. Hoppe et al. (2011) estudaram 26 pacientes com DF e avaliaram o efeito da sinvastatina sobre alguns parâmetros inflamatórios (metabólitos do óxido nítrico, proteína C-reativa, interleucina-6, molécula de adesão celular vascular-1, fator tecidual e fator de crescimento tecidual). Foi observado que a sinvastatina aumentou os níveis de óxido nítrico e reduziu os níveis de proteína C-reativa e IL-6, evidenciando um papel importante na melhora dos parâmetros inflamatórios na DF (HOPPE et al., 2011).

O manejo renal de sódio foi avaliado por meio da fração de excreção (FE_{Na}), sendo encontrado níveis maiores de FE_{Na} nos pacientes com DF. Também

foram evidenciados maiores níveis de transporte transtubular de potássio (TTKG) e menores níveis de reabsorção de água livre de solutos (TcH_2O) entre os pacientes com DF, em comparação com os controles. Estes achados são sugestivos de um transporte aumentado potássio pelos túbulos renais, bem como uma maior perda renal de sódio e água, sugerindo uma síndrome perdedora de sal na DF. A maior perda de sódio e água na DF pode explicar a baixa prevalência de hipertensão arterial sistêmica entre os pacientes com DF, fato este já bastante conhecido e descrito na literatura (SABORIO; SCHEINMAN, 1999). É descrito que o aumento da perda de sódio e água pelo ducto coletor leva ao aumento da reabsorção de sódio e água pelo túbulo proximal (SHARPE; THEIN, 2011), mas mesmo com este possível aumento na reabsorção de sódio, a FE_{Na} foi maior nos pacientes com DF, o que sugere um possível defeito no transporte de sódio e água no túbulo proximal. A perda de outros solutos, como glicose, aminoácidos, fosfato e bicarbonato também pode ocorrer na DF, configurando a chamada Síndrome de Fanconi, que já foi descrita na DF, mas sendo atribuída ao uso de deferoxamina (RHEAULT et al., 2011). É possível que a DF por si seja uma causa de Síndrome de Fanconi, mas não foi possível estabelecer este diagnóstico nos pacientes aqui estudados. Nenhum dos pacientes do presente estudo estava em uso de deferoxamina ou outras drogas nefrotóxicas, de modo que as alterações tubulares encontradas podem ser atribuídas à própria DF.

Reabsorção deficiente de solutos e água livre no túbulo contorcido distal e ducto coletor também é possível de ocorrer na DF, como sugerido por Crosley Jr e Strickland (1961) em um dos primeiros casos relatados de déficit de concentração urinária associado à DF. Acredita-se que a incapacidade de acidificar a urina implica em um distúrbio nas trocas iônicas de H^+ e Na^+ , de modo que o déficit de acidificação urinária é acompanhado de uma perda da capacidade de conservar sódio, levando a uma perda excessiva deste íon na urina (GOOSSENS et al., 1972). Maiores estudos são necessários para uma melhor compreensão da disfunção no túbulo proximal na DF.

O maior TTKG observado nos pacientes com DF evidencia um aumento no transporte transtubular de potássio nos túbulos distais, apesar da presença de níveis séricos normais de potássio em todos os pacientes estudados. TTKG alto é sugestivo de perda inapropriada de potássio, se os níveis de potássio forem normais

(CHOI; ZIYADEH, 2008). A média do TTKG nos pacientes estudados foi de 5,5, significativamente maior que nos controles, e o potássio sérico era normal em todos os casos, evidenciando uma alta prevalência de perda inapropriada de potássio pelos rins. A alteração do potássio mais comumente descrita na DF é a hipercalemia (NÚÑEZ-QUINTANA; HONDAL-ÁLVAREZ; AYLLÓN-VALDÉS, 2011), que não foi observada em nenhum dos pacientes aqui estudados, sendo descrita na vigência de um eixo renina-angiotensina-aldosterona normal, o que sugere uma alteração tubular primária (NÚÑEZ-QUINTANA; HONDAL-ÁLVAREZ; AYLLÓN-VALDÉS, 2011).

Quarmyne et al. (2011) demonstraram que o co-transportador de potássio e cloro (KCC), presente em vários tecidos e que estão envolvidos no transporte iônico transepitelial e na regulação do conteúdo iônico e volume celular, tem sua atividade aumentada nas hemácias falcêmicas (HbSS) em comparação com as hemácias normais (HbAA). Estes achados sugerem o KCC como um importante fator na desidratação das hemácias falcêmicas, levando à alta concentração de HbS e favorecendo a polimerização da HbS e hemólise. O fluxo do KCC nos reticulócitos SS foi de 5 a 10,3mmolK/KgHb/min e nos reticulócitos AA foi de 2,9-7,2mmol/KgHb/min (QUARMYNE et al., 2011), evidenciando uma maior atividade nas células falciformes. Sabe-se que na DF ocorre uma desregulação da homeostase de cátions devido à ativação de alguns canais iônicos, como o co-transporte de K-Cl e o canal de K dependente de Ca (canais Gardos), o que leva a uma perda de potássio e desidratação celular, que, por sua vez, aumenta a concentração intracelular de Hb, favorecendo a polimerização da HbS (ODIEVRE et al., 2011). É possível que o mesmo mecanismo esteja envolvido nas alterações tubulares renais, uma vez que o TTKG foi significativamente maior nos pacientes com DF. O exato mecanismo destas alterações tubulares ainda precisa ser melhor estudado, sendo possivelmente causados pela própria DF.

A função tubular distal é frequentemente alterada na DF, com uma forma incompleta de acidose tubular renal tipo IV (SHARPE; THEIN, 2011). Um aumento do TTKG é descrito na vigência de hiperaldosteronismo (ETHIER et al., 1990), que é uma outra possível explicação para os achados do presente estudo. Sabe-se que a produção de renina plasmática e aldosterona pode estar aumentada na presença de fibrose medular renal nos pacientes com DF (SCHEINMAN, 2009), que pode ser

responsável por algumas das alterações encontradas nos pacientes aqui estudados. Infelizmente, não foi possível dosar os níveis séricos destes hormônios nestes pacientes devido a problema técnicos.

Déficit de concentração urinária foi encontrada em todos os casos estudados, e esta é a alteração tubular renal mais frequente na DF (SCHEINMAN, 2009). A osmolaridade urinária foi significativamente menor nos pacientes com DF em comparação com os controles. A incapacidade de concentrar a urina sob condições de privação hídrica (hipostenúria) é um achado frequente na DF (SHARPE; THEIN, 2011), e esta alteração começa na infância. A enurese é um achado comum em crianças com DF, sendo descrita em mais de 60% dos pacientes, refletindo um defeito de concentração urinária (SUSTER; OSKI, 1967). É descrito que os pacientes com DF conseguem concentrar a urina até o máximo de 400-450mOsm/Kg após um período de 8-10 horas de privação hídrica, em comparação com indivíduos normais (STATIUS VAN EPS et al., 1970; ALLON, 1990), e esta incapacidade parece estar associada com a idade (STATIUS VAN EPS et al., 1970). Os pacientes avaliados no presente estudo apresentaram osmolaridade urinária ainda mais baixa (média de 355 ± 60 mOsm/Kg após 12 horas de privação hídrica), o que evidencia um importante déficit de concentração urinária. Todos estes pacientes eram assintomáticos, mas estão em risco de desenvolver desidratação grave se submetidos a períodos prolongados de privação hídrica e de calor intenso. Os pacientes com maiores níveis de hemoglobina fetal (HbF) parecem ter uma maior capacidade de concentração urinária (BECKER, 2011). A média de HbF nos pacientes aqui estudados era de 10,9%, que é semelhante ao descrito em estudos anteriores descrevendo alterações renais na DF (ALEEM, 2010), não sendo possível identificar os níveis de HbF como preditor de alterações renais, uma vez que a maioria dos pacientes estudados tinham baixos níveis de HbF (apenas 5 pacientes apresentavam HbF >10%). Uma possível terapia para aumentar os níveis de HbF é o uso de hidroxiureia, o que poderia, por sua vez, melhorar a função renal, mas estudos maiores e de longo prazo são necessários para comprovar a eficácia desta medicação no sentido de prevenir ou reduzir as alterações renais na DF. Um estudo com 160 crianças com diferentes doenças renais e DF evidenciou associação significativa entre a incapacidade de concentrar a urina e a TFG (GARCIA NIETO et al., 2008), mas esta associação não foi observada no presente estudo, uma vez que

todos os pacientes estudados apresentavam déficit de concentração urinária, mesmo aqueles com TFG normal. O déficit de concentração urinária está associado com a falcização das hemácias e com as crises de vaso-oclusão da DF, sendo possível a reversão deste defeito com a realização de transfusões sanguíneas (KEITEL; THOMPSON; ITANO, 1956).

O processo de concentração urinária requer que o ducto coletor esteja intacto. Os ductos coletores dos nefrons justamedulares estendem-se até a região medular e são capazes de gerar as concentrações urinárias mais altas. Se o sódio reabsorvido não for removido de maneira eficiente, como resultado do fluxo sanguíneo prejudicado devido à falcização das hemácias, a reabsorção deste íon no ducto coletor fica diminuída. O gradiente normal de concentração na região medular necessário para a reabsorção de água é perdido, levando à congestão medular, o que prejudica o processo de concentração urinária (SCHEINMAN, 2009). A presença de níveis elevados de endotelina-1 na urina de pacientes com DF podem refletir um aumento da ativação tubular para a produção deste marcador, agindo no ducto coletor e favorecendo a contínua hipostenúria (THARAUX, 2011). O aumento da concentração de endotelina-1 nos rins de pacientes com DF podem ainda contribuir para o agravamento da isquemia e falcização das hemácias na região das *vasa recta*, piorando ainda mais a lesão renal, e o bloqueio deste biomarcador poderia funcionar como alvo terapêutico para a nefropatia falciforme (THARAUX, 2011).

Déficit de acidificação urinária foi encontrado em 19,2% dos pacientes estudados. Esta alteração é menos frequente que a incapacidade de concentração urinária na DF, sendo descrita em associação com uma acidose tubular renal incompleta. Ho e Alleyne (1968) investigaram a capacidade de acidificação urinária em 8 pacientes adultos com DF por meio da administração de cloreto de amônio, como o primeiro teste de acidificação urinária descrito (WRONG; DAVIES, 1959), e encontraram um pH médio de 5,42, que foi significativamente maior que nos controles (média de 4,85). Estes autores, entretanto, não descreveram quantos pacientes apresentaram pH urinário acima de 5,5, o que caracterizaria o déficit de acidificação urinária. No presente estudo uma parcela significativa de pacientes apresentou pH urinário acima de 5,5, confirmando o déficit de acidificação, e mesmo o pH urinário foi significativamente menor nos pacientes com DF, em comparação

com os controles. Goossens et al. (1972) também encontraram deficit de acidificação urinária em pacientes com DF, sendo a prevalência deste estudo maior que a encontrada nos pacientes aqui descritos (75% entre os pacientes HbSC e 92% nos pacientes HbSS).

A pesquisa de novos biomarcadores da nefropatia da DF é extremamente importante, uma vez que podem fornecer o diagnóstico precoce das alterações renais, permitindo a adoção de medidas que possam prevenir a progressão da DRC e evitar o desenvolvimento de doença renal terminal. Na DF já foram descritos mais de 100 biomarcadores, sendo a maioria aumentada nos pacientes estáveis e aumentando ainda mais nos períodos das crises da DF (REES; GIBSON, 2011). A albuminúria foi um dos primeiros biomarcadores de doença renal descrito na DF, estando comprovadamente associada com dano glomerular, como descrito previamente. Outros marcadores como a cistatina C, molécula de injúria renal-1 (KIM-1), N-acetil-b-D-glicosaminidase (NGA), fator de crescimento e transformação urinário β -1, calicreína urinária e endotelina urinária-1 são descritos como associados à perda de albumina na urina na DF (REES; GIBSON, 2011). Níveis aumentados de interleucina-18 (IL-18) e ácido úrico séricos foram encontrados em pacientes com DF, estando associados com marcadores de hemólise, disfunção endotelial e outras citocinas (CERQUEIRA et al., 2011), podendo também estar aumentados em pacientes com nefropatia falciforme. O biomarcador ideal é aquele pouco invasivo, como no caso dos marcadores urinários, e que consigam fornecer o diagnóstico precoce das alterações renais (ZHOU et al., 2006).

No presente estudo foi realizada a pesquisa de exossomas urinários com o intuito de verificar quais locais dos túbulos renais estariam associados com as alterações encontradas nos outros testes. Os exossomas urinários são vesículas menores de 100nm contendo proteínas originadas desde os podócitos glomerulares até as células epiteliais dos túbulos renais (ZHOU et al., 2006; GONZALES et al., 2010; MOON et al., 2011). Estas vesículas são eliminadas no espaço urinário e podem ser detectadas na urina por técnica de *Western blotting* (GONZALES et al., 2010; MOON et al., 2011). Podem ser identificadas proteínas específicas de determinados segmentos renais, como a aquaporina-2 (ducto coletor), trocador de sódio 3 (NHE3, túbulo proximal) ou podocalixina (podócitos), servindo de biomarcadores para lesão renal funcional e estrutural (ZHOU et al., 2006;

GONZALES et al., 2010). Já foram identificadas mais de mil proteínas na urina que podem ser eliminadas na forma de exossomas (ADACHI et al., 2006). O achado destes exossomas na urina é uma nova possibilidade de diagnóstico e classificação para as doenças renais (KNEPPER; PISITKUN, 2007). Na DF já foram pesquisados vários biomarcadores de disfunção orgânica (REES; GIBSON, 2011), mas os exossomas urinários ainda não foram investigados em nenhum estudo até o momento.

No presente estudo, foram pesquisados aquaporina-2 (AQP2) e canal epitelial de potássio (ROMK), mas não foram evidenciadas diferenças significativas em relação ao grupo controle. Pode haver uma deficiência funcional nestes canais, o que justificaria a ocorrência de déficit de concentração urinária e alteração no TTKG nestes pacientes.

A AQP2 é uma proteína de membrana que serve para o transporte de água e pequenos solutos através da membrana celular, estando presente no ducto coletor e sendo fundamental, juntamente com o mecanismo de contra-corrente e a hipertonicidade medular, para a concentração urinária (YASUI et al., 1996; KOEPPEN; STANTON, 2007; TAKATA et al., 2008). No estado basal, AQP2 localiza-se sobretudo em vesículas intracelulares. Com o estímulo do hormônio anti-diurético (ADH) ou vasopressina, a AQP2 é translocada do compartimento intracelular para a membrana apical por fusão endocítica. Uma vez a AQP2 estando na membrana apical, a água é facilmente reabsorvida (KOEPPEN; STANTON, 2007; TAKATA et al., 2008). O ducto coletor contém adenilato ciclase sensível à vasopressina e é virtualmente impermeável à água na ausência deste hormônio. A vasopressina liga-se a receptores V2 nas células do ducto coletor, levando à inserção de vesículas contendo AQP2 na membrana apical e à síntese de mais AQP2 (KOEPPEN; STANTON, 2007). A AQP2 é sensível à vasopressina e é responsável pela reabsorção de água no ducto coletor, juntamente com AQP3 e AQP4 (BERL; SCHRIER, 2010). Defeitos na expressão de AQP2 resultam em diabetes insipidus e incapacidade de concentrar a urina (TAKATA et al., 2008). A AQP2 encontra-se desregulada em inúmeras desordens do metabolismo da água, incluindo os distúrbios associados à poliúria (obstrução do trato urinário, hipocalcemia, inflamação e toxicidade pelo lítio) e em estados de hiponatremia

dilucional, como na síndrome de secreção inapropriada de ADH, insuficiência cardíaca e cirrose (RADIN et al., 2012).

Em estudos experimentais foi evidenciado que a expressão de AQP2 aumenta com a idade e é diretamente proporcional à capacidade de concentração urinária (YASUI et al., 1996). Existem evidências de AQP2 defeituosa em indivíduos com diabetes insipidus nefrogênico, o que prejudica a reabsorção de água no ducto coletor e conseqüentemente a concentração da urina (KOEPPEN; STANTON, 2007). Mecanismo semelhante poderia ocorrer na DF, levando à produção de AQP2 defeituosa, o que justifica o déficit de concentração urinária, mas estudos genéticos seriam necessários para comprovar esta hipótese. Além da presença de AQP2 defeituosa, na DF também ocorre prejuízo na manutenção de um interstício medular hiperosmótico devido aos fenômenos vaso-oclusivos típicos da doença (SHARPE; THEIN, 2011). A hipertonicidade medular é fundamental para o mecanismo de concentração urinária (KOEPPEN; STANTON, 2007), e estando prejudicada devido à isquemia medular contribuiria para o déficit de concentração urinária na DF.

Existem 2 tipos de canais de potássio descritos nas células do ducto coletor cortical. Os canais de potássio apical (ROMK) são considerados os principais na secreção de potássio. Este canal é caracterizado por ter uma baixa condutância e alta probabilidade de ser aberto sob condições fisiológicas. O canal maxi-K⁺ é caracterizado por uma condutância única e é relativamente quiescente no estado basal. Este canal torna-se ativado sob condições de fluxo aumentado. Em condições de fluxo aumentado de Na⁺ e diluição do K⁺ no lumen tubular, o recrutamento de canais maxi-K⁺ desempenha um papel importante na mediação de secreção de K⁺ fluxo-dependente (PALMER; DUBOSE JR, 2010). A deficiência de K⁺ é associada com a *down-regulation* de canais ROMK da membrana plasmática (PALMER; DUBOSE JR, 2010). No presente estudo, foi evidenciado um maior TTKG entre os pacientes com DF e uma quantidade de canais ROMK semelhante ao grupo controle, o que evidencia um maior transporte de K⁺ nos pacientes com DF sem afetar a expressão de canais ROMK. O déficit de concentração urinária torna o compartimento tubular distal mais diluído, sendo a relação U/Posm menor nestes pacientes, o que pode justificar um TTKG maior por conta de o denominador da fórmula (U/Posm) estar menor (ETHIER et al., 1990). O estado de hipercalemia

crônica descrito na DF pode justificar um maior TTKG neste grupo de pacientes (ETHIER et al., 1990), mas não alterando a expressão dos canais ROMK.

A DF é associada com importantes alterações renais. A principal alteração encontrada foi o déficit de concentração urinária, que foi observada em todos os pacientes estudados. Déficit de acidificação urinária também foi frequente (encontrada em quase 20% dos casos). O maior nível de FE_{Na} aponta para um possível defeito tubular proximal, enquanto que o maior TTKG encontrado nos pacientes com DF sugere disfunção tubular distal. A avaliação continuada da função renal é extremamente importante nos pacientes com DF, uma vez que estes pacientes são assintomáticos e existem medidas que possivelmente podem retardar a progressão ou mesmo prevenir a doença renal na DF, como o uso de iECA, BRA e hidroxiureia. Outros tratamento promissores, que podem ter efeito sobre a nefropatia falciforme incluem o transplante de células tronco e a terapia genética molecular (SHENOY, 2011; APPIAH-KUBI; LIPTON, 2012), mas ainda são necessários maiores estudos para traçar o melhor tratamento das alterações renais na DF.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- A DF está associada a importantes alterações da função renal.
- A DF é um importante fator de risco para o desenvolvimento de disfunção glomerular e tubular renal.
- As principais alterações da função renal encontradas na DF são déficit de concentração e acidificação urinária.
- Déficit de concentração urinária foi mais frequente que déficit de acidificação, evidenciando predomínio de dano tubular distal.
- Proteinúria foi encontrada em uma parcela importante dos pacientes estudados, sendo mais importante a proteinúria tubular.
- A fração de excreção de sódio foi mais alta nos pacientes com DF, sugerindo uma possível nefropatia perdedora de sal.
- O transporte transtubular de potássio foi mais alto nos pacientes com DF, evidenciando também perda de potássio.
- O transporte de água livre de solutos foi menor nos pacientes com DF, evidenciando déficit na reabsorção de água, o que está associado com o déficit de concentração urinária.
- Não foram evidenciadas alterações nos transportadores tubulares aquaporina-2 e transportador de potássio apical.
- O principal responsável pelo déficit de concentração urinária na DF pode ser as alterações isquêmicas na região medular renal que prejudica o mecanismo de contra-corrente e a manutenção da hipertonicidade medular.
- O uso de hidroxiureia parece ser benéfico na DF como protetor da função renal, uma vez que foram evidenciados menores níveis de creatinina e proteinúria entre os pacientes que estavam em uso desta medicação.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABBOTT, K.C.; HYPOLITE, I.O.; AGODOA, L.Y. Sickle cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. **Clin. Nephrol.**, v.58, p. 9-15, 2002.

ABDU, A.; EMOKPAE, M.A.; UADIA, P.O.; KULIYA-GWARZO, A. Proteinuria among adult sickle cell anemia patients in Nigeria. **Ann. Afr. Med.**, v.10, p. 34-37, 2011.

ABO-ZENAH, H.; MOHARRAM, M.; EL NAHAS, A. M. Cardiorenal risk prevalence in sickle cell hemoglobinopathy. **Nephron Clin. Pract.**, v.112, p. c98-c106, 2009.

ABYHOLM, G.; MONN, E. Intranasal DDAVP-test in the study of renal concentrating capacity in children with recurrent urinary tract infections. **Eur. J. Pediatr.**, v.130, p. 149-154, 1979.

ADACHI, J.; KUMAR, C.; ZHANG, Y.; OLSEN, J.V.; MANN, M. The human urinary proteome contains more than 1500 proteins, including a large proportion of membrane proteins. **Genome Biol.**, v.7, p. R80, 2006.

AHMED, S.G.; IBRAHIM, U.A. Haemoglobin-S in sickle trait with papillary necrosis. **Br. J. Haematol.**, v.135, p. 415-416, 2006.

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, p. 903-908, 2010.

ALEEM, A. Renal abnormalities in patients with sickle cell disease: a single center report from Saudi Arabia. **Saudi J. Kidney Dis. Transpl.**, v.19, p. 194-199, 2008.

ALEXY, T.; SANGKATUMVONG, S.; CONNES, P.; PAIS, E.; TRIPETTE, J.; BARTHELEMY, J. C.; FISHER, T. C.; MEISELMAN, H. J.; KHOO, M. C.; COATES, T. D. Sickle cell disease: selected aspects of pathophysiology. **Clin. Hemorheol. Microcirc.**, v.44, p. 155-166, 2010.

ALLEN, T.D. Sickle cell disease and hematuria: a report of 29 cases. **J. Urol.**, v.91, p. 177, 1964.

ALLON, M. Renal abnormalities in sickle cell disease. **Arch. Intern. Med.**, v.150, p. 501-504, 1990.

ALLON, M.; LAWSON, L.; ECKMAN, J.R.; DELANEY, V.; BOURKE, E. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. **Kidney Int.**, v.34, p. 500-506, 1988.

ALVAREZ, O.; LOPEZ-MITNIK, G.; ZILLERUELO, G. Short-term follow-up of patients with sickle cell disease and albuminuria. **Pediatr. Blood Cancer**, v.50, p. 1236-1239, 2008.

ALVES, A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. **Inf. Epidemiol. SUS**, v.5, p. 45-53, 1996.

ANVISA. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília, 2002.

APPIAH-KUBI, A.; LIPTON, J.M. The long road to the cure of sickle cell anemia: reflections on race and Medicine in America. **Pediatr. Blood Cancer**, v.58, p. 485-486, 2012.

ARLET, J.B.; RIBEIL, J.A.; CHATELLIER, G.; ELADARI, D.; DE SEIGNEUX, S.; SOUBERBIELLE, J.C.; FRIEDLANDER, G.; DE MONTALEMBERT, M.; POUCHOT, J.; PRIÉ, D.; COURBEBASSE, M. 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, 2012.

AROGUNDADE, F.A.; SANUSI, A.A.; HASSAN, M.O.; SALAWU, L.; DUROSINMI, M.A.; AKINSOLA, A. An appraisal of kidney dysfunction and its risk factors in patients with sickle cell disease. **Nephron Clin. Pract.**, v.118, p. c225-c231, 2011.

ARONSON, A.S.; SVENNINGSEN, N.W. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. **Arch. Dis. Child.**, v.49, p. 654-659, 1974.

ASHLEY-KOCH, A.E.; OKOCHA, E.C.; GARRETT, M.E.; SOLDANO, K.; CASTRO, L.M.; JONASSAINT, J.C.; ORRINGER, E.P.; ECKMAN, J.R.; TELEN, M.J. MYH9 and APOL1 are both associated with sickle cell disease nephropathy. **Br. J. Haematol.**, v.155, p. 386-394, 2011.

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, p. e18863, 2011.

ATAGA, K.I. Novel therapies in sickle cell disease. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, p. 54-61, 2009.

ATAGA, K.I.; BRITAIN, J.E.; DESAI, P.; MAY, R.; JONES, S.; DELANEY, J.; STRAYHORN, D.; HINDERLITER, A.; KEY, N.S. Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease. **Plos One**, v.7, p. e29786, 2012.

ATAGA, K.I.; ORRINGER, E.P. Renal abnormalities in sickle cell disease. **Am. J. Hematol.**, v.63, p. 205-211, 2000.

AUDARD, V.; HOMS, S.; HABIBI, A.; GALACTEROS, F.; BARTOLUCCI, P.; GODEAU, B.; RENAUD, B.; LEVY, Y.; GRIMBERT, P.; LANG, P.; BRUN-BUISSON, C.; BROCHARD, L.; SCHORTGEN, F.; MAITRE, B.; MEKONTSO DESSAP, A. Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.25, p. 2524-2529, 2010.

AVILES, D.H.; CRAVER, R.; WARRIER, R.P. Immunotactoid glomerulopathy in sickle cell anemia. **Pediatr. Nephrol.**, v.16, p. 82-84, 2001.

AYGUN, B.; MORTIER, N.A.; SMELTZER, M.P.; HANKINS, J.S.; WARE, R.E. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. **Pediatr. Nephrol.**, v.26, p. 1285-1290, 2011.

BADR, M.; EL KOUMI, M.A.; ALI, Y.F.; EL-MORSHEDY, S.; ALMONEM, N.A.; HASSAN, T.; EL RAHMAN, R.A.; AFIFY, M. Renal tubular dysfunction in children with sickle cell haemoglobinopathy. **Nephrology (Carlton)**, v.18, p. 299-303, 2013.

BAKIR, A.A.; HATHIWALA, S.C.; AINIS, H.; HRYHORCZUK, D. O.; RHEE, H. L.; LEVY, P. S.; DUNEA; G. Prognosis of the nephritic syndrome in sickle glomerulopathy. A retrospective study. **Am. J. Nephrol.**, v. 7, p. 110-115, 1987.

BALLAS, S. K.; LIEFF, S.; BENJAMIN, L. J.; DAMPIER, C. D.; HEENEY, M. M.; HOPPE, C.; JOHNSON, C. S.; ROGERS, Z. R.; SMITH-WHITLEY, K.; WANG, W. C.; TELEN, M. J. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. **Am. J. Hematol.**, v.85, p. 6-13, 2010.

BANDEIRA, F.M.G.C.; PERES, J.C.; CARVALHO, E.J.; BEZERRA, I.; ARAÚJO, A.S.; MELLO, M.R.B.; MACHADO, C. Hidroxiureia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.26, p. 189-194, 2004.

BECKER, A.M. Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. **Pediatr. Nephrol.**, v.26, p. 2099-2109, 2011.

BERL, T.; SCHRIER, R.W. Disorders of water homeostasis. In: SCHRIER, R.W. **Renal and electrolyte disorders**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p. 1-44.

BHATHENA, D.B.; SONDEHEIMER, J.H. The glomerulopathy of homozygous sickle cell hemoglobin (SS) disease: morphology and pathogenesis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.1, p. 1241-1252, 1991.

BOLARINWA, R.A.; AKINLADE, K.S.; KUTI, M.A.; OLAWALE, O.O.; AKINOLA, N.O. Renal disease in adult Nigerians with sickle cell anemia: a report of prevalence, clinical features and risk factors. **Saudi J. Kidney Dis. Transpl.**, v.23, p. 171-175, 2012.

BONNIN, P.; SABAA, N.; FLAMANT, M.; DEBBABI, H.; THARAUX, P.L. Ultrasound imaging of renal vaso-occlusive events in transgenic sickle mice exposed to hypoxic stress. **Ultrasound Med. Biol.**, v.34, p. 1076-1084, 2008.

BRAGA, J.A.P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.29, p. 233-238, 2007.

BRANDOW, A.M.; PANEPINTO, J.A. Hydroxyurea use in sickle cell disease: the battle with low prescription rates, poor patient compliance and fears of toxicities. **Expert Rev. Hematol.**, v.3, p. 255-260, 2010.

BREGMANN, S.; ZHENG, D.; BARREDO, J.; ABOUD, M.R.; JAFFA, A.A. Renal kallikrein: a risk marker for nephropathy in children with sickle cell disease. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.28, p. 147-153, 2006.

BRUNETTA, D.M.; CLÉ, D.V.; HAES, T.M.; RORIZ FILHO, J.S.; MORIGUTI, J.C. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.43, p. 231-237, 2010.

BRUNO, D.; WIGFALL, D.R.; ZIMMERMAN, S.A.; ROSOFF, P.M.; WIENER, J.S. Genitourinary complications of sickle cell disease. **J. Urol.**, v.166, p. 803-811, 2001.

BUCHANAN, G.; VICHINSKY, E.; KRISHNAMURTI, L.; SHENOY, S. Severe sickle cell disease – Pathophysiology and therapy. **Biol. Blood Marrow Transplant.**, v.16, p. S64-S67, 2010.

BURRY, A.; CROSS, R.; AXELSEN, R. Analgesic nephropathy and the renal concentrating mechanism. **Pathol. Annu.**, v.12, p. 1-31, 1977.

CAUGHEY, M.C.; HINDERLITER, A.L.; JONES, S.K.; SHAH, S.P.; ATAGA, K.I. Hemodynamic characteristics and predictors of pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease. **Am. J. Cardiol.**, v.109, p. 1353-1357, 2012.

CAVALCANTI, J.M.; MAIO, M.C. Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940. **Hist. Ciênc. Saúde Manguinhos**, v.18, p. 377-406, 2011.

CERQUEIRA, B.A.V.; BOAS, W.V.; ZANETTE, A.D.; REIS, M.G.; GONÇALVES, M.S. Increased concentrations of IL-18 and uric acid in sickle cell anemia: Contribution of hemolysis, endothelial activation and the inflammasome. **Cytokine**, v.56, p. 471-476, 2011.

CHOI, M.J.; ZIYADEH, F.N. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.19, p. 424-426, 2008.

CHUKWU, B.F.; OKAFOR, H.U.; IKEFUNA, A.N. Asymptomatic bacteriuria in children with sickle cell anemia at The University of Nigeria teaching hospital, Enugu, South East, Nigeria. **Ital. J. Pediatr.**, v.37, p. 45, 2011.

CREARY, M.; WILLIAMSON, W.; KULKARNI, R. Sickle Cell Disease: Current activities, health implications, and future directions. **J. Womens Health (Larchmt)**, v.16, p. 575-582, 2007.

CROSLEY, A.P.; STRICKLAND, W.H. Renal function in sickle cell anemia – A case report and review of the literature. **J. Natl. Med. Assoc.**, v.53, p. 39-40, 1961.

CROWLEY, J.J.; SARNAIK, S. Imaging of sickle cell disease. **Pediatr. Radiol.**, v.29, p. 646-661, 1999.

DAVENPORT, A.; BUSCOMBE, J. Sickle cell kidney. **J. Nephrol.**, v.21, p. 253-255, 2008.

DAVIS JR, C.J.; MOSTOFI, F.K.; SESTERHENN, I.A. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. **Am. J. Surg. Pathol.**, v.19, p. 1-11, 1995.

DAVIS, H.; SCHOENDORF, K.C.; GERGEN, P.J.; MOORE JR, R.M. National trends in the mortality of children with sickle cell disease, 1968 through 1992. **Am. J. Public Health**, v. 87, p. 1317-1322, 1997.

DAY, T.G.; DRASAR, E.R.; FULFORD, T.; SHARPE, C.C.; THEIN, S.L. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. **Haematologica**, v.97, p. 201-205, 2012.

DE JONG, P.E.; STATIUS VAN EPS, L.W. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. **Kidney Int.**, v.27, p. 711-717, 1985.

DEREBAIL, V.K.; NACHMAN, P.H.; KEY, N.S.; ANSEDE, H.; FALK, R.J.; KSHIRSAGAR, A.V. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.21, p. 413-417, 2010.

DHARNIDHARKA, V.R.; DABBAGH, S.; ATIYEH, B.; SIMPSON, P.; SARNAIK, S. Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. **Pediatr. Nephrol.**, v.12, p. 475-478, 1998.

DINGLI, D.; TEFFERI, A. Hydroxyurea: the drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. **Curr. Hematol. Malig. Rep.**, v.1, p. 69-74, 2006.

DINIZ, D.; GUEDES, C.; BARBOSA, L.; TAUIL, P.L.; MAGALHÃES, I. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. **Cad. Saúde Pública**, v.25, p. 188-194, 2009.

DIOP, S.; DIOP, D.; SECK, M.; GUÈYE, Y.; FAYE, A.; DIÈYE, T. N.; TOURÉ FALL, A. O.; SALL DIALLO, A.; THIAM, D.; DIAKHATÉ, L. Facteurs prédictifs des complications chroniques de la drépanocytose homozygote chez l'adult à Dakar (Sénégal). **Med. Trop. (Mars)**, v.70, p. 471-474, 2010.

DYSON, S.M.; ATKIN, K. Sickle cell and thalassaemia: global public health issues come of age. **Ethn. Health**, v.16, p. 299-311, 2011.

ELFENBEIN, I.B.; PATCHESKY, A.; SCHWARTZ, W.; WEINSTEIN, A.G. Pathology of the glomerulus in sickle cell anemia with and without nephritic syndrome. **Am. J. Pathol.**, v.77, p. 357-374, 1974.

ETHIER, J.H.; KAMEL, K.S.; MAGNER, P.O.; LEMMAN JR, J.; HALPERIN, M.L. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. **Am. J. Kidney Dis.**, v.15, p. 309-315, 1990.

FALK, R.J., SCHEINMAN, J.; PHILLIPS, G.; ORRINGER, E.; JOHNSON, A.; JENNETTE, J. C. Prevalence of pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. **N. Engl. J. Med.**, v.326, p. 910-915, 1992.

FELIX, A.A.; SOUZA, H.M.; RIBEIRO, S.B.F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.32, p. 203-208, 2010.

FERNÁNDEZ ÁGUILA, J.; PÉREZ COGLE, A.; FRAGOSO, M.; RIVERO JIMÉNEZ, R. El diagnóstico temprano de la anemia falciforme: un problema no resuelto en África negra. **Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter.**, v.28, p. 195-197, 2012.

FITZHUGH, C.D.; WIGFALL, D.R.; WARE, R.E. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. **Pediatr. Blood Cancer**, v.45, p. 982-985, 2005.

FLANAGAN, J.M.; STEWARD, S.; HOWARD, T.A.; MORTIER, N.A.; KIMBLE, A.M.; AYGUN, B.; HANKINS, J.A.; NEALE, G.A.; WARE, R.E. Hydroxycarbamide alters erythroid gene expression in children with sickle cell anaemia. **Br. J. Haematol.**, v.157, p. 240-248, 2012.

FORREST, S.; KIM, A.; CARBONELLA, J.; PASHANKAR, F. Proteinuria is associated with elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children with sickle cell disease. **Pediatr. Blood Cancer**, v.58, p. 937-940, 2012.

FRANCOIS, H.; JACQUET, A.; BEAUDREUIL, S.; SEIDOWSKY, A.; HEBIBI, H.; CHARPENTIER, B.; DURRBACH, A. Emerging strategies to preserve renal function. **J. Nephrol.**, v.24, p. 133-141, 2011.

GARCIA NIETO, V.M.; YANES, M.I.L.; ZAMORANO, M.M.; GONZÁLEZ, M.J.H.; AROS, C.P.; GARIN, E.H. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. **Acta Paediatr.**, v.97, p. 96-99, 2008.

GARCIA NIETO, A.E.; SAMPER, A.O.; ROJAS CRUZ, C.; GASCON, L.G.; SANJUAN, J.B.; MAVRICJ, H.V. Genitourinary manifestations of sickle cell disease. **Arch. Esp. Urol.**, v.64, p. 597-604, 2011.

GILL, F.M.; SLEEPER, L.A.; WEINER, S.J.; BROWN, A. K.; BELLEVUE, R.; GROVER, R.; PEGELOW, C. H.; VICHINSKY, E. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative study of sickle cell disease. **Blood**, v.86, p. 776-783, 1995.

GLADWIN, M.T.; SACHDEV, V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.59, p. 1123-1133, 2012.

GONZALES, P. A.; PISITKUN, T.; HOFFERTI, J. D.; TCHAPIJNIKOV, D.; STAR, R. A.; KLETA, R.; WANG, N. S.; KNEPPER, M. A. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 20, p. 363-379, 2009.

GONZALES, P.A.; ZHOU, H.; PISITKUN, T.; WANG, N.S.; STAR, R.A.; KNEPPER, M.A.; YUEN, P.S.T. Isolation and purification of exosomes in urina. In: RAI, A.J. **The Urinary proteome: methods and protocols**. New York: Springer Science+Business Media, 2010. p. 89-99.

GOOSENS, J.P.; STATIUS VAN EPS, L.W.; SCHOUTEN, H.; GITERSON, A.L. Incomplete renal tubular acidosis in sickle cell disease. **Clin. Chim. Acta**, v.41, p. 149-156, 1972.

GORDEUK, V.R.; SACHDEV, V.; TAYLOR, J.G.; GLADWIN, M.T.; KATO, G.; CASTRO, O.L. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. **Am. J. Hematol.**, v.83, p. 15-18, 2008.

GROSSE, S.D.; ODAME, I.; ATRASH, H.K.; AMENDAH, D.D.; PIEL, F.B.; WILLIAMS, T.N. Sickle cell disease in Africa – A neglected cause of early childhood mortality. **Am. J. Prev. Med.**, 41, p. S398-S405, 2011.

GUASCH, A.; NAVARRETE, J.; NASS, K.; ZAYAS, C.F. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.17, p. 2228-2235, 2006.

HARROW, B.R.; SLOANE, J.A.; LIEBMAN, N.C. Roentgenologic demonstration of renal papillary necrosis in sickle cell trait. **N. Engl. J. Med.**, v.268, p. 969-976, 1963.

HEBBEL, R.P.; VERCELLOTTI, G.M.; PACE, B.S.; SOLOVEY, A. N; KOLLANDER, R.; ABANONU, C. F.; NGUYEN, J.; VINEYARD, J. V.; BELCHER, J. D.; ABDULLA, F.; OSIFUYE, S.; EATON, J. W.; KELM JR, R. J.; SLUNGAARD, A. The HDAC inhibitors trichostatin A and suberoylanilide hydroxamic acid exhibit multiple modalities of benefit for the vascular pathobiology of sickle transgenic mice. **Blood**, v.115, p. 2483-2490, 2010.

HERRICK, J. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Arch. Intern. Med.**, v.6, p. 517-521, 1910.

HICKS, P.J.; LANGEFELD, C.D.; LU, L.; BLEYER, A.J.; DIVERS, J.; NACHMAN, P.H.; DEREBAIL, V.K.; BOWDEN, D.W.; FREEDMAN, B.I. Sickle cell trait is not independently associated with susceptibility to end-stage renal disease in African Americans. **Kidney Int.**, v.80, p. 1339-1343, 2011.

HO, P.K.; ALLEYNE, G.A. Defect in urinary acidification in adults with sickle cell anaemia. **Lancet**, v.2, p. 954-955, 1968.

HOFFERT, J. D.; NIELSEN, J.; YU, M. J.; PISITKUN, T.; SCHLEICHER, S. M.; NIELSEN, S.; KNEPPER, M. A. Dynamic of aquaporin-2 serine-261 phosphorylation in response to short-term vasopressin treatment in collecting duct. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 292, n. 2, p. F691-700, 2007.

HOPPE, C.; KUYPERS, F.; LARKIN, S.; HAGAR, W.; VICHINSKY, E.; STYLES, L. A pilot study of the short-term use of simvastatin in sickle cell disease: effects on markers of vascular dysfunction. **Br. J. Haematol.**, v.153, p. 655-663, 2011.

HSIEN, H.C.; CARVALHAES, J.T.A.; BRAGA, J.A.P. Pressão arterial em crianças portadoras de doença falciforme. **Rev. Paul. Pediatr.**, v.30, p. 87-92, 2012.

IMUETINYAN, B.A.; OKOEGUALE, M.I.; EGBERUE, G.O. Microalbuminuria in children with sickle cell anemia. **Saudi J. Kidney Dis. Tranpl.**, v.22, p. 733-738, 2011.

INATI, A. Recent advances in improving the management of sickle cell disease. **Blood Rev.**, v.23, p. S9-S13, 2009.

INATI, A.; JRADI, O.; TARABAY, H.; MOALLEM, H.; RACHKIDI, Y.; EL ACCAOUI, R.; ISMA'EEL, H.; WEHBE, R.; MFARREJ, B. G.; DABBOUS, I.; TAHER, A. Sickle

cell disease: the Lebanese experience. **Int. J. Lab. Hematol.**, v.29, p. 399-408, 2007.

INATI, A.; KHORIATY, E.; MUSALLAM, K.K. Iron in sickle cell disease: what have we learned over the years? **Pediatr. Blood Cancer**, v.56, p. 182-190, 2011.

JASTANIAH, W. Epidemiology of sickle cell disease in Saudi Arabia. **Ann. Saudi Med.**, v.31, p. 289-293, 2011.

JOHNSON, C.S.; OMATA, M.; TONG, M.J.; SIMMONS JR, J. F.; WEINER, J.; TATTER, D. Liver involvement in sickle cell disease. **Medicine (Baltimore)**, v.64, p. 349-356, 1985.

JOSEPHS, H. Clinical aspects of sickle cell anemia. **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, v.43, p. 397-398, 1928.

KAHAYAT, A.S.; GUIMARÃES, A.C.; CARDOSO, P.C.; LIMA, P.D.L.; BAHIA, M.O.; ANTUNES, L.M.G.; BURBANO, R.R. Mutagenicity of hydroxyurea in lymphocytes from patients with sickle cell disease. **Genet. Mol. Biol.**, v.27, p. 115-117, 2004.

KANSO, A.A.; HASSAN, N.M.A.; BADR, K.F. Microvascular and macrovascular diseases of the kidney. In: BRENNER, B.M. **Brenner e Rector's the kidney**. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2007. p. 1147-1173.

KEITEL, H.G.; THOMPSON, D.; ITANO, H.A. Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible renal defect. **J. Clin. Invest.**, v.35, p. 998-1007, 1956.

KHADEMI, M.; MARQUIS, J.R. Renal angiography in sickle cell disease. A preliminary report correlating the angiographic and urographic changes in sickle cell nephropathy. **Radiology**, v.107, p. 41-46, 1973.

KING, L.; MOOSANG, M.; MILLER, M.; REID, M. Prevalence and predictors of microalbuminuria in Jamaican children with sickle cell disease. **Arch. Dis. Child.**, v.96, p. 1135-1139, 2011.

KIRYLUK, K.; JADOON, A.; GUPTA, M.; RADHAKRISHNAN, J. Sickle cell trait and gross hematuria. **Kidney Int.**, v.71, p. 706-710, 2007.

KNEPPER, M.A.; PISITKUN, T. Exosomes in urine: who would have thought...? **Kidney Int.**, v.72, p. 1043-1045, 2007.

KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A. **Renal Physiology**. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007.

KONOTEY-AHULU, F.I. The sickle cell diseases. Clinical manifestations including the "sickle crisis". **Arch. Intern. Med.**, v.133, p. 611-619, 1974.

KUTLAR, A.; ATAGA, K.I.; MCMAHON, L.; HOWARD, J.; GALACTEROS, F.; HAGAR, W.; VICHINSKY, E.; CHEUNG, A.T.; MATSUI, N.; EMBURY, S.H. A potent oral P-selectin blocking agent improves microcirculatory blood flow and a marker of endothelial cell injury in patients with sickle cell disease. **Am. J. Hematol.**, v.87, p. 536-539, 2012.

KURTZMAN, N. Acquired distal renal tubular acidosis. **Kidney Int.**, v.24, p. 807-819, 1983.

LEBENSBURGER, J.; JOHNSON, S.M.; ASKENAZI, D.J.; ROZARIO, N.L.; HOWARD, T.H.; HILLIARD, L.M. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sickle cell anemia. **Am. J. Hematol.**, v.86, p. 430-432, 2011.

LERMA, E.V. Renal manifestations of sickle cell disease. **UpToDate**, v.19.1. Disponível em: < <http://www.uptodate.com> >. Acesso em: 04 June 2011.

LERVOLINO, L.G.; BALDIN, P.E.A.; PICADO, S.M.; CALIL, K.B.; VIEL, A.A.; CAMPOS, L.A.F. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.33, p. 49-54, 2011.

LEVEY, A.S.; ECKARDT, K.U.; TSUKAMOTO, Y.; LEVIN, A.; CORESH, J.; ROSSERT, J.; DE ZEEUW, D.; HOSTETTER, T. H.; LAMEIRE, N.; EKNOYAN, G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). **Kidney Int.**, v.67, p. 2089-100, 2005.

LEVEY, A.S.; STEVENS, L.A.; SCHMID, C.H.; ZHANG, Y.L.; CASTRO, A.F. 3RD; FELDMAN, H.I.; KUSEK, J.W.; EGGERS, P.; VAN LENTE, F.; GREENE, T.; CORESH, J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann. Intern. Med.**, v.150, p. 604-612, 2009.

LEVEY, A.S.; CORESH, J. Chronic Kidney Disease. **Lancet**, v.379, p. 165-180, 2012.

LIPPI, G.; DE FRANCESCHI, L.; SALVAGNO, G.L.; MONTAGNANA, M.; GUIDI, G.C. Estimation of glomerular filtration rate by the modification of diet in renal disease (MDRD) equation in patients with sickle cell disease. **Clin. Chem. Lab. Med.**, v.46, p. 1200-1201, 2008.

LOBO, C.L.C.; BUENO, L.M.; MOURA, P.; OGEDA, L.L.; CASTILHO, S.; CARVALHO, S.M.F. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. **Rev. Panam. Salud Pública**, v.13, p. 154-159, 2003.

LOBO, C. Doença falciforme: um grave problema de saúde pública mundial. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.32, p. 280-281, 2010.

LÓPEZ REVUELTA, K.; RICARD ANDRÉS, M.P. Kidney abnormalities in sickle cell disease. **Nefrología**, v.31, p. 591-601, 2011.

LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.39, p. 943-949, 2005.

LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S.; PORTUGAL, R.D. Acute clinical events in patients with sickle cell disease: epidemiology and treatment. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.30, p. 95-100, 2008.

MACHADO, R.F.; HILDESHEIM, M.; MENDELSON, L.; REMALEY, A.T.; KATO, G.J.; GLADWIN, M.T. NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of death in the cooperative study of sickle cell disease. **Br. J. Haematol.**, v.154, p. 512-520, 2011.

MACHIN GARCIA, S.; GUERRA ALFONSO, T.; SVARCH, E.; ESPINOSA MARTINEZ, E.; MESA CUERVO, J. R.; BALEA, E. D.; TERNBLUM, A. P.; GONZÁLEZ OTERO, A.; NÚÑEZ QUINTANA, A.; MATEO, M. W. Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. **Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter.**, v.20, 2004.

MAGALHÃES, I.Q. Alterações renais nas doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.29, p. 279-284, 2007.

MAIGNE, G.; FERLICOT, S.; GALACTEROS, F.; BELENFANT, X.; ULINSKI, T.; NIAUDET, P.; RONCO, P.; GODEAU, B.; DURRBACH, A.; SAHALI, S.; LANG, P.; LAMBOTTE, O.; AUDARD, V. Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. **Medicine (Baltimore)**, v.89, p. 18-27, 2010.

MAKANI, J.; COX, S.E.; SOKA, D.; KOMBA, A. N.; ORUO, J.; MWAMTEMI, H.; MAGESA, P.; RWEZAULA, S.; MEDA, E.; MGAYA, J.; LOWE, B.; MUTURI, D.; ROBERTS, D. J.; WILLIAMS, T. N.; PALLANGYO, K.; KITUNDU, J.; FEGAN, G.; KIRKHAM, F. J.; MARSH, K.; NEWTON, C. R. Mortality in sickle cell anemia in Africa: a prospective cohort study in Tanzania. **Plos One**, v.6, p. e14699, 2011.

MALOWANY, J.I.; BUTANY, J. Pathology of sickle cell disease. **Semin. Diagn. Pathol.**, v.29, p. 49-55, 2012.

MAROUF, R.; MOJIMINIYI, O.; ABDELLA, N.; KORTOM, M.; AL WAZZAN, H. Comparison of renal function markers in Kuwaiti patients with sickle cell disease. **J. Clin. Pathol.**, v.59, p. 345-351, 2006.

MARSENIC, O.; COULOURES, K.G.; WILEY, J.M. Proteinuria in children with sickle cell disease. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.23, p. 715-720, 2008.

MARTINS, P.R.J.; MORAES-SOUZA, H.; SILVEIRA, T.B. Morbimortalidade em doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.32, p. 378-383, 2010.

MAWANDA, M.; SSENKUSU, J.M.; ODIIT, A.; KIGULI, S.; MUYINGO, A.; NDUGWA, C. Micro-albuminuria in Ugandan children with sickle cell anaemia: a cross-sectional study. **Ann. Trop. Paediatr.**, v.31, p. 115-121, 2011.

MCBURNEY, P.G.; HANEVOLD, C.D.; HERNANDEZ, C.M.; WALLER, J. L.; MCKIE, K. M. Risk factors for microalbuminuria in children with sickle cell anemia. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.24, p. 473-477, 2002.

MCGANN, P.T.; WARE, R.E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? **Curr. Opin. Hematol.**, v.18, p. 158-165, 2011.

MCPHERSON YEE, M.; JABBAR, S.F.; OSUNKWO, I.; CLEMENT, L.; LANE, P.A.; ECKMAN, J.R.; GUASCH, A. Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v.6, p. 2628-2633, 2011.

MEHARI, A.; GLADWIN, M.T.; TIAN, X.; MACHADO, R.F.; KATO, G.J. Mortality in Adults With Sickle Cell Disease and Pulmonary Hypertension. **JAMA**, v.307, p. 1254-1256, 2012.

MOLITIERNO JR, J.A.; CARSON III, C.C. Urologic manifestations of hematologic disease sickle cell, leukemia, and thromboembolic disease. **Urol. Clin. N. Am.**, v.30, p. 49-61, 2003.

MONTGOMERY, R.; ZIBARI, G.; HILL, G.S.; RATNER, L.E. Renal transplantation in patients with sickle cell nephropathy. **Transplantation**, v.58, p. 618-620, 1994.

MOON, P.G.; YOU, S.; LEE, J.E.; HWANG, D.; BAEK, M.C. Urinary exosomes and proteomics. **Mass Spectrom. Rev.**, v.30, p. 1185-1202, 2011.

MOORE, S. Bone changes in sickle cell anemia with a note on similar changes observed in the skulls of ancient Mayan Indians. **J. Missouri Med. Assoc.**, v.26, p. 561, 1929.

MOTULSKY, A.G. Frequency of sickling disorders in U.S. blacks. **N. Engl. J. Med.**, v.288, p. 31-33, 1973.

MUELLER, B.U. Hydroxyurea for children with sickle cell disease: are we starting too late? **Pediatr. Blood Cancer**, v.56, p. 3-4, 2011.

NASR, S.H.; MARKOWITZ, G.S.; SENTMAN, R.L.; D'AGATI, V.D. Sickle cell disease, nephritic syndrome, and renal failure. **Kidney Int.**, v.69, p. 1276-1280, 2006.

NAOUM, P.C.; ALVAREZ, F.; DOMINGOS, C.R.B.; FERRARI, F.; MOREIRA, H. W.; SAMPAIO, Z. A.; MAZIERO, P. A.; CASTILHO, E. M. Hemoglobinas anormais no Brasil: prevalência e distribuição geográfica. **Rev. Bras. Patol. Clin.**, v.23, p. 68-79, 1987.

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. **Doença das células falciformes**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2004.

NATH, K.A.; KATUSIC, Z.S. Vasculature and kidney complications in sickle cell disease. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.23, p. 781-784, 2012.

NEBOR, D.; BROQUERE, C.; BRUDEY, K.; MOUGENEL, D.; TARER, V.; CONNES, P.; ELION, J.; ROMANA, M. 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.**, 45, p. 154-158, 2010.

NOGUCHI, C.T.; RODGERS, G.P.; SERJEANT, G.; SCHECHTER, A.N. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. **N. Engl. J. Med.**, v.318, p. 96-99, 1988.

NOGUCHI, C.T.; GLADWIN, M.; DIWAN, B.; MERCIRIS, P.; SMITH, R.; YU, X.; BUZARD, G.; FITZHUGH, A.; KEEFER, L. K.; SCHECHTER, A. N.; MOHANDAS, N. Pathophysiology of a sickle cell trait mouse model: human $\alpha\beta^S$ transgenes with one mouse β -globin allele. **Blood Cells Mol. Dis.**, v.27, p. 971-977, 2001.

NÚÑEZ-QUINTANA, A.; HONDAL-ÁLVAREZ, N.I.; AYLLÓN-VALDÉS, L. Alteraciones renales en la drepanocitosis. **Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter.**, v.27, p. 168-178, 2011.

NUR, E.; BIEMOND, B.J.; OTTEN, H.M.; BRANDJES, D.P.; SCHNOG, J.J.B. Oxidative stress in sickle cell disease; pathophysiology and potential implications for disease management. **Am. J. Hematol.**, v.86, p. 484-489, 2011.

ODIEVRE, M.H.; VERGER, E.; SILVA-PINTO, A.C.; ELION, J. Pathophysiological insights in sickle cell disease. **Indian J. Med. Res.**, v.134, p. 532-537, 2011.

OHENE-FREMPONG, K.; WEINER, S.J.; SLEEPER, L.A.; MILLER, S. T.; EMBURY, S.; MOOHR, J. W.; WETHERS, D. L.; PEGELOW, C. H.; GILL, F. M. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. **Blood**, v.91, p. 288-294, 1998.

OSTER, J.R. A short duration renal acidification test using calcium chloride. **Nephron**, v.14, p. 281-292, 1975.

PACE, B.S.; CHEN, Y.R.; THOMPSON, A.; GOODMAN, S.R. Butyrate-inducible elements in the human gamma-globulin promoter. **Exp. Hematol.**, v.28, p. 283-293, 2000.

PAIXÃO, M.C.; CUNHA FERRAZ, M.H.; JANUÁRIO, J.N.; VIANA, M.B.; LIMA, J.M. Realibility of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and Hb D in a pioneering population-based program of the newborn screening in Brazil. **Hemoglobin**, v.25, p. 297-303, 2001.

PALMER, B.F.; DUBOSE JR, T.D. Disorders of potassium metabolism. In: SCHRIER, R.W. **Renal and electrolyte disorders**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p. 137-165.

PAWLIUK, R.; WESTERMAN, K.A.; FABRY, M.E.; PAYEN, E.; TIGHE, R.; BOUHASSIRA, E. E.; ACHARYA, S. A.; ELLIS, J.; LONDON, I. M.; EAVES, C. J.; HUMPHRIES, R. K.; BEUZARD, Y.; NAGEL, R. L.; LEBOULCH, P. Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. **Science**, v.294, p. 2368-2371, 2001.

PEGELOW, C.H.; COLANGELO, L.; STEINBERG, M.; WRIGHT, E.C.; SMITH, J.; PHILLIPS, G.; VICHINSKY, E. 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, p. 171–177, 1997.

PERRINE, S.P. Switching globin, raising red cells. **Blood**, v.118, p. 834-836, 2011.

PHAM, P.H.T.; PHAM, P.C.T.; WILKINSON, A.H.; LEW, S.Q. Renal abnormalities in sickle cell disease. **Kidney Int.**, v.57, p. 1-8, 2000.

PLATT, O.S.; BRAMBILLA, D.J.; ROSE, W.F.; MILNER, P. F.; CASTRO, O.; STEINBERG, M. H.; KLUG, P. P. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. **N. Engl. J. Med.**, v.330, p. 1639-1644, 1994.

POWARS, D.; OVERTURF, G.; WEISS, J.; LEE, S.; CHAN, L. Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia. Changing trend of survival. **JAMA**, v.245, p. 1839-1842, 1981.

POWARS, D.R.; ELLIOTT-MILLS, D.D.; CHAN, L.; NILAND, J.; HITI, A.L.; OPAS, L. M.; JOHNSON, C. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. **Ann. Intern. Med.**, v.115, p. 614–620, 1991.

POWARS, D.R.; ELLIOTT-MILLS, D.D.; CHAN, L.; NILAND, J.; HITI, A. L.; OPAS, L. M.; JOHNSON, C. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. **Ann. Intern. Med.**, v.115, p. 614-620, 1991.

POWARS, D.R.; CHAN, L.S.; HITI, A.; RAMICONE, E.; JOHNSON, C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. **Medicine (Baltimore)**, v.84, p. 363-376, 2005.

PRABHAKAR, H.; HAYWOOD JR., C.; MOLOKIW, R. Sick cell disease in the United States: looking back and forward at 100 years of progress in management and survival. **Am. J. Hematol.**, v.85, p. 346-353, 2010.

QUARMYNE, M.O.; RISINGER, M.; LINKUGEL, A.; FRAZIER, A.; JOINER, C. Volume regulation and KCl cotransport in reticulocyte populations of sickle and normal red blood cells. **Blood Cells Mol. Dis.**, v.47, p. 95-99, 2011.

QUIROLO, K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? **Transfusion**, v.50, p. 1881-1886, 2010.

RADIN, M.J.; YU, M.J.; STOEDKILDE, L.; MILLER, R.L.; HOFFERT, J.D.; FROKIAER, J.; PISITKUN, T.; KNEPPER, M.A. Aquaporin-2 regulation in health and disease. **Vet. Clin. Pathol.**, v.41, p. 455-470, 2012.

RADO, J.P. 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) concentration test. **Am. J. Med. Sci.**, v.275, p. 43-52, 1978.

RAMIDI, G.B.; KURUKUMBI, M.K.; SEALY, P.L. Collapsing glomerulopathy in sickle cell disease: a case report. **J. Med. Case Reports**, v.5, p. 71, 2011.

RAYNAL, G.; BRACQ, A.; TILLOU, X.; LIMANI, K.; PETIT, J. Les complications rénales de la drépanocytose. **Prog. Urol.**, v.17, p. 794-795, 2007.

REES, D.C. The rationale for using hydroxycarbamide in the treatment of sickle cell disease. **Haematologica**, v.96, p. 488-491, 2011.

REES, D.C.; GIBSON, J.S. Biomarkers in sickle cell disease. **Br. J. Haematol.**, v.156, p. 433-445, 2011.

REES, D.C.; WILLIAMS, T.N.; GLADWIN, M.T. Sickle-cell disease. **Lancet**, v.376, p. 2018-2031, 2010.

REITSEMA, L.J.; CREWS, D.E. Brief communication: Oxygen isotopes as a biomarker for sickle-cell disease? Results from transgenic mice expressing human hemoglobin S genes. **Am. J. Phys. Anthropol.**, v.145, p. 495-498, 2011.

RHEAULT, M.N.; BECHTEL, H.; NEGLIA, J.P.; KASHTAN, C.E. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. **Pediatr. Blood Cancer**, v.56, p. 674-676, 2011.

ROBERTI, M.R.F.; MOREIRA, C.L.N.S.O.; TAVARES, R.S.; BORGES FILHO, H. M.; SILVA, A. G.; MAIA, C. H. G.; LIMA, F. L.; TEIXEIRA, D. F.; RECIPUTTI, B. P.; SILVA FILHO, C. R.; SADO FILHO, J.; SANTOS, D. B.; LEMOS, I. P. Avaliação da qualidade de vida em portadores de doença falciforme do Hospital das Clínicas de Goiás, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.32, p. 449-454, 2010.

ROLLINO, C.; BELTRAME, G.; FERRO, M.; QUATTROCCHIO, G.; QUARELLO, F. La microhematuria isolata: biopsia sì, biopsia no? **G. Ital. Nefrol.**, v.27, p. 367-373, 2010.

RUIZ, M.A. Anemia falciform: objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.29, p. 203-206, 2007.

SABATINI, S. Pathophysiologic mechanisms of abnormal collecting duct function. **Semin. Nephrol.**, v.9, p. 179-202, 1989.

SABORIO, P.; SCHNEINMAN, J.I. Sickle cell nephropathy. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.10, p. 187-192, 1999.

SASONGKO, T.H.; NAGALLA, S.; BALLAS, S.K. Angiotension-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v.3, p. CD009191, 2013.

SAUNTHARARAJAH, Y.; VICHINSKY, E. P. Sickle cell disease: clinical features and management. In: HOFFMAN, R.; FURIE, B.; BENZ JR., E. J.; MCGLAVE, P.; SILBERSTEIN, L. E.; SHATTIL, S. J. (Ed.). **Hoffman: Hematology: basic principles and practice**. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone, 2008. p. 577-601.

SCHNEIDER, R.G.; HIGHTOWER, B.; HOSTY, T.S.; RYDER, H.; TOMLIN, G.; ATKINS, R.; BRIMHALL, B.; JONES, R. T. Abnormal hemoglobin in a quarter million people. **Blood**, v.48, p. 629-637, 1976.

SCHNEINMAN, J. I. Tools to detect and modify sickle cell nephropathy. **Kidney Int.**, v.69, p. 1927-1930, 2006.

SCHNEINMAN, J.I. Sickle cell disease and the kidney. **Nat. Clin. Pract. Nephrol.**, v.5, p. 78-88, 2009.

SCHNOG, J.B.; DITS, A.J.; MUSKIET, F.A.J.; TEN CATE, H.; ROJER, R.A.; BRANDJER, D.P.M. Sickle cell disease: a general overview. **Neth. J. Med.**, v.62, p. 364-373, 2004.

SCHWARTZ, G.J.; LERNER, N.B. The kallikrein-kinin system in sickle cell nephropathy: does it play a role? **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.28, p. 111-114, 2006.

SENS, Y.A.S.; MIORIN, L.A.; SILVA, H.G.C.; JABUR, P. Hematúria em portadores de traço falciforme. In: CRUZ, J.; BARROS, R.T. **Atualidades em nefrologia 4**. São Paulo: Sarvier, 1996. p. 138-142.

SERJEANT, G.R. One hundred years of sickle cell disease. **Br. J. Haematol.**, v.151, p. 425-429, 2010.

SESSO, R.; ALMEIDA, M.A.; FIGUEIREDO, M.S.; BORDIN, J.O. Renal dysfunction in patients with sickle cell trait. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.31, p. 1257-1262, 1998.

SHARPE, C.C.; THEIN, S.L. Sickle cell nephropathy – a practical approach. **Br. J. Haematol.**, v.155, p. 287-297, 2011.

SHENOY, S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.**, v.2011, p. 273-279, 2011.

SHER, G.D.; GINDER, G.D.; LITTLE, J.; YANG, S.; DOVER, G. J.; OLIVIERI, N. F. Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with beta-hemoglobinopathies. **N. Engl. J. Med.**, v.332, p. 1606-1610, 1995.

SILVA, D.G.H.; BELINI JUNIOR, E.; TORRES, L.S.; RICCI JUNIOR, O.; LOBO, C.C.; BONINI-DOMINGOS, C.R.; ALMEIDA, E.A. Relationship between oxidative stress, glutathione S-transferase polymorphisms and hydroxyurea treatment in sickle cell anemia. **Blood Cells Mol. Dis.**, v.47, p. 23-28, 2011.

SILVA, L.B.; GONÇALVES, R.P.; MARTINS, M.F. Estudo da correlação entre os níveis de hemoglobina fetal e o prognóstico dos pacientes com anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.31, p. 417-420, 2009.

SILVA JUNIOR, G.B.; LIBÓRIO, A.B.; DAHER, E.F. New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. **Ann. Hematol.**, v.90, p. 1371-1379, 2011.

SILVA JUNIOR, G.B.; LIBÓRIO, A.B.; VIEIRA, A.P.; BEM, A.X.; LOPES FILHO, A.S.; FIGUEIREDO FILHO, A.C.; GUEDES, A.L.; SOUZA, J.H.; COSTA, C.M.; COSTA, R.; DAHER, E.F. Evaluation of renal function in sickle cell disease patients in Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.45, p. 652-655, 2012.

SIMSEK, B.; BAYAZIT, A.K.; ERGIN, M.; SORAN, M.; DURSUN, H.; KILINC, Y. Renal amyloidosis in a child with sickle cell anemia. **Pediatr. Nephrol.**, v.21, p. 877-879, 2006.

SINGH, S.A.; KOUMBOURLIS, A.C.; AYGUN, B. Resolution of chronic hypoxemia in pediatric sickle cell patients after treatment with hydroxyurea. **Pediatr. Blood Cancer**, v.50, p. 1258-1260, 2008.

SOLOVIEFF, N.; HARTLEY, S.W.; BALDWIN, C.T.; HARTLEY, S. W.; BALDWIN, C. T.; KLINGS, E. S.; GLADWIN, M. T.; TAYLOR, J. G.; KATO, G. J.; FARRER, L. A.; STEINBERG, M. H.; SEBASTIANI, P. Ancestry of African Americans with sickle cell disease. **Blood Cells Mol. Dis.**, v.47, p. 41-45, 2011.

STANKOVIC STOJANOVIC, K.; THIOLIERE, B.; GARANDEAU, E.; LECOMTE, I.; BACHMEYER, C.; LIONNET, F. Chronic myeloid leukaemia and sickle cell disease: could imatinib prevent vaso-occlusive crisis? **Br. J. Haematol.**, v.155, p. 271-272, 2011.

STALLWORTH, J.R.; JERRELL, J.M.; TRIPATHI, A. Cost-effectiveness of hydroxyurea in reducing the frequency of pain episodes and hospitalization in pediatric sickle cell disease. **Am. J. Hematol.**, v.85, p. 795-797, 2010.

STALLWORTH, J.R.; TRIPATHI, A.; JERRELL, J.M. Prevalence, treatment, and outcomes of renal conditions in pediatric sickle cell disease. **South. Med. J.**, v.104, p. 752-756, 2011.

STATIUS VAN EPS, L.W.; SCHOUTEN, H.; HAAR ROMENY-WACHTER, C.C.; LA PORTE-WIJSMAN, L.W. The relation between age and renal concentrating capacity in sickle cell disease and hemoglobin C disease. **Clin. Chim. Acta**, v.27, p. 501-511, 1970.

STEINBERG, M.H.; BARTON, F.; CASTRO, O.; PEGELOW, C. H.; BALLAS, S. K.; KUTLAR, A.; ORRINGER, E.; BELLEVUE, R.; OLIVIERI, N.; ECKMAN, J.; VARMA, M.; RAMIREZ, G.; ADLER, B.; SMITH, W.; CARLOS, T.; ATAGA, K.; DECASTRO, L.; BIGELOW, C.; SAUNTHARARAJAH, Y.; TELFER, M.; VICHINSKY, E.; CLASTER, S.; SHURIN, S.; BRIDGES, K.; WACLAWIW, M.; BONDS, D.; TERRIN,

M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **JAMA**, v.289, p. 1645-1651, 2003.

STEINBERG, M. H. Sickle cell disease and other hemoglobinopathies. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. (Ed.). **Cecil medicine**. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2011. p. 1066-1075.

STOCKER, J.W.; DE FRANCESCHI, L.; MCNAUGHTON-SMITH, G.A.; CORROCHER, R.; BEUZARD, Y.; BRUGNARA, C. ICA-17043, a novel Gardos channel blocker, prevents sickled red blood cell dehydration in vitro and in vivo in SAD mice. **Blood**, v.101, p. 2412-2418, 2003.

STRAUSS, J.; PARDO, V.; KOSS, M.N.; GRISWOLD, W.; MCINTOSH, R. M. Nephropathy associated with sickle cell anemia: an autologous immune complex nephritis. 1. Studies on nature of glomerular-bound antibody and antigen identification in a patient with sickle cell disease and immune deposit glomerulonephritis. **Am. J. Med.**, v.58, p.382-387, 1975.

STYPULKOWSKI, J.B.; MANFREDINI, V. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.32, p. 56-62, 2010.

SUNDARAM, N.; BENNETT, M.; WILHELM, J.; KIM, M.O.; ATWEH, G.; DEVARAJAN, P.; MALIK, P. Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. **Am. J. Hematol.**, v.86, p. 559-566, 2011.

SUSTER, G.; OSKI, F.A. Enuresis in sickle cell anemia. **Am. J. Dis. Child.**, v.113, p. 311, 1967.

TAKATA, K.; MATSUZAKI, T.; TAJIKA, Y.; ABLIMIT, A.; HASEGAWA, T. Localization and trafficking of aquaporin 2 in the kidney. **Histochem. Cell. Biol.**, v.130, p. 197-209, 2008.

TAORI, K.B.; CHAUDHARY, R.S.; ATTARDE, V.; DHAKATE, S.; SHEORAIN, V.; NIMBALKAR, P.; WASNIK, P.N. Renal doppler indices in sickle cell disease: early radiologic predictors of renovascular changes. **Am. J. Roentgenol.**, v.191, p. 239-242, 2008.

THARAUX, P.L. Endothelin in renal injury due to sickle cell disease. **Contrib. Nephrol.**, v.172, p. 185-199, 2011.

THARAUX, P.L.; HAGEGE, I.; PLACIER, S.; VAYSSAIRAT, M.; KANFER, A.; GIROT, R.; DUSSAULE, J.C. Urinary endothelin-1 as a marker of renal damage in sickle cell disease. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.20, p. 2408-2413, 2005.

THOGMARTIN, J.R.; WILSON, C.I.; PALMA, N.A.; IGNACIO, S.S.; SHUMAN, M.J.; FLANNAGAN, L.M. Sickle cell trait-associated deaths: a case series with a review of the literature. **J. Forensic Sci.**, v.56, p. 1352-1360, 2011.

THOMPSON, A.A. Primary prophylaxis in sickle cell disease: is it feasible? Is it effective? **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, v.2011, p. 434-439, 2011.

THORNBURG, C.D.; CALATRONI, A.; PANEPINTO, J.A. Differences in health-related quality of life in children with sickle cell disease receiving hydroxyurea. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.33, p. 251-254, 2011.

TRYDING, N.; STERNER, G.; BERG, B.; HARRIS, A. Subcutaneous and intranasal administration of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin in the assessment of renal concentration capacity. **Nephron**, v.45, p. 27-30, 1987.

TSARAS, G.; OWUSU-ANSAH, A.; BOATENG, F.O.; AMOATENG-ADJEPONG, Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. **Am. J. Med.**, v.122, p. 507-512, 2009.

VOSKARIDOU, E.; CHRISTOULAS, D.; BILALIS, A.; PLATA, E.; VARVAGIANNIS, K.; STAMATOPOULOS, G.; SINOPOULOU, K.; BALASSOPOULOU, A.; LOUKOPOULOS, D.; TERPOS, E. The effect of prolonged patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). **Blood**, v.115, p. 2354-2363, 2010.

VOSKARIDOU, E.; TERPOS, E.; MICHAIL, S.; HANTZI, E.; ANAGNOSTOPOULOS, A.; SIMIRLOGLOU, D.; LOUKOPOULOS, D.; PAPASSOTIRIOU, I. Early markers of renal dysfunction in patients with sickle cell/ β -thalassemia. **Kidney Int.**, v.69, p. 2037-2042, 2006.

WANG, W.C. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: GREER, J.P.; FOERSTER, J.; RODGERS, G.M.; PARASKEVAS, F.; GLADER, B.; ARBER, D.A.; MEANS Jr, R.T. **Wintrobe's clinical hematology**. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 1038-1082.

WANG, W.C.; WARE, R.E.; MILLER, S.T.; IYER, R.V.; CASELLA, J.F.; MINNITI, C.P.; RANA, S.; THORNBURG, C. D.; ROGERS, Z. R.; KALPATTHI, R. V.;

BARREDO, J. C.; BROWN, R. C.; SARNAIK, S. A.; HOWARD, T. H.; WYNN, L. W.; KUTLAR, A.; ARMSTRONG, F. D.; FILES, B. A.; GOLDSMITH, J. C.; WACLAWIW, M. A.; HUANG, X.; THOMPSON, B. W. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: A multicenter randomised controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. **Lancet**, v. 377, p. 1663-1672, 2011.

WARE, R.E.; REES, R.C.; SARNAIK, S.A.; IYER, R.V.; ALVAREZ, O. A.; CASELLA, J. F.; SHULKIN, B. L.; SHALABY-RANA, E.; STRIFE, C. F.; MILLER, J. H.; LANE, P. A.; WANG, W. C.; MILLER, S. T. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. **J. Pediatr.**, v.156, p. 66-70, 2010.

WATANABE, I.C.; BILLIS, A.; GUIMARÃES, M.S.; ALVARENGA, M.; DE MATOS, A. C.; CARDINALI, I. A.; FILIPPI, R. Z.; DE CASTRO, M. G.; SUZIGAN, S. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. **Mod. Pathol.**, v.20, p. 914-920, 2007.

WEATHERALL, D. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. **Indian J. Med. Res.**, v.134, p. 493-497, 2011.

WEATHERALL, D. J. The hereditary anaemias. In: PROVAN, D. **ABC of clinical haematology**. 2nd ed. London: BMJ Books, 2003. p. 9-13.

WIGFALL, D.R.; WARE, R.E.; BURCHINAL, M.R.; KINNEY, T.R.; FOREMAN, J.W. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. **J. Pediatr.**, v.136, p. 749-753, 2000.

WILLIAMS, T.N.; OBARO, S.K. Sickle cell disease and malaria morbidity: a tale of two tails. **Trends Parasitol.**, v.27, p. 315-320, 2011.

WOLFSON, J.A.; SCHRAGER, S.M.; COATES, T.D.; KIPKE, M.D. Sickle-cell disease in California: a population-based description of emergency department utilization. **Pediatr. Blood Cancer**, v.56, p. 413-419, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sickle-cell anaemia**. Geneva, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59/A59_9-en.pdf>. Acesso em: 12 Jan. 2013.

WRONG, O.; DAVIES, H.E. The excretion of acid in renal disease. **Q. J. Med.**, v.28, p. 259-313, 1959.

YASUI, M.; MARPLES, D.; BELUSA, R.; EKLOF, A.C.; CELSI, G.; NIELSEN, S.; APERIA, A. Development of urinary concentrating capacity: role of aquaporin-2. **Am. J. Physiol.**, v.271, p. F461-F468, 1996.

ZADELL, G.; LOHR, J.W. Renal papillary necrosis in a patient with sickle cell trait. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.8, p. 1034-1040, 1997.

ZAGO, M.A.; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.29, p. 207-214, 2007.

ZANETTE, A.M.; GONÇALVES, M.S.; BAHIA, R.C.; NOGUEIRA, L.V.; ARRUDA, S.M. Sickle cell anemia: delayed diagnosis in Bahia, Brazil – a largely Afro-descendant population. **Ethn. Dis.**, v.21, p. 243-247, 2011.

ZAR, T.; KRISHNASWAMY, J.; YAMASE, H.T.; SAMSON, W. Membranoproliferative glomerulonephritis in a postpartum woman with sickle cell disease. **Iran. J. Kidney Dis.**, v.5, p. 63-65, 2011.

ZHOU, H.; YUEN, P.S.T.; PISITKUN, T.; GONZALES, P.A.; YASUDA, H.; DEAR, J.W.; GROSS, P.; KNEPPER, M.A.; STAR, R.A. Collection, storage, preservation, and normalization of human urinary exosomes for biomarker discovery. **Kidney Int.**, v.69, p. 1471-1476, 2006.

ZIMMERMAN, S.A.; SCHULTZ, W.H.; BURGETT, S.; MORTIER, N.A.; WARE, R.E. Hydroxyurea therapy lowers transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. **Blood**, v.110, p. 1043-1047, 2007.

ANEXO A FICHA UTILIZADA NA PESQUISA



Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Clínica

Alterações Renais em Pacientes com Doença Falciforme

NOME: _____ PRONT.: _____
 IDADE: _____ GÊNERO _____ COR: _____ PROFISSÃO: _____
 NATURALIDADE: _____ PROCEDÊNCIA: _____
 DATA 1º ATENDIMENTO: _____ INTERNAÇÕES: _____

HISTÓRIA DA DOENÇA FALCIFORME:

Contato com ratos: sim / não / não relatado
 Se positivo, período de incubação: _____
 Sorologia para Lepto: positiva / negativa /
 não realizada ; Título: _____
 Início dos sintomas até a admissão: _____

HDA: _____

HPP: _____

HDL											
LDL											
Triglicerídeos											
GGT											

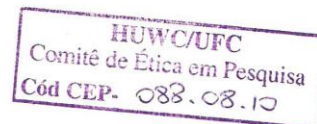
BIOQUÍMICA E SUMÁRIO DE URINA

DATA											
Glicose											
Acetona											
pH urinário											
Densidade U											
Hematúria											
Leucocitúria											
Cilindrúria											
Microalbuminúria											
Proteinúria											
Proteinúria 24hs											

Dosagem dos exossomas urinários:

ANEXO B

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 088.08.10

Pesquisador(a) Responsável: Geraldo Bezerra da Silva Júnior

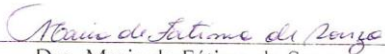
Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Alterações renais em pacientes com anemia falciforme”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou, na reunião do dia 11/10/10, o projeto de pesquisa supracitado e, baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 11/10/11).

Fortaleza, 19 de outubro de 2010.


Dra. Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP - HUWC

ANEXO C

ARTIGOS PUBLICADOS

Ann Hematol (2011) 90:1371–1379
DOI 10.1007/s00277-011-1327-8

REVIEW ARTICLE

New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy

Geraldo Bezerra da Silva Junior ·
Alexandre Braga Libório ·
Elizabeth De Francesco Daher

Received: 16 July 2011 / Accepted: 25 August 2011 / Published online: 8 September 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract Sickle cell nephropathy is one of the main chronic complications of sickle cell disease (SCD), the most common of the hematological hereditary disorders. Several studies have been performed since the first description of SCD 100 years ago to investigate the mechanisms of kidney involvement in this disease. It has been demonstrated that both glomerular and tubular compartments can be damaged as a direct consequence of SCD, including renal function loss, concentration and acidification deficits, and glomerulopathies. This article highlights the aspects of sickle cell nephropathy pathophysiology and clinical manifestations and describes the most recent advances in the diagnosis and treatment of this disorder.

Keywords Sickle cell disease · Sickle cell anemia · Kidney disease · Tubular dysfunction · Kidney failure · Glomerulonephritis

G. B. da Silva Junior · E. De Francesco Daher (✉)
Post-Graduation Program in Medical Sciences,
Department of Internal Medicine, Federal University of Ceará,
Rua Vicente Linhares, 1198,
CEP 60135-270 Fortaleza, Ceará, Brazil
e-mail: ef.daher@uol.com.br

G. B. da Silva Junior
e-mail: geraldobezejrjr@yahoo.com.br

G. B. da Silva Junior · A. B. Libório
Medicine School, Health Sciences Center, University of Fortaleza,
Fortaleza, Ceará, Brazil

A. B. Libório
e-mail: alexandreliborio@yahoo.com.br

A. B. Libório
Post-Graduation Program in Public Health,
University of Fortaleza,
Fortaleza, Ceará, Brazil

Introduction

Sickle cell disease (SCD) is the most common hematologic hereditary disorder in humans, with a worldwide estimated prevalence of 7% [1]. SCD is characterized by vaso-occlusive episodes due to erythrocyte sickling, hemolytic anemia, and increased susceptibility to infections [2, 3]. Chronic organ damage can be observed, including abnormalities in the central nervous system, bone and joints, cardiovascular system, lungs, gastrointestinal tract, and kidneys, with a high mortality, depending on the involved organ [1].

Renal involvement in sickle cell disease includes a variety of glomerular and tubular disorders [4]. It can be found in both patients with sickle cell anemia and sickle cell trait [1, 5] and it is associated with increased mortality [6]. Abnormalities in urinary volume and density have already been described in the first official SCD case reported in medical literature [7].

There is a tendency of hemoglobin S (HbS) to polymerize in the renal medullary region due to its low local oxygen pressure, low pH, and high osmolarity, which favors the erythrocyte dehydration [8–10]. The erythrocyte sickling in the intracapillary space increases blood viscosity in the renal medulla and can cause thrombosis in the vasa recta, manifesting as hematuria due to vessel rupture, renal infarction, and papillary necrosis [9]. Recent studies suggest the participation of oxidative stress in the pathophysiology of sickle cell nephropathy, demonstrating that oxygen reactive species and the products of its oxidative reactions are potential markers of renal involvement severity [11]. The renin–angiotensin intra-renal system also seems to contribute to the pathophysiology of sickle cell nephropathy [12].

Renal abnormalities have been observed in experimental studies with transgenic mice. These abnormalities showed a

CRUZ, J.; CRUZ, H.M.M.; KIRSZTAJN, G.M.; BARROS, R.T.. (Org.).
Atualidades em Nefrologia . 12ed. São Paulo: Sarvier, p. 213-219, 2012.

O RIM NA DOENÇA FALCIFORME – NOVAS PERSPECTIVAS

Geraldo Bezerra da Silva Júnior

Alexandre Braga Libório

Elizabeth De Francesco Daher

Introdução

A doença falciforme é a doença hematológica hereditária mais comum e apresenta distribuição mundial¹. Estima-se que 7% da população mundial seja acometida por hemoglobinopatias, das quais a mais importante é a doença falciforme². No Brasil, cerca de 0,1 a 0,3% da população negra é afetada pela doença, e aproximadamente 2 milhões de indivíduos são portadores da HbS - heterozigotos². A prevalência da doença falciforme na população geral do país é de aproximadamente 0,04%³. A doença é marcada por crises vaso-oclusivas devido à forma das hemácias, consequente à polimerização da hemoglobina, chamada de hemoglobina S, anemia hemolítica e suscetibilidade aumentada para infecções^{2,4}. Diversos órgãos podem ser envolvidos, incluindo alterações no sistema nervoso central, em ossos e articulações, no sistema cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal e renal, o que aumenta a morbi-mortalidade neste grupo de pacientes¹. O envolvimento renal na doença falciforme tem sido pouco estudado, sendo marcado principalmente por alterações tubulares e perda de função renal⁵.

Alterações renais na doença falciforme

O acometimento renal na doença falciforme tem sido observado, incluindo uma variedade de distúrbios da função renal e diversas alterações anatômicas, incluindo alterações tubulares, medulares e glomerulares ou uma combinação destas⁶, podendo ser encontradas tanto nos pacientes com anemia falciforme como nos portadores do traço falciforme^{1,7,8,9} e está

Evaluation of renal function in sickle cell disease patients in Brazil

G.B. Silva Junior^{1,2}, A.B. Libório², A.P.F. Vieira¹, A.X. Couto Bem¹, A.S. Lopes Filho¹,
A.C. Figueiredo Filho¹, A.L.M.O. Guedes¹, J.H. Souza³, C.M.B.E. Costa³,
R. Costa⁴ and E.F. Daher¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

²Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

³Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

⁴Hematology/Oncology Division, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA, USA

Abstract

The objective of this study was to investigate renal function in a cohort of 98 patients with sickle cell disease (SCD) followed up at a tertiary hospital in Brazil. Clinical and laboratory characteristics at the time of the most recent medical examination were analyzed. Renal function was evaluated by the estimation of glomerular filtration rate (GFR) by the criteria of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). We compared patients with normal GFR to patients with decreased GFR ($<60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$) and hyperfiltration ($>120 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$). Comparison between patients according to the use of hydroxyurea and comparison of clinical and laboratory parameters according to GFR were also carried out. Average patient age was 33.8 ± 13.3 years (range 19-67 years), and 57 (58.1%) patients were females. The comparison of patients according to GFR showed that patients with decreased GFR ($<60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$) were older, had lower levels of hematocrit, hemoglobin and platelets and higher levels of urea and creatinine. Independent risk factors for decreased GFR were advanced age (OR = 21.6, $P < 0.0001$) and anemia (OR = 39.6, $P < 0.0001$). Patients with glomerular hyperfiltration tended to be younger, had higher levels of hematocrit, hemoglobin and platelets and lower levels of urea and creatinine, with less frequent urinary abnormalities. Hydroxyurea, at the dosage of 500-1000 mg/day, was being administered to 28.5% of the patients, and there was no significant difference regarding renal function between the two groups. Further studies are required to establish the best therapeutic approach to renal abnormalities in SCD.

Key words: Sickle cell disease; Kidney disease; Glomerular filtration rate; Creatinine; Chronic kidney disease; Hydroxyurea

Introduction

Sickle cell disease (SCD) is the most common hereditary hematologic disease in the world and is a Public Health problem in tropical countries (1). In Brazil, the prevalence of SCD among Afro-descendants is 0.1-0.3% (2). Renal abnormalities in SCD include microalbuminuria, proteinuria, tubular dysfunction, and glomerulopathies (1,3). Patients with SCD have abnormalities in renal hemodynamics, and young patients present increased glomerular filtration rate (GFR), which seems to be associated with increased sensitivity to prostaglandins, since treatment with indomethacin significantly reduces GFR among these patients (1). The objective of this study was to investigate renal function abnormalities in SCD patients in Brazil.

Patients and Methods

A retrospective study was conducted on a cohort of 98 patients with SCD followed up at a tertiary hospital in Fortaleza city, Northeast Brazil, using a review of medical records. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of Universidade Federal do Ceará.

Clinical and laboratory characteristics at the time of the most recent medical exams were analyzed. Renal function was evaluated by the estimation of GFR by the criteria of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (4). We compared patients with normal GFR to patients with decreased GFR ($<60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$) and hyperfiltration ($>120 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$). A comparison

Correspondence: E.F. Daher, Rua Vicente Linhares, 1198, 60135-270 Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: ef.daher@uol.com.br or geraldobezerrajr@yahoo.com.br

Received November 17, 2011. Accepted April 24, 2012. Available online May 18, 2012. Published July 2, 2012.

Osteoarticular involvement in sickle cell disease

Geraldo Bezerra da Silva Junior^{1,2}
 Elizabeth De Francesco Daher¹
 Francisco Airton Castro da Rocha¹

¹ Department of Internal Medicine,
 Faculdade de Medicina, Universidade Federal
 do Ceará – UFC, Fortaleza, CE, Brazil

² School of Medicine, Centro de Ciências da
 Saúde, Universidade de Fortaleza – UNIFOR,
 Fortaleza, CE, Brazil

The osteoarticular involvement in sickle cell disease has been poorly studied and it is mainly characterized by osteonecrosis, osteomyelitis and arthritis. The most frequent complications and those that require hospital care in sickle cell disease patients are painful vaso-occlusive crises and osteomyelitis. The deoxygenation and polymerization of hemoglobin S, which results in sickling and vascular occlusion, occur more often in tissues with low blood flow, such as in the bones. Bone microcirculation is a common place for erythrocyte sickling, which leads to thrombosis, infarct and necrosis. The pathogenesis of microvascular occlusion, the key event in painful crises, is complex and involves activation of leukocytes, platelets and endothelial cells, as well as hemoglobin S-containing red blood cells. Osteonecrosis is a frequent complication in sickle cell disease, with a painful and debilitating pattern. It is generally insidious and progressive, affecting mainly the hips (femur head) and shoulders (humeral head). Dactylitis, also known as hand-foot syndrome, is an acute vaso-occlusive complication characterized by pain and edema in both hands and feet, frequently with increased local temperature and erythema. Osteomyelitis is the most common form of joint infection in sickle cell disease. The occurrence of connective tissue diseases, including rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, has rarely been reported in patients with sickle cell disease. The treatment of these complications is mainly symptomatic, and more detailed studies are required to understand the pathophysiological mechanisms involved in the complications and propose more adequate and specific therapies.

Keywords: Anemia, sickle cell/complications; Bone diseases/etiology; Osteonecrosis; Osteomyelitis; Arthritis; Hemoglobin SC Disease.

Introduction

Sickle cell disease (SCD) is the most common inherited blood disease, with a worldwide distribution.⁽¹⁾ The disease is characterized by vaso-occlusive crises due to the shape of the red blood cells consequent to the polymerization of one type of hemoglobin, called hemoglobin S, hemolytic anemia and increased susceptibility to infections.^(2,3)

Several organs can be affected with alterations in the central nervous system, bone and joints, cardiovascular system, respiratory system, gastrointestinal tract, and kidneys, which increases morbidity and mortality in this group of patients.⁽¹⁾ Osteoarticular involvement in SCD, marked mainly by osteonecrosis, osteomyelitis and arthritis, has been little studied.⁽⁴⁾

The physiopathology of osteoarticular involvement in SCD is still not completely understood, with the most important event being the occlusion of microvessels with consequent ischemia. This article describes the clinical features and physiopathology of different types of osteoarticular involvement in SCD and also discusses the main currently available therapeutic strategies for these complications.

Osteoarticular manifestations

Bones are the second most affected organs by SCD, after the spleen. Despite the importance of osteoarticular involvement in SCD, these complications are still little studied and the physiopathology of alterations is not fully understood.

The most frequent complications that require hospitalization in SCD patients are painful vaso-occlusive crises and osteomyelitis.⁽⁴⁾ In a study conducted in Africa, the leading cause of emergency care of children with SCD was painful osteoarticular crises observed in 58.6% of the cases.⁽⁵⁾

The main bone complications in acute SCD are summarized in Table 1.

The polymerization of deoxygenated hemoglobin S (Hb S) occurs easier in tissues where blood flow is slow, such as in the bones, resulting in sickling and vascular occlusion.⁽⁶⁾

Conflict-of-interest disclosure:
 The authors declare no competing
 financial interest

Submitted: 11/28/2011
 Accepted: 12/21/2011

Corresponding author:
 Geraldo Bezerra da Silva Junior
 Department of Internal Medicine, Faculdade
 de Medicina, Universidade Federal do Ceará
 Rua 25 de Março, 997
 60060-120 – Fortaleza, CE, Brazil
 Phone: 55 85 3366-8052
 geraldobezerajr@yahoo.com.br

www.rbhh.org or www.scielo.br/rbhh

DOI: 10.5581/1516-8484.20120036

ANEXO D

TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

Abstracts from the XLVIII ERA-EDTA Congress, June 23-26 2011, Prague, Czech Republic



<http://www.abstracts2view.com/era/>

Abstracts from the XLVIII ERA-EDTA Congress, June 23-26 2011, Prague, Czech Republic

[Sa140] RENAL ABNORMALITIES IN SICKLE CELL DISEASE – A COHORT OF 98 PATIENTS FROM BRAZIL

Elizabeth Daher,¹ Geraldo Silva Junior,^{1,2} Ana Patricia Vieira,¹ Amanda Couto Bem,¹ Angelo Figueiredo Filho,¹ Antonio Lopes Filho,¹ Andreza Guedes,¹ Clara Eloy Costa,³ Jacqueline Holanda de Souza,³ Alexandre Libório.²
¹Department of Internal Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil; ²School of Medicine, University of Fortaleza, Fortaleza, Ceará, Brazil; ³Hematology and Hemotherapy Center of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

INTRODUCTION AND AIMS: Renal involvement in sickle cell disease (SCD) has been seldom described before and includes mainly glomerular hyperfiltration and urinary concentrating and acidification defects. The aim of this study is to investigate renal abnormalities in patients with SCD.

METHODS: A retrospective study was conducted with SCD patients followed at Fortaleza city, Northeast of Brazil, in order to investigate the occurrence of renal abnormalities. Clinical and laboratory characteristics were analyzed at the first and last medical visit since the diagnosis of the disease. Statistical analysis was done with the program SPSS for windows.

RESULTS: A total of 98 patients were included. The average age was 33.8 ± 13.3 years, and 58% were female. The average duration of disease was 20.5 ± 10.2 years. Glomerular hyperfiltration was present in 81 patients (82.6%) in the first evaluation and in 73 (74.4%) in the last visit. CKD was found in 6 cases (6.1%) in the first visit and in 8 (8.1%) in the last visit. Electrolyte abnormalities were found in 19 patients (19.3%) in the first visit, including hypokalemia (3.0%), hyperkalemia (7.1%), hyponatremia (7.1%) and hypernatremia (2.0%). In the last evaluation these abnormalities were less frequent: hyperkalemia (1.0%) and hyponatremia (3.0%). Urinary abnormalities were found in 22 cases in the first visit (22.4%), including leukocyturia (10.2%), proteinuria (8.1%) and hematuria (4.0%). These abnormalities were also less frequent in the last visit: leukocyturia (4.0%), proteinuria (3.0%) and hematuria (3.0%). The comparison between patients with and without CKD evidenced that patients with CKD were older (52 ± 11 years vs. 32 ± 12 years, $p < 0.0001$), had lower levels of Hb (6.5 ± 0.7 g/dL vs. 8.6 ± 1.3 g/dL, $p < 0.0001$), higher levels of LDH (1428 ± 584 IU/L vs. 559 ± 306 IU/L, $p < 0.0001$) and indirect bilirubin (6.0 ± 6.6 mg/dL vs. 3.1 ± 2.0 mg/dL, $p = 0.003$) and higher frequency of leukocyturia (25% vs. 2.2%, $p = 0.03$) and proteinuria (25% vs. 1.1%, $p = 0.01$). Patients with glomerular hyperfiltration were younger (32 ± 10 years vs. 38 ± 19 years, $p = 0.04$), had higher levels of Hb (8.6 ± 1.4 g/dL vs. 7.6 ± 1.3 g/dL, $p = 0.002$) and lower levels of K⁺ (4.6 ± 0.3 mEq/L vs. 5.1 ± 0.4 mEq/L, $p < 0.0001$), Na⁺ (136 ± 2.0 mEq/L vs. 138 ± 3.5 mEq/L, $p = 0.0007$) and LDH (559 ± 288 IU/L vs. 903 ± 796 IU/L, $p = 0.002$).

CONCLUSIONS: SCD is associated with important renal involvement. The main abnormality found was glomerular hyperfiltration. Electrolyte abnormalities includes sodium and potassium imbalance, which tends to resolve after specific treatment. CKD was associated with advanced age, anemia, LDH and bilirubin increase (probably due to higher frequency of hemolysis) and hyperfiltration was observed in younger patients, evidencing the initial stages of renal involvement.

DISCLOSURE: Financial Support by CNPq (Brazilian Research Council) and CAPES (Brazilian Post-Graduation Council).

Date: Saturday, June 25, 2011

Session Info: Poster Session: General & clinical epidemiology CKD 1-5 (1)

http://www.abstracts2view.com/era/view.php?nu=ERA_11L_395

Abstracts from the XLVIII ERA-EDTA Congress, June 23-26 2011, Prague, Czech Republic

[Sa111] ASSESSMENT OF CREATININE-BASED EQUATIONS, GLOMERULAR HYPERFILTRATION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

Geraldo B. Silva Junior,^{1,2} Alexandre B. Libório,² Antonio Serra Lopes Filho,¹ Angelo C. Figueiredo Filho,¹ Ana Patricia F. Vieira,¹ Amanda X. Couto Bem,¹ Andreza L.M.O. Guedes,¹ Clara M.B.E. Costa,³ Jacqueline Holanda de Souza,³ Elizabeth F. Daher¹. ¹Department of Internal Medicine, Post-Graduation Program in Medical Sciences, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil; ²School of Medicine, University of Fortaleza, Fortaleza, Ceará, Brazil; ³Hematology and Hemotherapy Center of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

INTRODUCTION AND AIMS: Glomerular hyperfiltration (GH) and chronic kidney disease (CKD) have been described in sickle cell disease (SCD). The prediction of GH and CKD is important to diagnose renal function abnormalities in SCD, which is one of the most important complications in this disease. The aim of this study is to investigate GH and CKD using creatinine-based equations in patients with SCD.

METHODS: A cohort of 98 patients followed at the Hematology and Hemotherapy Center of Ceará, Northeast of Brazil, was investigated for GH and CKD through the use of MDRD and CKD-EPI equations in the first medical visit, at the time of SCD diagnosis, and the last visit. Factors associated with GH and CKD were also investigated. Statistical analysis was done with the program SPSS for windows 17.0, and "p" values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS: Patients' average age was 33.8 ± 13.3 years, and 58% were female. The average duration of disease was 20.5 ± 10.2 years. The mean serum creatinine at the first medical visit was 0.6 ± 0.5 mg/dL and at the last visit it was 0.7 ± 0.6 (p=0.20). Glomerular filtration rate (GFR) at the first visit was 162 ± 68 mL/min/1.73m² according to the MDRD formula and 136 ± 34 mL/min/1.73m² according to the CKD-EPI formula (p<0.001), and at the last visit it was 146 ± 43 mL/min/1.73m² according to the MDRD formula and 141 ± 42 mL/min/1.73m² according to the CKD-EPI formula (p=0.41). GH was detected in 81 cases (82.6%) through the MDRD in the first visit and in 85 cases (86.7%) through the CKD-EPI (p=1.0), and in the last visit in 73 cases (74.4%) through the MDRD and in 53 cases (54%) through the CKD-EPI. CKD was found in 6 cases (6.1%) in the first visit through the two equations, and in 8 cases (8.1%) in the last visit through the two equations. Patients with GH were younger (32 ± 10 years vs. 38 ± 19 years, p=0.04), had higher levels of Hb (8.6 ± 1.4 g/dL vs. 7.6 ± 1.3 g/dL, p=0.002) and lower levels of K⁺ (4.6 ± 0.3 mEq/L vs. 5.1 ± 0.4 mEq/L, p<0.0001), Na⁺ (136 ± 2.0 mEq/L vs. 138 ± 3.5 mEq/L, p=0.0007) and LDH (559 ± 288 IU/L vs. 903 ± 796 IU/L, p=0.002). Factors associated with CKD were advanced age (OR=21.6, 95% CI=4.0-134.6, p<0.0001) and anemia (OR=39.6, 95% CI=5.1-417.6, p<0.0001). Thrombocytopenia was inversely associated with GH: OR=0.10, 95% CI=0.01-0.44, p=0.0004).

CONCLUSIONS: SCD is associated with important renal involvement. GFR tends to be lower when estimated through the CKD-EPI. GH was more frequently detected by the CKD-EPI in the last visit. Both equations detected the same number of patients with CKD. Advanced age and anemia are associated with CKD and thrombocytopenia is associated with less GH.

DISCLOSURE: Financial Support: CNPq (Brazilian Research Council).

Date: Saturday, June 25, 2011

Session Info: Poster Session: Progression & risk factors CKD 1-5 (2)

http://www.abstracts2view.com/era/view.php?nu=ERA11L_1788

ISSN 0931-0509 (Print) ISSN 1460-2385 (Online)
Volume 27 Number S2 May 2012

ndt

NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION

Basic and clinical renal science

49th ERA-EDTA CONGRESS

MAY 24-27, 2012

PARIS, France Abstracts

www.eraedta2012.org



OXFORD  OPEN

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

www.ndt.oxfordjournals.org



Official Publication of the European
Renal Association - European Dialysis
and Transplant Association

Abstracts

Nephrology Dialysis Transplantation

for fear of somatic adverse effects. A nephrologist referral of patients having developed CKD after long-term treatment with lithium might better concern the management of the associated risks of continued lithium use such as cardiovascular problems, anemia and mineral bone disease rather than the decision of whether to stop lithium. Regular monitoring of the glomerular filtration rate will help to identify patients at high risk of ESRD.

FP104 A FRENCH CONNECTION BETWEEN MICROHEMATURIA AND URETHRITIS

Stanislav Surel¹ and Martina Wenzlova¹
¹Nephrology Brno, Czech Republic

Introduction and Aims: Microhematuria is the most common reason for nephrology examination of patients sent to outpatient Ås nephrology department in Czech Republic. Infectious etiology of microhematuria - especially non-specific urethritis - has to be missed out very often not only by GP Ås but even by urologists. On the other side, recent epidemiological studies suggest increase of non-specific urethritis caused by Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis and Gardnerella vaginalis especially in younger population. Aim of our study was to find a so-called French connection between microhematuria and non-specific urethritis and to evaluate the effect of antibiotic treatment on microhematuria.

Methods: In 482 patients (280 women and 202 men) dispatched to nephrology examination for microhematuria we took specimens from their urethras for microbiology tests. Serology tests for Chlamydia trachomatis and Borrelia species Western-Blott were performed among others. Age distribution: women: 42% age 18-30, 33% age 31-45, 25% 46-60 years old. Men: 36% age 18-30, 43% age 31-45, 21% 46-60 years old. Antibiotic - doxycycline - and enzymotherapy were given to all laboratory positive patients. New tests for microhematuria and microbiology/serology were performed after the treatment.

Results: From 154 laboratory positive women with urethritis we found 109 cases of Ureaplasma urealyticum infection, 34 pts.with Chlamydia trachomatis, 52 pts.with Gardnerella vaginalis. Serology positive Chlamydia trachomatis IgA 38 pts, Borrelia sp. IgM 26 pts. From 137 laboratory positive men with urethritis we found 91 cases of Ureaplasma urealyticum infection, 48 pts.with Chlamydia trachomatis, 22 pts.with Gardnerella vaginalis. Serology positive Chlamydia trachomatis IgA 56 pts, Borrelia species IgM 17 pts. We found only 1 woman with gonorrhoea and 1 man with lues. After the antibiotic treatment microhematuria disappeared at 62 women and 43 men. **Conclusions:** Surprisingly high number of patients with microhematuria sent to nephrology outpatient's department have had non-specific urethritis as a major cause of hematuria. We can suggest to examine samples of urethra from each especially younger patient with microhematuria. A connection between borreliosis and uropoetic tract diseases remains unclear.

FP105 RENAL ABNORMALITIES AMONG PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE - A COHORT OF 21 PATIENTS IN BRAZIL

Geraldo Silva Junior¹, Ana Patricia Vieira², Amanda Couto Bem², Marilia Alves², Alba Torres³, Gdaylon Meneses⁴, Alice Martins⁴, Alexandre Liborio⁵ and Elizabeth Daher²

¹School of Medicine, University of Fortaleza, Fortaleza, Brazil., ²School of Medicine, Federal University of Ceara, Fortaleza, Brazil., ³School of Pharmacy, Federal University of Ceara, Fortaleza, Brazil., ⁴Department of Clinical Analysis and Toxicology, Federal University of Ceara, Fortaleza, Brazil., ⁵School of Medicine, University of Fortaleza, Fortaleza, Brazil

Introduction and Aims: Renal abnormalities are one of the main chronic complications of sickle cell disease (SCD). Tubular changes have been described, including concentrating and acidification defects, but the true incidence of these abnormalities are unknown. The aim of this study is to investigate the occurrence of renal abnormalities among patients with SCD.

Methods: This is a prospective study with 21 SCD patients followed in a tertiary center in Brazil. Urinary acidification and concentration tests were performed using calcium chloride (CaCl₂) and desmopressin (DDAVP), respectively, after a 12h period of water and food deprivation. Glomerular filtration rate (GFR), fractional excretion of sodium (FENa) and potassium (FEK), transtubular potassium gradient (TTKG) and free water clearance (CH₂O) were measured to assess glomerular and tubular function. The SCD group was compared to a group of 15 healthy volunteers (control group).

Results: Patient's average age was 32.4±9.6 years, and 62% were female, similar to controls (age 28.4±10 years, and 60% female, p=0.27 and p=1.0, respectively). SCD patients and controls had similar levels of serum creatinine (0.7±0.3mg/dl vs. 0.8±0.1, p=0.22). Urinary volume was higher in the SCD group (1776±771 vs. 1178±480ml/24h, p=0.01). Microalbuminuria was higher in SCD group (62±13 vs. 6.5±6mg/g urine creatinine, p=0.0001), as well as was 24h proteinuria (379±165 vs. 91±56mg/24h, p=0.0001). There was no difference between the two groups regarding GFR (111.1±49 vs. 102.1±17ml/min/1.73m², p=0.50). Urinary acidification deficit was found in 5 SCD patients (23.8%), who presented urinary pH >5.5 after CaCl₂ load. Urinary osmolality was significantly lower in SCD patients (359±55 vs. 818±202mOsm/kg, p=0.0001, after 12h period water deprivation, and 418±51 vs. 825±

150mOsm/kg, p=0.0001, after DDAVP administration). Urinary concentration deficit was found in all SCD patients (100%), who presented Uosm (urinary osmolality)/Posm (plasma osmolality) ratio < 2.8 after DDAVP test. FENa was higher among SCD patients (0.07±0.03 vs. 0.04±0.02%, p=0.004), and FEK was similar (0.52±0.22 vs. 0.49±0.28%, p=0.72). The TTKG was higher in SCD patients (5.2±2.6 vs. 2.7±1.5, p=0.001), as well as CH₂O (-0.21±0.2 vs. -1.1±0.3, p=0.0001).

Conclusions: SCD is associated with important renal dysfunction. The main abnormality found was urinary concentrating deficit, which was observed in all studied patients and persisted after DDAVP administration. Urinary acidification deficit was also frequent (found in more than 20% of cases). The higher FENa points to a possible proximal tubular damage. There was also an increase in the potassium transport and water clearance, evidencing the occurrence of distal tubular dysfunction. It is important to perform an accurate renal function evaluation in every patient with SCD in order to early detect any abnormality and to implement measures to slow kidney disease progression in this group of patients.

FP106 MOLECULAR EVIDENCE OF EXPOSURE TO ARISTOLOCHIC ACID (AA) IN THE BALKAN ENDEMIC NEPHROPATHY (BEN) REGION MEHEDINTI IN ROMANIA

Gheorghe Gluhovschi¹, Mirela Modica², Liviu Daminescu³, Cristina Gluhovschi⁴, Silvia Velciou⁴, Ligia Petrica⁵, Florica Gadalean⁴, Cristian Balgradean³ and Heinz H. Schmeiser⁶

¹University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania, ²Renamed Dialysis Center, Drobeta Turnu Severin, Mehedinti, Romania, ³Emergency Clinical County Hospital Timisoara, Romania, ⁴University of Medicine and Pharmacy Timisoara Romania, ⁵Victor Babes' University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania, ⁶German Cancer Research Center (DKFZ), Research Group Genetic Alterations in Carcinogenesis, Heidelberg, Germany

Introduction and Aims: Aristolochic acid (AA) is presently considered the main factor involved in the etiology of Balkan Endemic Nephropathy (BEN). It is hypothesized that residents of the endemic areas consumed food, especially bread, contaminated with aristolochic acid. One peculiar aspect of BEN is its association with upper urinary tract cancer (UUC). In order to analyse exposure to AA of people in a BEN area of Romania we assessed the presence of AA-derived DNA adducts in the kidneys from patients who had undergone surgery for suspected UUC.

Methods: We studied 12 patients with suspected UUC (7 coming from the endemic area Mehedinti-Romania, and 5 controls from outside the endemic area) in whom DNA adducts were determined in the kidneys and the tumoral tissue by the 32P-postlabeling method. The clinical diagnosis of UUC was checked histopathologically.

Results: The clinical data and the quantitative analysis of DNA adducts are presented in Table 1.

Six of the 7 patients coming from the BEN area presented AA-specific DNA adducts in the kidneys. All had been living in the endemic area for more than 17 years (between 17 and 76 years-lifelong-), 6 had urothelial carcinoma. The clinical diagnosis of UUC was not confirmed in one patient, being replaced with a diagnosis of tuberculosis. The patient who did not present adducts in the kidneys was a 92

FP106 Table 1

Case	Age	Gender	Years spent in village	Clinical Diagnosis	Histopathological Diagnosis	RAL* in renal tissue (mean±SD)†‡§	Serum Creatinine (mg/dl)	Bread consumption
1	76	M	76	BEN	Urothelial carcinoma	6.5±1.4	2.5	18 years homemade bread
2	76	M	76*	BEN village resident	Urothelial carcinoma	3.2±1.8	1.2	20 years homemade bread
3	92	F	Last 10 years	BEN village resident	Urothelial carcinoma	Not detectable	0.9	No homemade bread from the endemic area
4	51	M	17	BEN village resident	Urothelial carcinoma	0.9±0.5	1.3	Homemade bread up to 17 years
5	60	M	20	BEN village resident	Urothelial carcinoma	0.6±0.3	3 (Dialysis)	Homemade bread up to 20 years
6	45	F	18	BEN village resident	Tuberculosis	0.8±0.7	0.8	Homemade bread up to 18 years
7	56	F	56	BEN village resident	Urothelial carcinoma	0.6±0.4	1.1	Homemade bread
8	50	M	None	Control from outside the BEN region	Renal carcinoma invading the ureter	0.3±0.2	0.8	N/A
9	50	M	None	Control from outside the BEN region	Urothelial carcinoma	Not detectable	1.3	N/A
10	74	M	None	Control from outside the BEN region	Urothelial carcinoma	Not detectable	1.25	N/A
11	58	M	None	Control from outside the BEN region	Renal carcinoma invading the ureter	Not detectable	1.5	N/A
12	70	F	None	Control from outside the BEN region	Urothelial carcinoma	Not detectable	1.1	N/A

a-relative adduct labeling
b-mean of three determinations
* - intermittently-worked as a sailor



TL-27

Alterações renais na doença falciforme – coorte de 21 pacientes de Fortaleza, Ceará, Brasil

Geraldo B Silva Junior, Ana Patricia F Vieira, Amanda Ximenes Couto Bem, Marília Pereira Alves, Alba FC Torres, Gdayllon C Menezes, Alica MC Martins, Alexandre B Libório, Elizabeth F Daher

Universidade Federal do Ceará, Universidade de Fortaleza, Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Ceará, Universidade de Fortaleza, Universidade Federal do Ceará

Introdução: O acometimento renal é uma das principais complicações da doença falciforme (DF), incluindo alterações glomerulares e tubulares. **Objetivos:** Investigar a ocorrência de alterações renais em pacientes com DF. **Casística e Métodos:** Foi realizado estudo prospectivo com pacientes com DF em acompanhamento ambulatorial em Fortaleza, Ceará. Foram realizados testes de concentração e acidificação urinárias com privação hídrica e administração de cloreto de cálcio (CaCl₂) no segundo. Foram ainda calculadas a taxa de filtração glomerular (TFG), fração de excreção de sódio (FENa) e potássio (FEK), gradiente de transporte transtubular de potássio (TTKG) e clearance de água livre (CH₂O). O grupo com DF foi comparado com um grupo de voluntários sadios (grupo controle). **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 32±9,6 anos, sendo 62% do sexo feminino, semelhante ao grupo controle (idade 28,4±10 anos, 60% sexo feminino, p=0,27 e p=1,0, respectivamente). Os níveis de creatinina foram semelhantes nos dois grupos (0,7±0,3 vs. 0,8±0,1 mg/dL, p=0,22), bem como a TFG (111±49 vs. 102±17 mL/min/1,73m², p=0,50). A microalbuminúria foi maior nos pacientes com DF (62±13 vs. 6,5±6 mg/24h, p=0,0001). Déficit de acidificação urinária foi encontrado em 5 pacientes com DF (23,8%), que apresentaram pH urinário >5,5 após administração de CaCl₂. A osmolalidade urinária foi menor nos pacientes com DF (359±55 vs. 818±202 mOsm/kg, p=0,0001, após privação hídrica de 12h). Déficit de concentração urinária foi encontrado em todos os pacientes com DF (100%), que apresentaram uma relação entre osmolalidade urinária e plasmática <2,8. A FENa foi maior nos pacientes com DF (0,07±0,03 vs. 0,04±0,02%, p=0,004), enquanto que a FEK foi semelhante nos dois grupos (0,52±0,22 vs. 0,49±0,28%, p=0,72). O TTKG foi maior nos pacientes com DF (5,2±2,6 vs. 2,7±1,5, p=0,001), bem como o CH₂O (-0,21±0,2 vs. -1,1±0,3, p=0,0001). **Conclusões:** Importantes alterações renais são encontradas na DF. A principal alteração encontrada foi déficit de concentração urinária, que foi observada em todos os casos. Déficit de acidificação urinária também apresentou uma prevalência significativa (mais de 20% dos pacientes investigados). Deve-se investigar a ocorrência destas alterações em todos os pacientes com DF, mesmo nos casos assintomáticos, para que se adotem medidas para retardar a progressão da doença renal.