



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FUNDAÇÃO OSWALVO CRUZ  
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



**Curso de Pós-Graduação em Patologia**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**TRAÇO FALCIFORME COMO POTENCIAL DETERMINANTE DA PROGRESSÃO  
DE DOENÇAS RENAIS EM SALVADOR/BAHIA**

**DONA JEANNE ALLADAGBIN**

**Salvador-Bahia-Brasil**

**2016**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Patologia**

**TRAÇO FALCIFORME COMO POTENCIAL DETERMINANTE DA PROGRESSÃO  
DE DOENÇAS RENAIS EM SALVADOR/BAHIA**

**DONA JEANNE ALLADAGBIN**

Orientador: Prof. Dr. Washington Luis Conrado dos Santos

Co-orientadora: MSc. Maria Brandão Tavares

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Patologia como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Patologia Humana.

**Salvador-Bahia-Brasil**

**2016**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

A416t Alladagbin, Dona Jeanne  
Traço falciforme como potencial determinante da progressão de doenças renais em Salvador/Bahia. / Dona Jeanne Alladagbin .- 2015.  
61 f.; 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Washington Luis Conrado dos Santos  
Co-orientadora: MSc. Maria Brandão Tavares  
Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia.  
Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, 2016.

1. Doença renal crônica 2. Traço falciforme 3. Hemodiálise 4. HPLC I.  
Título

CDU 616.61:616.155.194

“TRAÇO FALCIFORME COMO POTENCIAL DETERMINANTE DA PROGRESSÃO DE DOENÇAS RENAIS NA BAHIA”

DONA JEANNE ALLADAGBIN

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 01 de março de 2016

COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Sergio Marcos Arruda  
Pesquisador  
CPqGM/FIOCRUZ



Dra. Marilda de Souza Gonçalves  
Pesquisadora Titular  
CPqGM/FIOCRUZ



Dr. Washington Luis Conrado dos Santos  
Pesquisador  
CPqGM/FIOCRUZ

Dedico este trabalho aos  
meus amados pais,  
Victorin ALLADAGBIN e  
Noelie VIKPEAGOUNDJI

## AGRADECIMENTOS

Louvor e honra ao Soberano Deus, o grande arquiteto e o único Rei do universo; por me permitir acordar todos os dias com a força e a chance de recomeçar e pelas oportunidades colocadas no meu caminho. Obrigada, Deus, pelo teu amor imensurável, pela tua graça e a tua misericórdia na minha vida. A Ele seja a glória para sempre!

Aos meus amados pais, Victorin ALLADAGBIN e Noelie VIKPEAGOUNDJI, que me sustentaram com seu amor incondicional; me consolaram quando precisei, cuidaram de mim quando adoeci, alegraram-se quando venci. Obrigada pelo incentivo, o apoio espiritual, moral e material que vocês nunca deixaram de me trazer apesar da distância. Deus os abençoe e lhes conceda a longevidade.

Aos meus queridos irmãos Felicité, Pulchérie, Esther e Japhet por terem me cercado de carinho, de amor e pela confiança; e que sempre estão em oração por mim em cada momento da minha vida acadêmica e pessoal. Que o Senhor conserve esse amor e essa união.

Ao meu amado noivo Eugene MEDJIGBODO. Alguém que me compreendeu durante esse tempo estressante, me apoiou e conseguiu fazer aparecer sorrisos no meu rosto, quando a vontade era de chorar ou de desistir. Muito obrigada, querido, pelo seu amor, paciência, e pela confiança durante este tempo, vivendo longe um do outro. Que o Senhor nos ajude a cultivar esse sentimento sempre. Eu te amo tanto!

Ao meu orientador Dr. Washington Luis Conrado dos Santos; por esse período de intenso aprendizado, por ter me recebido e adotado, por ter confiança em mim e aceitado me orientar sem nunca me conhecer e sem termos tido qualquer contato anterior. Muito obrigada, professor, pelo acolhimento, pelos ensinamentos e, principalmente, pela paciência.

À minha co-orientadora Maria Brandão, parceira de pesquisa, que esteve presente desde o início deste projeto; pela paciência e vontade de me orientar sempre quando eu preciso. Muito obrigada pelo apoio de sempre.

À Paula Neves Fernandes, pela ajuda na entrevista com os pacientes.

À Profa. Dra. Marilda de Souza Gonçalves, coordenadora do projeto CNPQ/ Brasil-África; pela iniciativa, a confiança e todas as medidas empreendidas para tornar o projeto uma realidade. Obrigada pelo acolhimento e apoio contínuo desde a nossa chegada ao Brasil, até hoje. Deus te abençoe!

Ao Prof. Dr. Chérif Mohamed Rahimy, coordenador do projeto CNPQ/ Brasil-Benin; pela iniciativa, a confiança e todas as medidas empreendidas para tornar o projeto realidade. Obrigada por nos permitir fazer parte deste projeto.

Ao Prof. Dr. Ambaliou Sanni. Obrigada pela confiança e por nos permitir fazer parte deste projeto.

À Dra. Nadia de Andrade Khouri e equipe da coordenação de serviço de nefrologia do Hospital Geral Roberto Santos pela colaboração. Obrigada Doutora pelo carinho e por tudo que fez e continua fazendo por nós.

À Dra. Marília Bahiense Oliveira e equipe da coordenação de serviço de nefrologia do Hospital Ana Nery pela colaboração.

À Dra. Cácia Matos e equipe da coordenação de serviço de nefrologia do Instituto de Nefrologia e Diálise pela colaboração.

Aos pacientes de hemodiálise que aceitaram participar carinhosamente e possibilitaram a realização deste trabalho.

À Dra Tatiana Amorim, coordenadora do Núcleo de Pesquisa Científica de APAE Salvador pela colaboração.

Ao Jean Tadeu Brito, pela ajuda na análise do perfil das variantes de hemoglobina

Aos meus irmãos do projeto CNPQ/ BENIN E NIGÉRIA, pessoas maravilhosas, que aprendi a amar, cada um com sua personalidade singular. Juntos, aprendemos, ensinamos, rimos e choramos, tivemos vontade de desistir, nos motivamos, e hoje estamos aqui, concluindo mais um desafio proposto. Obrigada pelo carinho e ajuda de cada um de vocês.

Aos colegas do grupo WLCS e do Laboratório de Patologia e Biointervenção.

Aos professores da banca: Meus agradecimentos por terem aceitado o convite de participar da minha banca, pelas observações/sugestões e pelo tempo despendido,

para avaliar esta dissertação, que sem dúvida, contribuirão significativamente para melhorar este trabalho.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Patologia, que se disponibilizaram a transmissão das matérias, as quais foram muito importantes para aumentar nosso embasamento teórico e científico. A todos muito obrigada.

Aos colegas da Pós-graduação em Patologia, pela espontaneidade e alegria na troca de informações e materiais, uma verdadeira demonstração de amizade e solidariedade; sou muito grata a todos.

À FIOCRUZ, por abrir suas portas e pela infraestrutura física e pessoal que possibilitaram a execução deste trabalho.

Ao CNPq, pela bolsa de estudo (processo no 400005/2013-1), obrigada pela disponibilidade financeira concedida, que foi de fundamental importância para realização da pós-graduação.

Ao FAPESB, pelo apoio financeiro concedido na execução desse estudo.

A todas as pessoas que de alguma forma participaram de perto ou de longe da realização deste trabalho.

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria”.  
*1Coríntios 13v1-2.*

“Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito. Não somos o que deveríamos ser, não somos o que iremos ser. Mas Graças a Deus, não somos o que éramos”. *Martin Luther King Jr.*

ALLADAGBIN, Dona Jeanne. Traço falciforme como potencial determinante da progressão de doenças renais em Salvador/Bahia. 61 f.il. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença renal crônica (DRC) é uma doença grave que atinge cerca de 10% da população mundial. Devido à perda irreversível da função dos rins, os pacientes precisam do tratamento dialítico e desde 2010, no Brasil, a taxa de pacientes em diálise cresce de 3% cada ano. Cerca 93% do tratamento está financiado pelo SUS o que corresponde a 10% do orçamento do Ministério da Saúde. As principais causas de DRC no Brasil e no mundo são diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguido de glomerulopatias. As alterações podem ser complicadas por condições de hipóxia tecidual, as quais podem ser intensificadas pela doença falciforme. Os indivíduos com traço falciforme podem apresentar esse quadro clínico em condições extremas como um esforço físico intenso e prolongado. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre o traço falciforme e a progressão de DRC em Salvador-BA. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi desenvolvido um estudo de corte transversal, no qual no período de maio de 2014 até novembro de 2015; foram incluídos 306 indivíduos portadores de DRC em programa de hemodiálise nos hospitais e clínicas de referência tais como, Instituto de Nefrologia e Diálise (INED), Hospital Ana Nery (HAN) e Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) há no máximo três anos. cinco mililitros (mL) de sangue total foram coletados em cada paciente para a caracterização do perfil de hemoglobinas variantes pela técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Como grupo controle, foram utilizados os resultados dos testes de triagem neonatal do APAE realizados em recém-nascidos em Salvador de 2012-2014. **RESULTADOS:** A frequência de HbAS foi significamente maior nos pacientes em hemodiálise (10,2%) em comparação ao grupo controle (5,05%) OR: 2,04 IC 95% (1,35–2,99). Quando comparamos os pacientes com DRC com e sem traço falciforme, não houve diferença em relação à distribuição do sexo (homens 57,6% vs 50%, respectivamente,  $p = 0,43$ ). A média de idade não foi diferente entre os dois grupos ( $52 \pm 1$  anos vs  $56 \pm 2$ ,  $p = 0,21$ ). **CONCLUSÕES:** A frequência do traço falciforme é maior em pacientes portadores de DRC em programa de hemodiálise em comparação à população geral. Estudos que avaliam o impacto e fisiopatologia da doença renal em indivíduos portadores de traço falciforme podem fornecer informações importantes para desenvolvimento de estratégias de prevenção da progressão para estágio final da doença renal.

**Palavras chave:** Doença renal crônica, traço falciforme, hemodiálise, HPLC.

ALLADAGBIN, Dona Jeanne. Sickle cell trait as a potential factor determining the progression of chronic kidney disease in Salvador/Bahia. 61 f.il. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Chronic Kidney Disease (CKD) is a serious disease that affects about 10% of world population. It is due to irreversible loss of kidney function, so necessitating the patient's need of dialysis treatment and since 2010, in Brazil, the rate of patients on dialysis is growing by 3% each year. About 93% of the treatment is funded by SUS which corresponds to 10% of the Health Ministry's budget. The main causes of CKD in Brazil and in the world are diabetes mellitus and arterial hypertension, followed by glomerulopathies. The alterations can be complicated by conditions of tissue hypoxia, which can be intensified by the sickle cell disease. Individuals with sickle cell trait, although asymptomatic may present these clinical features in extreme conditions such as intense and prolonged physical activities.

**AIM:** The aim of this study was to investigate the association between sickle cell trait and progression of CKD in patients on hemodialysis (HD) in Salvador, Bahia.

**MATERIAL AND METHODS:** A cross-sectional cohort study was conducted from May 2014 to November 2015. The subjects consisted of 394 of both sexes with chronic renal failure on hemodialysis sessions for up to three years and treated in hospitals and clinics of reference such as the Institute of Nephrology and Dialysis (INED), Ana Nery's Hospital (HAN) and Roberto Santos General Hospital (HGRS). 5mls of whole blood was collected from each patient to characterize the hemoglobin variants profile by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). As a control group, the results of neonatal screening tests of APAE performed on newborns in Salvador 2012-2014 were used. **RESULTS:** The frequency of HbAS was significantly higher in hemodialysis patients (10.2%) compared to the control group (5.05%) OR: 2.04 95% CI (1.35 to 2.99). When comparing patients with CKD with and without sickle cell trait, there was no difference in relation to the distribution of sex (men 57.6% vs 50%, respectively,  $p = 0.43$ ). The mean age was not different between the two groups ( $52 \pm 1$  years vs  $56 \pm 2$ ,  $p = 0.21$ ). **CONCLUSIONS:** The frequency of the sickle cell trait is higher in patients with CKD on hemodialysis compared to the general population. Studies assessing the impact and pathophysiology of renal disease in patients with sickle cell trait can provide important information for developing strategies to prevent the progression of CKD to end-stage renal disease.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, sickle cell trait, hemodialysis, HPLC.

**LISTA DE FIGURAS E TABELAS**

|                 |   |    |
|-----------------|---|----|
| <b>Figura 1</b> | A representação da molécula de hemoglobina e de um grupo heme.  | 4  |
| <b>Figura 2</b> | Distribuição geográfica do gene S na África (A) e nas diferentes regiões do Brasil (B).                   | 8  |
| <b>Figura 3</b> | Representação esquemática do delineamento do estudo   | 14 |
| <b>Figura 4</b> | Esquema do sistema de HPLC.   | 17 |
| <b>Figura 5</b> | Representação gráfica da frequência da cor ou raça dos participantes.                                     | 21 |
| <b>Figura 6</b> | Representação gráfica da frequência da cor ou raça dos participantes nos grupos AA e AS.                  | 23 |
| <b>Figura 7</b> | Distribuição do perfil eletroforético de hemoglobinas definido por HPLC nos indivíduos com IRC e nos R-N. | 26 |
| <b>Tabela 1</b> | Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes.                                 | 19 |
| <b>Tabela 2</b> | Características demográficas e clínicas em pacientes HbAS e HbAA  | 22 |
| <b>Tabela 3</b> | Características do perfil hematológico nos grupos AS e AA.  | 24 |
| <b>Tabela 4</b> | Características do perfil bioquímico nos grupos AS e AA.  | 25 |

**ABREVIATURAS E SIGLAS**

|                  |   |
|------------------|---|
| APAE             | Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais            |
| APOL1            | Apolipoproteína L1                                      |
| CEP              | Comitê de Ética em Pesquisa                             |
| CO <sub>2</sub>  | Dióxido de carbono                                      |
| CPqGM/FIOCRUZ    | Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/Fundação Oswaldo Cruz |
| DF               | Doença Falciforme                                       |
| DM               | Diabetes mellitus                                       |
| DRC              | Doença Renal Crônica                                    |
| DRPAD            | DRPAD doença renal policística autossômica dominante    |
| EDTA             | Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético                      |
| EPO              | Eritropoietina  |
| FACFAR/UFBA      | Faculdade da Farmácia/ Universidade Federal da Bahia    |
| Fe <sup>2+</sup> | Ferro ferroso   |
| HAN              | Hospital Ana Nery                                       |
| HAS              | Hipertensão arterial sistêmica                          |
| Hb               | Hemoglobina   |
| HbAA             | Hemoglobina AA  |
| HbAS             | Hemoglobina AS  |
| HbSS             | Anemia falciforme                                       |
| HD               | Hemodiálise   |
| HGRS             | Hospital Geral Roberto Santos                           |
| HPLC             | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência                |

|                |   |
|----------------|---|
| IBGE           | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| INED           | Instituto de Nefrologia e Diálise               |
| IST            | Índice de Saturação da Transferrina             |
| LPA            | Laboratório de Pesquisa em anemias              |
| MYH9           | Miosina, da cadeia pesada 9, não-muscular       |
| NO             | Óxido nítrico                                   |
| O <sub>2</sub> | Oxigênio  |
| PNTN           | Programa Nacional de Triagem Neonatal           |
| RN             | Recém-Nascidos                                  |
| SRTN           | Serviço de Referência em Triagem Neonatal       |
| SUS            | Sistema Único de Saúde                          |
| TCLE           | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido      |
| TFG            | Taxa de Filtração Glomerular                    |
| VR             | Valores de referência                           |

## SUMÁRIO

|          |  |    |
|----------|--|----|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>  | 17 |
| 1.1      | HEMOGLOBINOPATIAS  | 17 |
| 1.2      | TRAÇO FALCIFORME   | 20 |
| 1.3      | DOENÇA RENAL CRÔNICA   | 22 |
| 1.4      | TRAÇO FALCIFORME E DOENÇA RENAL CRÔNICA  | 25 |
| <b>2</b> | <b>JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE</b>  | 27 |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS</b>   | 29 |
| 3.1      | GERAL  | 29 |
| 3.2      | ESPECÍFICOS  | 29 |
| <b>4</b> | <b>METODOLOGIA</b>   | 30 |
| 4.1      | DESENHO EXPERIMENTAL   | 30 |
| 4.2      | A POPULAÇÃO DE ESTUDO  | 30 |
| 4.3      | ASPECTOS ÉTICOS  | 31 |
| 4.4      | COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS  | 31 |
| 4.5      | COLETA DE AMOSTRAS   | 32 |
| 4.6      | ANÁLISES DE HEMOGLOBINA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (HPLC)                                | 32 |
| 4.6.1    | REAGENTES UTILIZADOS   | 32 |
| 4.6.2    | PRINCÍPIO DO PROCEDIMENTO  | 32 |
| 4.7      | ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS   | 34 |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS</b>  | 35 |
| 5.1.     | ANÁLISE DOS DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E DAS VARIÁVEIS HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DOS PARTICIPANTES     | 35 |
| 5.2      | ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PARTICIPANTE NOS DIFERENTES GRUPOS | 37 |
| 5.2.1    | CARACTERÍSITICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS   | 37 |
| 5.2.2    | PERFIL DAS VARIÁVEIS HEMATOLÓGICAS   | 39 |
| 5.2.3    | PERFIL DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS   | 40 |
| 5.3      | PERFIL ELECTROFORETICO DE VARIANTES DA HEMOGLOBINA   | 41 |

|          |                    |           |
|----------|--------------------|-----------|
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO</b>   | <b>43</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÕES</b>  | <b>48</b> |
| <b>8</b> | <b>REFERÊNCIAS</b> | <b>49</b> |
| <b>9</b> | <b>ANEXO</b>       | <b>59</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 HEMOGLOBINOPATIAS

A hemoglobina (Hb) é a principal proteína encontrada no interior das células vermelhas do sangue ou hemácias (NOGUCHI *et al.*, 2012; SAHA *et al.*, 2014; TOH *et al.*, 2014). A molécula de Hb é uma proteína globular e tetramérica de estrutura quaternária, composta por uma parte proteica chamada globina e outra não proteica (prostética) que é o grupo heme, um pigmento formado de uma estrutura tetracíclica chamada de protoporfirina e de um átomo de ferro ferroso ou  $Fe^{2+}$  no seu interior (SAFO *et al.*, 2013). A globina é formada por quatro cadeias globínicas polipeptídicas, sendo duas cadeias globínicas do tipo alfa ( $\alpha$ ) com 141 aminoácidos cada e duas cadeias beta com 146 aminoácidos cada (MOUSAVY *et al.*, 2009; WAYE & ENG, 2013. SCHWARZE *et al.*, 2014;) (Figura 1). Elas são ligadas entre si de maneira não covalente, como ligações hidrogênicas e as ligações iônicas (MOREIRA *et al.*, 2011). Cada uma dessas cadeias globínicas é ligada ao grupo heme e este complexo contém sítios que facilitam a ligação química da molécula de oxigênio de maneira reversível, permitindo à molécula de Hb de cumprir a sua principal função que é o transporte e a distribuição do oxigênio ( $O_2$ ) dos pulmões para os tecidos periféricos do organismo, necessário para a manutenção da integridade e o bom funcionamento dos diversos órgãos vitais (MARENCO-ROWE, 2006; SAFO *et al.*, 2013). Além desta função, a Hb é também responsável pelo transporte do dióxido de carbono dos tecidos aos pulmões. Ela pode também atuar de maneira específica com o monóxido de carbono (CO) e óxido nítrico (NO), que têm papéis biológicos importantes (SCHECHTER, 2008).

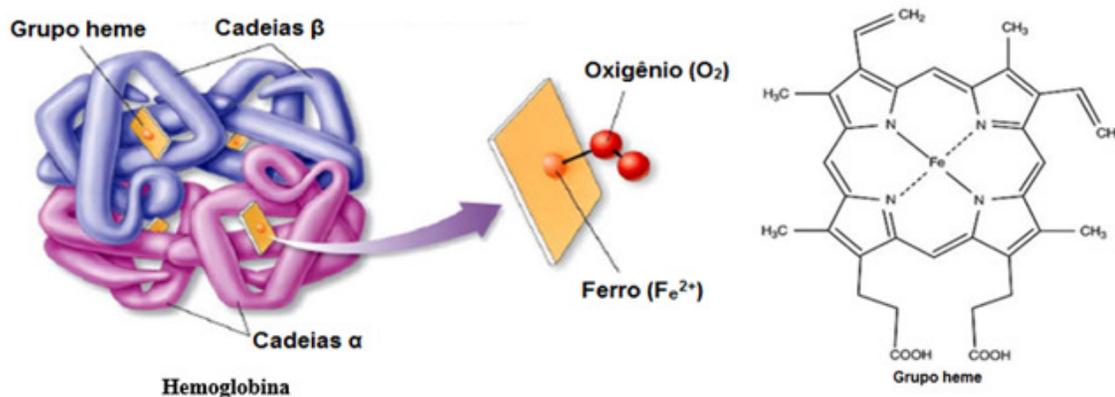


Figura 1: A representação da molécula de hemoglobina e de um grupo heme

Fonte: <http://schoolbag.info/biology/living/201.html>;  
<http://www.infoescola.com/sangue/hemoglobina/>

As hemoglobinopatias são as doenças genéticas hereditárias mais comuns no mundo, tanto nos países em desenvolvimento quanto nos países desenvolvidos (CARLOS *et al.*, 2015). Elas podem ser derivadas das mutações nos genes responsáveis pela síntese das cadeias globínicas da molécula de Hb, levando à síntese de Hb com propriedades físico-químicas diferentes (QUINLAN *et al.*, 2014; COLAH *et al.*, 2015; TORRES *et al.*, 2015). Elas podem resultar nas alterações estruturais com produção de Hb variantes, na redução ou ausência total de síntese de uma ou mais cadeias globínicas nos quais,  $\alpha$ -talassemia e  $\beta$ -talassemia são as mais frequentes e mais importantes. Podem ainda ocorrer alterações de ambos simultaneamente, ou seja, alterações estruturais e redução parcial ou total de síntese das cadeias globínicas (KHATTAB *et al.*, 2006; TRENT, 2006; KARATEKE *et al.*, 2015). As hemoglobinopatias estruturais são geralmente causadas por mutações pontuais, tais como substituições, inserções ou deleções de bases que afetam as regiões codificantes dos genes e levam à substituição de aminoácidos na cadeia globínica (SONATI & COSTA, 2008; FUENTE-GONZALO *et al.*, 2015). Entre estes, as variantes mais comuns e clinicamente relevantes são: HbS ( $\beta 6$  Glu  $\rightarrow$  Val), HbC ( $\beta 6$  Glu  $\rightarrow$  Lis), HbD ( $\beta 121$  Glu  $\rightarrow$  Gln) e HbE ( $\beta 26$  Glu  $\rightarrow$  Lis) (TRENT, 2006; HUNG *et al.*, 2008; THEBERGE *et al.*, 2015). As HbS e HbC são as variantes mais frequentes na população do Oeste da África e na população do Brasil (SILVA *et al.*, 2006; QUINLAN *et al.*, 2014). A cadeia variante  $\beta^S$  do HbS por sua vez resulta da substituição de um nucleotídeo adenina (A) pela timina (T) na posição 17 da região codificante do gene da globina  $\beta$  (HBB), ocasionando a substituição do ácido

glutâmico polar pela valina apolar na posição 6 da cadeia globinica  $\beta$  ( $\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$ ) no cromossomo 11 (REES *et al.*, 2010; DÉLICAT-LOEMBET *et al.*, 2014). Essas variantes podem combinar-se, levando a indivíduos heterozigotos tais como HbAS, heterozigotos duplos (SC, SD) ou homozigotos como, HbSS (MURAO & FERRAZ, 2007; AMARATUNGA & FAIRHURST, 2014; PIEL *et al.*, 2014).

As hemoglobinopatias apresentam prevalência elevada nos vários Continentes, sendo maiores nos países da África, Arábia, Índia, com ampla distribuição mundial (SILVA *et al.*, 2006; KEY & DEREBAIL, 2010; QUINLAN *et al.*, 2014). Segundo o boletim da Organização Mundial da Saúde (2008), as hemoglobinopatias constituem um problema importante de saúde em 71% dos 229 países, e deste, 89% de recém-nascidos afetados no mundo. Anualmente, cerca de 300-400 mil crianças nascem com uma alteração, sendo 83% com hemoglobinas variantes e 17% com síndromes talassêmicas (MODELL & DARLISON, 2008). No Brasil, cerca de 2 milhões de indivíduos são portadores do alelo  $\beta^s$  do HbS e 20 a 30 mil têm a forma homozigótica (HbSS). Estima-se o nascimento de cerca de 3.500 indivíduos com doença falciforme (DF) no Brasil por ano (CANÇADO & JESUS, 2007). No estado da Bahia um (1) indivíduo para cada 650 recém-nascidos vivos têm a DF (CANÇADO & JESUS, 2007). Em relação à talassemia, as taxas de prevalência variam de uma região a outra, sendo 0,5% - 6,6% no Norte, de 2,5% - 19,7% no Nordeste, de 0,7% - 6,6% na região Centro-Oeste, de 0,7% - 9,48% no Sudeste e de 0,2% - 4,44% no Sul do Brasil.

O principal evento responsável pelas complicações da DF é a polimerização da HbS em situação de estresse como a hipóxia (VEKILOV, 2007). Os glóbulos vermelhos dos indivíduos afetados, em momento de crise de falcização, perdem sua forma bicôncava e tornam-se falcizados e pouco flexíveis. Essa deformação dificulta a passagem dos glóbulos vermelhos pelos pequenos vasos, bloqueando a circulação do sangue, provocando muita dor e danos ao tecido da região afetada. Todas as complicações estão relacionadas aos quadros de falcização e, conseqüentemente, aos fenômenos vasoclusivos, que podem levar às lesões em diversos locais como: lesão da medula renal, síndrome torácica aguda, esplenomegalia, hepatomegalia, acidentes vasculares cerebrais e úlceras tegumentares de membros inferiores (SONATI & COSTA, 2008; BANDEIRA *et al.*,

2014; COLAH *et al.*, 2015). Essas complicações podem comprometer a qualidade de vida dos indivíduos com DF e constituem as maiores causas de morte nestes indivíduos, tanto nos crianças quanto nos adultos. Além das complicações circulatórias, as infecções também são importantes causas de mortalidade e morbidade nos pacientes com hemoglobinopatias, principalmente em crianças menores de cinco anos de idade e em mulheres durante a gestação (SOBOTA *et al.*, 2015). Quando há redução ou ausência de cadeias de globina  $\beta$ , há diminuição da produção de HbA, bem como a acumulo excessivo das cadeias de globina livre nas hemácias; o que pode conduzir à destruição das hemácias por hemólise (SANKARAN & WEISS, 2015; SUMERA *et al.*, 2015).

## 1.2. TRAÇO FALCIFORME

O traço falciforme é decorrente da herança dos alelos normal A e variante S da Hb de cada um dos pais, resultando no genótipo HbAS ( $\alpha_2\beta\alpha\beta_s$ ) (GOODMAN *et al.*, 2014). Aproximadamente 300 milhões de indivíduos são portadores do traço falciforme no mundo, com a frequência maior na África e na região Mediterrânea, sendo 1 indivíduo para cada 3 nascidos-vivos no Oeste da África (40%) e 1 indivíduo para cada 5 nascidos-vivos (20%) no leste da província da Arábia Saudita (TSARAS *et al.*, 2009; KEY *et al.*, 2015; PODDUTURI & GUILLEYARDO, 2015) (Figura 2A). Nos Estados Unidos da América, o traço falciforme é estimado em 3 milhões de indivíduos com aproximadamente uma frequência de 8% (1 indivíduo para cada 12 nascidos-vivos) em afro-americanos e 0,05% nos americanos de cor branca. No Brasil, a frequência do traço falciforme varia de 2% a 8% conforme o grupo de população estudada e de acordo com o grau de miscigenação racial nas diferentes regiões do país (ADORNO *et al.*, 2005; MURAO & FERRAZ, 2007; SIQUEIRA *et al.*, 2009). Segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde no Brasil, 200.000 crianças nascem, por ano, com HbAS, e cerca de 7.200.000 indivíduos são portadores de HbAS (FELIX *et al.*, 2010). Os achados obtidos das triagens realizadas nos diferentes estados do Brasil mostram uma heterogeneidade na frequência de HbAS. As incidências mais altas de HbAS são encontradas nos Estados que apresentam concentrações maiores de população negra, como a Bahia (AS 1:17), Rio de Janeiro (AS 1:21), Pernambuco (AS 1:23) e Minas Gerais (AS 1:23) (CANÇADO & JESUS, 2007) (Figura 2B). A forte herança

genética africana no estado da Bahia resultou em uma prevalência elevada de hemoglobinopatias, com uma frequência de HbAS, atingindo 14% nos grupos de afrodescendentes (COUTO *et al.*, 2004). Em estudo proveniente da triagem neonatal realizada pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) na região do Recôncavo da Bahia revelou as frequências de 9,5 a 11,4% para os portadores de HbAS (SILVA *et al.*, 2006). Na cidade de Salvador, a maioria da população local é de origem africana, sendo 86%, e a frequência de heterozigotos varia de 4,5 a 14,7% (Neto *et al.*, 2011). Outro estudo realizado na maternidade Tsylla Balbino de Salvador demonstrou a prevalência de 9,8% de HbAS em recém-nascidos (ADORNO *et al.*, 2005).

Os indivíduos portadores de HbAS são geralmente assintomáticos e não apresentam manifestações clínicas ou anormalidades hematológicas relevantes em condições normais (REVUELTA & ANDRÉS, 2011). Eles têm uma vida normal, praticam atividades físicas, têm uma profissão, não precisam tomar qualquer remédio especial relacionado à condição e vivem como qualquer pessoa com a Hb normal (HbAA). Em condições normais, a sobrevivência dos eritrócitos é normal por aproximadamente 120 dias e não há hemólise ou outra alteração laboratorial, além da presença da HbS em heterozigose com a hemoglobina A (HbAS), sendo que a HbA tem uma concentração maior do que a HbS (MURAO & FERRAZ, 2007). Entretanto, eles têm 30 - 40% de sua Hb constituído por HbS, que lhes confere um risco em algumas situações (SHAW & SHARPE, 2010; SMITH *et al.*, 2014). Mesmo que existam alguns trabalhos sobre as anormalidades associadas ao HbAS, os estudos populacionais e outros estudos controlados não demonstraram aumento da mortalidade nos indivíduos heterozigotos HbAS e nem a existência de causas específicas de mortalidade decorrentes exclusivamente do traço falciforme (HICKS *et al.*, 2011). Alguns sinais clínicos associados ao traço falciforme somente ocorrem sob condições que facilitam o processo de falcização. O HbAS pode se tornar em uma síndrome parecida a DF com crise vaso-oclusiva, devido à acumulação de eritrócitos falcizados na microcirculação em condições tais como hipóxia, acidose ou desidratação. A vaso-oclusão pode acontecer de maneira assintomática resultando em cicatrização e fibrose, decorrentes do reparo celular. Ela ocorre em pequenas proporções no tecido, mas a longo prazo, repetindo-se, pode comprometer a função dos órgãos vitais (SHAW & SHARPE, 2010). Assim, o HbAS apresenta vários

problemas, incluindo infarto esplênico que é mais comum e pode ocorrer por exercícios realizados em grandes altitudes ou abaixo do nível do mar (SEEGARS & BRETT, 2015; JOHN, 2010). Uma complicação potencial importante do HbAS é a morte súbita relacionada ao exercício físico extenuante e prolongados. As principais causas de mortalidade são, acidente vascular cerebral, hipertermia e rabdomiólise, associada com necrose tubular aguda (MURAO & FERRAZ, 2007; TSARAS *et al.*, 2009; SHAW & SHARPE, 2010 ).

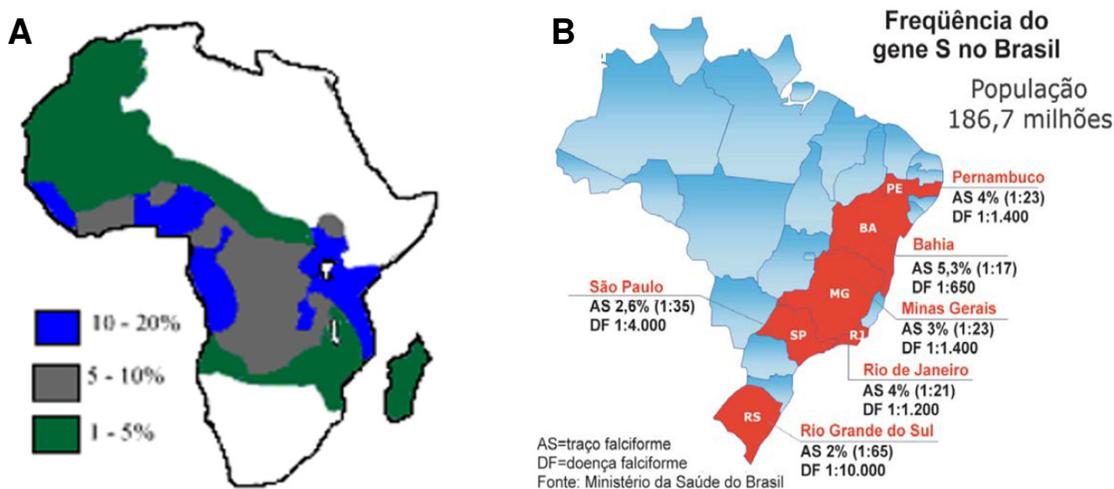


Figura 2: Distribuição geográfica do alelo  $\beta^S$  na África (A) e nas diferentes regiões do Brasil (B)

Fonte: <http://www.nslc.wustl.edu/sicklecell/part3/biogeography.html>; (CANÇADO & JESUS, 2007).

### 1.3. DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os rins são órgãos fundamentais e têm como função primordial a manutenção da homeostasia do organismo, regulando o meio interno pela reabsorção ativa de substâncias e íons filtrados nos glomérulos renais, eliminando os resíduos e excesso de líquido pela urina (SODRÉ *et al.*, 2007). Assim, a DRC é definida como as alterações na taxa de filtração glomerular (TFG) e a presença de lesão parenquimatosa durante um período igual ou superior a três meses (LEVEY *et al.*, 2005; BASTOS & KIRSZTAJN, 2011). Ela é também caracterizada por lesão e perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais (ROMÃO JUNIOR, 2004). A DRC aparece de forma progressiva, gradual e tem vários estágios de evolução de acordo

com o aumento da velocidade de declínio da TFG que é o principal marcador fisiológico e a melhor medida da função renal (MA *et al.*, 2006; BASTOS & KIRSZTAJN, 2011). A primeira fase da DRC na qual os rins ainda funcionam bem, já manifesta alguns sinais de lesão como a presença de proteína na urina e com uma TFG superior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Na fase 2, há diminuição leve do funcionamento dos rins e a TFG permanece entre 60 e 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Se nesta fase a doença não for tratada adequadamente, ela pode evoluir para a fase 3, na qual os rins perdem sua eficiência de forma moderada com a elevação das concentrações plasmáticas de ureia e da creatinina. Nesta fase a TFG é entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Na fase 4 ou fase de insuficiência renal clínica ou grave, observa-se manifestação precoce e acentuada do quadro de uremia, como a anemia, a HAS, o edema, a fraqueza, o mal-estar e os sintomas digestivos. Nesta fase a TFG permanece entre 15 e 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Na fase 5 ou fase terminal de DRC, como o próprio nome indica, corresponde a um estágio no qual os rins não funcionam mais e perderam o controle do meio interno, tornando-se bastante alterado para ser incompatível com a vida (LIM *et al.*, 2015; TORDOIR *et al.*, 2015; WOUTERS *et al.*, 2015). Nesta fase, o paciente é intensamente sintomático com a TFG inferior a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e exige iniciar a terapia substitutiva sendo a hemodiálise e transplante renal (LEVEY & CORESH, 2012; PALAZZUOLI *et al.*, 2015). No entanto esses tratamentos substituem parcialmente a função renal, aliviam os sintomas da doença e preservam a vida do paciente, mas nenhum deles é curativo (MARTINS & CESARINO, 2005). Essa doença ocorre em cerca de 10% da população mundial e o número de indivíduos recebendo a terapia renal substitutiva é estimado em mais de 1,4 milhões, com uma taxa de crescimento anual de 8% (RADHAKRISHNAN *et al.*, 2014). No Brasil em 2012, o relatório do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia mostrou que o número total estimado de pacientes em diálise no país foi de 97.586, sendo 503 e 177 pacientes/milhão de taxas de prevalência e de incidência da DRC, respectivamente. Além disso, em 2012 o número de pacientes que iniciaram o tratamento foi de 34.366 com uma taxa de mortalidade anual estimada em 18,8%. O número de pacientes em diálise vem aumentando gradualmente ao longo dos anos: 42.695 no ano 2000, 92.091 em 2010, e 91.314 em 2011 mostrando um aumento anual de 3% ao ano a partir 2010 (SESSO *et al.*, 2014). Um trabalho realizado na cidade de Salvador, mostrou que a prevalência de disfunção renal na população geral é de 3,1% (LESSA, 2004).

A progressão da DRC resulta em complicações que podem afetar o bom funcionamento de quase todos os órgãos do corpo (BASTOS *et al.*, 2010). As complicações mais comuns associadas com a DRC são a HAS, anemia, dislipidemia, osteopatia, desnutrição, neuropatia, o risco aumentado de doenças cardiovasculares que são frequentes em portadores de DRC e alguns distúrbios funcionais (KHAN *et al.*, 2015). A gravidade destas complicações aumenta geralmente a partir da terceira fase da doença com a diminuição da TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Entretanto, algumas complicações tais como a HAS e a anemia, podem manifestar-se relativamente mais cedo (BASTOS, *et al.*, 2010). A retenção progressiva de metabólitos do nitrogênio e a insuficiência progressiva da função tubular estão entre as principais consequências da DRC. Esta insuficiência da função tubular pode levar a uma incapacidade precoce de concentração da urina e alterações na homeostase bioquímica tais como: a reação de água e sal, acidose metabólica, e outros desequilíbrios hidroeletrolíticos e principalmente a hiperpotassemia (HORTA *et al.*, 2012). Nestes pacientes, além de aliviar os sintomas e evitar as complicações, a sobrevida é prolongada por meio da hemodiálise. A qualidade de vida está inversamente relacionada à dependência de tratamento contínuo até que seja submetido ao transplante renal. As limitações e as alterações do dia a dia dos pacientes, tais como alterações nos seus hábitos alimentares, mudanças nas atividades físicas e de trabalho, além da diminuição da possibilidade de realizar passeios e viagens, devido a periodicidade e a complexidade das sessões de hemodiálise. Além destas alterações e limitações, no momento das sessões de hemodiálise os pacientes estão suscetíveis a algumas complicações, e quando isso ocorre, são tomados pela ansiedade, a tristeza e o medo de morrer (TERRA *et al.*, 2010). A patogênese da DRC é multifatorial e as condições que causam a DRC incluem as doenças sistêmicas, como DM e a HAS não tratados, glomerulonefrite crônica, pielonefrite (inflamação da pelve renal devido à infecção do trato urinário), lesões hereditárias como a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD), doenças congênitas, distúrbios vasculares, medicamentos, agentes tóxicos e ambientais. As mais frequentes no mundo e principalmente no Brasil são: DM, HAS e glomerulonefrite. Essas condições quando mal controladas ou não tratadas podem causar a piora da lesão renal e levar os

pacientes à DRC mais avançada, com necessidade de tratamento dialítico e transplante renal e também com uma alta taxa de mortalidade e de morbidade nestes indivíduos (LANCASTER & GLEESON, 2010; LOPEZ-MARIN *et al.*, 2014; ALEXANDER *et al.*, 2015). Além disso, outras mutações genéticas identificadas no gene que codifica a apolipoproteína L1 (APOL1) e a cadeia pesada de miosina não muscular (MYH9) estão também associadas com DRC principalmente em indivíduos de origem africana (JHA *et al.*, 2013; ANDERSON *et al.*, 2015).

#### 1.4. TRAÇO FALCIFORME E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Várias alterações renais são observadas em indivíduos com hemoglobinopatias, só que elas são geralmente mais grave na anemia falciforme (HbSS) do que em outros tipos de DF e é especificamente menos grave no traço falciforme (BADR *et al.*, 2013). A hematúria e a deficiência da capacidade de concentração urinária estão entre as síndromes renais mais frequentes causadas pela DF. A nefropatia em indivíduos com HbSS pode ser manifestada pela proteinúria e a diminuição da TFG que são fatores de risco independentes para o aumento da mortalidade. As manifestações renais na DF podem também incluir necrose papilar e lesões glomerulares, tais como: glomeruloesclerose segmentar e focal e, DRC (HICKS *et al.*, 2011; NATH & ROBERT, 2015).

O HbAS pode estar associado às complicações renais independentemente ou em associação a outros fatores de risco da DRC (HICKS *et al.*, 2011). A medula renal representa um ambiente ácido caracterizado pela baixa pressão de oxigênio e alta osmolaridade intersticial. Como o sangue percorre o circuito lento da vasa recta medular, o meio hiperosmolar pode aumentar a desidratação de eritrócitos de tal modo que a concentração do HbS intracelular aumenta, promovendo a polimerização da HbS e contribuindo para vaso-oclusão intra-renal que é o fenômeno responsável pelas complicações deste órgão e micro infartos medulares (KEY & DEREBAIL, 2010; PECES & PECES, 2011; KHAN *et al.*, 2015). Estes eventos vaso-oclusivos envolvendo os rins são comuns, mas frequentemente assintomáticos. O infarto na medula renal pode causar dor no flanco, dor de cólica renal e sensibilidade no nível do ângulo costovertebral. A necrose da papila renal é um fenômeno causado Pela falcização dos eritrócitos, por levar a isquemia (privação

do sangue) para a região da medula renal, onde ficam as papilas, local que é naturalmente pobre em irrigação sanguínea. Quando ocorre, leva a necrose do tecido, a inflamação local, e pode resultar em hematúria assintomática que é a forma mais comum. Ela pode ser microscópica ou mais comumente, macroscópica e autolimitada. Ela é geralmente unilateral, e é mais frequentemente encontrada no rim esquerdo, devido à veia renal esquerda mais longa e sua localização anatômica, comprimido entre a aorta e a artéria mesentérica superior. Isto submete o vaso sanguíneo a uma pressão venosa maior com hipóxia relativa na medula renal que favorece a falcização. Pode ocorrer em qualquer idade, e tem sido descrito principalmente em pacientes portadores do HbAS muito mais frequentes do que na forma homozigótica HbSS (KIRYLUK *et al.*, 2007; HICKS *et al.*, 2011; REVUELTA & ANDRES, 2011). Além disso, uma alta deficiência na concentração urinária é também observada precocemente e mais comum em indivíduos portadores de HbAS (TSARAS *et al.*, 2009; JOHN, 2010; SMITH *et al.*, 2014). Em 2009, Tsaras e colaboradores relataram associação entre o HbAS e o carcinoma medular renal que é uma das complicações, mais raras. O HbAS tem sido associado com microalbuminúria e proteinúria, marcadores precoces de lesão renal, particularmente entre pessoas diabéticas (DEREBAIL *et al.*, 2010; KEY & DEREBAIL, 2010; NATH & ROBERT, 2015). Dessa forma, o HbAS pode afetar a função renal, especialmente no cenário de comorbidades, constituindo um fator de risco potencial para a redução na TFG e DRC. Outros estudos demonstraram que a progressão mais rápida da DRC para a fase terminal foi mais observada nos indivíduos portadores da doença renal policística autossômica dominante e de HbAS do que aqueles sem traço falciforme (PECES *et al.*, 2011). No entanto, o genótipo HbAS pode não ser suficiente para causar a DRC, mas pode contribuir para sua progressão até a fase terminal na presença de outros fatores de risco, tais como DM e HAS (DEREBAIL *et al.*, 2010).

## 2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins. Em sua fase mais avançada, os rins são incapazes de manter a normalidade do meio interno do paciente (ROMÃO JUNIOR, 2004). Essa doença é considerada como um grande problema de saúde pública tanto no Brasil quanto no Mundo, devido ao grande número de casos novos registrados anualmente, o crescimento súbito de pacientes em terapia substitutiva e principalmente, em tratamento hemodialítico, bem como as taxas elevadas de mortalidade (BUSSOLATI & CAMUSSI, 2015). A DRC ocorre em cerca de 10% da população mundial e o número de indivíduos recebendo a terapia renal substitutiva é estimado em mais de 1,4 milhões, com uma taxa de crescimento anual de 8%. (RADHAKRISHNAN *et al.*, 2014). No Brasil, o relatório do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2012 mostrou que o número total estimado de pacientes em diálise no país foi de 97.586, sendo 503 e 177 pacientes/milhão de taxas de prevalência e de incidência da DRC, respectivamente. Além disso, em 2012 o número de pacientes que iniciaram o tratamento foi de 34.366 com uma taxa de mortalidade anual estimada a 18,8%. O número de pacientes em diálise vem aumentando gradualmente ao longo dos anos sendo 42.695 em 2000, 92.091 em 2010 e 91.314 em 2011, mostrando o aumento anual de 3% ao ano a partir de 2010 (SESSO *et al.*, 2014). Os programas de terapia renal substitutiva consomem cerca de 2 bilhões de reais por ano, o que corresponde a mais de 10% do orçamento total do Ministério da Saúde. Do total desses serviços, 93% são financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (ALMEIDA *et al.*, 2013), sendo que aproximadamente 75% desse valor foram utilizados para cobertura das sessões dialíticas onde a maioria dos pacientes situa-se na faixa etária de 19 a 64 anos, ou seja, a população economicamente ativa (SALGADO FILHO & BRITO, 2006; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010; ). Além disso, a DRC leva a perda de horas de trabalho, da qualidade e expectativa de vida, as alterações na imagem corporal, as restrições dietéticas e hídricas nos pacientes (MARTINS & CESARINO, 2005; AVRAMOVIC & STEFANOVIC, 2012). As principais enfermidades relacionadas ao desenvolvimento da DRC são diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e as glomerulopatias, porque muitas pessoas desenvolvem a DRC devido à ausência de acompanhamento e tratamento adequados e de detecção precoce dessas doenças (HORTA *et al.*, 2012; BAH *et al.*, 2015). Em 2004, um estudo realizado em Salvador-

Bahia por Lessa, mostrou que a prevalência de disfunção renal na população geral é de 3,1% (LESSA, 2004).

O traço falciforme (HbAS) é uma hemoglobinopatia hereditária assintomática caracterizada pela hemoglobina variante HbS associada a hemoglobina normal HbA. A HbS é decorrente da mutação pontual do nucleotídeo (A→T) no gene da globina beta (HBB) que leva à substituição do ácido glutâmico pela valina ( $\beta 6$  Glu→Val) na sexta posição de aminoácidos da cadeia polipeptídica beta no cromossoma 11, com consequente modificação físico-química da molécula de hemoglobina (DINIZ *et al.*, 2009; PODDUTURI & GUILYARDO, 2015; ). O traço falciforme afeta mundialmente quase 300 milhões de pessoas principalmente na África, no Mediterrâneo e partes da Ásia (PODDUTURI & GUILYARDO, 2015). No Brasil, cerca 2 a 4 milhões de pessoas são portadoras de HbAS, sendo a distribuição do alelo  $\beta^S$  bastante heterogênea devido ao alto grau de miscigenação racial (CAJADO *et al.*, 2010; HUTTLE *et al.*, 2015). No estado da Bahia, estudos realizados em diferentes comunidades, demonstraram uma frequência de 7,4 a 15,7% de indivíduos portadores do genótipo HbAS. Em Salvador, a frequência do traço falciforme varia entre 4,5 e 14,7% (NETO *et al.*, 2011).

Geralmente, os indivíduos HbAS são assintomáticos em condições normais (SAXENA *et al.*, 2015). Entretanto, algumas circunstâncias desfavoráveis como, hipóxia, acidose, desidratação e alta osmolaridade podem induzir a falcização e agregação de eritrócitos levando a algumas complicações como a deficiência na concentração urinária, hematúria, necrose papilar, carcinoma medular renal, infartos esplênicos ou a morte súbita durante os exercícios físicos intensos e prolongados (TANTAWY, 2014). Nessas condições, o aumento da viscosidade do sangue pode causar a isquemia local e infarto na medula renal durante a microcirculação renal favorecendo as alterações túbulo-intersticiais, a perda de nefrôn e eventual esclerose. Esses fenômenos podem ampliar o dano tecidual levando à insuficiência renal ao longo prazo. Neste estudo examinamos se o traço falciforme constitui um fator de risco para a progressão da DRC, comparando a sua frequência em pacientes com DRC em hemodiálise com a população geral.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. GERAL**

Investigar a associação entre o traço falciforme e a progressão da DRC em pacientes em programa de hemodiálise (HD) em Salvador-BA.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

- Caracterizar o perfil de hemoglobina dos pacientes com DRC em HD e comparar a frequência de traço falciforme (HbAS) com a frequência na população geral;
- Analisar os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes em HD;
- Caracterizar o perfil clínico dos pacientes com e sem HbAS em HD;
- Caracterizar o perfil laboratorial (bioquímico e hematológico) dos pacientes com e sem HbAS em HD.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. DESENHO EXPERIMENTAL

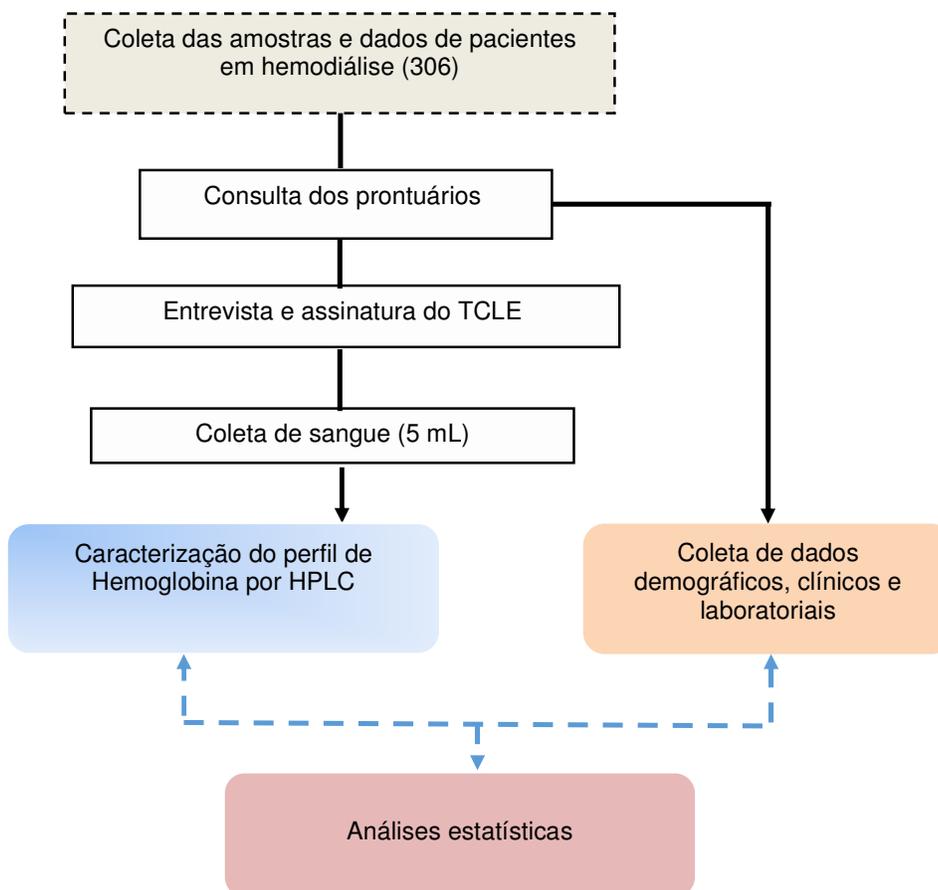


Figura 3: Representação esquemática do delineamento do estudo

### 4.2. A POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foi desenvolvido um estudo de corte transversal constituído de 306 indivíduos de ambos os sexos portadores de DRC em fase terminal, submetidos a sessões regulares de hemodiálise há, no máximo, três anos e atendidos nos hospitais e clínicas de referência tais como Instituto de Nefrologia e Diálise (INED), Hospital Ana Nery (HAN) e Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) durante o mês de maio de 2014 até novembro de 2015.

Como grupo controle, foi utilizada a frequência de HbAS recém-nascidos, em Salvador, nos anos de 2012 a 2014, em testes realizados pelo Programa de Triagem Neonatal da Bahia na unidade de referência Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), o Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) pelo Ministério da Saúde e pela Secretaria da Saúde do Estado da Bahia.

#### ❖ **Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo os pacientes com DRC submetidos ao tratamento de terapia de substituição renal por hemodiálise que consentiram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Eles receberam explicação oral e escrita dos objetivos do projeto.

#### ❖ **Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo os pacientes que recusaram assinar o TCLE, os pacientes portadores de uropatia obstrutiva, hemoglobinopatias (AC, SS, SC e talassemias) e que tinham mais de três anos em hemodiálise.

### 4.3. ASPÉCTOS ÉTICOS

Este estudo está em conformidade com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi conduzido de acordo com o protocolo N<sup>o</sup> 409/2013 aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/Fundação Oswaldo Cruz (CPqGM/FIOCRUZ) parecer N<sup>o</sup> 382.273.

### 4.4. COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

As informações referentes aos pacientes tais como os dados demográficos, clínicos, e laboratoriais foram obtidas através da revisão dos prontuários médicos dos pacientes sob a orientação das enfermeiras dos serviços de hemodiálise. Os dados demográficos foram o nome, a idade, o sexo e a raça do paciente. Os dados clínicos incluíram o diagnóstico de DM e de HAS, o histórico de hemotransfusão, uso e dose de eritropoetina e ferro venoso. Dados laboratoriais: leucograma, hemoglobina, hematócrito, albumina, colesterol total, creatinina, ureia, ferro, ferritina e saturação de transferrina.

#### 4.5. COLETA DE AMOSTRAS

Para a caracterização do perfil de hemoglobina, foi realizada a coleta de 5 mililitros (mL) de sangue total em cada paciente em tubo estéril contendo o anticoagulante EDTA (Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético). Após a coleta as amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Pesquisa em Anemias (LPA) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (FACFAR/UFBA) onde elas foram processadas.

#### 4.6. ANÁLISES DE HEMOGLOBINA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (HPLC)

##### 4.6.1. REAGENTES UTILIZADOS

- Tampão de eluição: fosfato de sódio com concentração inferior a 0,05% de azida sódica como conservante.
- Iniciador de sangue total: Células vermelhas do sangue humano hemolisado, liofilizadas com gentamicina, tobramicina e EDTA como conservantes.
- Reagente hemolisante: água deionizada com concentração inferior a 0,05% de azida sódica como conservante.
- Conjunto diluente/calibrador de HA2/F: Células vermelhas do sangue humano hemolisado, liofilizadas contendo gentamicina, tobramicina e EDTA como conservantes.

##### 4.6.2. PRINCÍPIO DO PROCEDIMENTO

A cromatografia é uma técnica de separação na qual os componentes a serem separados de uma mistura migram entre duas fases, sendo uma fase móvel e a outra estacionária. A natureza química e física dos componentes da mistura define o grau de afinidade entre as duas fases, acontecendo o fenômeno de migração diferencial. Na técnica de cromatografia, a fase móvel é um líquido e a fase estacionária um sólido. O processo cromatográfico acontece na fase líquida, sendo que os componentes da amostra devem estar dissolvidos.

O HPLC é uma tecnologia avançada e muito sensível, que permite o fracionamento por meio da cromatografia das diferentes frações hemoglobínicas, fazendo uma avaliação tanto quantitativa quanto qualitativa das hemoglobinas (a identificação do perfil das variantes).

Para este estudo foi usado o kit de análise específico para  $\beta$  talassemias e hemoglobinas variantes no equipamento VARIANT™ - Bio-Rad (USA). O programa de  $\beta$ -Tal Short utiliza os princípios da HPLC, associado à cromatografia de troca iônica em um sistema fechado, onde duas bombas de embôlo duplo e uma mistura de tampões de diluição com controles de gradientes pré-programados que passam através de uma coluna analítica. As amostras (hemolisadas) diluídas em solução hemolisante (tampão Bis-Tris pH 6,0) foram sequencialmente injetadas no sistema de fluxo. Quando a força iônica da mistura aumenta, as hemoglobinas mais fortemente retidas são eluídas na coluna analítica. Um fotômetro de filtro com comprimento de onda dupla (415 e 690 nm) monitora a eluição da hemoglobina na coluna, detectando as alterações de absorbância a 415 nm. O filtro secundário de 690 nm corrige a linha de base para os efeitos provocados pela mistura de tampões com forças iônicas diferentes. As mudanças na absorbância são monitoradas e exibidas como um cromatograma da absorbância versus tempo. Cada hemoglobina tem um tempo de retenção característico. O tempo de retenção é medido do tempo de injeção de amostra para o ponto máximo de cada pico de hemoglobina. A identificação das hemoglobinas desconhecidas é acompanhada através da comparação de retenção de uma hemoglobina conhecida, analisada no mesmo sistema. Um integrador interno calcula a regressão dos dados brutos coletados para cada análise. No final, uma cópia de cada cromatograma acompanhado de um relatório de identificação, composto por percentual relativo e tempo de retenção de cada pico detectado, é automaticamente impresso.

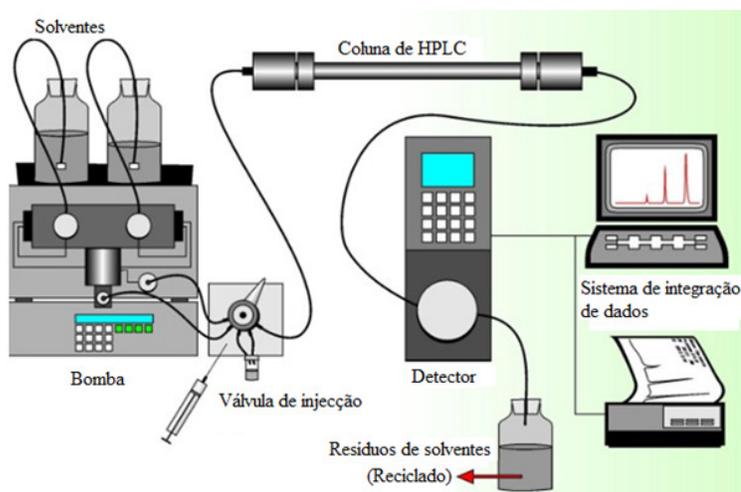


Figura 4: Esquema do sistema de HPLC

Fonte: <http://chem.uft.uni-bremen.de/Chromatography/chrom065.htm>

#### 4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Após a coleta de todos os dados, os mesmos foram digitados no Microsoft Excel e foram analisados usando o programa STATA. A análise descritiva se apresenta como média  $\pm$  desvio padrão ou frequência relativa em porcentagem. Ao avaliar a prevalência de variantes de Hb, frequências de variantes nos pacientes com DRC foram comparados com as frequências obtidas a partir dos dados populacionais de triagem neonatal utilizando o teste de Qui-quadrado de Pearson. Foram avaliadas características de pacientes com DRC usando o teste t de Student ou de Mann-Whitney para medidas contínuas e teste exato de Fisher ou de Qui-quadrado de Pearson para as medidas qualitativas ou categóricas. Os intervalos de confiança em 95% e a razão de prevalência foram calculados para essas variáveis. Os valores foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

### 5.1. ANÁLISE DOS DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E DAS VARIÁVEIS HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DOS PARTICIPANTES

Foram coletadas amostras de 306 pacientes, sendo que 12 indivíduos foram excluídos em função do resultado encontrado na análise de caracterização do perfil das variantes de hemoglobina ter mostrado variante “C” (HbAC), restando 294 pacientes. Destes pacientes 167 (56,80%) eram do sexo masculino e 127 (43,20%) do sexo feminino, com a média de idade de  $52,8 \pm 14,98$  anos, selecionados de acordo com os genótipos de hemoglobina “AS” e “AA”. Os dados referentes às variáveis investigadas no total dos participantes estão apresentados na Tabela 1 mostrando o histórico demográfico, clínico e laboratorial desses indivíduos. A HAS estava presente na maioria dos participantes com uma frequência de 89,05%. Da mesma maneira 88,10% e 61,11% deles fizeram uso de eritropoietina e de ferro, respectivamente. Os indivíduos apresentaram índices hematológicos menores que os valores de referência, com a média de  $10,36 \pm 1,96$ g/dL para a Hb e de  $32,17 \pm 6,20$ % para o hematócrito. Foi também observada que 87,11% dos pacientes apresentaram anemia, enquanto as médias da creatinina sérica ( $9,42 \pm 3,34$ ), uréia sérica ( $146,68 \pm 45,32$  mg/dL) e da ferritina ( $573,89 \pm 498,27$  mg/dL) foram maiores do que o valor de referência.

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes.

| Parâmetros                                | N   | Média ± Desvio padrão | Frequência | VR                                    |
|---|-----|-----------------------|------------|---------------------------------------|
| <b>DEMOGRÁFICOS</b>                       |     |                       |            |                                       |
| Idade (anos)                              | 284 | 52,86 ± 14,98         |            |                                       |
| Sexo                                      |     |                       |            |                                       |
| Masculino (%)                             | 167 |                       | 56,80      |                                       |
| Feminino (%)                              | 127 |                       | 43,20      |                                       |
| <b>CLÍNICOS</b>                           |     |                       |            |                                       |
| DM  |     |                       |            |                                       |
| Não                                       | 123 |                       | 43,46      |                                       |
| Sim                                       | 160 |                       | 56,54      |                                       |
| HAS                                       |     |                       |            |                                       |
| Não                                       | 31  |                       | 10,95      |                                       |
| Sim                                       | 252 |                       | 89,05      |                                       |
| Hemotransfusão (%)                        |     |                       |            |                                       |
| Não                                       | 230 |                       | 92,74      |                                       |
| Sim                                       | 18  |                       | 7,26       |                                       |
| Uso de eritropoietina (%)                 |     |                       |            |                                       |
| Não                                       | 32  |                       | 11,90      |                                       |
| Sim                                       | 237 |                       | 88,10      |                                       |
| Quantidade de eritropoietina (mUI/Semana) | 237 | 10221,43±5326,88      |            |                                       |
| Uso de Ferro intravenoso (%)              |     |                       |            |                                       |
| Não                                       | 105 |                       | 38,89      |                                       |
| Sim                                       | 165 |                       | 61,11      |                                       |
| Quantidade de ferro (Ampola/semana)       | 165 | 1,73±0,07             |            |                                       |
| <b>HEMATOLÓGICOS</b>                      |     |                       |            |                                       |
| Hemoglobina (g/dL)                        | 287 | 10,36 ± 1,97          |            | (Mulheres:12 - 16; Homens : 13,5 -18) |
| Hematócrito (%)                           | 285 | 32,17 ± 6,21          |            | (Mulheres: 35 - 45; Homens: 40 - 50)  |
| Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )            | 230 | 8038,217 ± 7484,451   |            | 4,500 a 11,000                        |
| <b>BIOQUÍMICOS</b>                        |     |                       |            |                                       |
| Albumina sérica (g/dL)                    | 276 | 3,71 ± 0,65           |            | 3,5 -4,8                              |
| Creatinina sérica (mg/dL)                 | 285 | 9,43 ± 3,34           |            | 0,7-1,5                               |
| Ureia sérica (mg/dL)                      | 287 | 146,68 ± 45,33        |            | 10-50                                 |
| Colesterol total (mg/dL)                  | 184 | 162,70 ± 44,44        |            | < 200                                 |
| Ferro (µg/dL)                             | 274 | 63,51 ± 31,88         |            | 40-160                                |
| Ferritina (ng/mL)                         | 265 | 573,89 ± 498,27       |            | (Mulheres: 6-159; Homens: 28-397)     |
| IST (%)                                   | 250 | 27,40± 14,91          |            | 20-50                                 |

VR: Valores de referência; DM: diabetes mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IST: Índice de Saturação da Transferrina.

Em relação á raça ou a cor da pele dos pacientes (n=242), foi observada uma predominância da cor parda com uma frequência de 67% seguida da cor negra com uma frequência de 27% (Figura 5).

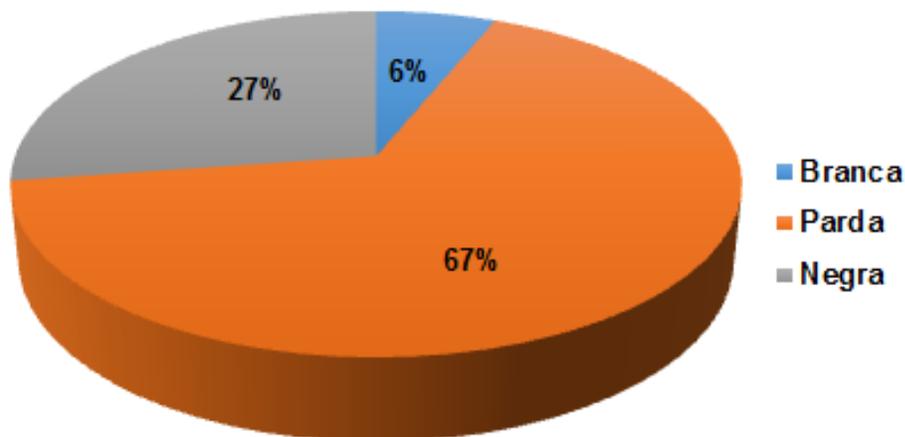


Figura 5: Representação gráfica da frequência da cor ou raça dos participantes.

## 5.2. ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAS DOS PACIENTES NOS DIFERENTES GRUPOS

### 5.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Com a finalidade de identificar alterações laboratoriais nos portadores de HbAS em relação aos indivíduos com o genótipo normal, os indivíduos foram divididos em dois grupos. Um grupo foi definido com “AA” com base do perfil hemoglobínico normal, e o outro designado “AS” incluindo indivíduos portadores do HbAS. No grupo AA foram avaliados 264 indivíduos, enquanto no grupo “AS” foram incluídos 30 indivíduos. No grupo AA, 152 (57,58%) foram do sexo masculino e 112 (42,42%) do sexo feminino com a idade média de  $52 \pm 1$  anos, enquanto no grupo AS, 15 (50%) dos pacientes foram do sexo masculino e 15 (50%) do sexo feminino com a idade média de  $56 \pm 2$  anos. O diagnóstico de HAS foi frequente nos indivíduos dos dois grupos, sendo 90% no grupo AS e de 89% no grupo AA. Enquanto a frequência de diabetes foi de 43,3% no grupo AS, e de 43,5% no grupo AA. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a esses parâmetros. Em relação ao uso de eritropoietina, foi observada uma frequência de 82,75% no grupo AS com uma média de  $10083,33 \pm 4548,45$  UI/Semana, e nos indivíduos do grupo AA este valor foi de 88,75% com uma média

de 10236,92±5416,32 UI/Semana. Quanto ao uso de ferro intravenoso, as frequências observadas foram 62,07 % com uma média de 1,70±0,85 ampola/semana e 60,83% com uma media de 1,71±0,89 ampola/semana nos grupos AS e AA, (p= 0,25 e p=0,91, respectivamente). A frequência de hemotransfusão foi de 7,3% no grupo AS e de 7,1% no grupo AA, (p=0,67). (Tabela 2).

Tabela 2: Características demográficas e clínicas em pacientes HbAS e HbAA

| <b>Parâmetros</b>                            | <b>HbAS<br/>N=30<br/>Média±Desvio<br/>Padrão ou<br/>Frequência</b> | <b>HbAA<br/>N=264<br/>Média±Desvio<br/>Padrão ou<br/>Frequência</b> | <b>Valor<br/>de p</b> |
|--|--|---|-----------------------|
| <b>DEMOGRAFICOS</b>                          |  |   |                       |
| Idade (anos) **                              | 56 ± 2   | 52 ± 1  | 0,21                  |
| Sexo <sup>+</sup>                            |  |   |                       |
| Masculino (%)                                | 50   | 57,58   | 0,43                  |
| Feminino (%)                                 | 50   | 42,42   |                       |
| <b>CLINICOS</b>                              |  |   |                       |
| DM <sup>+</sup>                              | 43,3   | 43,5  | 0,99                  |
| HAS <sup>++</sup>                            | 90   | 89  | 0,58                  |
| Uso de eritropoietina (%) <sup>++</sup>      | 82,75  | 88,75   | 0,25                  |
| Quantidade de eritropoietina (mUI/Semana) ** | 10083.33±4548,45   | 10236.92±5416,32  | 0,97                  |
| Uso de Ferro intravenoso (%) <sup>+</sup>    | 62,07  | 60,83   | 0,91                  |
| Quantidade de ferro (Ampola/semana) **       | 1,70±0,85  | 1,71±0,89   | 0,95                  |
| Hemotranfusão (%) <sup>++</sup>              | 7,3  | 7,1   | 0,67                  |

\*Teste t; \*\* Teste de Mann-Whitney; + Pearson chi2; ++ Fisher's exact; DM: diabetes mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

A análise da raça/cor dos pacientes em ambos os grupos, demonstrou uma maior frequência de hemoglobina HbAS na população negra em comparação às outras. Quanto à raça branca, não foi observado nenhum indivíduo com genótipo AS. Esta distribuição não foi estatisticamente significativa (p=0,085) (Figura 6)

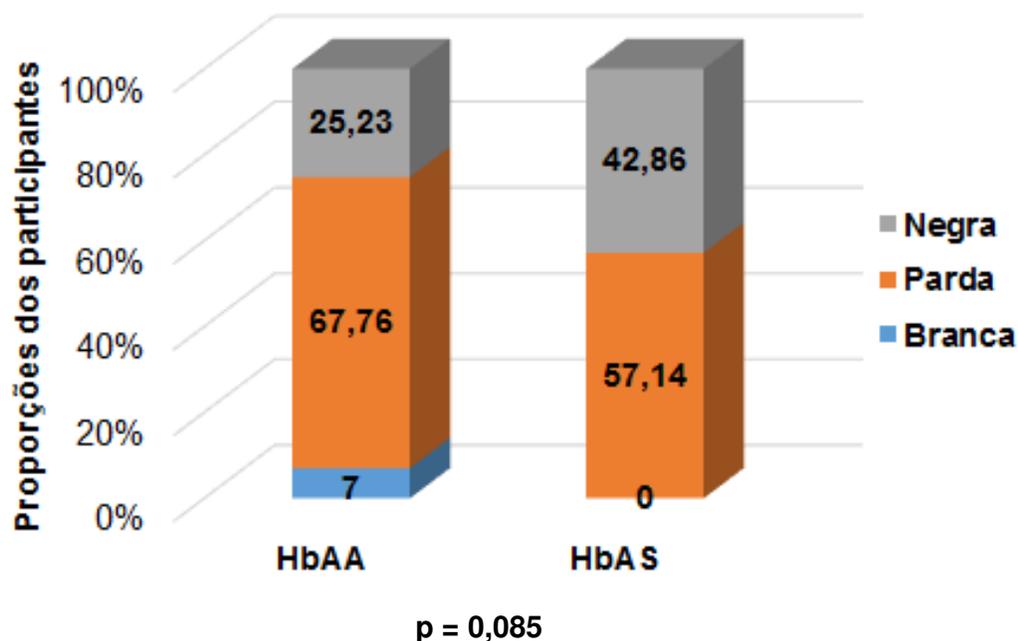


Figura 6: Representação gráfica da frequência da cor ou raça dos participantes nos grupos AA e AS

#### 5.2.2. PERFIL DAS VARIÁVEIS HEMATOLÓGICAS

A média da concentração de Hb dos indivíduos nos dois grupos foi menor do que o valor de referencia nos pacientes em hemodiálise sendo 10,98 g/dL no grupo AS e 10,28 g/dL no grupo dos indivíduos AA. Enquanto na determinação do valor do hematócrito nos dois grupos, o valor médio para o grupo AS foi  $33,29 \pm 5,55\%$  e para o grupo AA foi de  $32,04 \pm 6,27\%$ , não houve diferença significativa ( $p= 0,30$ ). Estes valores eram baixos comparados aos valores de referência. Em pacientes do grupo AA, a média da contagem dos leucócitos foi de  $8,2 \times 10^3 \pm 7,84 \times 10^3 / \text{mm}^3$  e aquela dos pacientes do grupo AS foi de  $6,49 \times 10^3 \pm 2,08 \times 10^3 / \text{mm}^3$  ( $p= 0,09$ ) (Tabela 3).

Tabela 3: Características do perfil hematológico nos grupos AS e AA

| Parâmetros                        | HbAS<br>N=30<br>Média±Desvio<br>padrão       | HbAA<br>N=264<br>Média±Desvio<br>padrão     | Valor<br>de p |
|-----------------------------------|--|---|---------------|
| Hemoglobina (g/dL) **             | 10,98 ± 1,63                                 | 10,28 ± 1,99                                | 0,037         |
| Hematócrito (%) *                 | 33,29 ± 5,55                                 | 32,04 ± 6,27                                | 0,30          |
| Leucócitos (/mm <sup>3</sup> ) ** | 6,49x10 <sup>3</sup> ± 2,08 x10 <sup>3</sup> | 8,2x10 <sup>3</sup> ± 7,84 x10 <sup>3</sup> | 0,09          |

\*Teste t; \*\* Teste de Mann-Whitney

### 5.2.3. PERFIL DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS

A média do nível sérico de albumina foi  $3,72 \pm 0,55$  g/dL no grupo dos indivíduos AS e  $3,7 \pm 0,66$  g/dL no grupo AA ( $p= 0,89$ ). A média da creatinina sérica no grupo AS foi  $9,93 \pm 4$  mg/dL, enquanto no grupo dos indivíduos AA, este valor foi de  $9,37 \pm 3,26$  mg/dL ( $p= 0,38$ ). Estes valores eram maiores em relação aos limites de referência, não houve diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,39$ ). Com relação aos níveis séricos de colesterol, o grupo AS apresentou  $165,37 \pm 51,51$  mg/dL para a média em comparação ao grupo AA, cujo a média foi  $162,38 \pm 43,72$  mg/dL ( $p = 0,84$ ). Os valores médios observados para uréia sérica foram  $149,56 \pm 48,96$  mg/dL e  $146,34 \pm 44,97$  mg/dL para os dois grupos AS e AA, respectivamente. Ambos os grupos revelaram valores maiores que os de referência, não houve diferença estatística entre os grupos ( $p= 0,71$ ). A concentração média de ferro sérico foi de  $67,93 \pm 26,57$  µg/dL no grupo AS e  $63 \pm 32,43$  µg/dL no grupo AA ( $p=0,19$ ). Os valores observados para o índice de saturação de transferrina foi de  $29,45 \pm 14,37\%$  e de  $27,17 \pm 14,98\%$ , respectivamente, no grupo AS e no grupo AA ( $p= 0,26$ ). Em relação à ferritina, a concentração média foi de  $567,82 \pm 498,94$  µg/mL no grupo AS e  $625,28 \pm 498,52$  µg/mL no grupo AA ( $p= 0,43$ ). Houve uma grande variabilidade nos resultados deste parâmetro. No grupo AS, o valor mínimo encontrado foi  $12,02$  µg/dL e o valor máximo foi de  $1632,3$  µg/dL. A mediana observada neste grupo foi de  $412,5$  µg/dL. Dentre os indivíduos do grupo AA, o valor mínimo encontrado foi  $1,9$  µg/dL e o valor máximo foi de  $2000$  µg/dL. A mediana observada neste grupo foi de  $395,44$  µg/dL (Tabela4).

Tabela 4: Características do perfil bioquímico nos grupos AS e AA.

| Parâmetros                 | HbAS                | HbAA                | Valor de p |
|----------------------------|---------------------|---------------------|------------|
|                            | N=30                | N=264               |            |
|                            | Média±Desvio padrão | Média±Desvio padrão |            |
| Albumina sérica (g/dL)**   | 3,72 ± 0,55         | 3,7 ± 0,66          | 0,89       |
| Creatinina sérica (mg/dL)* | 9,93 ± 4            | 9,37 ± 3,26         | 0,39       |
| Ureia sérica (mg/dL)*      | 149,56 ± 48,96      | 146,34 ± 44,97      | 0,71       |
| Colesterol total (mg/dL)** | 165,37 ± 51,51      | 162,38 ± 43,72      | 0,84       |
| Ferro (µg/dL)**            | 67,93 ± 26,57       | 63 ± 32,43          | 0,19       |
| Ferritina (ng/mL)**        | 567,82 ± 498,94     | 625,28 ± 498,52     | 0,43       |
| IST (%)**                  | 29,45 ± 14,37       | 27,17 ± 14,98       | 0,26       |

\*Teste t; \*\* Teste de Mann-Whitney; IST: Índice de Saturação da Transferrina.

### 5.3. PERFIL ELETROFORÉTICO DE VARIANTES DA HEMOGLOBINA

A figura 7 mostra a distribuição do perfil eletroforético de hemoglobina variantes definidos por HPLC em indivíduos portadores de DRC e por triagem neonatal em recém-nascidos. Entre os indivíduos com DRC em hemodiálise, 30 (10,2%) pacientes eram heterozigotos para a hemoglobina S (HbAS) e 264 (89,8%) tiveram o genótipo normal HbAA. Em comparação, à frequência na população geral entre os recém-nascidos de 2012 até 2014 foi de 5,05% para HbAS e de 94,95% para a HbAA. Houve uma diferença estatisticamente significativa ( $p= 0.0006$ ), mostrando que a frequência de HbAS maior nos indivíduos portadores de DRC que na população geral.

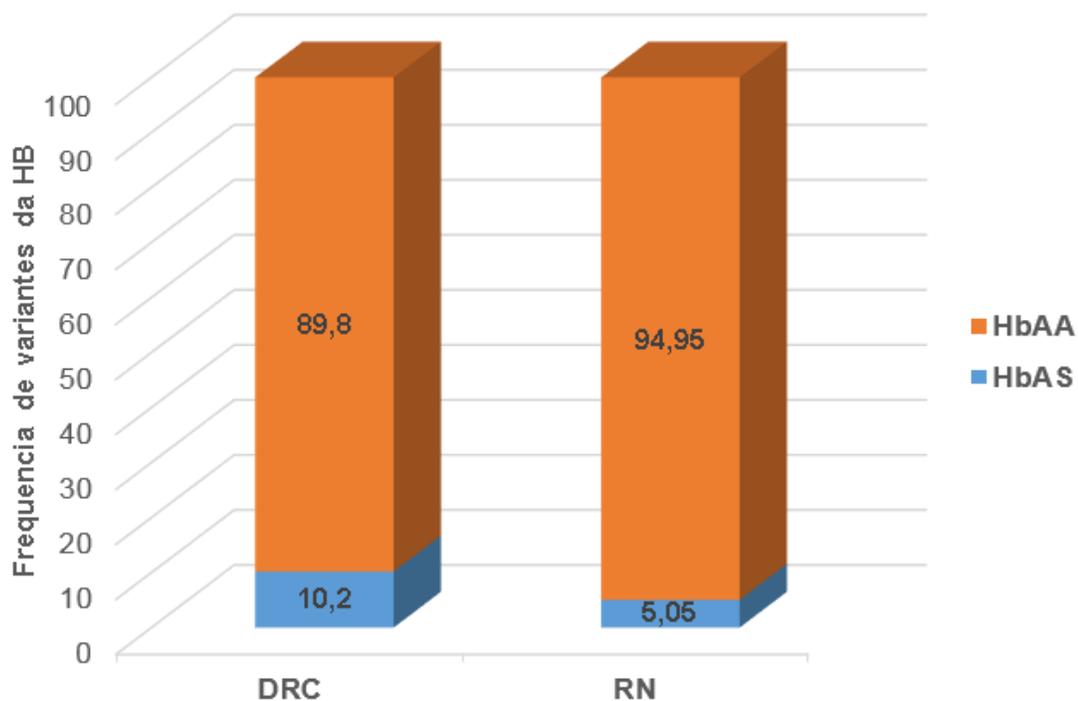


Figura 7: Distribuição do perfil eletroforético de hemoglobinas definido por HPLC nos indivíduos com IRC e pelo teste de triagem neonatal nos RN. HbAS= Heterozigoto AS, HbAA= Genótipo AA. OR: 2,04 IC 95%(1,35–2,99); p = 0,0006\*; IC= intervalo de confiança.

## 6. DISCUSSÃO

Na literatura mundial e no Brasil são poucos os estudos que abordaram a associação entre o HbAS com o desenvolvimento e a progressão de DRC.

Nós avaliamos no presente estudo, a frequência de HbAS em indivíduos com DRC submetidos as sessões regulares de hemodiálise e comparamos com a frequência na população geral constituída de recém-nascidos. Foram também avaliadas as alterações clínicas e laboratoriais dos portadores de HbAS e dos indivíduos com genótipo normal da hemoglobina (HbAA). Todas as raças ou cores de pele estavam representadas nos pacientes em hemodiálise mostrando que a DRC pode afetar os indivíduos de qualquer raça sendo maiores frequências nos pacientes de cor parda e negra. Estes achados refletem os dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) na distribuição étnica e racial para a região metropolitana de Salvador, mostrando que esta população é composta de 51,7% de cor parda e de 27,8% de cor negra.

Neste estudo a frequência de HbAS nos indivíduos com DRC em HD foi de 10,2% e nos recém-nascidos esta frequência foi de 5,05%, mostrando que o HbAS é mais comum nos pacientes em hemodiálise do que na população geral. Estes resultados estão de acordo com o estudo realizado por Derebail e colaboradores (2010), no qual, eles analisaram amostras de 188 afro-americanos com DRC em diálise no Norte da Carolina nos Estados Unidos da América e observaram uma frequência de 15% do HbAS nos indivíduos em diálise em comparação à frequência de 7% observada nos recém-nascidos. Esta frequência foi duas vezes a frequência obtida na população geral, e eles concluíram que o HbAS pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento da DRC. Em 2014, Naik e colaboradores, num estudo envolvendo mais de 15000 afro-americanos observaram maiores frequências de DRC, diminuição da TFG e albuminúria nos indivíduos portadores do HbAS em comparação aos indivíduos sem HbAS (19,2% vs 13%; 22,6% vs 19% e 31,8% vs 19,6%, respectivamente) e essas associações foram independentes de outro fator de risco da DRC.

Estes resultados explicam que o HbAS, apesar de ser, em geral assintomático, pode, em algumas condições, estar associado com desenvolvimento da DRC, levando aos danos teciduais, intensificando a lesão renal. Devido ao fato de que o ambiente metabólico dos rins é um local de hipóxia relativa e bastante

propício à falcização de glóbulos vermelhos e oclusão vascular. Nessas condições, o aumento da viscosidade do sangue pode causar a isquemia local e infarto na medula renal durante a microcirculação renal. Esta isquemia e a hemólise podem contribuir para a liberação local de fatores vasoativos, glomeruloesclerose com consequente hiperfiltração glomerular, levando à proteinúria. Em outro estudo realizado por Ajayi e colaboradores na África (2010), foi encontrada uma maior frequência de microalbuminúria e proteinúria em indivíduos com diabetes e portadores do traço falciforme em comparação a indivíduos com HbAA. Da mesma forma, a HAS pode também interagir com o HbAS, alterando a função microvascular renal, levando à evolução da DRC (SHAW & SHARPE, 2010). A DRPAD é uma doença hereditária e uma das causas de DRC em fase terminal. A associação da DRPAD com traço falciforme pode acelerar a progressão da DRC (MILANI et al., 2007; JOHN., 2009). Ademais, principalmente na população africana ou afro-americana, algumas mutações genéticas tais como, mutação no gene que codifica a apolipoproteína L1, dando origem às duas variantes de risco e mutação no gene que codifica a cadeia pesada de miosina não muscular e estão associadas com as nefropatias como glomeruloesclerose segmentar focal, que são fatores de desenvolvimento da DRC e podem levar a evolução para doença renal em fase terminal (BENTLEY, 2015). Além destes fatores de risco, o HbAS pode, independentemente, aumentar o risco de desenvolvimento e evolução da DRC em alguns grupos raciais (NAIK et al., 2014).

No entanto, outros estudos realizados na literatura mostraram que o HbAS não está associado de maneira independente com a susceptibilidade à DRC nestes indivíduos. Os nossos resultados discordam dos dados apresentados no trabalho realizado por Isaias e colaboradores (2013) em 110 indivíduos portadores da DRC em diálise na cidade de Niterói no estado do Rio de Janeiro, onde encontraram uma frequência de 3,6% de HbAS que não foi diferente da frequência de HbAS observada na população geral que é de 3,9%. A frequência de 3,6% de HbAS obtida na cidade de Niterói é substancialmente mais baixa que a de 10,2% observada em nosso estudo, e essa diferença pode estar relacionada ao maior número de descendentes africanos na população de Salvador além de outros fatores que podem contribuir para a progressão de doenças renais na população negra (KANJI e al., 2011; NETO e al., 2011). Em 2015, Mukendi e colaboradores observaram num

estudo realizado no Congo na África, a frequência de 23% do HbAS nos pacientes com DRC comparativamente a 18% nos pacientes com lesão renal, mas que estão ainda na fase mais precoce da doença. Em outro trabalho realizado nos Estados Unidos da América, por Hicks e colaboradores (2012), analisando um grupo de afro-americanos, foi encontrada uma frequência de 7,9% de HbAS nos indivíduos com DRC em comparação a 7,2% nos indivíduos sem a DRC. Segundo esses achados, os autores concluíram que o HbAS não está diretamente associado ao desenvolvimento de DRC, mas pode atuar com outros fatores principais de risco de desenvolvimento para a progressão da doença. O mecanismo pelo qual o HbAS pode contribuir para a progressão da DRC é multifatorial. Por isso, além do fenômeno de vaso-oclusão, o HbAS pode contribuir para a progressão da insuficiência renal na presença de fatores de risco, tais como DM e HAS.

Em nosso estudo, a HAS foi mais comum nos pacientes seguida do DM independentemente do grupo HbAS ou HbAA. Estes dados corroboram com vários estudos que demonstraram que essas duas enfermidades são as principais causas da DRC (WADEI & TEXTOR., 2012; ALEXANDER., 2015). Um estudo realizado no estado de Minas Gerais por Cândido e colaboradores (2015), mostrou que 78,8% dos pacientes em diálise sofrem da HAS. Segundo os dados do censo de 2011 realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, a HAS e o DM são responsáveis por cerca de metade das patologias dos pacientes em tratamento dialítico no Brasil. A alta taxa de frequência destas doenças sugere que muitos indivíduos, na população, não sabem ter HAS ou DM e entre aqueles que sabem, pouco são tratados adequadamente. Na DRC o rim perde o controle da pressão arterial e da homeostase bioquímica de água e sal, equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-base. A perda progressiva da capacidade renal de excretar sódio, resultando em sobrecarga salina e de volume que podem provocar o aumento da pressão arterial (PEREZ et al., 2010; HORTA et al., 2012). Essa retenção de sódio pelos níveis inapropriadamente elevados de renina para expansão do volume de líquido extracelular, por estimulação através de reflexos aferentes do rim, e pela alteração da função endotelial renal com deficiência de NO e aumento na produção de endotelina leva à complicação da HAS nos indivíduos portadores da DRC, que, se não tratada, pode levar a risco cardiovascular.

Em relação aos parâmetros hematológicos e bioquímicos avaliados neste estudo, não foi observada uma diferença significativa entre os dois grupos HbAS e HbAA. A concentração da Hb observada foi de (10,36 g/dL), o que é inferior ao valor limite de referência. Este achado está de acordo com muitos estudos que revelaram que a anemia é uma das complicações clínicas mais comuns nos pacientes portadores de DRC, e aparece, geralmente, nos estágios mais avançados e principalmente nos pacientes submetidos à terapia de hemodiálise (BUENO & MALETA., 2009). A principal causa desta diminuição da concentração da Hb está relacionada à deficiência na produção de eritropoetina (EPO), hormônio produzido pelos rins, que estimula a produção de eritrócitos. Dessa forma, a deficiência na produção de EPO nos indivíduos com DRC leva à diminuição na produção das hemácias e à baixa concentração da hemoglobina que é o principal componente das hemácias, resultando em anemia observada nestes pacientes (BUENO & MALETA., 2009). Além da deficiência de EPO, outras situações podem contribuir para a ocorrência de anemia em portadores de DRC, tais como deficiência de ferro. Os valores de hemoglobina nos dois grupos foram semelhantes não refletindo uma diferença clínica importante. Em geral, os indivíduos portadores do HbAS não apresentam anormalidades hematológicas, e em condições normais, a sobrevivência das hemácias é normal, portanto, não há hemólise e nenhuma outra alteração laboratorial, além da presença da hemoglobina S em portadores de HbAS, sendo a concentração de HbA, maior do que a concentração de HbS (MURAO & FERRAZ., 2007; ARAUJO et al., 2013). Portanto, esta diminuição nos dois grupos é uma das complicações da DRC nestes pacientes. As médias dos níveis séricos de creatinina (9,43 mg/dL) e de ureia (146,68 mg/dL) foram elevadas nos pacientes. Estes achados corroboram com os dados observados num estudo realizado por Vijayalakshmi e Rayidi (2015), nos pacientes com DRC em estágio terminal e submetidos à hemodiálise, no qual as médias dos níveis séricos da creatinina foi (5,2 mg/dl) e de (95,6 mg/dl) para a ureia. Normalmente, elas são excretadas pelo rim e eliminadas pela urina; mas, na presença de DRC, há falha na excreção de solutos com consequência a elevação das concentrações plasmáticas de todos os catabólitos, derivados, principalmente, do metabolismo proteico, caracterizados pelos níveis séricos da creatinina e de ureia no sangue.

Neste estudo, a media da ferritina sérica foi maior do que o valor limite de referência. A ferritina é a principal proteína de armazenamento intracelular de ferro, e os níveis de ferritina sérica estão relacionados com as reservas de ferro no organismo, de maneira que sua dosagem sanguínea serve para diagnosticar e controlar as deficiências e sobrecargas de ferro. A frequência de hemotransfusão nos pacientes avaliados nesse estudo foi baixa (7,3%), sendo improvável que a elevação da ferritina sérica seja decorrente do uso intensivo de hemoderivados e sobrecarga do ferro sérico. Além disso, o processo inflamatório, um fator importante na lesão renal e comum nos indivíduos portadores de DRC pode conduzir à síntese elevada da ferritina. O aumento do nível sérico de ferritina nesses pacientes pode ser também associado a alta frequência de DM de tipo 2. No entanto, este nível pode não refletir o aumento das reservas de ferro mas estar associada à resistência da eritropoietina ou a desnutrição (KALANTAR-ZADEH e al., 2004; HUR e al.,2014).

Estes achados podem explicar o fato que o traço falciforme não é uma doença e os portadores não apresentam as manifestações clínicas relevantes. Então as alterações observadas nesses pacientes estão somente associadas a DRC.

## 7. CONCLUSÕES

❖ A prevalência de HbAS, na amostra de indivíduos com DRC, é duas vezes maior do que a prevalência na população em geral. Isso sugere que esta hemoglobinopatia contribui, quando associada a outros fatores de risco, na progressão da DRC.

❖ A DRC afeta, sem exceção, as pessoas de todas as etnias e de todas as cores de pele representadas no estudo.

❖ Outros fatores de risco tais como a HAS e o DM são os mais comuns nos pacientes em HD, em Salvador.

❖ Não há uma diferença estatística entre os parâmetros clínicos e laboratoriais nos pacientes portadores do HbAS e os pacientes com o genótipo normal HbAA em tratamento por HD, em Salvador.

## 8. REFERÊNCIAS

Adorno, E. V. et al., Couto, F. D., Neto, J. P. M., Menezes, J. F., Rêgo, M., Reis, M. G., Gonçalves, M. S. Globinopatias em recém-nascidos de Salvador, Bahia, Nordeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.21, p. 292–298, 2005.

Alexander, N., Matsushita, K., Mahmoodi, B. K., Astor, B. C., Sang, Y., Coresh, J., Ballew, S. Kidney Measures with Diabetes and Hypertension on Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. **American Journal Nephrology**, v.41, p.409–417, 2015.

Almeida, M. I. C., Cardoso, M. S., Garcia, C. P. C., Ferreira de Oliveira, J. R., Gomes, M. L. F. Perfil dos pacientes renais crônicos de um hospital público da Bahia. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 2, p. 157–168, 2013.

Amaratunga, C., Fairhurst, R. M.  $\alpha^+$  Thalassemia Antagonizes the Malaria-protective Effects of Sickle-Cell Trait. **EBIOM**, v.1, p. 8–9, 2014.

Anderson, B. R. et al. In vivo Modeling Implicates APOL1 in Nephropathy: Evidence for Dominant Negative Effects and Epistasis under Anemic Stress. **Plos Genetics**, p. 1–23, 2015.

Avramovic, M., Stefanovic, V. Health-Related Quality of Life in Different Stages of Renal Failure. **Artificial Organs**, v. 36, p. 581–589 , 2012.

Badr, M. et al.. Renal tubular dysfunction in children with sickle cell haemoglobinopathy. **Nephrology**, 18, 299–303, 2013.

Bah, A. O., Lamine, C., Balde, M. C., Yaya Bah, L. M., Rostaing, L. Epidemiology of chronic kidney diseases in the Republic of Guinea; future dialysis needs. **Journal of Nephropathology**, v.4, p. 127–133, 2015.

Bandeira, I. C. J. et al. Cytokine Chronic inflammatory state in sickle cell anemia patients is associated with HBB S haplotype. **Cytokine**, v.65, p. 217–221, 2014.

Bastos, M. G., Bregman, R., Kirsztajn, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, p. 248–253, 2010.

Bastos, M. G., Kirsztajn, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.33, p.74–87, 2011.

Bussolati, B., Camussi, G. Therapeutic use of human renal progenitor cells for kidney regeneration. **Nature Review, Nephrology**, v.11, p.695–706, 2015.

Cajado, C., Barbosa, C. G., Adorno, E. V, Menezes, J. F., Reis, M. G., Gonçalves, M. S. Sickle Cell Disease SC in Northeast of Brasil: A clinical and molecular characterization. **Gazeta Médica da Bahia**, v.80, p.20–23, 2010.

Cançado, R. D., Jesus, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.29, p. 204–206, 2007.

Carlos, A. M. et al. Hemoglobinopathies in newborns in the southern region of the Triângulo Mineiro, Brasil . Cross-sectional study. **São Paulo Medical Journal**, v.133, 439–444, 2015.

Cherchiglia, M. L. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública**, v.44, p. 639–649, 2010.

Colah, R. B., Mukherjee, M. B., Martin, S., Ghosh, K. Sickle cell disease in tribal populations in India. **Indian Journal of Medical Research**, v. 141, p. 509–515, 2015.

Couto, F. D., Adorno, E. V., Menezes, J. F., Neto, J. P. M., Rêgo, M. A. V., Reis, M. G., Gonçalves, M. S. Polimorfismo C677T no gene da MTHFR e hemoglobinas variantes: um estudo em recém-nascidos de Salvador, Bahia, Brasil. **Cadenos de Saúde Pública**, v. 20, p. 529–533, 2004.

Délicat-loembet, L. M. et al. Infection, Genetics and Evolution Prevalence of the Sickle Cell Trait in Gabon: A nationwide study. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 25, p. 52–56, 2014.

Derebail, V. K., Nachman, P. H., Key, N. S., Ansele, H., Falk, R. J., Kshirsagar, A. V. High Prevalence of Sickle Cell Trait in African Americans with ESRD. **Journal of the American Society Nephrology**, v.21, p.413–417, 2010.

Diniz, D., Guedes, C., Barbosa, L., Tauil, P. L., Magalhães, Í. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p.188–194, 2009.

Felix, A. A., Souza, H. M., Ribeiro, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.32, p.203–208, 2010).

Fuente-gonzalo, F. et al. Hb Cervantes, Hb Marañón, Hb La Mancha and Hb Goya: Description of 4 new haemoglobinopathies. **Clinical Biochemistry**, v. 48, p. 662–667, 2015.

Goodman, J., Hassell, K., Irwin, D., Witkowski, E. H., Nuss, R. The Splenic Syndrome in Individuals with Sickle Cell Trait. **High Atitude Medecine & Biology**, v. 15, p. 468–471, 2014.

Hicks, P. J.et al. Susceptibility to end-stage renal disease in African Americans. **Kidney International**, v. 80, p. 1339–1343, 2011.

Horta, Â. C. C., Pereira dos Santos, A. V., Ximenes dos Santos, L. K., Barbosa, I. V. Produção científica de enfermagem sobre hemodiálise. **Journal of Nursing**, v. 6, p. 671–679, 2012.

Hung, C.et al. Comparison of the mismatch-specific endonuclease method and denaturing high-performance liquid chromatography for the identification of HBB gene mutations. **BMC Biotechnology**, v. 8, p. 1–9, 2008.

Hur S. M., Ju H. Y., Park M.Y., Choi S. J., Kim J. K., Hwang S. D. Ferritin as a predictor of decline in residual renal function in peritoneal dialysis patients.

Huttle, A., Maestre, G. E., Lantigua, R., Green, N. S. Sickle Cell in Sickle Cell Disease in Latin America and the United States. **Pediatric Blood Cancer**, v. 62, p. 1131–1136, 2015.

Jha, V. et al. Chronic kidney disease : global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, p. 260–272, 2013.

John, N. Review Article A Review of Clinical Profile in Sickle Cell Traits. **Oman Medical Journal**, v. 25, p. 3–8, 2010.

Kalantar-Zadeh, K., Rodriguez, R.A., Humphreys, M. H. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, p.141-149, 2004.

Kanji, Z. et al. Genetic Variation in *APOL1* Associates with Younger Age at Hemodialysis Initiation. **Journal of the American Society Nephrology**, v. 22, p. 2091–2097, 2011

Karateke, A. et al. Can the ductus venosus doppler predict the hemoglobinopathies ? **International Journal of Clinical Experimental Medicine**, v. 8, p. 4405–4409, 2015.

Key, N. S., Connes, P., Derebail, V. K. Negative health implications of sickle cell trait in high income countries : from the football field to the laboratory. **British Journal Of Haematology**, v.170, p. 5–14 , 2015)..

Key, N. S., Derebail, V. K. Sickle-Cell Trait: Novel Clinical Significance. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 418–422, 2010.

Khan, Y. H., Sarriff, A., Khan, A. H., Adnan, A. S., Hussain, M. T. Infective Endocarditis and Chronic Kidney Disease: How to Deal with Complications. **Malaysian Journal of Medical Science**, v. 22, p. 73–75, 2015.

Khattab, A. D., Rawlings, B., Ali, I. S. Care of patients with haemoglobin abnormalities : history and biology. **British Journal of Nursing**, v.15, p. 994–998, 2006.

Kirylyuk, K., Jadoon, A., Gupta, M., Radhakrishnan, J. Sickle cell trait and gross hematuria. **Kind International**, v. 71, p. 706–710, 2007.

Lancaster, M. A., Gleeson, J. G. Cystic Kidney Disease : the Role of Wnt Signaling. **Trends in Molecular Medicine**, v. 16, p. 349–360, 2010.

Lessa, I. Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 7, p. 176–186, 2004.

Levey, A. S. et al. Definition and classification of chronic kidney disease : A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes ( KDIGO ). *Kind International*, v. 67, p. 2089–2100, 2005.

Levey, A. S., Coresh, J. Chronic kidney disease. *The Lancet*, v.379, p. 165–180, 2012.

Lim, H. A., Yu, Z., Kang, A. W. C., Foo, M. W. Y., Griva, K. The Course of Quality of Life in Patients on Peritoneal Dialysis : A 12-month Prospective Observational Cohort Study. *International Journal of Behavioral Medicine*, p. 1–8, 2015.

López-marín, L. et al. Histopathology of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Salvadoran Agricultural Communities. *MEDICC Review*, v. 16, p. 49–54, 2014.

Ma, Y. et al. Modified Glomerular Filtration Rate Estimating Equation for Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society Nephrology*, v. 17, p. 2937–2944, 2006.

Marengo-Rowe, A. J. Structure-function relations of human hemoglobins. *Baylor University Medical Center Proceedings*, v. 19, p. 239–245, 2006.

Martins, M. R. I., Cesarino, C. B. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 13, p. 670–676, 2005.

Modell, B., Darlison, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 86, p. 480–487, 2008.

Moreira, L. M., Guaranho de Moraes, P. C., Furtado de Mendonça, J. P. R. Hemoglobina extracelular gigante de *Glossoscolex paulistus*: um extraordinário sistema supramolecular hemoproteico. *Quim Nova*, v. 34, p. 119–130, 2011.

Mousavy, S. J. et al. Effects of mobile phone radiofrequency on the structure and function of the normal human hemoglobin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 44, p. 278–285, 2009.

Murao, M., Ferraz, M. H. C. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. **Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia**, v. 29, p. 223–225, 2007.

Naik, R. P. et al. Association of Sickle Cell Trait With Chronic Kidney Disease and Albuminuria in African Americans. **JAMA**, v. 20, p. 2115–2125, 2014.

Nath, K. A., Robert, P. Sickle cell disease : renal manifestations and mechanisms. **Nature Review, Nephrology**, v. 11, 161–171, 2015.

Neto, J. P. M., Lyra, I. M., Reis, M. G., Goncalves, M. S. The association of infection and clinical severity in sickle cell anaemia patients. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.105, p. 121–126, 2011.

Noguchi, H., Kevin, L., Ho, C., Unzai, S., Park, S.-Y., Tame, J. R. H. Structures of haemoglobin from woolly mammoth in liganded and unliganded states research papers. **Acta Crystallographica**,v. D68, p. 1441–1449, 2012.

Palazzuoli, A., Mccullough, P. A., Ronco, C., Nuti, R. Kidney disease in heart failure : the importance of novel biomarkers for type 1 cardio-renal syndrome detection. **Internal and Emergency Medicine**, v. 10, p. 543–554, 2015.

Peces, R., Peces, C. Autosomal dominant polycystic kidney disease and sickle cell trait. **Nefrologia**, v. 312, p. 134–136, 2011.

Peces, R., Peces, C., Azorín, S., Selgas, R. Co-inheritance of autosomal dominant polycystic kidney disease and sickle cell trait in African Americans. **Nefrologia**, v. 312, p. 162–168, 2011.

Piel, F. B., Tatem, A. J., Huang, Z., Gupta, S., Williams, T. N., Weatherall, D. J. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin : a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. **Lancet Glob Health**, v. 2, p. e80–89, 2014.

Poddaturi, V., Guileyardo, J. M. Sickle Cell Trait as a Contributory Cause of Death in Natural Disease. **Journal of Forensics Sciences**, v. 60, p. 807–811, 2015.

Quinlan, J. et al. Genomic architecture of sickle cell disease in West African children. **Frontiers in Genetics**, v. 5, p. 1–12, 2014.

Radhakrishnan, J. et al. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. **Kidney International**, v. 86, p. 246–250, 2014).

Rees, D. C., Williams, T. N., Gladwin, M. T. Sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 376, p. 2018–2031, 2010.

Revuelta, K. L., Andrés, M. P. R. Kidney abnormalities in sickle cell disease. **Nefrologia**, v. 31, p. 591–601, 2011.

Romão Junior, E. J. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. XXVI, p. 1-3, 2004.

Safo, M. K., Ko, T., Abdulmalik, O., He, Z., Wang, A. H. J., Schreiter, E. R., Russell, J. E. Structure of fully liganded Hb f2b2 trapped in a tense conformation. **Acta Crystallographica**, p. 2061–2071, 2013.

Saha, D., Patgaonkar, M., Shroff, A., Ayyar, K., Bashir, T., Reddy, K. V. R. Hemoglobin Expression in Nonerythroid Cells : Novel or Ubiquitous ? **International Journal of Inflammation**, p. 1–8, 2014.

Salgado Filho, N., Brito, D. J. de A. Doença Renal Crônica: A Grande Epidemia Deste Milênio. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. XXVIII, p. 1–5, 2006.

Sankaran, V. G., Weiss, M. J. Anemia: progress in molecular mechanisms and therapies. **Nature Medecine**, 21, 221–230, 2015.

Saxena, P., Dhiman, P., Bihari, C., Rastogi, A. Case Report Sickle Cell Trait Causing Splanchnic Venous Thrombosis. **Case Reports in Hepatology**, p.10–12, 2015.

Schechter, A. N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. **Blood**, v. 112, p. 3927–3938, 2008.

Schwarze, K., Campbell, K. L., Hankeln, T., Storz, J. F., Hoffmann, F. G., Burmester, T. The Globin Gene Repertoire of Lampreys: Convergent Evolution of Hemoglobin and Myoglobin in Jawed and Jawless Vertebrates. **Molecular Biology Evolution.**, v. 31, p. 2708–2721, 2014.

Seegars, M. B., Brett, A. S. Splenic infarction associated with sickle cell trait at low altitude. **Hematology**, v. 20, p. 607–609, 2015.

Sesso, R. C., Lopes, A. A., Thomé, F. S., Lugon, J. R., Watanabe, Y., Rinaldi dos Santos, D. Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, p. 48–53, 2014.

Shaw, C., Sharpe, C. C. Could sickle cell trait be a predisposing risk factor for CKD? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, p. 2403–2405, 2010.

Silva, W. S., Lastra, A., Oliveira, S. F., Klautau-Guimarães, N., Grisolia, C. K. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Baiano, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 2561–2566, 2006.

Siqueira, B. R., Zanotti, L. C., Nogueira, A., Maia, A. C. S. Incidência De anemia falciforme, traço falciforme e perfil hemoglobínico dos casos diagnosticado na triagem neonatal no estado de Rondônia no ano de 2003. **Saber Científico Porto Velho**, v. 2, p. 43–53, 2009.

Smith, N. E. et al. VCL-ALK Renal Cell Carcinoma in Children With Sickle-cell Trait: The Eighth Sickle-cell Nephropathy? **American Journal Surgery Pathology**, v. 38, p. 858–863, 2014.

Sobota, A., Sabharwal, V., Fonebi, G., Steinberg, M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. **British Journal Of Haematology**, v. 170, p. 757–767, 2015.

Sodré, F. L., Costa, J. C. B., Lima, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, p. 329–337, 2007.

Sonati, M. de F., Costa, F. F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. **Journal de Pediatria**, v. 84, p. 40–51, 2008.

Sumera, A., Radhakrishnan, A., Baba, A. A., George, E. Review: Beta-thalassemia and molecular chaperones. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 54, p.348–352, 2015.

Tantawy, A. A. G. The scope of clinical morbidity in sickle cell trait. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 15, p. 319–326, 2014.

Terra, F. S. et al. O portador de doença renal crônica e sua dependência ao tratamento hemodialítico: compreensão fenomenológica \*. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, p. 306–310, 2010.

**The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 29, p. 489-497, 2014

Théberge, R., Dikler, S., Heckendorf, C., Chui, D. H. K., Costello, C. E., Mccomb, M. E. MALDI-ISD Mass Spectrometry Analysis of Hemoglobin Variants: a Top-Down Approach to the Characterization of Hemoglobinopathies. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 26, p. 1299–1310, 2015.

Toh, R. J., Peng, W. K., Han, J., Pumera, M. Direct In Vivo Electrochemical Detection of Haemoglobin in Red Blood Cells. **Nature, Scientific Report**, v. 4, p. 1–6, 2014.

Tordoir, J. H. M., Bode, A. S., Loon, M. M. Van. Preferred Strategy for Hemodialysis Access Creation in Elderly Patients. **European Journal of Vascular & Endovascular Surgery**, v. 49, p. 738–743, 2015.

Torres, L. de S., Okumura, J. V., Da Silva, D. G. H., & Bonini-domingos, C. R. Hemoglobin D-Punjab: origin, distribution and laboratory diagnosis. **Revista Brasileira de Hematologia E Hemoterapia**, v. 37, p. 120–126, 2015.

Trent, R. J. A. Diagnosis of the Haemoglobinopathies. **Clinical Biochemistry Review**, v. 27, p. 27–38, 2006.

Tsaras, G., Owusu-ansah, A., Boateng, O., Amoateng-Adjepong, Y. Complications Associated with Sickle Cell Trait : A Brief. **AJM**, v. 122, p. 507–512, 2009.

Vekilov, P. G. Sickle-cell haemoglobin polymerization : is it the primary pathogenic event of sickle-cell anaemia ?. **British Journal Of Haematology**, v. 139, p. 173–184 , 2007.

Waye, J. S., Eng, B. Diagnostic testing for a -globin gene disorders in a heterogeneous North American population. **International journal of laboratory hematology**, v. 35, p. 306–313, 2013.

Wouters, O. J., Donoghue, D. J. O., Ritchie, J., Kanavos, P. G., Narva, A. S. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. **Nature Review, Nephrology**, v. 11, p. 491–502, 2015.

## ANEXO

### A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar de um estudo sobre alterações do funcionamento dos rins. O nome do estudo é “TRAÇO FALCIFORME COMO POTENCIAL DETERMINANTE DA PROGRESSÃO DE DOENÇAS RENAIAS NA BAHIA”. Isso quer dizer que nós queremos ver se as pessoas que têm um problema nas células vermelhas do sangue pioram da doença renal. Essa alteração é chamada de traço falcêmico, porque as pessoas que tem esse problema, apesar de poder viver uma vida saudável, quando têm desidratação ou alguma inflamação, as células do sangue podem ficar com o formato de uma foice, tendo dificuldade de caminhar nos vasos sanguíneos. Queremos ver se isso afeta o curso da doença renal. Como o sr, ou a sra. é portador (a) de doença renal crônica em programa de hemodiálise, estamos lhe convidando para participar deste estudo, a fim de analisarmos a história de sua doença.

olhando para detalhes como idade, sexo, o diagnóstico na biópsia renal, a presença de Síndrome Nefrótica (que é o surgimento de inchaço com perda de muita proteína na urina), o exames realizados antes da biópsia, revisaremos, as lâminas de sua biópsia e examinaremos também, se você tem esse traço falcêmico. Para isso, você será solicitado também a doar 5 ml (mais ou menos 1 colher de chá) de sangue que será retirado da veia do braço, antebraço ou mão, onde for mais adequado. A coleta dessa quantidade de sangue, como você sabe, geralmente não traz problemas; há apenas o inconveniente da dor da punção e, raramente, a formação de pequeno hematoma no local. O estudo não implicará em mudança na conduta do seu médico e nem vai interferir no seu diagnóstico ou no seu tratamento. O estudo deverá, contudo, alertar os médicos para a presença de traço falcêmico em quem tiver, com benefício para pessoa e também, caso fique comprovado de que isso afeta o curso da doença renal, ajudará os médicos a modificar o tratamento dessas pessoas levando em conta a alteração. Todos os dados colhidos serão mantidos em sigilo e em nenhum momento seu nome será exposto em decorrência do estudo. Caso você



## B. QUESTIONÁRIO

**RIMFAL – Traço Falciforme como Potencial Determinante da Progressão de Doenças Renais na Bahia**

Número no banco de dados (NumBanco) : \_\_\_\_ (Inserir quando entrar no banco de dados)

**Identificação e Dados Pessoais**

Q01 Nome (*Nome*) : \_\_\_\_\_  
 Q02 Idade (*Idade*) : \_\_\_\_ anos                      Q03 Data de nascimento (*DataNasc*) : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Q04 Sexo (*Sexo*) : [  ] 1. Masc.                      [  ] 2. Fem  
 Q05 Raça (*Raça*) : [  ] 1. Branco    [  ] 2. Mulato    [  ] 3. Negro    [  ] 4. S/ informação  
 Q06 End : \_\_\_\_\_  
 N° do Tel: \_\_\_\_\_

**Dados Clínicos**

Q07 PA sistólica (*PAS*): \_\_\_\_\_ mmHg                      Q08 PA diastólica (*PAD*): \_\_\_\_\_ mmHg  
 Q09 Peso (*Peso*): \_\_\_\_\_ Kg                      Q10 Altura (*Altura*): \_\_\_\_\_ M  
 Q11 Mês /ano provável início manifestação da doença ou início HD (*Dt\_diag*): \_\_\_\_\_  
 Q12 Diagnóstico de Diabetes (DM) : [  ] 1. Sim    [  ] 2. Não    [  ] 3. S/ informação  
 Q13 Diagnóstico de HAS (HAS): [  ] 1. Sim    [  ] 2. Não    [  ] 3. S/ informação  
 Q14 Hemotransfusão: \_\_\_\_\_    Q15 Quantidade: \_\_\_\_\_    Q16 Data última transfusão: \_\_\_\_\_  
 Q17 Eritropoietina: \_\_\_\_\_    Q18 Dose (seminal): \_\_\_\_\_  
 Q19 Ferro venoso : \_\_\_\_\_    Q20 Dose (seminal): \_\_\_\_\_  
 Q21 Acesso vascular para hemodiálise : \_\_\_\_\_

**Dados Laboratoriais**

Q22 Leucograma (Leuco) : \_\_\_\_\_ mg/dL    Neut : \_\_\_\_\_    Linf : \_\_\_\_\_    Q23 Hematócrito (Ht) : \_\_\_\_\_ g/dL  
 Q24 Hemoglobina (Hb) : \_\_\_\_\_ g/dL                      Q25 Albumina (Alb) : \_\_\_\_\_ g/dL  
 Q26 Colesterol total (Coolest) : \_\_\_\_\_ mg/dL                      Q27 Creatinina (Creat) : \_\_\_\_\_ mg/dL  
 Q28 Ureia (Ureia) : \_\_\_\_\_ mg/dL  
 Q29 Proteinúria 24h (Prot\_24) : \_\_\_\_\_ g                      Q30 Ferro (Fe) : \_\_\_\_\_  
 Q31 Ferritina : \_\_\_\_\_                      Q32 Saturação de transferrina : \_\_\_\_\_  
 Q33 Anti-HIV : \_\_\_\_\_                      Q34 Anti-HCV : \_\_\_\_\_                      Q35 AgHBs : \_\_\_\_\_