



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÉ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

THAÍSA LEITE VALVERDE

FATORES ASSOCIADOS A NEFROPATIA FALCIFORME

**ARACAJU
2024**

THAÍSA LEITE VALVERDE

FATORES ASSOCIADOS A NEFROPATIA FALCIFORME

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Rosana Cipolotti

**ARACAJU
2024**

THAÍSA LEITE VALVERDE

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

V215f Valverde, Thaísa Leite
Fatores associados a nefropatia falciforme / Thaísa Leite
Valverde ; orientadora Rosana Cipolotti. – Aracaju, 2024.
35 f.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade
Federal de Sergipe, 2024.

1. Ciências da saúde. 2. Anemia falciforme. 3. Necropatia. 4.
Doença renal crônica. 5. Proteinúria. I. Cipolotti, Rosana, orient. II.
Título.

CDU 616.155.194

FATORES ASSOCIADOS A NEFROPATIA FALCIFORME

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Rosana Cipolotti

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Rosana Cipolotti
Orientadora

Prof. Dr. Paulo Ricardo Saquete Martins Filho
Membro interno

Prof. Dr. Kleyton, de Andrade Bastos
Membro Externo

ARACAJU
2024

AGRADECIMENTOS

Chego ao final deste grande projeto de vida repleta de gratidão e com a certeza de que somos capazes de realizar todos os nossos sonhos, desde que coloquemos amor e dedicação, certos de que Deus estará sempre olhando por nós e guiando nossos caminhos.

Grata àqueles que de alguma forma contribuíram com esta conquista. Minha orientadora, Dra. Rosana Cipolotti, que me guiou e instruiu com a serenidade e paciência de um grande mestre. Ao meu orientador de vida e grande inspiração profissional, Dr. Kleyton, meu agradecimento sempre. Ele que me ensinou (e ainda ensina todos os dias) não só sobre nefrologia, como também sobre a vida, com seus percalços e vitórias. Ensina sobre como evoluímos e melhoramos como pessoa a cada dia. Obrigado pelo apoio, ensinamentos e sobretudo pela amizade que construímos nesta jornada chamada vida. Ao Dr. Paulo e Dra. Lis, obrigada pela disponibilidade e apoio.

Agradeço ao meu esposo Paulo por entender algumas ausências e me apoiar na construção deste sonho. À minha filha Nathália que diariamente, de forma genuína, me mostra o quanto o amor nos transforma e nos enriquece. Aos meus pais, Silmar e Fátima, que desde sempre embarcam em todos os meus projetos como se fossem seus. Amo vocês.

” O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”

RESUMO

A nefropatia é uma das principais complicações relacionadas à anemia falciforme. Dentre os mecanismos fisiopatológicos, destacam-se hemólise e oclusão vascular. Em seus estágios iniciais, manifesta-se com hiperfiltração glomerular e menor capacidade de concentração urinária. Além disso, proteinúria e hematúria, podendo evoluir para doença renal crônica e, por fim, doença renal em estágio final. Os objetivos do presente estudo foram estimar a prevalência e determinar os fatores associados ao surgimento de nefropatia falciforme nos pacientes com diagnóstico de anemia falciforme acompanhados regularmente no ambulatório de hematologia benigna do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Os dados foram coletados através das informações contidas em prontuário médico, com aprovação pelo Comitê de Ética local. Dentre os 134 pacientes elegíveis, 38 foram excluídos por ausência de dados sobre os potenciais preditores de nefropatia, resultando em 96 pacientes. Destes, metade era constituída por mulheres e a mediana de idade foi de 23 anos. Sessenta pacientes (62,5%) foram diagnosticados com nefropatia. A idade superior a 20 anos e o tempo de uso de hidroxiureia acima de 5 anos estavam associados a nefropatia nos pacientes com anemia falciforme. Embora com limitações relacionadas à análise retrospectiva e ao fato de não haver sistematização na abordagem da nefropatia, o presente trabalho evidenciou a elevada prevalência de envolvimento renal neste grupo de pacientes, confirmando a necessidade de criação de protocolo institucional de rastreio e seguimento, a fim de melhor controle da morbimortalidade atribuída a esta complicação.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Doença renal crônica; Nefropatia; Proteinúria.

ABSTRACT

Nephropathy is one of the main complications related to sickle cell anemia. Among the pathophysiological mechanisms, hemolysis and vascular occlusion stand out. In its initial predictions, it manifests with glomerular hyperfiltration and reduced urinary concentration capacity. In addition, proteinuria and hematuria, which can progress to chronic kidney disease and, finally, end-stage kidney disease. The objectives of the present study were to estimate the prevalence and determine the factors associated with the emergence of sickle cell nephropathy in patients diagnosed with AF who are regularly monitored at the benign hematology outpatient clinic of the University Hospital of the Federal University of Sergipe. Data were collected using information contained in the medical record, with approval by the local Ethics Committee. Among the 134 eligible patients, 38 were excluded due to lack of data on potential predictors of nephropathy, resulting in 96 patients. Of these, half were provided by women and the median age was 23 years. Sixty patients (62.5%) were diagnosed with nephropathy. Age over 20 years and hydroxyurea use over 5 years were associated with nephropathy in patients with sickle cell anemia. Although there are limitations related to the retrospective analysis and to the fact that there is no systematization in the approach to nephropathy, the importance of the present study was due to highlighting the high prevalence of renal involvement in this subgroup of patients, confirming the need to create an institutional screening and follow-up protocol, in order to better control the morbidity and mortality attributed to this complication.

Keywords: Sickle cell anemia; Chronic kidney disease; Nephropathy; Proteinuria.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análises univariada e multivariada de potenciais preditores de nefropatia em pacientes com anemia falciforme.....	25.
--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – Anemia Falciforme

DRC – Doença Renal Crônica

DREF – Doença Renal em Estágio Final

HbF – Hemoglobina Fetal

HbS – Hemoglobina S

HbSS – Hemoglobina S em homozigose

HUR- Hidroxiureia

NF – Nefropatia Falciforme

RAC – Relação Albumina/Creatinina

SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Anemia falciforme.....	12
2.2 Nefropatia falciforme.....	15
3. OBJETIVOS.....	22
4. CASUÍSTICA.....	E
MÉTODOS.....	23
4.1 Tipo de estudo.....	23
4.2 Casuística e critérios de elegibilidade.....	23
4.3 Contexto clínico do Ambulatório de Hematologia Benigna do HU-UFS.....	23
4.4 Fontes de dados.....	23
4.5 Variáveis de estudo.....	23
4.6 Análise estatística.....	24
4.7. Aspectos éticos.....	24
5. RESULTADOS.....	25
6. DISCUSSÃO.....	27
7. CONCLUSÕES.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é a hemoglobinopatia hereditária mais comum, afetando mais de 300 mil recém-nascidos anualmente no mundo (KATO; PIEL; REID, 2018). Determina elevada morbimortalidade, além de custo anual considerável – segundo Thielen e colaboradores o custo médio anual por criança é de cerca de 5mil euros. (THIELEN *et al.*, 2020).

Trata-se de uma doença genética, autossômica recessiva, homozigótica para a hemoglobina S (HbS), uma hemoglobina mutada por substituição da valina pelo ácido glutâmico na posição 6 da cadeia beta (β) da globina. (WILLIAMS; THEIN, 2018). Em virtude da estrutura anormal, a HbS polimeriza e precipita dentro do eritrócito em ambientes com baixa concentração de oxigênio, o que causa a sua rigidez e distorção, conferindo-lhe a forma de foice. Esta forma anormal predispõe ao fenômeno vaso-oclusivo e sua cascata de processos secundários incluindo inflamação, hemólise, anemia, vasculopatia e estresse oxidativo em diversos órgãos. Além disso, aumento da aderência ao endotélio vascular e modificações na estrutura e função da membrana da hemácia. (AEDDULA; BARDHAN; BARADHI, 2020. ONIMOE; ROTZ, 2020).

É uma doença sistêmica associada a eventos agudos e a lesão orgânica progressiva em que praticamente todos os órgãos podem ser afetados com múltiplas complicações. As principais manifestações agudas são anemia, infecções por germes encapsulados e fenômenos vasocclusivos dolorosos, alguns considerados emergência médica como síndrome torácica aguda (STA), acidente vascular encefálico (AVE) e priapismo. (HARDOUIN *et al.*, 2023).

Dentre as complicações crônicas, a nefropatia falciforme (NF) é uma das mais frequentes. Afeta todos os principais processos fisiopatológicos do rim, sendo causa importante e não negligenciável de morbimortalidade. Como manifestações renais precoces, destacam-se a hiperfiltração e a perda da capacidade de concentração urinária, seguida de proteinúria e defeitos na acidificação urinária, com evolução para doença renal crônica (DRC) e, por fim, doença renal em estágio final (DREF) (NATH; HEBBEL, 2015).

Diante da morbimortalidade relacionada, com consequências inclusive na qualidade de vida dos pacientes, o presente estudo objetivou estimar a prevalência, bem como determinar os fatores associados à NF em pacientes com diagnóstico confirmado

de AF e acompanhados regularmente no Ambulatório de Hematologia Benigna do Hospital Universitário (HU) vinculado à Universidade Federal de Sergipe (UFS).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anemia falciforme

A AF é uma desordem genética autossômica recessiva que acomete mundialmente mais de sete milhões de pessoas (THOMSON, A.Z., *et al.*, 2023). Decorre da mutação no gene da cadeia β da globina, a qual determina a substituição de um aminoácido hidrofílico, ácido glutâmico, por outro hidrofóbico, valina, na sexta posição desta globina, resultando na formação do tetrâmero HbS. A polimerização da HbS é um evento fundamental na fisiopatologia, sendo determinada pela baixa concentração local de oxigênio e promovida tanto pela acidose (pois reduz a afinidade da HbS pelo oxigênio) quanto pela hiperosmolaridade (que aumenta a concentração das células vermelhas). Este evento de forma intracelular modifica a forma das hemácias, tornando-as em forma de foice, o que determina maior adesividade ao endotélio e aos receptores nos reticulócitos, lentificando o trânsito microvascular, favorecendo assim o processo de falcização. (AEDDULA; BARDHAN; BARADHI, 2020).

Clinicamente decorre da hemólise e das crises vasoclusivas agudas recorrentes. Pode-se manifestar de forma aguda ou através de complicações crônicas. No primeiro ano de vida a principal complicação aguda é a crise álgica. Tais episódios ocorrem mais comumente em extremidades, tórax, abdômen e dorso e resultam de episódios vasoclusivos com injúria isquemia-reperusão. A anemia aguda é uma complicação comum da crise álgica, porém, pode também estar associada ao sequestro esplênico, anemia aplásica secundária a infecção por parvovírus B19 e aumento da hemólise como consequência de infecções agudas graves ou reações transfusionais tardias. Outras complicações agudas comuns são priapismo e AVE, sendo o AVE isquêmico mais comum (WILLIAMS; THEIN, 2018).

Com o aumento da sobrevida dos pacientes, as complicações crônicas tornaram-se cada vez mais frequentes. Infartos cerebrais silenciosos são comuns, com incidência já descrita de 39% até os 18 anos. Complicações cardíacas como insuficiência cardíaca progressiva e pulmonares como hipertensão pulmonar são também comuns, principalmente em adolescentes e adultos. Outras manifestações como osteoporose, úlceras crônicas, retinopatia e atraso puberal podem ocorrer. Por fim, o ambiente de relativa hipóxia, acidose e hiperosmolaridade característico da medula renal determina

frequência elevada de acometimento renal, agudo ou crônico (WILLIAMS; THEIN, 2018).

O diagnóstico da AF pode ser realizado de forma pré-natal, em triagem sistemática do recém-nascido, em indivíduos sintomáticos e no aconselhamento genético dos pacientes com traço falcêmico. A testagem pré-concepção é reservada para identificar potenciais portadores. O diagnóstico pré-natal é realizado através de um método seguro, porém invasivo, ofertado na nona semana de gestação para casais que testaram positivo no rastreio pré-concepção. O rastreio neonatal é realizado ao nascimento antes do início dos sintomas para paciente de alto-risco ou de forma universal. Este, embora mais caro, identifica e previne mais mortes: em áreas sem programas de rastreio neonatal o diagnóstico ocorre após cerca de 21 meses de idade. (KATO, *et al.*, 2018)

Embora se trate de doença frequente, potencialmente grave e com elevada morbidade, as opções terapêuticas são escassas, sendo a hidroxiureia (HUR) o principal tratamento modificador de doença até o momento. Ela promove o aumento da concentração da hemoglobina fetal (HbF), o que reduz a polimerização da HbS, floculação e vasclusão (ONIMOE; ROTZ, 2020). Estudo pioneiro demonstrou que seu uso a longo prazo em adultos com pelo menos três crises ao ano impactou positivamente na evolução clínica do paciente (CHARACHE; TERRIN; MOORE, *et al.* 1995). Em 2011 através do estudo *BABY HUG* evidenciaram-se os benefícios do uso em crianças menores (WANG, *et al.*, 2011) e atualmente a HUR é recomendada para os pacientes a partir de 9 meses de idade, independente da gravidade, a fim de reduzir complicações relacionadas à doença. (YAWN, *et al.*, 2014).

As transfusões sanguíneas aumentam a oferta de oxigênio e reduzem o percentual de HbS, proporcionando menor incidência de crises vasclusivas. São indicadas de forma aguda para tratar anemia sintomática (falência multiorgânica, STA), em pré-operatório ou de forma crônica na prevenção primária ou secundária de AVE e fenômenos vasclusivos recorrentes. (HAN; HENSCH; TUBMAN, 2021). As terapias mais recentes são L-glutamina e crizanlizumab para reduzir complicações agudas e voxelotor para controle da anemia. Outros tratamentos em desenvolvimento focam em induzir HbF, reduzir a adesividade celular e afoiçamento, além da ativação da piruvato quinase-R. (BRANDOW; LIEM, 2022).

Por fim, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é a única opção curativa disponível. Pode determinar sobrevida livre de doença de 92% e sobrevida geral de 98%. É frequentemente indicado para reduzir as complicações relacionadas à AF e a necessidade de transfusões sanguíneas de forma crônica. Além disso, previne a progressão de disfunção orgânica. A decisão sobre a realização do transplante deve ser individualizada de acordo com o perfil clínico do paciente, disponibilidade de doador e preferências do paciente e familiares (KRISHNAMURTI, 2021. ZHR.; SARAF, 2023). A terapia genética com transplante autólogo foi aprovada recentemente nos pacientes a partir de 12 anos com eventos vasclusivos recorrentes (LEONARD; TISDALE, 2024).

2.2 Nefropatia falciforme

A NF é uma complicação comum da AF, sendo uma causa importante de mortalidade em adultos: 16 a 18% da mortalidade geral é atribuída a doença renal (NATH; HEBBEL, 2015).

O principal sítio de injúria é a medula renal em virtude da hiperosmolaridade, acidose e relativa hipóxia local, o que a torna um ambiente favorável à falcização (NAIKA; DEREBAIL, 2017; HARIRI *et al.*, 2018). Esta afeta a vasculatura de diversas formas, incluindo aumento do tônus vascular e da adesão das células vermelhas à parede vascular, piora da inflamação, além da ativação de plaquetas e fatores de coagulação. Tais efeitos vasculares podem causar isquemia e infarto medular, com perda gradual das funções glomerular e tubular (NAIKA; DEREBAIL, 2017).

Histologicamente observa-se hipercelularidade e lobulação dos tufo glomerulares, semelhante ao observado nas glomerulonefrites proliferativas. Com o progredir da idade podem ocorrer espessamento da membrana basal e proliferação mesangial e em pacientes adultos ocorrer fibrose progressiva, parcial ou completa. As lesões histopatológicas mais frequentemente identificadas são glomerulosclerose segmentar e focal e glomerulonefrite semelhante à membranoproliferativa (NATH; HEBBEL, 2015).

2.2.2.1 Anormalidade funcional tubular

A habilidade de concentração urinária depende da integridade das alças de Henle e do ambiente hipertônico da medula renal. Em decorrência da perda de néfrons justamedulares profundos, a inabilidade em concentrar a urina – hipostenúria - é a

anormalidade renal clinicamente mais conhecida na NF. Nos indivíduos com AF, torna-se evidente durante a primeira infância. Após oito a dez horas de privação de água, a osmolaridade urinária no paciente com AF atinge 414 ± 10 mmol/kg, significativamente mais baixa que nos indivíduos normais, de 911 ± 39 mmol/kg (NATH; HEBBEL, 2015).

Dentre as manifestações clínicas decorrentes da hipostenúria estão a poliúria, noctúria, enurese e a susceptibilidade à desidratação, fator que frequentemente precipita o surgimento de crises vasoclusivas. A transfusão de concentrados de hemácias de forma regular em pacientes até 15 anos pode melhorar os defeitos de concentração urinária, mas é pouco eficaz em indivíduos maiores (PAYÁN-PERNÍA, et al., 2021). Apesar da hipostenúria, os pacientes com NF apresentam capacidade de diluição urinária normal, visto que os néfrons corticais responsáveis pela maioria da reabsorção de soluto continuam intactos (HARIRI *et al.*, 2018).

Os pacientes podem evoluir com acidose metabólica devido a um defeito na capacidade de acidificação urinária. Este processo ocorre no túbulo distal e depende de gradiente eletrolítico positivo do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial renal, processo comprometido pela isquemia medular. Caracteriza-se como uma acidose tubular renal distal incompleta. A acidose sistêmica pode acentuar-se em situações em que fontes adicionais de íons hidrogênio se sobreponham como na cetoacidose, acidose láctica ou insuficiência renal. Quando crônica, a acidose metabólica pode determinar consequências como desmineralização óssea e fraturas, maior velocidade de declínio da filtração glomerular e evolução mais rápida para doença renal estágio final (DREF). Além disso, favorece a polimerização da HbS e pode, consequentemente, aumentar o risco de complicações agudas ou crônicas da AF (CAZENAVE *et al.*, 2020).

Há também redução da excreção de potássio, mantendo resposta normal de aldosterona e renina. Apesar de a manifestação clínica de hipercalemia ser rara, pode ocorrer quando da progressão da DRC ou na administração de drogas como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), beta-bloqueadores e diuréticos poupadores de potássio. Hipercalemia artefactual pode também ser observada com a liberação *in vitro* de potássio pelas hemácias contendo HbS (NATH; HEBBEL, 2015).

Nos túbulos proximais ocorre maior absorção de urato e sódio, maior reabsorção de fosfatos e β 2-microglobulina e menor reabsorção de zinco. A secreção aumentada de ácido úrico e creatinina podem causar alterações na bioquímica sanguínea e impacto nas

decisões terapêuticas, embora raramente apresentem significado patológico. A hipersecreção de creatinina, por exemplo, superestima a taxa de filtração glomerular (TFG) se calculada pelo *clearance* de creatinina. Discrepância de até 30% entre o *clearance* de creatinina e o *clearance* de inulina foi documentada em estudo, sendo este o melhor marcador da TFG nestes casos (HARIRI *et al.*, 2018).

A produção de ácido úrico está aumentada devido à expansão da hematopoese, mas seus níveis séricos mantêm-se geralmente normais devido à secreção tubular aumentada. Os pacientes apresentam hiperuricemia apenas quando há falência renal, podendo manifestar gota secundária (NATH; HEBBEL, 2015; HARIRI *et al.*, 2018).

2.2.2.2 Anormalidade glomerular

Em resposta à isquemia medular, substâncias vasodilatadoras incluindo prostaglandinas são liberadas, o que determina redução da resistência vascular sistêmica, aumento do fluxo sanguíneo arterial renal e por fim aumento da taxa de filtração glomerular (TFG). (NAIKA; DEREBAIL, 2017). A hiperfiltração glomerular é definida como $TFG \geq 130 \text{ mL/min/1,73m}^2$ nas mulheres e $\geq 140 \text{ mL/min/1,73m}^2$ nos homens. (HAYMANN, *et al.*, 2010). Pode ser identificada desde os primeiros anos de vida em crianças com AF, sendo geralmente transitória e seguida por declínio na TFG ao longo dos anos. (NATH; HEBBEL, 2015).

A hiperfiltração glomerular apresenta correlação com a hipertrofia e consequente aumento do tamanho renal, o que se observa precocemente na infância. A principal hipótese é que a alteração na hemodinâmica renal leva a um maior crescimento do órgão. Nos estágios iniciais da NF a biópsia renal mostra hipertrofia glomerular, depósito de hemossiderina e áreas focais de hemorragia ou necrose. Em estágios avançados, inflamação intersticial, edema, fibrose, atrofia tubular e infarto papilar. (ATAGA; DEREBAIL; ARCHER, 2014).

As alterações hemodinâmicas causam lesão endotelial e podocitária, causando albuminúria e/ou proteinúria, sendo esta a manifestação clínica mais comum do dano glomerular (LEBENSBURGER, *et al.*, 2019). Segundo o KDIGO de 2012, a albuminúria é definida como ausente ou discretamente aumentada quando $< 30 \text{ mg/24h}$ ($< 3 \text{ mg/mmol}$ ou $< 30 \text{ mg/g}$), moderadamente aumentada quando entre 30 a 300mg/dia ($3\text{-}30 \text{ mg/mmol}$ ou $30\text{-}300 \text{ mg/g}$) e gravemente aumentada quando $\geq 300 \text{ mg/dia}$

($\geq 30\text{mg}/\text{mmol}$ ou $\geq 300\text{mg}/\text{g}$). (EKNOYAN, *et al.*, 2013). A albuminúria está presente em cerca de 30% dos pacientes nas primeiras três décadas de vida e em até 68% daqueles com idade superior. A presença de proteinúria nefrótica ($\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$) é rara, ocorrendo em cerca de 4% dos pacientes. (PAYÁN-PERNÍA, *et al.*, 2021).

2.2.2.3. Hematúria

A hematúria, micro ou macroscópica, é uma das anormalidades mais comuns entre os portadores de AF, acometendo até 30% dos adultos, com maior prevalência nos pacientes de sexo masculino e maior tempo de doença (HARIRI *et al.*, 2018). Reflete a congestão capilar principalmente nos vasos medulares com extravasamento de glóbulos vermelhos no lúmen tubular, embora a congestão e ruptura dos capilares submucosos da pelve renal também possam ser responsáveis pela manifestação (NATH; HEBBEL, 2015; NAIKA; DEREBAIL, 2017).

É frequentemente unilateral, principalmente envolvendo o rim esquerdo em consequência do seu tamanho ligeiramente maior e da maior pressão venosa resultante da compressão da veia renal ipsilateral pela aorta e mesentérica superior. (NAIKA; DEREBAIL, 2017; HARIRI *et al.*, 2018). Ocasionalmente o infarto pode ser extenso determinando em até 30-40% dos casos necrose papilar, manifestada desde hematúria assintomática até dor, febre e hidronefrose. (REVUELTA, L.K.; ANDRES, R.M.P., 2011).

Em casos mais raros a hematúria é causada por carcinoma medular renal (CMR) que também cursa com dor, massa renal ou sintomas constitucionais, sendo mais comum em pacientes entre a segunda e a quarta décadas de vida (NATH; HEBBEL, 2015; HARIRI *et al.*, 2018).

O manejo depende do grau de hematúria. Para hematúrias microscópicas a hidratação é geralmente suficiente. Para hematúrias macroscópicas, são indicados repouso, hidratação, alcalinização urinária e uso de diuréticos a fim de aumentar o fluxo urinário. Transfusão de hemácias pode ser usada a fim de aumentar o percentual de HbS. Para hematúrias graves e refratárias foram descritas outras intervenções como desmopressina, agentes antifibrinolíticos e embolização (HARIRI *et al.*, 2018).

2.2.2.5 Lesão renal aguda e doença renal crônica

A DRC, definida por anormalidades da estrutura e/ou função dos rins presentes por mais de três meses (EKNOYAN, et al., 2013), é uma das principais causas de morbimortalidade em adultos com AF (SHARPE; THEIN, 2014), representando a segunda principal causa de óbito nestes pacientes (ZAHR et al., 2023). Estima-se sobrevida em 5 anos de cerca de 55% após o diagnóstico (SHARPE; THEIN, 2014). Estudo evidenciou sobrevida de 8,4 anos comparado a 14 anos daqueles sem DRC. (ZAHR et al., 2023). Belisario e colaboradores identificaram que aqueles com TFG menor que 60 mL/min/1.73 m² têm cerca de doze vezes maior risco de óbito quando comparado com aqueles com TFG maior ou igual a 60. (BELISARIO; SIMÕES E SILVA; MOURA, 2023).

A prevalência de DRC é variável, podendo atingir 68% dos pacientes em alguns estudos. Estudo com 427 pacientes identificou declínio anual da TFG de 2.05 mL/min/1.73 (HARIRI *et al.*, 2018; DEREBAİL *et al.*, 2019). Dentre os fatores de risco associados à DRC, incluem-se uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e níveis reduzidos de hemoglobina. Estima-se que para cada unidade de decréscimo na hemoglobina em relação ao basal há aumento em 49% do risco de lesão renal aguda (LRA) e progressão para DRC (HARIRI *et al.*, 2018). Idade avançada, sexo masculino, pressão diastólica elevada, hemoglobina reduzida e reticulócito reduzido associaram-se a TFG menor que 90 (BELISARIO; SIMÕES E SILVA; MOURA, 2023).

Embora menos frequente que a DRC, LRA pode ocorrer. Em estudo com 97 pacientes, das 197 admissões por crises vasoclusivas, 17% foram diagnosticadas com LRA (BADDAM et al., 2017). É mais comumente observada entre indivíduos com hipertensão pulmonar ou síndrome respiratória aguda prévia. Está relacionada a eventos externos como sepse, insuficiência cardíaca e hipovolemia (HARIRI et al., 2018). Estudo com mais de 6mil pacientes identificou maior incidência de LRA em mulheres e antecedente de hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, DRC e pneumonia (ZAHR *et al.*, 2023).

2.2.2.6 Diagnóstico e tratamento

O surgimento da NF pode ser insidioso e o rastreio é o padrão ouro para o diagnóstico precoce. Em geral a avaliação de rotina é iniciada dos três aos cinco anos de idade, com acompanhamento regular anual com albuminúria e estimativa da TFG, além de medida da pressão arterial nas consultas. (ZAHR.; SARAF, 2023).

Caso a relação albumina/creatinina (RAC) em amostra isolada de urina seja maior ou igual a 30mg/g, deve-se repetir o exame. Em caso de persistência dos valores alterados, deve-se otimizar dose de HUR, associar IECA ou BRA e evitar drogas nefrotóxicas. (ZAHR.; SARAF, 2023).

O tratamento da NF baseia-se no manejo da AF e controle da NF. O tratamento da AF objetiva controle das crises vaso oclusivas e redução do risco de infecção, enquanto o controle da doença renal objetiva manejo das complicações glomerulares, tubulares e vasculares (HARIRI *et al.*, 2018).

A HUR, por reduzir a síntese de HbS e aumento da HbF, contribui para a redução de diversos tipos de fenômenos vaso-oclusivos. Excetuando gestantes, é indicada para pacientes com evidências de NF ou fatores de risco para desenvolvimento como hipertensão, hemólise, elevada exposição a agentes nefrotóxicos e história de LRA (ZAHR.; SARAF, 2023; OBADINA *et al.*, 2023).

A HUR pode ser administrada em associação aos IECA. Estes são recomendados para albuminúria persistente, mesmo com níveis tensionais normais, devendo-se ter atenção aos efeitos adversos relacionados como hipercalcemia e piora de função renal. A inibição do SRAA reduz a pressão sistêmica e intraglomerular, além de promover benefícios adicionais protetores contra o estresse oxidativo e inflamatório, remodelamento tecidual e disfunção endotelial. (ZAHR.; SARAF, 2023; HARIRI *et al.*, 2018).

As diversas medidas terapêuticas postuladas para o controle clínico da doença renal progressiva de outras naturezas são também indicadas na NF, tais como: controle glicêmico e pressórico, ajuste proteico na dieta, atividade física regular, controle do peso, interrupção do tabagismo, suspensão de drogas nefrotóxicas.

3. OBJETIVOS

Estimar a prevalência e determinar os fatores associados ao surgimento de NF nos pacientes com diagnóstico confirmado de AF acompanhados regularmente no Ambulatório de Hematologia Benigna do Hospital Universitário (HU) vinculado à Universidade Federal de Sergipe (UFS).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo transversal aninhado a coorte histórica.

4.2 Casuística e critérios de elegibilidade

Pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 12 anos e diagnóstico confirmado de AF, acompanhados regularmente no Ambulatório de Hematologia Benigna do HU-UFS. Entende-se por seguimento regular a existência de pelo menos duas consultas ao ano.

Foram excluídos pacientes sem avaliação renal específica. Entende-se por avaliação renal a descrição em prontuário de exames de creatinina sérica, *clearance* de creatinina em urina de 24h, albuminúria em urina isolada ou de urina 24h, proteinúria isolada ou em urina 24h.

A NF foi definida como a presença de hiperfiltração ($\text{TFG} \geq 130\text{ml/min/1,73m}^2$ em mulheres e $\geq 140\text{ml/min/1,73m}^2$ em homens), decréscimo da alteração em $\text{TFG} \leq 60\text{ml/min/1,73m}^2$ e/ou presença de albuminúria isolada ($\geq 30\text{mg/g}$ ou 3mg/mmol creatinina) e/ou proteinúria em urina 24h ($\geq 150\text{mg/24h}$).

4.3 Contexto clínico do Ambulatório de Hematologia Benigna do HU-UFS

O ambulatório inaugurou suas atividades em 1982 como Ambulatório de Hematologia Pediátrica. Com o envelhecimento dos pacientes, houve mudança de nomenclatura para Ambulatório de Hematologia Benigna.

Os pacientes acompanhados neste ambulatório são aqueles diagnosticados antes da incorporação da pesquisa de hemoglobinopatias no teste do pezinho do SUS em Sergipe em 11 de Outubro de 2011. Os pacientes encaminhados a partir da triagem neonatal são direcionados para outro ambulatório.

4.4 Fontes de Dados

Registros clínicos do ambulatório de hematologia benigna do HU-UFS.

4.5 Variáveis do estudo

As variáveis estudadas foram sócio-demográficas (idade, sexo, procedência), clínicas (transfusões, uso de IECA/BRA e hidroxiureia, cardiopatia, crises álgicas,

úlceras, priapismo, AVC) e laboratoriais (creatinina sérica, *clearance* de creatinina em urina 24h, albuminúria e proteinúria em urina isolada e/ou em urina 24h).

4.6 Análise estatística

As variáveis associadas à nefropatia com nível de significância $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão múltipla com seleção *backward* para se determinar finalmente os preditores do desfecho de interesse. Foram mantidas no modelo final as variáveis que se apresentaram independentemente associadas à nefropatia a um nível de significância de 5%. Utilizou-se como medida de associação o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). As análises foram realizadas utilizando o programa JASP (JASP Team, Amsterdam, Países Baixos), na versão 0.13.

4.7 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFS sob o número do parecer 5.606.465.

5. RESULTADOS

As variáveis analisadas foram dicotomizadas em:

- Sexo: feminino ou masculino;
- Idade: ≤ 20 anos ou > 20 anos;
- Idade de início do uso de HUR: ≤ 15 anos ou > 15 anos;
- Tempo de uso de HUR: ≤ 5 anos ou > 5 anos;
- Número de transfusões (< 5 vezes ou ≥ 5 vezes);
- Diagnóstico de cardiopatia: sim ou não;
- Uso de IECA: sim ou não.

De 134 pacientes elegíveis para o presente estudo, 38 foram excluídos por falta de dados sobre os potenciais preditores de nefropatia. A amostra final foi constituída por 96 pacientes, dos quais 48 (50%) eram mulheres. A mediana da idade foi de 23 anos (Q1 = 18; Q3 = 28). Todos os pacientes faziam uso de HUR e as medianas referentes à idade de início de uso e o tempo de uso deste medicamento foram 15,8 anos (Q1 = 11.4; Q3 = 21.2) e 6,2 anos (Q1 = 4.6; Q3 = 7.9), respectivamente. Cinquenta e um (53,1%) pacientes haviam recebido cinco ou mais transfusões de sangue ao longo da vida e tinham algum tipo de cardiopatia, e 35 (36,5%) faziam uso de IECA. Sessenta (62,5%) pacientes com AF foram identificados como portadores de NF. Idade superior a 20 anos (OR = 3,91; IC 95% 1,58 – 9,71; $p = 0,003$) e o tempo de uso de HUR superior a 5 anos (OR = 2,45; IC 95% 1,00 – 6,10; $p = 0,050$) foram associados à nefropatia (Tabela 1).

Tabela 1. Análises univariada e multivariada de potenciais preditores associados à nefropatia em pacientes com anemia falciforme.

Variáveis	Nefropatia		Análise univariada		Análise multivariada	
	N / total	%	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Sexo						
Masculino	32 / 48	66,7	1,36 (0,59 – 3,13)	0,474		
Feminino	28 / 47	59,6				
Idade						
≤ 20 anos	16 / 36	44,4	3,67 (1,52 – 8,85)	0,004	3,17 (1,20 – 8,41)	0,020
> 20 anos	44 / 59	74,6				
Idade de início do uso de HUR						
≤ 15 anos	28 / 47	59,6	1,36 (0,59 – 3,13)	0,474		
> 15 anos	32 / 48	66,7				
Tempo de uso de HUR						
≤ 5 anos	24 / 45	53,3	2,25 (0,96 – 5,27)	0,062	2,76 (1,08 – 7,02)	0,033
> 5 anos	36 / 50	72,0				
Transfusões						
< 5 vezes	27 / 44	61,4	1,15 (0,50 – 2,66)	0,736		
≥ 5 vezes	33 / 51	64,7				
Cardiopatía						
Sim	34 / 51	66,7	1,39 (0,60 – 3,20)	0,446		
Não	26 / 44	59,1				
Uso de IECA						
Sim	26 / 35	74,3	2,21 (0,89 – 5,51)	0,089	1,83 (0,64 – 5,24)	0,263
Não	34 / 60	56,7				

OR odds ratio, HUR hidroxiureia, IECA inibidores da enzima conversora de angiotensina

6. DISCUSSÃO

A incorporação da pesquisa de hemoglobinopatias na triagem neonatal e a maior abrangência do tratamento com HUR proporcionaram redução na mortalidade da AF. Desse modo, o aumento da expectativa de vida e assim maior prevalência de complicações crônicas, dentre elas a NF. Dos 96 pacientes incluídos no estudo, 63% foram diagnosticados com NF. Deve-se ressaltar que cerca de 30% dos pacientes elegíveis da amostra inicial de 134 foram excluídos por não haver avaliação de função (TFG), nem marcadores de lesão renal (albuminúria e/ou proteinúria) descritos em prontuário.

Estudo com 427 pacientes identificou que 50% dos pacientes apresentavam hiperfiltração glomerular (DEREBAIL, *et al.*, 2019). Sugere-se que a hiperfiltração preceda o desenvolvimento de albuminúria, surgindo na primeira infância, com persistência durante adolescência e idade adulto-jovem. Na vida adulta em geral inicia-se o declínio da função glomerular. (FARREL *et al.*, 2019; MONAGEL, *et al.*, 2023).

No presente estudo, 53 pacientes (55%) apresentaram proteinúria e/ou albuminúria. Belisario e colaboradores identificaram albuminúria em 29,5% dos 438 pacientes estudados, sendo 65 deles com albuminúria persistente (2 ou mais exames positivos em um ano). A RAC $\geq 100\text{mg/g}$ e o Hb basal menor associaram-se a maior risco de albuminúria persistente. (BELISARIO; COSTA; SIMÕES E SILVA, 2024). A proteinúria nefrótica (acima de $3,5\text{g}/24\text{h}$ no adulto e de 50mg/kg/dia ou $40\text{mg/m}^2/\text{h}$ nas crianças), no entanto, é rara e ocorre em cerca de 4% dos casos. (DEREBAIL, *et al.*, 2019). Não foram identificados pacientes apresentando proteinúria nefrótica em nosso estudo.

A prevalência de albuminúria na AF é idade dependente (INUSA, 2018): ocorre em cerca de 30% dos pacientes nas primeiras três décadas de vida e em até 60% daqueles com idade acima de 45 anos (PAYÁN-PERNÍAA, *et al.*, 2021). Segundo Niss e colaboradores, a albuminúria aumenta com a idade em cerca de $3,5\text{mg/g/ano}$. Neste estudo, a idade associou-se a nefropatia ($p=0,02$).

. A albuminúria é reconhecida como marcador precoce e sensível de injúria glomerular, funcionando como preditor de disfunção renal nos pacientes com AF (ALMUSAWA, *et al.*, 2019). Estudo de coorte prospectiva de 5 anos com 98 pacientes

mostrou que RAC maior que 500mg/g associou-se à progressão para DREF. (GOSMANOVA *et al.*, 2014). Estima-se prevalência de 45% de DRC nos pacientes com AF. Destes, 20-40% progride para DREF. (OLARINAN *et al.*, 2020). Revisão sistemática realizada em 2020 identificou como principais preditores associados a evolução da DRC hemoglobina baixa, idade avançada e albuminúria. (MAURICIO *et al.*, 2021). Nenhum paciente em nosso estudo evoluiu para DREF.

Os principais fatores de risco associados à NF são idade, anemia e hemólise graves, haplótipo da África Central, hipertensão arterial, priapismo e hiperuricemia. (OLANIRAN *et al.*, 2019). A maioria (53,1%) dos pacientes do nosso estudo necessitou de cinco ou mais transfusões ao longo da vida, no entanto, não houve associação entre o número de transfusões e nefropatia. Dados relacionados à medida do ácido úrico e da pressão arterial foram escassos em nosso estudo.

Com relação ao tratamento da AF, a HUR é o principal medicamento disponível e sua eficácia é atribuída ao aumento dos níveis de HbF. Seu início precoce é protetor renal. Neste estudo foi identificada associação positiva entre tempo de uso de HUR e a presença de nefropatia ($p=0,033$). Este dado, no entanto, está provavelmente relacionado ao início tardio da HUR nestes pacientes – a maioria iniciou com idade superior a 15 anos. A justificativa para este fato dá-se com a correlação histórica de liberação da HUR na população: apenas em 2011 foram evidenciados seus benefícios nas crianças (WANG, *et al.*, 2011) e indicado uso a partir de 9 meses em 2014. (YAWN, *et al.*, 2014).

Estudo sugeriu que pacientes que usaram HUR por 6 meses consecutivos apresentaram redução significativa da albuminúria sem a necessidade de introdução de IECA. (BARTOLUCCI *et al.*, 2016). Recomenda-se IECA nos pacientes falcêmicos com albuminúria acima de 100mg/mmol. (AUDARD *et al.*, 2017). Adultos com AF e proteinúria devem iniciar tratamento com IECA, independente da pressão arterial basal. Estudos sugerem que o bloqueio do SRAA lentifica o decréscimo da função renal em adultos com AF (BELISARIO, 2019). Em nosso estudo, a despeito da presença de nefropatia em 60 pacientes, apenas 35 utilizavam regularmente tais classes de medicamentos.

As manifestações renais em pacientes com AF são comuns e podem levar a progressão da DRC com necessidade de diálise e/ou transplante renal. Estratégias para a detecção precoce e manejo da NF são monitorização de rotina da TFG, RAC e intervenção caso albuminúria persistente. (ZHR, R.S., SARAF, S.L., 2023). O presente estudo evidenciou a necessidade imediata de criação de protocolo de rastreio e seguimento para os pacientes com AF.

Dentre as limitações do nosso estudo, inclui-se a má qualidade de algumas informações descritas no prontuário, sobretudo naqueles não digitalizados. Além disso, foi identificado grande percentual de pacientes com dados indisponíveis sobre acometimento renal, bem como a ausência de padronização e sistematização na avaliação de NF. Pôde-se concluir sobre a importância de protocolo institucional de rastreio e seguimento da NF a fim de melhor controle da morbimortalidade atribuída a esta complicação.

7. CONCLUSÕES

A nefropatia é uma complicação prevalente e ainda negligenciada nos pacientes com AF. Em virtude da maior expectativa de vida desta população e por conseguinte maior prevalência de complicações crônicas como a NF, torna-se imprescindível definição de metodologia de rastreio e seguimento dos pacientes. A

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-HADI, L., CARMENATE, Y.V., CASTILLO-ALEMAN, Y.M., *et al.* American Journal of Blood Research. Treatment of sickle cell disease - options and perspective. Abril, v. 13, n.2, p. 61-70, 2023.

AEDDULA, N.R., BARDHAN, M., BARADHI, K.M. Sickle Cell Nephropathy. StatPearls. 2020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526017/> >. Acesso em: 23 set. 2020.

AL-MUSAWA, F.E., AL-SAQLADI, A.M. Prevalence and Correlates of Microalbuminuria in Yemeni Children with Sickle Cell Disease. Saudi Journal Kidney Diseases and Transplantation. Julho-Agosto, v.30, n.4, p.832-842, 2019.

ATAGA, K.I., DEREBAI, V.K., ARCHER, D.R. The glomerulopathy of sickle cell disease. American Journal of Hematology. Setembro, v.89, n.9, p. 907–914, 2014.

AUDARD, V., BARTOLUCCI, P., STEHLÉ, T. Sickle cell disease and albuminuria: recent advances in our understanding of sickle cell nephropathy. Clinical Kidney Journal. Abril, v.10, n.4, p.475-78, 2017.

BADDAM, S., ABAN, I., HILLIARD, L., *et al.* Acute kidney injury during pediatric sickle cell vaso-occlusive pain crisis. Pediatric Nephrology. Agosto, v.32, n.8, p. 1451-1456, 2017.

BARTOLUCCI, P., HABIBI, A., STEHLÉ, T., *et al.* Six months of hydroxyurea reduces albuminuria in patients with sickle cell disease. Journal of American Society of Nephrology. Junho, v.27, n.6, p.1847-1853, 2016.

BELISÁRIO, A.R., COSTA, J.A., SIMÕES E SILVA, A.C. Natural history of albuminuria in a large cohort of children and adolescents with sickle cell anemia from Brazil. Blood Advances. Janeiro, v.8, n.2, p. 365-368, 2024.

BELISARIO, A.R., SILVA, A.A., SILVA, C.V., *et al.* Sick cell disease nephropathy: an update on risk factors and potential biomarkers in pediatric patients. *Biomarkers in medicine*. Agosto, v.13, n.11, p.967-987, 2019.

BELISARIO, A.R., SIMÕES E SILVA, A.C., MOURA, I.C.G. Estimated glomerular filtration rate in Brazilian adults with sickle cell disease: results from the REDS-III multicenter cohort study. *Annals of Hematology*. Março, v.102, n. 5, p.1019–1027, 2023.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *Journal of Hematology & Oncology*. Março, v.15, n.20, p.1-13, 2022.

BRUCE, W.T. The Pediatric Hydroxyurea Phase III Clinical Trial (BABY HUG): Challenges of Study Design. *Pediatric Blood Cancer*. Fevereiro, v.54, n.2, p.250-255, 2010.

CACHAT, F., COMBESCURE, C., CAUDERAY, M., *et al.* A Systematic Review of Glomerular Hyperfiltration Assessment and Definition in the Medical Literature. *Março*, v.10, n.3, p.382-389, 2015.

CAZENAVE, M., AUDARD, V., BERTOCCHIO, J.P., *et al.* Tubular Acidification Defect in Adults with Sickle Cell Disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. Janeiro, v.15, n.1, p.16–24, 2020.

CLAIRE, C. S., SWE, L.T. Sickle cell nephropathy – a practical approach. *British Journal of Haematology*. Novembro, v. 155, n.3, p.287–297, 2011.

CHARACHE, S.; TERRIN, M.L; MOORE, R.D. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *New England Journal of Medicine*. Maio, v.332, n.20, p.1317-1322, 1995.

DEREBAIL, V.K., CICCONE, E.J., ZHOU,Q., *et al.* Progressive Decline in Estimated GFR in Patients With Sickle Cell Disease: An Observational Cohort Study. *American Journal of Kidney Disease*. Julho, v.74, n.1, p. 47-55, 2019.

DEREBAIL. V.K., ZHOU, Q., CICCONE, E.J., *et al.* Longitudinal Study of Glomerular Hyperfiltration and Normalization of Estimated Glomerular Filtration in

Adults with Sickle Cell Disease. *British Journal of Haematology*. Outubro, v.195, n.1, p. 123-132, 2021.

EKNOYAN, G., LAMEIRE, N., ECKARDT, K.U., *et al.* KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. Janeiro, v.3, n.1, p. 136-150, 2013.

FARREL, A.T., PANEPINTO, J., DESAI, A.A., *et al.* End points for sickle cell disease clinical trials: renal and cardiopulmonary, cure, and low-resource settings. *Blood Advances*. Dezembro, v.3, n.23, p.4002-4020, 2019.

GOSMANOVA, E.O., ZAIDI, S., WAN, J.Y., *et al.* Prevalence and Progression of Chronic Kidney Disease in Adult Patients With Sickle Cell Disease. *Journal of Investigative Medicine*. Junho, v.62, n.5, p. 804-807, 2014.

HAN, H.; HENSCH, L.; TUBMAN, V.N. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematology American Society Hematology Education Program*. Dezembro, v.2021, n.1, p. 696–703, 2021.

HANKINS, J.S., AYGUN, B., NOTTAGE, K., *et al.* From Infancy to Adolescence: Fifteen Years of Continuous Treatment With Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine*. Dezembro, v.93, n.28, p. 1-5, 2014.

HARDOUIN, G.; MAGRIN, E.; CORSIA, A., *et al.* Sickle Cell Disease: From Genetics to Curative Approaches. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. Agosto, v.25, n.24, p.255-75, 2023.

HARIRI, E., MANSOUR, A., ALAM, A.E., *et al.* Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *International Urology Nephrology*. Janeiro, v.50, n.6, p.1075-1083, 2018.

HAYMANN, J.P., STANKOVIC, K., LEVY, P., *et al.* Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. Maio, v.5, n.5, p.756–61, 2010.

INUSA, B.P.D., MARIACHIARA, L., GIOVANNI, P., *et al.* Sickle Cell Nephropathy: Current Understanding of the Presentation, Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Hematology*. Junho, p.155-185, 2018.

JÉRÔME, C., FRANÇOIS, L., MICHEL, D., *et al.* Outcomes of Adult Patients With Sick Cell Disease Admitted to the ICU A Case Series. *Critical Care Medicine*. Julho, v.42, n.7, p. 1629-1639, 2014.

KATO, G.J.; PIEL, F.B.; REID, C.D., *et al.* Sick cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*. Março, v.4, n.18010, p.1-22, 2018.

KRISHNAMURTI, L. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: updates and future directions. *Hematology American Society Hematology Educational Program*. Dezembro, v.. 2021, n. 1, p. 181–189, 2021.

LEBENSBURGER, J.D., ABAN, I., PERNELL, B., *et al.* Hyperfiltration During Early Childhood Precedes Albuminuria in Pediatric Sick Cell Nephropathy. *American Journal of Hematology*. Abril, v.94, n.4, p.417–423, 2019.

LEBENSBURGER, J.D., CUTTER, G.R., HOWARD, T.H., *et al.* Evaluating risk factors for chronic kidney disease in pediatric patients with sickle cell anemia. *Pediatric Nephrology*. Setembro, v.32, n.9, p.1565–1573, 2017.

LEONARD, A., TISDALE, J.F. A new frontier: FDA approvals for gene therapy in sickle cell disease. *Molecular Therapy*. Janeiro, v.32, n.2, p. 264-267, 2024.

LÓPEZ, J.I.; LARRINAGA, G.; KURODA, N., *et al.* The normal and pathologic renal medulla: A comprehensive overview. *Pathology – Research and Practice*. Abril, v.211, n.4, p.271-280, 2015.

MAHDI, M., DACHI, R.A., MUSA.I., *et al.* Relationship between sickle cell nephropathy and some biochemical markers of haemolysis amongst patients with sickle cell anaemia in kano, northwestern Nigeria. *West African Journal of Medicine*. Novembro, v.40, n. 11, s.1: S 23-24, 2023.

MAURICIO, L., RIBEIRO, S., SANTOS, L., *et al.* Predictors associated with sickle cell nephropathy: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. Fevereiro, v.67, n.2, p.313-317, 2021.

MONAGEL, D.A., ALGAHTANI, S.S., KARAWAGH, L.A., *et al.* Renal outcomes in pediatrics patients with sickle cell disease: a single center experience in Saudi Arabia. *Frontiers in Pediatrics*. Dezembro, v.11, n. 295883, 2023.

NAIKA, R.P.; DEREBAIL, V.K. The spectrum of sickle hemoglobin-related nephropathy: from sickle cell disease to sickle trait. *Expert Review Hematology*. Dezembro, v.10, n.12, p.1087–1094, 2017.

NATH, K.A.; HEBBEL, R.P. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nature Reviews Nephrology*. Março, v.11, n.3, p.161-171, 2015.

NDOUR, E.H.M., MNIKA, K., TALL, F.G., *et al.* Biomarkers of sickle cell nephropathy in Senegal. *Plos one*. Novembro, v.17, n.11, p.1-16, 2022.

NISS, O., LANE, A., ASNANI, M.R., *et al.* Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study. *Blood Advances*. Abril, v.4, n.7, p 1501-1511, 2020.

OBADINA, M., WILSON, S., DEREBAIL, V.K., *et al.* Emerging Therapies and Advances in Sickle Cell Disease with a Focus on Renal Manifestations. *Kidney 360*. Julho, v.4, n.7, p 997-1005, 2023.

OLARINAN, K.O., ENEANYA, N.D., ZHAO, S.H., *et al.* Mortality and Hospitalizations among sickle cell disease patients with End-Stage Kidney Disease Initiating Dialysis. *American Journal of Nephrology*. Janeiro, v.51, n.12, p.995-1003, 2020.

ONIMOE, G.; ROTZ, S. Sickle cell disease: A primary care update. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Janeiro, v.87, n.1, p 19-27, 2020.

PAYÁN-PERNÍA, S., LLOBET, A.R., SEVILLA, A.F.R., *et al.* Sickle cell nephropathy. Clinical manifestations and new mechanisms involved in kidney injury. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*. Outubro, v.41, n.4, p. 373–382, 2021.

REVUELTA, L.K.; ANDRES, R.M.P. Afectación renal en la enfermedad falciforme. *Nefrología*. Setembro, v.31, n.5, p. 591-601, 2011.

SHARPE, C.C., THEIN, S.L. How I treat renal complications in sickle cell disease. *BLOOD*. Junho, v.123, n.24, p.3720-3726, 2014.

THIELEN, F.W.; HOUWING, M.E.; CNOSSEN, M.H., *et al.* Cost of health care for paediatric patients with sickle cell disease: an analysis of resource use and costs in a European country. *Pediatric Blood Cancer*. Setembro, v.67, n.9, p. 1-8, 2020.

THOMSON, A.Z., MCHUGH, T.A., ORON, A.P., *et al.* Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. Agosto, v.10, n.8, p.585-599, 2023.

WANG, W.C, WAREM R.E., MILLER S.T, *el al.* Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *The Lancet*. Maio, v.377, n.9778, p.1663-1672, 2011.

WILLIAMS, T.N., THEIN, S.L. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. Agosto, v.31, n.19, p. 113–147, 2018.

YAWN, B.P., BUCHANAN, G.R., AFENYI-ANNAN, A.N., *et al.* Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. Setembro, v. 312, n. 10, p.1033–1048, 2014.

ZAHR,R.S., ATAGA, K.I.; LEBENSBURGER, J.D., *et al.* Kidney failure outcome in children and young adults with sickle cell disease in the United States Renal Data System. *Pediatric Nephrology*. Setembro, v.39, n.2, p.619-623, 2023.

ZAHRA,R.S., MOHAMMEDB, A., NAIK, S., *et al.* Machine Learning Predict Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Sickle Cell Disease. *American Journal of Nephrology*. Outubro, v.55, n.1, p.18-24,2023.

ZAHR, R.S., SARAF, S.L. Sickle cell disease and CKD: an uptodate. *American Journal of Nephrology*. Outubro, v.55, n.1, p 56-71, 2023.