

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Farmácia
Departamento de Análises
Trabalho de Conclusão de Curso**

**Avaliação da Cistatina C como biomarcador precoce na detecção de
nefropatia em pacientes com síndromes falciformes**

Thayse Ventura Luz

Porto Alegre

2019

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Farmácia
Departamento de Análises
Trabalho de Conclusão de Curso**

**Avaliação da Cistatina C como biomarcador precoce na detecção de
nefropatia em pacientes com síndromes falciformes**

**Trabalho apresentado como requisito
parcial para aprovação na atividade
de Trabalho de Conclusão do Curso
de Farmácia da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.**

Aluna: Thayse Ventura Luz
Orientador: Diogo André Pilger
Coorientadora: Simone Martins de Castro

Porto Alegre

2019

AGRADECIMENTOS

A minha família pelo amor, apoio incondicional e compreensão nessa árdua caminhada da graduação. Em especial aos meus pais, Leila e Luiz Carlos, por sempre me incentivarem a seguir na busca pela educação e formação profissional e por não medirem esforços em me proporcionar as condições necessárias para perseguir os meus sonhos e objetivos.

Ao meu irmão, Murillo, pela presença em todos os momentos importantes na minha vida e pela prontidão em me ajudar quando necessário.

A todos os amigos (as) de longa data, vocês se tornaram parte da família e sempre estiveram ao meu lado para me incentivar e tornar a vida mais leve e alegre. Obrigada por fazerem parte da minha vida.

Aos amigos (as) que a UFRGS colocou no meu caminho, o meu mais sincero agradecimento por tornarem a jornada menos difícil, por sempre estarem comigo compartilhando dos momentos de angústia, alegria e realizações, bem como por oferecerem o ombro amigo nos momentos de dificuldade. É um enorme prazer ter vocês comigo e saber que dividirei a profissão com profissionais de excelência.

Ao meu orientador Diogo, agradeço imensamente pelo incansável comprometimento, por toda a dedicação e paciência durante o desenvolvimento desse projeto. Foi um enorme prazer aprender contigo, foste muito mais do que professor e profissional farmacêutico, mas um grande amigo. Muito obrigada!

A minha coorientadora Simone, obrigada por aceitar trabalhar em conjunto conosco, por auxiliar com muita dedicação e entrega nesse projeto e pelos ensinamentos que levarei para a vida.

Aos profissionais da área da saúde envolvidos no trabalho, Suzane, Mariela, Christina e João, pela incessante ajuda, engajamento e dedicação. Sem vocês a realização deste trabalho não seria possível, a todos o meu muito obrigada.

À UFRGS e a Faculdade de Farmácia por me acolherem desde 2014/2, se tornando a minha segunda casa desde então. Proporcionaram um ambiente adequado, na medida do possível, com materiais de estudo e profissionais capacitados que integraram a construção do meu ensino. Nesse ambiente, fui capaz de crescer pessoalmente e profissionalmente, me despeço com a sensação de devido preparo para enfrentar os novos desafios que viram e a certeza de que o ensino público que tive foi de extrema qualidade.

Este artigo foi elaborado segundo as normas da revista *Hematology Transfusion and Cell Therapy* (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”. A versão em língua inglesa será elaborada após as correções e sugestões da banca revisora do trabalho.

Avaliação da Cistatina C como biomarcador precoce na detecção de nefropatia em pacientes com síndromes falciformes

Thayse Ventura Luz¹, Suzane Dal Bó², Mariela Granero Farias², Christina Matzenbacher Bittar³, João Ricardo Friedrisch³, Simone Martins de Castro⁴, Diogo André Pilger⁴.

¹ Aluno de Graduação da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Farmacêutica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Médico do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴ Professor do Departamento de Análises Clínicas e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Prof. Dr. Diogo André Pilger

Departamento de Análises

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Avenida Ipiranga, 2752, sala 304E,

Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90.610-000

E-mail: diogo.pilger@ufrgs.br

RESUMO

Introdução: As hemoglobinopatias constituem um grupo de alterações genéticas, sendo a doença falciforme a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil. Dentro da variabilidade clínica nas síndromes falciformes, destaca-se o comprometimento renal que aparece ao longo do curso da doença pela ação da hemácia falcizada na microvasculatura renal. Os exames de função renal padrão como creatinina sérica e taxa de filtração glomerular apresentam-se alterados apenas quando o dano renal se torna extenso. Desta forma, novos biomarcadores laboratoriais que possam prever o início da lesão são necessários para garantir intervenções precoces de modo a prevenir a progressão do dano.

Objetivos: Buscamos avaliar o papel da Cistatina C como marcador precoce de lesão renal em pacientes com síndromes falciformes.

Materiais e métodos: Foram analisados 48 pacientes diagnosticados com síndrome falciforme. A partir dos prontuários, foram avaliados alguns parâmetros hematológicos, bioquímicos e características clínicas dos pacientes. Além disso, a Cistatina C foi dosada no soro através do método de nefelometria.

Resultados: Observou-se que a Cistatina C se correlacionou fracamente com os marcadores de anemia, hematócrito ($r=-0,289$) e hemoglobina ($r=-0,328$), bem como com os marcadores de função renal, depuração da creatinina endógena ($r=-0,558$) e creatinina ($r=0,463$). Não foi evidenciada diferença nos níveis de Cistatina C entre pacientes com níveis baixos e normais de creatinina.

Conclusão: Neste trabalho evidenciamos a necessidade na busca de marcadores que forneçam informações precoces e precisas sobre eventuais perdas de função renal em pacientes com síndromes falciformes. Não evidenciamos, na amostra de pacientes avaliados, que a Cistatina C apresentasse capacidade de identificação de pacientes em estágios iniciais de lesão renal. Portanto, é imprescindível que esse biomarcador seja melhor estudado para estabelecer as suas vantagens e limitações, buscando-se uma população de pacientes em condições mais avançadas da doença e em início de quadros de crise hemolítica.

Palavras-chave: Síndrome falciforme; Cistatina C; nefropatia falciforme.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	15
CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23
ANEXO I.....	25
ANEXO II.....	35
ANEXO III.....	40

INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias constituem um grupo de alterações genéticas com padrão de herança autossômico recessivo, decorrentes da produção de moléculas estruturalmente alteradas ou pela síntese deficiente de globina alfa ou beta e representam a forma mais comum de anemia hemolítica hereditária.¹ Dentre este conjunto de alterações, a doença falciforme (DF) apresenta distribuição mundial e inclui a forma homozigótica SS (anemia falciforme), a forma heterozigótica HbAS (traço falciforme), HbSC e a forma β -talassêmica S.² Destaca-se que a anemia falciforme (AF) é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil.³

A causa das doenças falciformes é uma mutação de ponto - substituição da adenina por timina - no gene beta da globina, originando uma hemoglobina anormal, chamada de hemoglobina S (HbS), que difere da hemoglobina normal denominada hemoglobina A (HbA). Esta mutação faz com que ocorra uma codificação diferente, ou seja, o aminoácido valina ao invés do ácido glutâmico na posição 6 da cadeia beta, acarretando em uma modificação físico-química na molécula da hemoglobina.⁴

O principal problema das DF consiste na tendência dos eritrócitos em adotar uma morfologia diferente da normal, perdendo a configuração bicôncava e assumindo prolongamento com aparência de foice. A hemácia adquire esse formato ao liberar o oxigênio para os tecidos, ou seja, quando a sua tensão de oxigênio é baixa. Isso faz com que a HbS se polimerize, sendo assim, a membrana da hemácia adquire essa forma para melhor acomodar a hemoglobina dentro dela. Esse fenômeno é reversível com a oxigenação, desde que a membrana da célula não tenha sido totalmente alterada. Quando isso ocorre, os eritrócitos permanecem falcizados de maneira irreversível.⁵

Existe uma grande variabilidade clínica nas síndromes falciformes, bem como na expectativa de vida dos pacientes.⁶ Os sinais e sintomas mais comuns são a anemia hemolítica crônica, as crises de dor, as infecções recorrentes e a icterícia.⁷

Seu diagnóstico laboratorial é baseado nos achados do hemograma, sendo confirmado através da eletroforese de hemoglobina e utilização de testes moleculares.⁸

Outro achado bastante significativo nas DF é o comprometimento renal que ocorre como consequência do dano causado pela hemácia falciforme na

microvasculatura renal. A medula renal apresenta baixa tensão de oxigênio, pH reduzido e hipertonicidade, fatores que facilitam a polimerização da HbS e a oclusão microvascular. Conforme o dano é aumentado, a lesão evolui para problemas mais significativos, como glomeruloesclerose e insuficiência renal.⁸

Os marcadores tradicionais da alteração renal são a redução da densidade urinária, presença de proteinúria, hematúria (sugere infarto renal), cilindúria, aumento da depuração da creatinina endógena, redução da taxa de filtração glomerular (TFG), aumento da ureia e da creatinina, aumento da lactato desidrogenase (marcador de hemólise), microalbuminúria, entre outros.⁹

Entretanto, devemos considerar que nem todos os pacientes desenvolvem nefropatia falciforme. Os exames de função renal padrão como creatinina sérica e taxa de filtração glomerular apresentam-se alterados apenas quando o dano renal se torna extenso e amplamente irreversível, ou seja, quando há proteinúria significativa. Por isso, novos biomarcadores laboratoriais que possam predizer o início da lesão são necessários para garantir intervenções precoces de modo a prevenir a progressão do dano.¹⁰

Neste cenário, a Cistatina C (Cys-C) é uma proteína catiônica não glicosilada que é produzida a uma taxa constante por todas as células nucleadas e está presente nos líquidos biológicos. Em condições normais, é livremente filtrada pelos glomérulos em virtude de seu baixo peso molecular e sua concentração sérica independe da idade, sexo, dieta, massa muscular e peso corporal. Em função de ser completamente reabsorvida e metabolizada a nível tubular, a Cys-C não retorna à circulação em sua forma intacta e sua concentração urinária é praticamente indetectável. Em condições em que pacientes apresentem lesões na região dos túbulos proximais, ela terá concentrações variáveis na urina.¹¹

A ausência de secreção tubular permite que a medição no soro ofereça uma boa determinação da filtração glomerular. Se ocorrerem lesões no glomérulo, a Cys-C não é filtrada e não consegue chegar aos túbulos proximais, logo, a sua concentração sérica se eleva. Dessa forma, acredita-se que seja o marcador endógeno ideal da função renal, pois oferece melhor utilidade em pessoas com anemia falciforme, já que elas tendem a ter massa magra mais baixa.¹² Neste sentido, o objetivo deste trabalho é avaliar o papel da Cistatina C como marcador precoce de lesão renal em pacientes com síndromes falciformes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal e prospectivo avaliando-se pacientes diagnosticados com síndromes falciformes em acompanhamento no ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. No período de março a setembro de 2019, foram selecionados pacientes com idade superior a 6 meses, que não estivessem em crise falciforme, independentemente de estarem ou não realizando tratamento com hidroxiureia (HU). Levando em consideração que os pacientes realizam 4 consultas por ano, foram excluídos os indivíduos que faltaram mais de duas consultas no ano de 2019, realizaram transfusões sanguíneas nos últimos 3 meses, possuíam algum tipo de infecção ativa ou que não estivessem em um estado estável da doença, bem como aqueles que apresentaram amostras hemolisadas, lipêmicas ou com volume insuficiente, não foram realizadas coletas extras.

Como parâmetros hematológicos foram avaliados hemograma completo, reticulócitos e eletroforese de hemoglobina. Para os parâmetros bioquímicos foram avaliados lactato desidrogenase (LDH), transaminase glutâmico oxalacética (TGO), creatinina sérica, depuração da creatinina endógena (DCE), microalbuminúria, densidade urinária e Cistatina C. Algumas características clínicas, como sexo, idade, uso da hidroxiureia e uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) também foram analisadas. Os resultados selecionados foram obtidos a partir da análise de prontuário, sempre considerando os da data da coleta da amostra ou, em alguns casos, o mais próximo possível, dentro de um período de 6 meses. Com exceção da Cistatina C que foi dosada no soro através do método de nefelometria.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software PASW Statistics*. Os dados foram analisados através da correlação de Pearson e de Spearman e Teste t.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HCPA sob número 3.094.562 (Anexo II) e da UFRGS sob número 3.127.591 (Anexo III).

RESULTADOS

Foram analisados 48 pacientes diagnosticados com síndromes falciformes. A Tabela 1 apresenta o resumo das principais informações demográficas da população analisada.

Idade (anos)	n	Frequência (%)
12-20	6	12,5
20-30	12	25
> 30	30	62,5
Sexo		
Feminino	32	66,7
Masculino	16	33,3
Perfil eletroforético		
SS	39	81,3
SC	9	18,7
Uso de hidroxiureia		
Sim	38	82,61
Não	8	17,39
Uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina		
Sim	13	28,26
Não	33	71,74

Os parâmetros hematológicos e bioquímicos analisados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Descrição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos dos pacientes com síndromes falciformes.

Parâmetro	n	Média ± Desvio padrão	Valor de referência
Hematócrito (%)	48	24,77 ± 4,47	33,0 - 47,8 (M) 36,0 – 54,0 (H)
Hemoglobina (g/dL)	48	8,86 ± 1,58	12,0 – 15,8 (M) 13,0 – 16,5 (H)
Hemoglobina fetal (%)	15	20,03 ± 9,58	< 2%
LDH (U/L)	48	400,85 ± 188,40	120 - 246
TGO (U/L)	45	31,82 ± 19,17	≤ 33 (M) ≤ 40 (H)
Albumina (g/dL)	19	4,45 ± 0,30	3,5 – 4,7
Reticulócitos (%)	47	6,72 ± 3,99	0,5 – 2,17

Legenda: LDH (Lactato Desidrogenase). TGO (Transaminase Glutâmico Oxalacética). H (Homens). M (Mulheres).

Os parâmetros de avaliação da função renal estudados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Descrição dos parâmetros de avaliação da função renal dos pacientes com síndromes falciformes.

Parâmetro	n	Média ± Desvio padrão	Valor de referência
Cistatina C (mg/L)	48	0,75 ± 0,23	0,62 – 1,11
Creatinina (mg/dL)	45	0,63 ± 0,17	0,6 – 1,2 (M) 0,7 – 1,3 (H)
DCE (mL/min/1,73 m²)	40	116,08 ± 19,60	75 – 115 (M) 85 – 125 (H)
Densidade urinária	18	1013,17 ± 2,53	1015 - 1025

Parâmetro	n	Mediana	Valor de referência
Microalbuminúria (mg/24h)	35	17,00	< 30

Legenda: DCE (Depuração da Creatinina Endógena). H (Homens). M (Mulheres).

A Cistatina C foi apresentada neste trabalho como uma alternativa precoce para avaliação da função renal. A Tabela 4 apresenta a correlação entre Cistatina C e todas as variáveis estudadas.

Tabela 4 – Descrição das variáveis dos pacientes com síndromes falciformes e sua correlação com a Cistatina C

Parâmetro	Coefficiente de correlação	p-valor
Uso de IECA	-	0,474
Dano renal prévio	-	0,474
Uso de hidroxiureia	-	0,252
Perfil eletroforético	-	0,224
Sexo	-	0,758
Hematócrito (%)	- 0,289	0,047**
Hemoglobina (g/dL)	- 0,328	0,026*
Hemoglobina fetal (%)	- 0,177	0,527
VCM (fL)	- 0,036	0,812
LDH (U/L)	0,129	0,382
TGO (U/L)	0,216	0,155
Albumina (g/dL)	0,149	0,544
Reticulócitos (%)	0,053	0,722
Creatinina (mg/dL)	0,463	0,001*
Microalbuminúria (mg/24h)	0,071	0,685
DCE (mL/min/1,73 m²)	- 0,558	0,000*
Densidade urinária	- 0,441	0,067

Legenda: Teste t para correlação de variáveis não paramétricas. Estudo de correlação entre as variáveis numéricas realizado através da correlação de Pearson, com exceção da microalbuminúria, lactato desidrogenase e da transaminase glutâmico oxalacética que foram avaliadas pela correlação de Spearman. IECA (Inibidor da enzima conversora da angiotensina). VCM (Volume Corpuscular Médio). LDH (Lactato Desidrogenase). TGO (Transaminase Glutâmico Oxalacética). DCE (Depuração da Creatinina Endógena). * p-valor < 0,01. ** p-valor < 0,05.

A Tabela 5 distribui a população em três grandes grupos com o intuito de avaliar a relação entre a creatinina sérica e a Cistatina C na avaliação da função renal da população estudada. Em função de possuímos somente um paciente com nível de creatinina acima do valor de referência, foi realizada a comparação somente entre os

grupos com valores abaixo e normal de creatinina através do Teste t. A partir desta avaliação, observamos que não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,7902$).

Tabela 5 – Descrição da relação da creatinina sérica com a Cistatina C em pacientes com síndromes falciformes.

Parâmetro	n	Cistatina C (mg/L)
		Média ± Desvio padrão
Creatinina sérica < 0,6 mg/dL	19	0,69 ± 0,17
Creatinina sérica normal	25	0,77 ± 0,23
Creatinina sérica > 1,2 mg/dL	1	1,35

Para melhor visualização, as variáveis que demonstraram diferença significativa também foram apresentadas em diagramas de dispersão. Desta forma, foi possível observar uma correlação significativa entre os marcadores de anemia, hematócrito e hemoglobina, e a Cistatina C. A correlação mostrou-se fraca e inversa, conforme observado na figura 1.

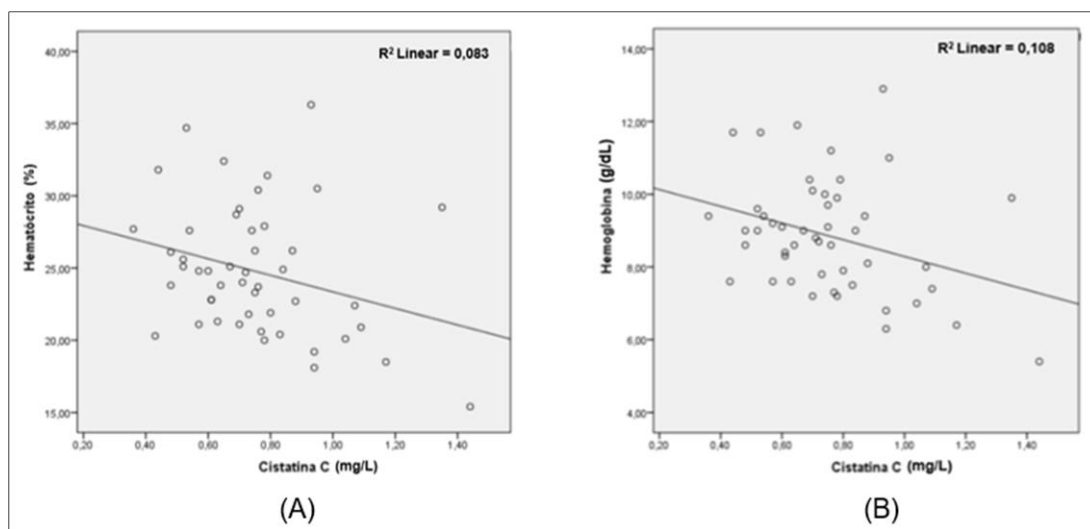


Figura 1: Diagrama de dispersão da correlação entre a Cistatina C e o hematócrito (A) e hemoglobina (B).

Já a correlação entre a Cistatina C e a depuração da creatinina endógena se apresentou de forma moderada e inversa, enquanto que a correlação entre a Cistatina

C e creatinina se mostrou fraca e direta, ambos representados na figura 2. As únicas variáveis bioquímicas que apresentaram correlação forte foi entre a creatinina e a DCE ($r = -0,784$), sendo quanto maior o valor da creatinina no soro, menor a DCE.

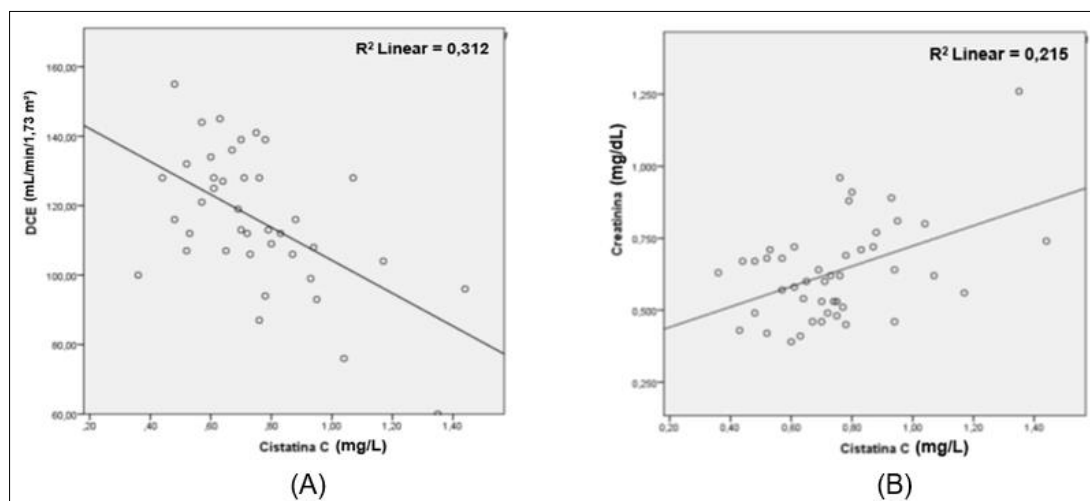


Figura 2: Diagrama de dispersão da correlação entre a Cistatina C e a Depuração da Creatinina Endógena (A) e creatinina (B).

DISCUSSÃO

As síndromes falciformes apresentam alguns sinais e sintomas comuns como a anemia hemolítica crônica, as crises de dor, as infecções recorrentes e a icterícia, porém existem outras manifestações clínicas que aumentam a morbidade e a mortalidade dos pacientes, como as alterações estruturais e funcionais do rim.⁷ Em estudos realizados por Xu *et al*, avaliou-se que a prevalência de nefropatia em uma população adulta com doença falciforme foi de 40%.¹³

A detecção do dano renal progressivo utilizando parâmetros convencionais, como os níveis de creatinina sérica, DCE ou TFG, é pouco sensível. O desenvolvimento inicial da hipertrofia glomerular aumenta a excreção de creatinina e apresenta resultados de creatinina sérica e DCE falsamente dentro da faixa de normalidade.¹⁰ Diante deste cenário, este estudo buscou avaliar o uso potencial da Cistatina C como biomarcador para a detecção precoce da nefropatia falciforme com o intuito de garantir intervenções terapêuticas mais antecipadas aos pacientes evitando que o dano se torne irreversível, aumentando a sua qualidade e o seu tempo de vida.

Ao contrário da população em geral, sabe-se que a expectativa de vida para a população com DF é em torno de 40 a 50 anos. Esse fator evidencia a necessidade de mais investimentos e progressos no tratamento de pacientes portadores de anemia falciforme.¹⁴ De acordo com a literatura, percebe-se que há um predomínio da DF entre jovens e adultos o que pode estar associado à elevada letalidade da doença e ao seu grau de agressividade no portador, devido às complicações em decorrência do processo patológico, que refletem na baixa expectativa de vida desses pacientes.¹⁵ Nosso estudo observou que cerca de 37,5% da população em acompanhamento no ambulatório possuem faixa etária entre 12 e 30 anos, enquanto 62,5% estão dentro da faixa etária acima de 30 anos, confirmando assim que existe um predomínio de indivíduos jovens e adultos na população estudada e corroborando com dados da literatura. A idade mínima apresentada foi de 12 anos e a idade máxima foi de 68 anos.

Não há dados na literatura que demonstrem uma maior prevalência da DF relacionada ao sexo, embora nosso estudo tenha demonstrado que 66,7% dos pacientes eram do sexo feminino.

Sarat *et al* realizaram um estudo para determinar a prevalência do perfil eletroforético em pacientes com síndromes falciformes e observaram que em adultos com DF, 69,9% dos indivíduos apresentam genótipo HbSS; 27,2% possuem HbSC; e 2,9% eram Hb S β talassemia.¹⁶ De modo semelhante, a análise do perfil eletroforético da nossa população (n = 48) mostrou que cerca de 81,3% apresentam genótipo HbSS e 18,7% apresentam HbSC, evidenciando assim que o genótipo HbSS é mais frequente nos ambulatórios de investigação de hemoglobinopatias.

A hidroxiureia é um dos medicamentos utilizado no manejo terapêutico da DF. Segundo o *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia*, sabe-se que esse medicamento é responsável por diminuir a frequência de crises vaso-oclusivas, necessidade de transfusões e melhoria da sobrevida do paciente.¹⁷ Apesar das vantagens apresentadas, seus efeitos na melhora da função renal ainda são controversos.¹⁷ Atualmente, os principais avanços destinados a reduzir a morbidade de pacientes com anemia falciforme (HbSS), como o uso de hidroxiureia e o transplante de células-tronco hematopoiéticas, não apresentam indicações evidenciadas clinicamente em pacientes com o genótipo HbSC. Por conta disso, o tratamento padrão envolve hidratação, analgesia e profilaxia para infecções.¹⁸ Ao avaliarmos individualmente 38 participantes que utilizavam hidroxiureia como

tratamento padrão, verificamos que 36 deles apresentam o genótipo HbSS e somente 2 apresentam HbSC, reforçando a adequação de indicação da medicação.

No intuito de compreender melhor os seus efeitos na melhora da função renal, Bartolucci *et al* avaliaram o uso da hidroxiureia por 6 meses em 58 pacientes, incluindo genótipos HbSC e HbSS, e constataram que o efeito positivo na redução da microalbuminúria está associado ao nível basal de cada paciente. Ou seja, aqueles que possuem um nível basal anormal apresentaram resultados significativos de diminuição de microalbuminúria, porém o mesmo não aconteceu com aqueles que possuem níveis normais.¹⁹ Já em outro estudo avaliando 31 pacientes com doença falciforme em tratamento com hidroxiureia, observou-se que a frequência de casos com microalbuminúria positiva foi de 13%, apesar da adesão ao tratamento.²⁰ Este estudo corrobora com os resultados encontrados em nosso trabalho, pois cerca de 82,61% dos indivíduos realizaram tratamento com hidroxiureia e, dentre esses, 58,7% não apresentam dano renal prévio, o que nos leva a inferir que o tratamento com hidroxiureia é capaz de influenciar positivamente na prevenção ao desenvolvimento de um dano renal.

Além disso, a hidroxiureia é um agente indutor da formação da hemoglobina fetal e a mesma possui um papel importante na anemia falciforme, já que o seu aumento está associado à proteção contra o desenvolvimento precoce de doença renal.²⁰ A hemoglobina fetal funciona como um modulador das características clínicas, sendo que níveis elevados foram associados a uma redução dos episódios dolorosos agudos, úlceras nas pernas, redução na osteonecrose, síndromes torácicas agudas menos frequentes e gravidade da doença.²¹ Verificou-se que todos os pacientes com dados sobre a hemoglobina fetal (n = 15) estavam em tratamento com hidroxiureia e observou-se que os valores obtidos de hemoglobina fetal apresentaram-se acima do valor de referência considerado normal (inferior a 2%). O achado corrobora com os dados da literatura de que esse medicamento é capaz de aumentar os níveis de hemoglobina fetal.

As alterações renais na DF são consequência do dano causado pela hemácia em formato de foice na microvasculatura renal, sendo a proteinúria o achado mais frequente.⁸ Em um estudo realizado por Choi *et al*, observou-se que cerca de 29 pacientes com doença falciforme em uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina por 1 ano apresentaram um declínio de 50% da microalbuminúria.²² Em

relação aos pacientes avaliados em nosso trabalho, havia a indicação do uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina para aqueles que apresentaram 3 exames positivos consecutivos de microalbuminúria ao longo do curso da doença, sendo esse resultado interpretado como positivo para a presença de um dano renal prévio. Com isso, pode-se inferir que 28,26% da nossa população já apresentava algum grau de lesão renal prévia.

A anemia hemolítica crônica, como citado anteriormente, é o sinal clínico mais comum de um paciente com síndrome falciforme. Devido à hemólise, a hemoglobina tende a reduzir, de forma concomitante com a redução do hematócrito.⁹ Asnani *et al* afirmaram que níveis mais baixos de hemoglobina são indícios de que o paciente apresenta doença renal.²³ A explicação é dada pela fisiopatologia da doença, pois o aporte de oxigênio se torna menor, favorecendo o ambiente para que a hemácia realize a falcização e acabe obstruindo a microvasculatura renal.²⁴

Ao avaliarmos os valores de hemoglobina obtidos, levando-se em consideração os valores de referência de acordo com o sexo, observou-se que todos apresentam valores inferiores, caracterizando-os com uma anemia moderada a severa. Associado a isso, o estudo foi capaz de estabelecer uma correlação inversa dos reticulócitos com o hematócrito e com a hemoglobina. Dessa forma, claramente conseguimos observar que a anemia periférica é compensada pelo aumento na população de reticulócitos. A lactato desidrogenase, assim como a contagem de reticulócitos, são utilizados como marcadores de hemólise na anemia hemolítica crônica, apresentando-se aumentados em pacientes durante as crises vaso-oclusivas.²⁵ Neely *et al* relataram que o aumento da LDH não está totalmente correlacionado com o nível plasmático de hemoglobina, ou seja, o aumento da enzima não é devido exclusivamente pela hemólise, mas também aos danos teciduais que eventualmente acontecem.²⁶ A análise individual dos pacientes (n = 48) permitiu verificar que todos possuem valores aumentados da enzima, indicando que existe algum grau de hemólise, podendo haver também um dano tecidual associado.

Embora sua prevalência seja desconhecida, o envolvimento hepatobiliar pela doença falciforme não é incomum, podendo estar associado com isquemia recorrente e cálculos de bilirrubina e, ainda, abranger distúrbios não colestatícos e colestatícos. Com isso, o aparecimento de anormalidades bioquímicas, como a elevação da fosfatase alcalina, níveis variáveis de transaminases, diminuição da albumina sérica

e aumento da bilirrubina total, geralmente são indícios de algum comprometimento hepatobiliar. No entanto, nenhuma abordagem terapêutica eficaz foi reconhecida para prevenir ou tratar essa condição.^{27,28} Dentre a fração de indivíduos analisados no estudo (n = 45), somente 26,67% apresentavam valores de TGO acima da referência. Já na análise da albumina sérica (n = 19) foi possível observar que nenhum paciente possuía os valores abaixo da referência. Neste sentido, observa-se a preservação da função hepática para os pacientes avaliados.

Segundo Sundaram *et al*, a taxa de filtração glomerular estimada a partir do *clearance* de creatinina ou dos níveis de creatinina sérica não é precisa, devido à hiperfiltração da mesma pelos pacientes com anemia falciforme. Além disso, a TFG tende a variar com a massa muscular e o estado de hidratação, não sendo o parâmetro bioquímico mais indicado para a avaliação da função renal. Devido à hiperfiltração, os níveis séricos de creatinina tendem a se estabelecer dentro dos níveis considerados normais.²⁹ Associado a isso, temos o aumento enganoso da depuração da creatinina endógena em pacientes com síndromes falciformes.³⁰ Os dados observados para creatinina apresentaram-se dentro da normalidade, entretanto a DCE apresentou tendência de elevação, embora ainda dentro do limite superior. Verificou-se também que a creatinina sérica e a DCE se correlacionaram corroborando com os achados na literatura, indicando que o aumento dos valores de DCE na nossa população é acompanhado de valores mais baixos de creatinina sérica. A partir destes dados, pode-se inferir que a DCE possa realmente ser um marcador inadequado como detector precoce da deterioração da função renal.

As manifestações clínicas da nefropatia falciforme afetam muitos adultos jovens e iniciam-se precocemente com hiperfiltração glomerular e evoluem ao longo do tempo para albuminúria. A evolução do dano contribui para a diminuição da filtração glomerular e pode resultar em doença renal em estágio terminal.³¹ Cerca de 15 a 80% dos pacientes com hemoglobina SS desenvolvem albuminúria, incluindo a micro ou macroalbuminúria.³² Analisando os pacientes incluídos nesse estudo, verificamos que a frequência de desenvolvimento de microalbuminúria ao longo da avaliação realizada, foi cerca de 27,1%, sendo 22,93% indivíduos com o genótipo HbSS e 4,17% com o genótipo HbSC. Associado a isso, ressaltamos que a análise do último exame de microalbuminúria (n=35) mostrou que somente 37,14% dos pacientes apresentam valores acima da referência. De modo geral, a avaliação da mediana indica que a

distribuição se manteve dentro do valor de referência (17,00). Com base nesse resultado, é possível que a nossa população se encontre em um estado estável no desenvolvimento e evolução de dano renal, ou que o teste não foi capaz de identificá-la de maneira precoce.

Sauntharajah *et al* e Da Silva Junior *et al* relataram através de revisões da literatura que a diminuição da densidade urinária é um marcador de dano renal.^{9,33} Nas análises realizadas, a pequena parcela da amostra de pacientes analisados (n=18) apresentaram valores dentro dos limites de referência (1015 – 1025), o que, mais uma vez, indica para a estabilidade do quadro falciforme e a manutenção da função renal.

De modo geral, observamos que a Cistatina C também se apresentou dentro dos valores de referência. A partir deste dado, buscamos estabelecer estudos de correlação de sua concentração com os diferentes parâmetros analisados no trabalho.

Em estudo realizado por Gabriel *et al*, foi constatado que não houve diferença relevante entre os valores de concentração sérica da Cistatina C e o sexo dos indivíduos, dado corroborado por nosso estudo.¹¹ Conforme abordado por Sundaram *et al*, o desenvolvimento de dano renal em pacientes com síndromes falciformes é caracterizado por aumento da DCE associado a diminuição da creatinina sérica, caracterizando uma hiperfiltração.²⁹ Em análise aos parâmetros bioquímicos relacionados à função renal, observou-se que o biomarcador Cistatina C apresentou correlação moderada com a depuração da creatinina endógena e fraca com a creatinina sérica. Sendo assim, conforme a DCE diminui, a concentração sérica de Cistatina C aumenta, conforme mostrado na figura 2. Já a creatinina sérica se correlaciona de forma direta com o marcador estudado, ou seja, conforme os valores de creatinina sérica aumentam, a Cys-C aumenta também (figura 2). Com base nesses resultados, podemos inferir que a DCE associada à Cistatina C seriam marcadores mais consistentes para hiperfiltração, porém os pacientes estudados apresentam o valor da DCE dentro dos valores de normalidade, não caracterizando um quadro de hiperfiltração.

Dados da literatura indicam que a estimativa da TFG baseada na Cistatina C se mostra mais evidente na detecção de dano renal precoce e seja mais adequada do que a estimativa pela creatinina sérica, devido a mesma ser altamente eliminada por causa da hiperfiltração, sendo assim subestimada.¹² Entretanto, Inker *et al*

evidenciaram que a estimativa da TFG usando a Cistatina C como único marcador de filtração não é mais precisa do que a estimativa usando a creatinina, mostrando que ambos os marcadores possuem magnitude similar. Porém, quando associados na equação para determinação da TFG demonstram uma estimativa mais precisa.³⁴ Nosso estudo não foi capaz de evidenciar que a Cistatina C apresente um potencial de aparecimento mais progressivo do que a creatinina sérica na detecção precoce da hiperfiltração, visto que não foi encontrada uma correlação significativa, tampouco diferença significativa entre os grupos com diferentes níveis de creatinina, conforme apresentado na tabela 5. Sendo assim, sugerimos a hipótese de que esses pacientes podem não estar no estágio de desenvolvimento de hiperfiltração ainda.

Asnani *et al* e Souza *et al* relatam que a diminuição da hemoglobina é um fator que predispõe ao desenvolvimento de dano renal.^{23,24} No presente estudo observou-se que a Cistatina C apresentou correlação fraca com os valores de hematócrito e de hemoglobina. Infere-se, desta maneira, que somente pacientes com quadros mais graves de anemia e, eventualmente comprometimento da função renal, apresentariam alteração nos níveis de Cistatina C.

Ainda, na tentativa de estabelecer uma relação entre problemas hepatobiliares e renais na síndrome falciforme, El-Sayed *et al* observaram que não existe associação entre os níveis de Cys-C e gravidade na doença hepática crônica, reforçando nosso estudo, o qual também não encontrou correlação significativa entre a TGO e albumina e os níveis séricos de Cistatina C.³⁵

Uma das limitações apresentadas em nosso trabalho foi o baixo número de pacientes avaliados, o que pode representar uma análise menos abrangente e representativa, visto que a população estudada foi considerada em estado estável da doença. Apesar disso, os resultados deste trabalho demonstram a importância do estudo da Cistatina C como uma alternativa na detecção precoce da nefropatia falciforme. Portanto, é imprescindível que sejam estimulados o desenvolvimento de mais trabalhos nessa área, eventualmente com a ampliação do número amostral e inclusão de pacientes em diferentes estágios da DF para uma real avaliação do papel da Cistatina C na avaliação precoce do dano renal.

CONCLUSÃO

Neste trabalho buscou-se investigar a possibilidade de utilização da Cistatina C como um biomarcador precoce no desenvolvimento de dano renal em pacientes com síndromes falciformes. A avaliação precisa do grau de função renal é a chave para o diagnóstico precoce, monitorização e o manejo das doenças renais em pacientes com síndromes falciformes, com o intuito de aumentar a sua expectativa e qualidade de vida. A necessidade de marcadores que forneçam informações precoces e precisas sobre eventuais perdas de função renal surge pelo fato da taxa de filtração glomerular não ser precisa, porque está associada a muitos erros devido à alta excreção de creatinina, além de variar com a massa muscular e o estado de hidratação. Objetivamente, as únicas variáveis bioquímicas que apresentaram correlação forte foi entre a creatinina e a DCE, sendo quanto maior o valor da creatinina no soro, menor a DCE. Já a correlação entre a Cistatina C e creatinina se mostrou fraca e direta, não variando o valor de Cistatina C em função do grau de creatinina. Apesar deste trabalho não ter demonstrado sua aplicação como um marcador precoce indicativo de lesão renal, ressaltamos que a Cistatina C é uma alternativa que deve ser melhor estudada para estabelecer as suas vantagens e limitações, buscando-se uma população de pacientes em condições mais avançadas da doença e em início de quadros de crise hemolítica.

REFERÊNCIAS

1. NUNES, Diego et al. Prevalência e aspectos epidemiológicos de pacientes com hemoglobinopatias em um ambulatório de aconselhamento genético. **CuidArte, Enferm**, v. 11, n. 1, p. 100-103, 2017.
2. HAFIANI, Khalid et al. Major sickle cell syndromes in children in Kenitra, Morocco. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 7, n. 11, p. 688-690, 2017.
3. ANVISA. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes**. Brasília, 2002.
4. DI NUZZO, Dayana; FONSECA, Silvana. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-54, 2004.
5. Organização Mundial da Saúde. **Anemia Falciforme**. A59/9. Abril, 2006.
6. KATO, Gregory et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 18010, 2018.
7. DINIZ, Debora; GUEDES, Cristiano. Anemia falciforme: um problema nosso. Uma abordagem bioética sobre a nova genética. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, p. 1761-1770, 2003.
8. WONG, Wing-Yen; ELLIOTT-MILLS, Donna; POWARS, Darleen. Renal failure in sickle cell anemia. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 10, n. 6, p. 1321-1331, 1996.
9. SAUNTHARARAJAH, Yogen; VICHINSKY, Elliott. Sickle cell disease: clinical features and management. In: **Hematology**. Elsevier, e.5, p. 584-607, 2018.
10. MAGRO, Márcia Cristina; VATTIMO, Maria de Fátima. Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. 2007.
11. GABRIEL, Ivana; NISHIDA, Sonia; KIRSZTAJN, Gianna. Serum cystatin C: a practical alternative for renal function evaluation?. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 261-267, 2011.
12. ASNANI, Monika; REID, Marvin. Cystatin C: a useful marker of glomerulopathy in sickle cell disease?. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 54, n. 1, p. 65-70, 2015.
13. XU, Julia et al. Factors related to the progression of sickle cell disease nephropathy. 2016.
14. Ministério da Saúde. **Doença falciforme: condutas básicas para o tratamento**. Brasília, 2012.
15. FÉLIX, Andreza; SOUZA, Helio; RIBEIRO, Sonia. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 3, p. 203-8, 2010.
16. SARAT, Caroline et al. Prevalence of sickle cell disease in adults with delayed diagnosis. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 32, n. 2, p. 202-209A, 2019.
17. BISPO, Ieda et al. Clinical and Hematological Evaluation of Patients with Sickle Cell Anemia before and after Four Years of Using Hydroxyurea. **International Archives of Medicine**, v. 10, 2017.
18. LUCHTMAN-JONES, Lori et al. Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. **American journal of hematology**, v. 91, n. 2, p. 238-242, 2016.
19. BARTOLUCCI, Pablo et al. Six months of hydroxyurea reduces albuminuria in patients with sickle cell disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 27, n. 6, p. 1847-1853, 2016.

20. LEBENSBURGER, Jeffrey et al. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sickle cell anemia. **American journal of hematology**, v. 86, n. 5, p. 430-432, 2011.
21. STEINBERG, M. et al. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, Clinical Management. 2009.
22. CHOI, Jun et al. Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Kidney Function in Patients with Sickle Cell Disease. 2016.
23. ASNANI, Monika; FRASER, Raphael; REID, Marvin. Higher rates of hemolysis are not associated with albuminuria in Jamaicans with sickle cell disease. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. 18863, 2011.
24. SOUZA, Janaina et al. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista transformar**, v. 8, n. 8, p. 162-178, 2016.
25. BALLAS, Samir. Lactate dehydrogenase and hemolysis in sickle cell disease. **Blood**, v. 121, n. 1, p. 243-244, 2013.
26. NEELY, C. L. et al. Lactic acid dehydrogenase activity and plasma hemoglobin elevations in sickle cell disease. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 52, n. 2, p. 167-169, 1969.
27. MARTÍ-AMARISTA, Cristina; MARTÍ-CARVAJAL, Arturo. Interventions for treating intrahepatic cholestasis in people with sickle cell disease. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 7, 2017.
28. D'AMBROSIO, Roberta et al. Decompensated cirrhosis and sickle cell disease: case reports and review of the literature. **Hemoglobin**, v. 41, n. 2, p. 131-133, 2017.
29. SUNDARAM, Nambirajan et al. Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. **American journal of hematology**, v. 86, n. 7, p. 559-566, 2011.
30. ALVAREZ, Ofelia et al. Serum cystatin C levels in children with sickle cell disease. **Pediatric Nephrology**, v. 21, n. 4, p. 533-537, 2006.
31. AYGUN, Banu et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. **Pediatric nephrology**, v. 26, n. 8, p. 1285-1290, 2011.
32. ALVAREZ, Ofelia; LOPEZ-MITNIK, Gabriela; ZILLERUELO, Gaston. Short-term follow-up of patients with sickle cell disease and albuminuria. **Pediatric blood & cancer**, v. 50, n. 6, p. 1236-1239, 2008.
33. DA SILVA JUNIOR, Geraldo; LIBÓRIO, Alexandre; DAHER, Elizabeth. New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. **Annals of hematology**, v. 90, n. 12, p. 1371-1379, 2011.
34. INKER, Lesley et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 1, p. 20-29, 2012.
35. EL-SAYED, Behairy et al. Elevated cystatin C: is it a reflection for kidney or liver impairment in hepatic children?. **Clinical and experimental hepatology**, v. 3, n. 3, p. 159, 2017.

ANEXO I

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

Hematology, Transfusion and Cell Therapy, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely that of the authors.

Types of article

The journal publishes the following sections: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors.

•**Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references.

•**Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance.

•**Review Articles:** Narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references.

•**Update in the Specialty:** On a theme, method, treatment etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles.

•**Case Report:** It should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. Case reports are not published with abstracts or keywords. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references.

•**Letters to the Editor:** Maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations.

•**Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, three authors and three references.

•**Scientific comments:** It will only be accepted by invitation of the editors.

Language

All papers must be submitted in good English.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you submit it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Keywords (when required)
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association \(Declaration of Helsinki\)](#) for experiments involving humans; [Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals](#). Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the [National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals \(NIH Publications No. 8023, revised 1978\)](#) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Experimental studies involving animals should be conducted according to the [Ethical Principles for Animal Experimentation](#) recommended by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA, http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/full/363950/E_book_CONCEA.html), Brazilian Law No. 11.794/2008; or equivalent international guidelines. Authors should obtain previous approval from their local Institutional Committee for Ethics in Animal Experimentation or equivalent ethics committee. A statement of protocol approval from an Animal Ethics Committee (CEUA) or equivalent as well permit numbers must be included in the Methods section of the paper.

Declaration of conflicts of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made **only before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this) to assign to the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information.](#)

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

This is an open access journal: all articles will be immediately and permanently free for everyone to read and download. The Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) pays for the publishing costs incurred by the journal. Authors do not have to pay any Article Processing Charge or Open Access Publication Fee.

Every peer-reviewed research article appearing in this journal will be published open access. This means that the article is universally and freely accessible via the internet in perpetuity, in an easily readable format immediately after publication.

Permitted third party (re)use is defined by the following [Creative Commons user licenses](#)

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Elsevier Researcher Academy

Researcher Academy is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless

you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://ees.elsevier.com/htct>.

PREPARATION

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations, including ORCID ID.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Université Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de São Paulo). The ORCID ID must be inserted in all authors profile. To that Click 'Change Details' to update the 'My Information' page, Select 'Link to ORCID'. The ORCID website will open in a new window: Enter your ORCID username and password. If any of the authors does not have an ORCID ID, it can be registered at <https://orcid.org/register>.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract of not more than 250 words is required. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s).

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 5 keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine. Please avoid general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the International system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style

Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references:

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- **Books:** Chalmers J. Clinicians manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p.
Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.249 p.
- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Clygny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin 's Lymphomas. Paris: ditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak B. Prevalencia de testes sorologicos relacionados hepatitis B e no-A, no-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; So Paulo, 2003. Anais. p.103.
- **Theses:** Sandes AF. Caracterizao imunofenotipica da diferenciacao eritrocitaria, granulocitica e megacariotica em pacientes com sndromes mielodisplasicas [thesis]. So Paulo: Universidade Federal de So Paulo; 2009. 126p.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>

ANEXO II

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Utilização da Cistatina C para avaliação da função renal em pacientes com síndromes falciformes.

Pesquisador: Suzane Dal Bo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02655118.6.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.094.562

Apresentação do Projeto:

As hemoglobinopatias constituem um grupo de alterações genéticas com padrão de herança autossômico recessivo, decorrentes da produção de moléculas de hemoglobina estruturalmente alteradas, sendo a principal representante a HbS. As alterações renais na doença falciforme são consequência do dano causado pela hemácia falciforme na microvasculatura renal. O diagnóstico precoce da lesão renal é crucial para melhorar a sobrevivência dos pacientes com doença falciforme e os exames tradicionalmente empregados para seu monitoramento podem não avaliar corretamente seu grau de comprometimento, especialmente em estágios iniciais. Este projeto visa avaliar os níveis da Cistatina C e a sua relação como marcador precoce de lesões renais em pacientes com síndromes falciformes. Fundamentalmente, visa identificar o uso potencial desse biomarcador para a detecção da nefropatia falciforme com o intuito de garantir intervenções terapêuticas mais rápidas aos pacientes evitando que o dano se torne irreversível, aumentando a sua qualidade e o seu tempo de vida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar o papel da Cistatina C como marcador precoce de lesão renal em pacientes com síndromes falciformes.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3360-7640 Fax: (51)3360-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.094.502

Objetivos específicos

- a) Realizar a dosagem de Cistatina C em pacientes com síndromes falciformes;
- b) Comparar o uso desse biomarcador com os tradicionalmente empregados para avaliação da função renal;
- c) Comparar os resultados de Cistatina C com os demais parâmetros bioquímicos e hematológicos em pacientes com síndrome falciforme.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente estudo acarreta riscos mínimos aos participantes, uma vez que será realizado um estudo em banco de dados. Não ocorrerá coleta adicional de sangue. Os riscos maiores estão relacionados à quebra de confidencialidade que será minimizada pela assinatura do Termo de Confidencialidade para Utilização de Dados.

Benefícios: Embora a pesquisa não proporcione benefícios imediatos ao participante, os resultados e a participação no estudo poderão contribuir para que os conhecimentos sejam aplicados no entendimento da disfunção renal em pacientes com síndromes falciformes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

População de estudo

Serão utilizadas amostras oriundas de pacientes diagnosticados com síndromes falciformes e em acompanhamento no ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que terão amostra coletada para as análises de rotina, sem necessidade de coleta adicional e para os quais será solicitada a assinatura do TCLE ou TALE (Anexos I, II e III).

Crterios de Inclusão

Serão incluídos indivíduos com síndromes falciformes diagnosticadas com idade superior a 6 meses e em acompanhamento no ambulatório de Hematologia do HCPA, que não estejam em crise falciforme, que estejam ou não realizando o tratamento com hidroxiureia e que aceitem participar do estudo.

Crterios de Exclusão

Serão excluídos os indivíduos que apresentem amostras hemolisadas, lipêmicas, volume insuficiente a partir do tubo de rotina já coletado e também aqueles indivíduos ou seus responsáveis que se recusarem a participar do estudo. Também serão excluídos aqueles que não realizarem o correto acompanhamento, isto é, faltarem mais de duas consultas, bem como aqueles que tenham realizado algum tipo de transfusão sanguínea nos últimos 3 meses. Pacientes que

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.064.502

estejam com algum tipo de infecção ou que não estejam em um estado estável da doença devem ser excluídos do estudo.

Variáveis laboratoriais em análise

Os pacientes com síndromes falciforme têm consultas de rotina no ambulatório do Serviço de Hematologia do HCPA a cada 3 ou 6 meses. De acordo com a rotina do ambulatório, na manhã anterior à consulta, são coletados exames de rotina dos pacientes para acompanhamento clínico, de acordo com o protocolo de tratamento. No momento da consulta com o hematologista, os pacientes serão convidados a participar do estudo. A partir do consentimento do paciente, as amostras residuais existentes no laboratório serão separadas para as dosagens necessárias para a realização desse projeto. Será avaliada a dosagem sérica de Cistatina C através da metodologia nefelometria pelo envio da amostra para laboratório de apoio. Conforme orientação do laboratório de apoio, será necessário envio de 2 mL de soro congelado. Será aproveitada amostra de descarte a partir do tubo já colhido para realização de exames de rotina dos pacientes analisados, sem necessidade de coleta de tubo adicional (Termo de Compromisso para Utilização de Material Biológico - Anexo IV). Os dados dos demais resultados dos exames hematológicos (hemograma e eletroforese de hemoglobina) e bioquímicos (LDH, HbF, creatinina sérica, depuração da creatinina endógena, microalbuminúria, proteinúria e demais informações encontradas no EQU) serão coletados através das informações obtidas nos prontuários dos pacientes em estudo. 14 Serão utilizados os valores de prontuário, com a data do dia da consulta ou o mais próximo possível. Os dados coletados estão dispostos no Anexo V.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.066.097 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 10/12/2018. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLEs de 10/12/2018 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3369-7640 Fax: (51)3369-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.094.502

metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 74 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na Intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1249984.pdf	10/12/2018 13:07:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_101218.pdf	10/12/2018 13:07:19	Diogo André Fliger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis_reformulado.pdf	10/12/2018 13:07:08	Diogo André Fliger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultos_reformulado.pdf	10/12/2018 13:07:02	Diogo André Fliger	Aceito
Outros	Respostas_pendencias.doc	10/12/2018 13:05:33	Diogo André Fliger	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3369-7640 Fax: (51)3369-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.094.502

Outros	TCUD.pdf	05/11/2018 14:57:54	Diogo André Pilger	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Delegacao_de_funcoes.pdf	05/11/2018 14:57:38	Diogo André Pilger	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Material_biologico.pdf	05/11/2018 14:57:27	Diogo André Pilger	Aceito
Orçamento	Valor.pdf	05/11/2018 14:57:09	Diogo André Pilger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	05/11/2018 14:57:00	Diogo André Pilger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis.pdf	05/11/2018 14:56:52	Diogo André Pilger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultos.pdf	05/11/2018 14:46:55	Diogo André Pilger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/11/2018 14:41:28	Diogo André Pilger	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/11/2018 14:41:19	Diogo André Pilger	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

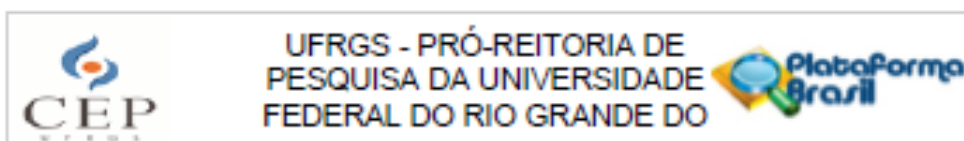
PORTO ALEGRE, 19 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Marcelo Moellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Página 05 de 05

ANEXO III



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Utilização da Cistatina C para avaliação da função renal em pacientes com síndromes falciformes.

Pesquisador: Suzane Dal Bo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02655118.6.3001.5347

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.127.591

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa, a ser realizado na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em parceria com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, propõe avaliar os níveis da Cistatina C e sua relação como marcador precoce de lesões renais em pacientes com síndromes falciformes, a fim de estabelecer intervenções terapêuticas mais rápidas que poderiam evitar danos irreversíveis ao paciente. O projeto de pesquisa está bem apresentado e as pendências foram esclarecidas pelos pesquisadores.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar o papel da Cistatina C como marcador precoce de lesão renal em pacientes com síndromes falciformes.

Objetivos específicos:

- Realizar a dosagem de Cistatina C em pacientes com síndromes falciformes;
- Comparar o uso desse biomarcador com os tradicionalmente empregados para avaliação da função renal;
- Comparar os resultados de Cistatina C com os demais parâmetros bioquímicos e hematológicos

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 de Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 91.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3306-3738 Fax: (51)3306-4085 E-mail: e1ce@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 3.137.591

em pacientes com síndrome falciforme.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como riscos da pesquisa, os pesquisadores informaram no projeto de pesquisa e TCLEs: "o presente estudo acarreta riscos mínimos aos participantes, uma vez que será realizado um estudo em banco de dados e não ocorrerá coleta adicional de sangue. Os riscos maiores estão relacionados à quebra de confidencialidade que será minimizada pela assinatura do Termo de Confidencialidade para Utilização de Dados (Anexo VI)

Como benefícios da pesquisa, os pesquisadores informaram no projeto de pesquisa e TCLEs: "Embora a pesquisa não proporcione benefícios imediatos ao participante, os resultados e a participação no estudo poderão contribuir para que os conhecimentos sejam aplicados no entendimento da disfunção renal em pacientes com síndromes falciformes".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é um estudo transversal prospectivo, realizada com amostras de pacientes diagnosticados com síndromes falciformes e em acompanhamento no ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que terão amostra coletada para as análises de rotina.

Os pesquisadores informaram que "pacientes com síndromes falciformes têm consultas de rotina no ambulatório do Serviço de Hematologia do HCPA a cada 3 ou 6 meses. De acordo com a rotina do ambulatório, na manhã anterior à consulta, são coletados exames de rotina dos pacientes para acompanhamento clínico, de acordo com o protocolo de tratamento. No momento da consulta com o hematologista, os pacientes serão convidados a participar do estudo. A partir do consentimento do paciente, as amostras residuais existentes no laboratório serão separadas para as dosagens necessárias para a realização desse projeto".

Os pesquisadores ainda informaram: "Será avaliada a dosagem sérica de Cistatina C através da metodologia nefelometria pelo envio da amostra para laboratório de apoio. Conforme orientação do laboratório de apoio, será necessário envio de 2 mL de soro congelado. Será aproveitada amostra de descarte a partir do tubo já colhido para realização de exames de rotina dos pacientes analisados, sem necessidade de coleta de tubo adicional. Os dados dos demais resultados dos exames hematológicos (hemograma e eletroforese de hemoglobina) e bioquímicos (LDH, HbF, creatinina sérica, depuração da creatinina endógena, microalbuminúria, proteinúria e demais informações encontradas no EQU) serão coletados através das informações obtidas nos prontuários dos pacientes em estudo. Serão utilizados os valores de prontuário, com a data do dia

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 3.127.591

da consulta ou o mais próximo possível".

Os critérios de inclusão e exclusão de pacientes foram devidamente apresentados no projeto de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em atendimento à solicitação, os pesquisadores anexaram modelo de TCLEs com informação de aprovação do projeto de pesquisa no CEP da UFRGS, assim como o número de telefone desse CEP.

Em atendimento à solicitação, os pesquisadores anexaram modelo de TCLE para responsável com espaço para assinatura do mesmo, pois o modelo anterior possuía apenas locais para assinaturas do participante e do pesquisador que aplicou o termo.

Ainda, os pesquisadores anexaram parecer de aprovação do projeto de pesquisa no CEP do Hospital de Clínicas (parecer número 3.094.562, com data 19 de Dezembro de 2018).

Recomendações:

Recomenda-se aprovação do projeto de pesquisa quanto aos aspectos éticos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores atenderam às solicitações. Assim, recomenda-se aprovação do projeto de pesquisa quanto aos aspectos éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

APROVADO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1278916.pdf	22/01/2019 13:19:47		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Responsaveis_modificado.pdf	21/01/2019 21:51:59	Suzane Dal Bo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ADULTOS_modificado.pdf	21/01/2019 21:48:37	Suzane Dal Bo	Aceito
Outros	Resposta_CEP_UFRGS.pdf	21/01/2019 21:12:04	Suzane Dal Bo	Aceito

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 de Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3306-3738 Fax: (51)3306-4085 E-mail: eboe@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 3.127.591

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_101218.pdf	10/12/2018 13:07:19	Diogo André Pilger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis_reformulado.pdf	10/12/2018 13:07:08	Diogo André Pilger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultos_reformulado.pdf	10/12/2018 13:07:02	Diogo André Pilger	Aceito
Outros	Respostas_pendencias.doc	10/12/2018 13:05:33	Diogo André Pilger	Aceito
Outros	TCUD.pdf	06/11/2018 14:57:54	Diogo André Pilger	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Material_biologico.pdf	06/11/2018 14:57:27	Diogo André Pilger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	06/11/2018 14:57:00	Diogo André Pilger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis.pdf	06/11/2018 14:56:52	Diogo André Pilger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultos.pdf	06/11/2018 14:46:55	Diogo André Pilger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/11/2018 14:41:28	Diogo André Pilger	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3306-3738 Fax: (51)3306-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO



Continuação do Parecer: 3.127.591

PORTO ALEGRE, 31 de Janeiro de 2019

Assinado por:

MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Ferrouilha CEP: 90.040-080
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etox@propesq.ufrgs.br

Página 05 de 05