

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JUCILANE LIMA HENKLAIN FERRUZZI

**EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA ENZIMA
CONVERSORA DE ANGIOTENSINA ISOLADOS E/OU ASSOCIADOS À
HIDROXIUREIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM NEFROPATIA
FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

DOURADOS - MS

2024

JUCILANE LIMA HENKLAIN FERRUZZI

**EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA ENZIMA
CONVERSORA DE ANGIOTENSINA ISOLADOS E/OU ASSOCIADOS
À HIDROXIUREIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
NEFROPATIA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Silvia Aparecida Oestenreich

Co-orientador: Prof. Dr. Gustavo Roberto Villas Boas

DOURADOS - MS

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

F398e Ferruzzi, Jucilane Lima Henklain

EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA ISOLADOS E/OU ASSOCIADOS À HIDROXIUREIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM NEFROPATIA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA [recurso eletrônico] / Jucilane Lima Henklain Ferruzzi, Bruno Nascimento, Emerson Ferruzzi. -- 2024.

Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Sílvia Aparecida Oestenreich.

Coorientador: Gustavo Roberto Villas Boas.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2024.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. criança. 2. nefropatia falciforme. 3. inibidor da enzima conversora de angiotensina. 4. hidroxuréia. I. Nascimento, Bruno. II. Ferruzzi, Emerson. III. Oestenreich, Sílvia Aparecida. IV. Boas, Gustavo Roberto Villas. V. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO APRESENTADA POR JUCILANE LIMA HENKLAIN FERRUZZI, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "FARMACOLOGIA".

Aos vinte e três dias do mês de agosto do ano de dois mil e vinte e quatro, às treze horas e trinta minutos, em sessão pública, realizou-se na Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Tese de Doutorado intitulada " **Efetividade do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina isolados e/ou associados à hidroxiureia em pacientes pediátricos com nefropatia falciforme: uma revisão sistemática**", apresentada pela doutoranda Jucilane Lima Henklain Ferruzzi, do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof. Dr. Pablo Christiano Barboza Lollo/UFGD (presidente), Prof.^a Dr.^a Ana Paula Dossi de Guimaraes e Queiroz/UFGD (membro titular externo), Prof.^a Dr.^a Ariany Carvalho dos Santos/UFGD (membro titular externo), Prof. Dr. Djalma José Fagundes (membro titular externo), Prof. Dr. Eduardo Fernandes Barbosa/UFOB (membro titular externo). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a candidata ter apresentado a sua Tese, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados/MS, 23 de agosto de 2024.

Documento assinado digitalmente
gov.br PABLO CHRISTIANO BARBOZA LOLLO
Data: 26/08/2024 20:19:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Pablo Christiano Barboza Lollo
Presidente

Documento assinado digitalmente
gov.br ANA PAULA DOSSI DE GUIMARAES E QUEIROZ
Data: 24/08/2024 13:27:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Ana Paula Dossi de Guimaraes e
Queiroz
Membro Titular Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br ARIANY CARVALHO DOS SANTOS
Data: 25/08/2024 19:02:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Ariany Carvalho dos Santos
Membro Titular Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br DJALMA JOSE FAGUNDES
Data: 18/09/2024 16:36:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Djalma José Fagundes
Membro Titular Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br Eduardo Fernandes Barbosa
Data: 18/09/2024 11:06:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Eduardo Fernandes Barbosa
Membro Titular Externo

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser o Criador de tudo e todos e amor justo pelos seus filhos.

Aos meus pais, José Francisco (*in memoriam*) e Aldemira, por acreditarem e sempre me apoiarem e exemplos de trabalho e honestidade.

Ao meu esposo, Emerson, por seu imenso amor e companheirismo, por me incentivar e contribuir na conquista desse projeto.

Aos meus filhos, Luísa, Felipe e Nicolás (*in memoriam*) por despertarem em mim, minha melhor versão e vontade de ser uma pessoa melhor dia após dia. Amo vocês com toda a minha força;

À Professora Doutora Silvia, minha orientadora e amiga pelo incentivo nessa jornada acadêmica, orientação paciente e dedicada e pelo imenso conhecimento compartilhado comigo.

Ao Professor Doutor Gustavo, por me orientar e ensinar sobre revisão sistemática com muito conhecimento, paciência e disposição.

Ao acadêmico Bruno pela contribuição dedicada ao trabalho.

RESUMO

A doença falciforme (DF) é uma das condições hereditárias mais prevalentes no mundo e atualmente com maior expectativa de vida devido a melhorias no diagnóstico e tratamento. A nefropatia falciforme (NF), que se inicia na infância, é uma complicação frequente nestes pacientes. Esta revisão sistemática (RS) analisa a efetividade do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em crianças com NF. Foram incluídos estudos clínicos randomizados com participantes entre zero e 18 anos de idade e NF, cuja intervenção foi o tratamento com inibidores da ECA. De 6.560 estudos selecionados apenas um atendeu aos critérios de inclusão, o que impossibilitou a realização de meta-análise. Houve redução da microalbuminúria (MA) no grupo intervenção, maior que no grupo placebo, no período de 3 meses. Não é possível determinar o grau de certeza sobre a eficácia do lisinopril comparado ao placebo na NF pediátrica em virtude da ausência de meta-análise e do risco de viés do estudo. Desta forma, são necessários novos estudos clínicos randomizados e controlados de medicações com efeito protetor ou redutor de complicações renais nos pacientes pediátricos visto que o comprometimento renal na DF inicia na infância e com importante morbimortalidade no paciente adulto.

Palavras-chave: criança; nefropatia falciforme; inibidor da enzima conversora de angiotensina; hidroxuréia.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is one of the most prevalent hereditary diseases in the world and currently has a longer life expectancy due to improvements in diagnosis and treatment. Sickle cell nephropathy (NF), which begins in childhood, is a frequent complication in these patients. This systematic review (SR) analyzes the effectiveness of using angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in children with NF. Randomized clinical studies with participants between zero and 18 years of age and NF, whose intervention was treatment with ACE inhibitors, were included. Of the 6,560 studies selected, only one met the inclusion criteria, which made it impossible to carry out a meta-analysis. There was a reduction in microalbuminuria (MA) in the intervention group, greater than in the placebo group, over a 3-month period. It is not possible to determine the degree of certainty about the efficacy of lisinopril compared to placebo in pediatric NF due to the lack of meta-analysis and the risk of bias in the study. Therefore, new randomized and controlled clinical studies of medications with a protective or reducing effect on renal complications in pediatric patients are necessary, given that renal impairment in SCD begins in childhood and with significant morbidity and mortality in adult patients.

Keywords: child; sickle cell nephropathy; angiotensin-converting enzyme inhibitor; hydroxyurea.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Processos patogénéticos importantes no desenvolvimento da nefropatia falciforme	21
Figura 2- Fisiopatologia da nefropatia falciforme	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia falciforme
AS	Indivíduo heterozigoto para hemoglobina S
AVC	Acidente vascular cerebral
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
DF	Doença falciforme
DRC	Doença renal crônica
ECA	Enzima conversora da angiotensina
FAS	Traço falciforme
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GESF	Glomeruloesclerose segmentar focal
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina adulta normal
HbC	Hemoglobina C
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
HP	Hipertensão pulmonar
HU	Hidroxiuréia
LDH	Desidrogenase láctica
LRA	Lesão renal aguda
MA	Microalbuminúria
NF	Nefropatia falciforme
PICO	<i>Population; Intervention; Comparator; Outcome</i>
PRISMA	<i>Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
Rob 2.0	<i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>
RS	Revisão sistemática
SS	Indivíduo homozigoto para hemoglobina S
STA	Síndrome torácica aguda
TFG	Taxa de filtração glomerular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Doença Falciforme.....	13
2.1.1 Definição	13
2.1.2 Fisiopatologia	13
2.1.3 Epidemiologia.....	15
2.1.4 Apresentação clínica da doença falciforme	16
2.1.5 Diagnóstico.....	18
2.1.6 Tratamento.....	18
2.2 Nefropatia Falciforme	19
2.2.1 Fisiopatologia	20
2.2.2 Epidemiologia.....	22
2.2.3 Apresentação clínica.....	23
2.2.4 Terapêutica	26
2.3 Inibidores da enzima conversora de angiotensina.....	27
2.4 Revisão sistemática e meta-análise.....	29
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivo específico.....	31
4 CONCLUSÕES.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
APÊNDICE A - Artigo	47
APÊNDICE B - Estratégia PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho) e buscadores centrais para estudos regulares	90
ANEXO A - Protocolo CRD42022315682 da PROSPERO	98

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é um problema de saúde pública com alta prevalência em várias regiões do mundo. Estudos estimam que por ano, nascem 300.000 crianças com DF e com previsão de aumento para 400.000 nascimentos/ano até 2.050 (MBURU; ODAME, 2019; PIEL et al., 2013a, 2013b) e caracteriza por elevada morbidade e mortalidade precoce (KATO et al., 2018; KAVANAGH; FASIPE; WUN, 2022).

A presença da hemoglobina S (HbS) característica da DF decorre de uma mutação no gene da β -globina. Indivíduos heterozigotos para HbS, herdam um alelo HbS de um dos pais e um alelo hemoglobina adulta normal A (HbA) do outro, sendo denominados portadores de traço falciforme (FAS). Indivíduos homozigotos para HbS (SS) herdam alelos HbS de ambos os pais e são portadores de anemia falciforme (AF). Existem indivíduos com heterozigosidade composta que herdam alelo HbS de um dos pais e alelo de outra variante de hemoglobina, como a hemoglobina C (HbC) ou alelo com β -talassemia. Estes indivíduos e aquelas com AF são considerados portadores de DF (WILLIAMS; THEIN, 2018).

A HbS polimeriza em condições especiais e essa polimerização altera a forma dos eritrócitos, levando-os à forma de foice. Estes eritrócitos são propensos à hemólise. Além deste, há outros mecanismos fisiopatológicos, como a vaso-oclusão e a ativação do sistema imunológico, responsáveis por um amplo espectro de complicações clínicas agudas e crônicas que comprometem a função de órgãos vitais como os rins (WARE et al., 2017). Crises dolorosas são a principal causa de internação em pacientes com DF. Outras complicações agudas incluem acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, priapismo e infecções. As complicações crônicas mais comuns entre os portadores de DF são hipertensão pulmonar (HP), necrose avascular, retinopatia, nefropatia e úlcera em membros inferiores (HOWARD; TELFER, 2015).

A nefropatia é uma complicação comum em pacientes com DF. Ela tem início na infância e ocorre devido à oclusão dos pequenos vasos sanguíneos nos rins pelos glóbulos vermelhos falciformes, resultando em lesões e disfunção renal. As alterações renais iniciais podem ser assintomáticas na infância, passarem despercebidas e evoluírem para doença renal crônica (DRC) no final da adolescência ou fase adulta. Os sintomas podem variar, e os pacientes desenvolverão, inicialmente, hiperfiltração glomerular e proteinúria. Com o tempo, os pacientes poderão evoluir com alterações histológicas, redução da filtração glomerular, hipertensão e, em casos graves, insuficiência renal (POWARS et al., 1991).

A detecção precoce das alterações renais da DF, os fatores de riscos associados e o manejo terapêutico são importantes para o prognóstico destes pacientes. Marcadores diagnósticos foram propostos para detecção precoce de NF na infância como dosagem de albuminúria e relação microalbuminúria/creatinina urinária. Estes marcadores, quando presentes, já definem uma lesão renal avançada na infância (WARE et al., 2010).

Estudos clínicos relataram efeito benéfico da hidroxiuréia (HU) para retardar a progressão da lesão renal e inibidores da ECA na proteinúria, porém em situações mais graves, o transplante renal pode ser necessário. É importante que os pacientes com DF recebam cuidados médicos regulares para monitorar sua função renal e prevenir ou tratar complicações renais associadas à condição (ALVAREZ et al., 2012; AOKI; SAAD, 1995; LAURIN et al., 2014).

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo analisar a efetividade do uso de inibidores da ECA na NF na população pediátrica, partindo da seguinte questão de pesquisa: dada a população de pacientes pediátricos diagnosticados com nefropatia falciforme (P), o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina em monoterapia e/ou em associação com hidroxiuréia (I), em comparação ao tratamento com placebo em pacientes com o diagnóstico (C), é efetivo na redução ou resolução da microalbuminúria (O)? A resposta a esta pergunta da pesquisa fornece um importante direcionamento no tratamento mais adequado e precoce da NF na população pediátrica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Falciforme

2.1.1 Definição

A DF é uma síndrome clínica caracterizada por alteração na morfologia dos eritrócitos, conhecida como hemácias em forma de foice. Essa alteração decorre de uma mutação (rs334) missense no códon 6 do gene da globina beta da hemoglobina (Hb) humana, representada pela troca do nucleotídeo adenina por timina (GAG $\rightarrow$ GTG), resultando na substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia β -globina da Hb (GOLDSTEIN; KONIGSBERG; HILL, 1963; INGRAM, 1957), levando a formação da HbS no lugar da Hb normal.

A homozigose para a mutação rs334 é conhecida como AF. Outras apresentações da DF ocorrem na heterozigose entre a mutação rs334 e mutações responsáveis por outras variantes estruturais da beta-hemoglobina ou redução na produção de β -globina (β -talassemia). O FAS decorre do status heterozigoto da mutação rs334 com a presença de moléculas de HbA e HbS (WILLIAMS; THEIN, 2018).

2.1.2 Fisiopatologia

A Hb é uma proteína tetramérica composta por diferentes combinações de subunidades de globina; cada subunidade de globina está associada ao cofator heme, que pode transportar uma molécula de oxigênio (PERUTZ et al., 1960). A codificação das subunidades de globina e suas combinações tetraméricas definem o tipo de Hb formada. A HbA é a hemoglobina adulta normal, composta de duas subunidades de α globina e duas subunidades de β globina ($2\alpha 2\beta^a$) e os genes responsáveis pela codificação das subunidades α e β estão localizados nos cromossomos humanos 16 e 11, respectivamente (ORKIN et al., 2015). A hemoglobina fetal (HbF) é sintetizada no período fetal e a produção diminui drasticamente após os seis meses de vida, predominando a produção de HbA. A HbF é composta por duas subunidades de α globina e duas subunidades de γ globina ($2\alpha 2\gamma$). A HbS decorre de uma mutação na codificação das subunidades β da globina. Os indivíduos heterozigotos para o alelo β^S são considerados FAS ($2\alpha 1\beta^a 1\beta^S$) e os homozigotos para o alelo β^S são portadores de AF ($2\alpha 2\beta^S$) (ORKIN et al., 2015).

A HbS sofre polimerização quando submetida a um estado de baixa tensão de oxigênio (desoxigenação) (BUNN, 1997). Os polímeros decorrem do alinhamento de moléculas de HbS unidas por ligações hidrofóbicas. Estes polímeros são estruturas tubulares compostos por 14 fibras de desoxiemoglobinas, enoveladas entre si que se dispõem ao redor de um eixo central no interior da célula, resultando na alteração da forma do eritrócito (bicôncavo para forma em foice) e na redução de sua deformabilidade (por rigidez na membrana celular) necessária para sua livre circulação (BUNN, 1997; O'BRIEN; ALI; CHEVASSUT, 2022). As hemácias falcizadas promovem aumento da viscosidade sanguínea. Estes fatores são responsáveis pela oclusão vascular e lesão de tecidos que representam os principais processos fisiopatológicos da DF.

A taxa de polimerização da HbS desoxigenada depende da concentração de oxigênio, pH, temperatura, pressão, concentração de HbS, de HbA e de HbF no eritrócito. A HbF inibe a polimerização e a HbA não participa deste processo (BUNN, 1997).

A oclusão vascular depende da adesão das hemácias ao endotélio vascular e da interação entre hemácias, leucócitos e plaquetas. A interação entre as hemácias falcizadas e o endotélio é dinâmica e resulta em oclusão, principalmente, de pequenos vasos de forma episódica com consequente isquemia tecidual e alternando com restauração do fluxo sanguíneo e reperfusão (DARBARI; SHEEHAN; BALLAS, 2020). Esta alternância entre isquemia e reperfusão causa estresse oxidativo e inflamatório com aumento na síntese de citocinas inflamatórias e consequente leucocitose (BELCHER et al., 2003). Existem outros processos patológicos associados como aumento da adesividade de neutrófilos, ativação plaquetária e hipercoagulabilidade (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Os episódios recorrentes de vaso-occlusão e inflamação produzem lesões progressivas no cérebro, pulmões, rins, ossos, retina e sistema cardiovascular (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A polimerização da HbS ativa a desidratação celular e consequente aumento na concentração de HbS o que exacerba a polimerização, resultando em eritrócitos irreversivelmente falcizados. Este processo é responsável pela redução da meia-vida da hemácia do paciente com DF, caracterizando a anemia hemolítica presente na DF (STEINBERG et al., 2009).

Segundo Piel et al. (PIEL; STEINBERG; REES, 2017) a diversidade de fenótipos da DF pode ser explicada por variantes genéticas que controlam a expressão dos genes HbF e co-herança do gene da α -talassemia e por variantes não genéticas como o clima, qualidade do ar, aspectos sócioeconômicos e infecções. A α -talassemia, presente em um terço dos pacientes de

origem africana e até metade dos pacientes de ascendência do Oriente Médio ou da Índia, provoca redução da taxa de Hb no interior da hemácia, consequentemente reduz o dano eritrocitário induzido por polímero de HbS (STEINBERG; EMBURY, 1986). Sendo assim, a co-herança HbS e α -talassemia apresenta uma taxa de hemólise inferior a da AF, porém as alterações associadas a vaso-oclusão são mais significativas na presença da co-herança com α -talassemia em decorrência do maior volume do eritrócito presente na α -talassemia (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007).

A primeira correlação entre frio e complicações agudas da DF foi descrita por Graham, em 1924, nos Estados Unidos (GRAHAM, 1924). No entanto, há inconsistências nos achados de estudos realizados na América do Norte, Europa e África relacionando o clima com manifestações da DF, assim como os efeitos da qualidade do ar (PIEL; STEINBERG; REES, 2017). Em altitudes elevadas, há baixo nível de oxigênio que pode estar associado a várias complicações na DF como observado nos estudos que evidenciaram infarto esplênico e sequestro esplênico em portadores do FAS e DF respectivamente quando em altitude elevada (GITHENS et al., 1977; GOODMAN et al., 2014).

2.1.3 Epidemiologia

Segundo Kato et al, 2018 (KATO et al., 2018), a distribuição geográfica do alelo β S é impulsionada por dois fatores: a endemicidade da malária e a migração de povos. Em 1954, Allison (ALLISON, 1954) observou que pessoas portadoras de FAS em regiões endêmicas para malária na África tinham menos infecção pelo *Plasmodium falciparum* do que indivíduos que possuíam apenas Hb normal. Taylor et al. (TAYLOR; PAROBK; FAIRHURST, 2012) observaram que a HbS está associada à elevada proteção contra as manifestações graves da malária por *Plasmodium falciparum*. A relação entre proteção da HbAS contra malária explica a elevada prevalência do alelo β S observadas na África Subsaariana, no Oriente Médio, na Índia e na região da Bacia do Mediterrâneo que são regiões endêmicas para malária (PIEL et al., 2010).

Aproximadamente 300.000 crianças nascem todo ano com DF globalmente, sendo que 80% encontram-se na África Subsaariana (MBURU; ODAME, 2019; MODELL; DARLISON, 2008; PIEL et al., 2013a) e aproximadamente 5.500.000 nascem com FAS (PIEL et al., 2013a). A estimativa anual de nascimentos de crianças com DF na Europa é de 1.300 nascimentos e na América do Norte de 2.300 nascimentos (MODELL; DARLISON, 2008). A revisão

sistemática realizada por Wastnedge et al., em 2018, demonstrou prevalência global de DF de 111,91 por 100.000 nascidos vivos e com grandes disparidades por região, com prevalência na África de 1125,49 por 100.000 nascidos vivos em comparação com 43,12 por 100.000 nascidos vivos na Europa (WASTNEDGE et al., 2018).

A mortalidade por DF em menores de 5 anos, observada em estudos africanos, foi de 50% a 90% (GROSSE et al., 2011), diferente das taxas de mortalidade em crianças em países com indicadores socioeconômicos elevados (menos de 5%) (QUINN et al., 2010). Segundo um estudo realizado nos Estados Unidos em 2020, a DF está associada com mortalidade prematura e com idade média de sobrevivência de 43 anos (IQR 31,2 – 55 anos) (PAYNE et al., 2020a). O tratamento requer, segundo Brandow e Liem, diagnóstico precoce, prevenção das complicações agudas e crônicas e manejo adequado dos danos em órgãos-alvo (BRANDOW; LIEM, 2022).

A DF é uma hemoglobinopatia hereditária com elevada prevalência no Brasil e com maior prevalência nas Regiões Norte e Nordeste (CANÇADO; JESUS, 2007). Em 2007, havia estimativa de que cerca de 4% da população brasileira fosse portadora do FAS e 25.000 a 50.000 pessoas tivessem a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos com outra hemoglobinopatia (SC, SE, SD, SBetaTAL) (CANÇADO; JESUS, 2007). Em 2014, a incidência de nascidos vivos diagnosticados com DF foi de 1 em 650 nascidos vivos na Bahia, 1 em 1.300 nascidos vivos no Rio de Janeiro e de 1 em 13.500 nascidos vivos no Paraná (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Atualmente, estima-se que varie de 60.000 a 100.000 casos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Um estudo realizado no Brasil, em 2022, analisou a mortalidade em crianças e adolescentes com DF e observou 2422 óbitos por DF em crianças e adolescentes entre 2000 e 2019, com taxa mais elevada na região Nordeste (40,46%) e menor taxa na região Sul (3,10%). A taxa média global foi de 0,20/100 mil pessoas-ano, principalmente em pessoas até 4 anos de idade e entre 15 e 19 anos de idade (NASCIMENTO et al., 2022).

2.1.4 Apresentação clínica da doença falciforme

As manifestações clínicas da DF decorrem principalmente da vaso-oclusão e em menor grau da anemia hemolítica. O início dos sinais e sintomas surge por volta dos 6 meses de vida devido a queda importante dos níveis de HbF. Por conseguinte, os recém-nascidos portadores de DF não apresentam manifestações clínicas relevantes (ORKIN et al., 2015). No primeiro ano de vida, a manifestação clínica mais comum é a síndrome mão-pé caracterizada por dor e

edema nas extremidades. Essa síndrome deve-se ao infarto da medula óssea nos pequenos ossos das mãos e pés (ORKIN et al., 2015).

A dor aguda é a manifestação clínica mais comum e decorre da vaso-oclusão na medula óssea principalmente. Os principais locais dolorosos são os ossos longos, articulações, região lombar, abdômen e tórax (DARBARI; SHEEHAN; BALLAS, 2020). A dor associada à crise vaso-oclusiva é intensa e geralmente necessita de tratamento com opióide (BALLAS; LUSARDI, 2005).

Durante as crises dolorosas pode ocorrer declínio da taxa de Hb ($> 2\text{g/dl}$) em relação à taxa basal do paciente, caracterizando como anemia aguda. Esta também pode resultar do sequestro dos eritrócitos pelo baço ou pelo fígado ou decorrente de aplasia de medula óssea por infecção pelo parvovírus B19 (HATTON; BUNCH; WEATHERALL, 1985; SERJEANT et al., 1981).

A crise vaso-oclusiva dolorosa é a complicação mais frequente no paciente falciforme e a principal causa de hospitalização e aumento de mortalidade (BAILEY et al., 2019). Por outro lado, a infecção bacteriana é a principal causa de morbimortalidade na DF, principalmente na faixa etária pediátrica. Asplenia funcional tem um papel fundamental no aumento da suscetibilidade a infecções em crianças com DF (BROUSSE; BUFFET; REES, 2014), principalmente por organismos encapsulados como o *Haemophilus influenzae tipo b* e o *Streptococcus pneumoniae* (LOGGETTO et al., 1999; WILKINS, 2002). A osteomielite é uma condição associada a DF. O principal agente infeccioso é a *Salmonella* (60,9%), seguida por *Staphylococcus aureus* (21,8%) e outras bactérias entéricas (7,2%) (HEGEMAN et al., 2023).

No que se refere às complicações neurológicas nas crianças portadoras de DF, o AVC é a principal e com risco elevado de episódios recorrentes sintomáticos e silenciosos. No adulto, é mais frequente a hemorragia cerebral que decorre de microaneurismas que acometem vasos sanguíneos dilatados que se desenvolvem ao redor de áreas isquêmicas. No sistema nervoso central, a vaso-oclusão acomete principalmente vasos sanguíneos de médio calibre (DEBAUN; KIRKHAM, 2016).

As principais manifestações pulmonares são a STA e a HP. A STA é mais frequente em crianças (CASTRO et al., 1994) e é a segunda causa mais comum de hospitalização em portadores de DF. Decorre da combinação de fatores como infecção, embolia gordurosa e vaso-oclusão pulmonar (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). A HP é encontrada mais em adolescentes e adultos com DF. As manifestações cardíacas são secundárias aos mecanismos compensatórios da anemia hemolítica crônica agravada por crises vaso-oclusivas. A anemia

crônica é o stress mais importante ao sistema cardiovascular, levando a cardiopatia crônica com débito cardíaco elevado, dilatação da câmara ventricular e morte súbita no paciente falciforme (GLADWIN; SACHDEV, 2012; POLUDASU et al., 2013).

2.1.5 Diagnóstico

Existem quatro períodos para o diagnóstico de DF: pré-concepção, pré-natal, neonatal e pós-neonatal. O diagnóstico é feito por meio da eletroforese de Hb. Na fase pré-concepção, utilizam-se testes laboratoriais para identificar a presença da HbS nos pais. O diagnóstico pré-natal é invasivo pois requer amostras de sangue fetal e pela eletroforese de Hb consegue detectar cadeias β globínicas a partir da 10^a a 12^a semana de vida intrauterina (HOPPE, 2013). A triagem neonatal, por sua vez, é realizada ao nascimento, antes que os sintomas da doença apareçam. Os programas de triagem neonatal podem ser seletivos ou universais. Nos programas seletivos, faz-se a pesquisa da HbS apenas em recém-nascidos cujo um ou ambos os pais sejam portadores da HbS. Na triagem universal, faz a pesquisa da HbS em todos os recém-nascidos. Nos Estados Unidos, a triagem universal foi iniciada em 1975, nos Estado de Nova York e a partir de 2007 todos os estados faziam a triagem universal (BENSON; THERRELL, 2010). No Reino Unido, a triagem neonatal tornou-se universal em 2006 (STREETLY; LATINOVIC; HENTHORN, 2010). Na África, a triagem neonatal é recente com poucos estudos-piloto realizados em alguns países como Gana, Burkina Faso, Benin, República Democrática do Congo e Nigéria (HSU et al., 2018).

Em 2001, foi criado no Brasil o Programa Nacional de Triagem Neonatal pelo Ministério da Saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002) com a pesquisa de hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, fibrose cística e DF e outras hemoglobinopatias. Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2020, 82,53% dos recém-nascidos realizaram os exames de triagem neonatal (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

2.1.6 Tratamento

O tratamento do paciente com DF inicia-se com o diagnóstico precoce, vacinação, terapia antimicrobiana, uso de ácido fólico, hemoterapia, quelação de ferro, HU, transplante de medula óssea e terapia gênica, além do manejo adequado das complicações e agudas e crônicas da doença (BAILEY et al., 2019; KAPOOR; LITTLE; PECKER, 2018; KAVANAGH;

FASIPE; WUN, 2022). Há cerca de 20 anos, apenas a HU foi utilizada como terapia modificadora da doença, em 2017 a *Food and Drug Administration* (FDA) liberou o uso de um novo medicamento modulado da DF, L-glutamina e em 2019, a FDA liberou mais dois novos medicamentos, crizanlizumabe e voxelotor (LEE; OGU, 2022).

Aderinto et al., em 2023, realizaram uma revisão sistemática e demonstraram que a HU é efetiva na prevenção de AVC secundário em pacientes pediátricos com DF (ADERINTO et al., 2024). Estudos clínicos randomizados em crianças e adultos demonstraram a ação da HU na redução dos episódios vaso-oclusivos, frequência de STA e necessidade de hemotransfusão nos pacientes com DF (CHARACHE et al., 1995; THORNBURG et al., 2012). Com relação ao efeito da HU nos rins, um estudo multicêntrico randomizado fase 3 (Baby Hug) que estudou a eficácia e segurança da HU em crianças de 9 a 18 meses por 2 anos, não demonstrou efeito protetor da HU a nível renal (WYKES; REES, 2011).

A L-glutamina, um aminoácido não essencial, reduziu a incidência de crises de dor em pacientes falciformes, conforme um estudo fase 3 que incluiu pessoas entre 5 e 58 anos com AF, em 2018 (NIIHARA et al., 2018).

A P-selectina é uma molécula de adesão de hemácias e leucócitos de pacientes falciformes ao endotélio vascular, levando ao infarto, hemólise e inflamação. A crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal que atua inibindo a ligação da P-selectina às hemácias e leucócitos e mostrou-se eficaz na redução de crises dolorosas em pacientes falciformes com mais de 16 anos de idade (ATAGA et al., 2017).

Em 2016, Oksenberg et al. descobriram que o voxelotor se liga à cadeia alfa da Hb, na sua porção terminal, levando a alteração da estrutura da Hb. Essa ação resulta em maior afinidade da Hb pelo oxigênio e atraso na polimerização da HbS (OKSENBERG et al., 2016). Em 2019, foi realizado um estudo multicêntrico fase 3, randomizado com adolescentes (maiores de 12 anos) e adultos com DF para avaliar a eficácia e segurança do voxelotor em comparação com placebo. Observaram aumento do nível de Hb em relação ao valor basal, diminuição da taxa de crises vaso-oclusivas e redução de hemólise no grupo intervenção (VICHINSKY et al., 2019). O estudo HOPE-Kids 1 avaliou a eficácia e segurança do voxelotor em crianças de 4 a 11 anos com DF e observou-se aumento da Hb em relação ao valor basal, melhora nos marcadores hemolíticos e com boa tolerância (ESTEPP et al., 2022).

2.2 Nefropatia Falciforme

A DRC é definida como alteração estrutural ou funcional dos rins com duração maior que três meses e com implicações na saúde do indivíduo (ABBOUD et al., 2013).

O comprometimento renal é uma condição impreterivelmente presente na evolução da DF devido às características fisiológicas e anatômicas da microarquitetura renal que incluem artérias renais terminais, baixas tensões de oxigênio, pH ácido e alta tensão osmótica. Como consequência, esse ambiente é propício a polimerização da HbS com falcização das hemácias e vaso-oclusão, levando a isquemia renal. O envolvimento renal é mais grave nos pacientes homozigotos do que nos heterozigotos para hemoglobinopatias, podendo acometer, em menor intensidade, nos indivíduos portadores de FAS. O comprometimento renal na DF tem repercussão negativa no prognóstico e responde por 16 a 18% da mortalidade na DF (HAMIDEH; ALVAREZ, 2013; PLATT et al., 1994).

2.2.1 Fisiopatologia

Hipóxia, hiperosmolalidade e meio ácido estão presentes na medula renal e favorecem a polimerização da HbS com falcização dos glóbulos vermelhos (BECKER, 2011). A falcização crônica das hemácias resulta em vaso-oclusão com lesão isquêmica e microinfartos na medula. O processo de isquemia-reperusão presente na DF afeta a microvasculatura renal e é recorrente (HEBBEL, 2014). Este fenômeno amplifica a lesão no tecido renal e provoca inflamação e disfunção endotelial local e sistêmica (NATH; HEBBEL, 2015). O fluxo sanguíneo lento da *vasa recta* que irriga a medula renal aumenta o tempo que a hemácia permanece na medula, com consequente aumento na taxa de polimerização e maior adesão do eritrócito falciforme ao endotélio vascular. A hipoperfusão medular e a isquemia contribuem para a doença renal na DF, levando a hematúria, defeitos de concentração de urina e disfunção tubular distal (CAZENAVE et al., 2020).

Com relação à alteração vascular da DF no rim, Nath et al. (NATH; KATUSIC; GLADWIN, 2004) observaram perfusão paradoxal caracterizada por hipoperfusão medular devido à vaso-oclusão dos vasos retos, associado à hiperperfusão cortical e do restante do rim. Esta hiperperfusão também é observada em outros órgãos. A hiperperfusão decorre do aumento do volume plasmático e do débito cardíaco associado a resistência vascular sistêmica reduzida que são característicos da DF. As prostaglandinas exercem ação vasodilatadora, diminuindo a resistência vascular renal e contribuindo para a hiperperfusão renal (NATH; KATUSIC;

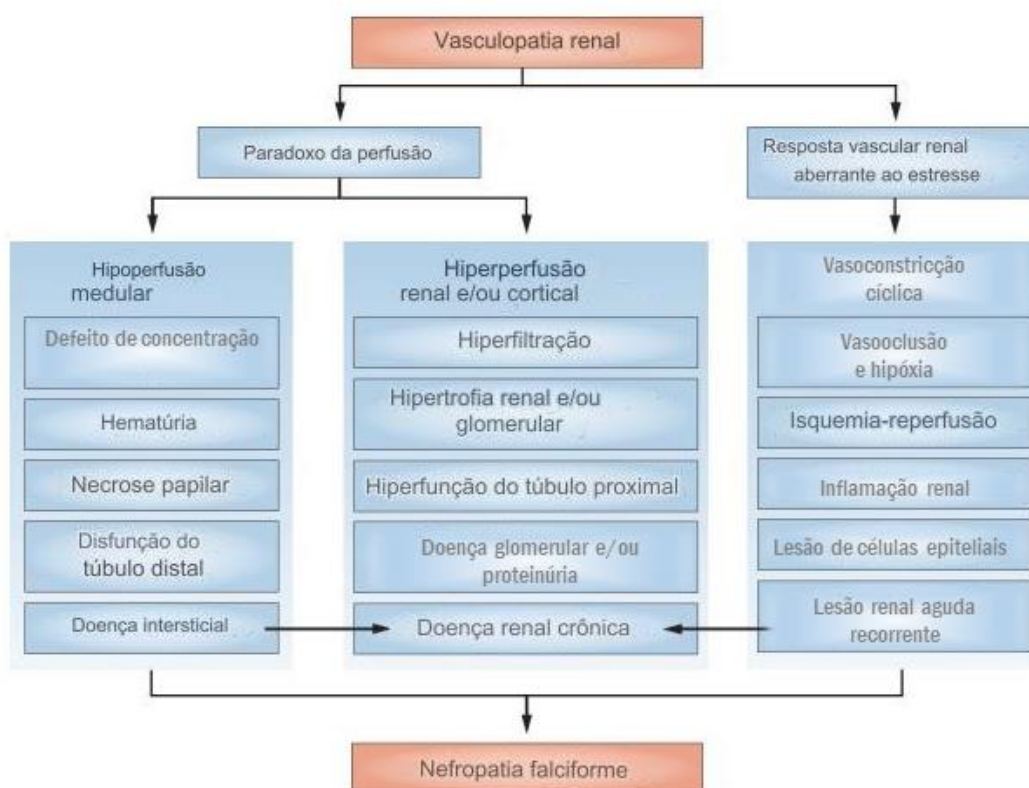
GLADWIN, 2004). A produção de prostaglandinas está aumentada nos rins de pacientes com DF devido a isquemia medular (DE JONG; VAN EPS, 1985).

A hiperperfusão renal é responsável pelo aumento na taxa de filtração glomerular (TFG) (HATCH et al., 1970) observada desde a infância (WARE et al., 2010). A hiperfiltração glomerular diminui e normaliza com o envelhecimento ou associada a DRC. A TFG fica reduzida quando da progressão da DRC. Estudo realizado por Powars et al. (POWARS et al., 1991) detectou associação entre declínio da TFG e anemia grave, albuminúria, hematúria e síndrome nefrótica.

Na DF, os vasos sanguíneos renais podem responder ao estresse de forma anômala, levando à vasoconstrição cíclica exagerada. Este fenômeno é responsável por episódios recorrentes de injúria renal aguda (NATH; HEBBEL, 2015).

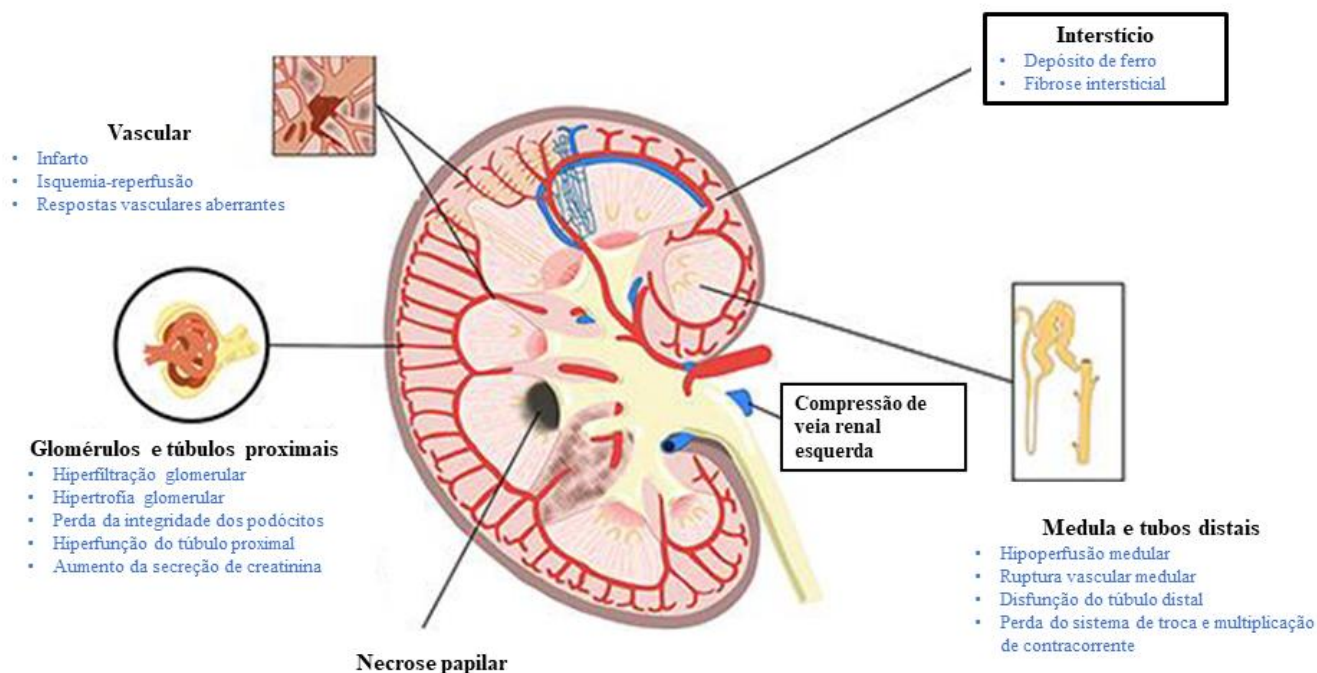
Nas figuras 1 e 2, observamos os processos fisiopatológicos responsáveis pela variada apresentação da NF.

Figura 1- Processos patogenéticos importantes no desenvolvimento da nefropatia falciforme



Fonte: Adaptado de NATH; HEBBEL, 2015.

Figura 2- Fisiopatologia da nefropatia falciforme



Fonte: Adaptado de OLANIRAN et al., 2019

Conforme observado nas figuras 1 e 2, a alteração vascular renal na DF provoca uma perfusão paradoxal, ocorrendo hiperperfusão renal/cortical e hipoperfusão medular. A hiperperfusão na região cortical e restante do rim (exceto região medular) leva a uma hiperfiltração glomerular com consequente hipertrofia renal e glomerular, hiperfunção tubular proximal com consequente lesão glomerular e proteinúria (NATH; HEBBEL, 2015). A hipoperfusão medular prejudica a reabsorção de solutos na alça de Henle, diminuindo a retenção de solutos na medula renal e consequente redução da osmolalidade intersticial com defeito na concentração urinária (DE JONG; VAN EPS, 1985) e também provoca necrose papilar renal, hematúria e disfunção tubular distal. Esta disfunção se manifesta como acidose tubular renal distal (ALLON, 1990). Observa-se também na vasculopatia renal falciforme, respostas vasculares anômalas ao estresse, com alternância entre vasoconstrição renal elevada e consequente vaso-oclusão e perfusão adequada renal. Os ciclos de vasoconstrição provocam lesão de isquemia-reperfusão e ativação de vias pró-inflamatórias renais (HEBBEL, 2014) com consequente lesão renal aguda (LRA) subclínica e clínica (NATH; HEBBEL, 2015). A hemólise crônica presente na DF acarreta deposição de ferro no rim e consequente proliferação de células mesangiais e fibrose glomerular e intersticial (OLANIRAN et al., 2019).

2.2.2 Epidemiologia

Ware et al, em 2010(WARE et al., 2010), observaram complicações renais da DF iniciadas na infância como hiperfiltração glomerular, hipostenúria e albuminúria. Proteinúria foi relatada em 50% dos pacientes falciformes entre 36 e 45 anos (NISS et al., 2020). A função renal diminui mais drasticamente na DF que no FAS (ATAGA; SARAF; DEREBAIL, 2022).

Microalbuminúria (MA), uma manifestação precoce e precursora da doença renal, acomete 30-60% dos pacientes com DF e a prevalência aumenta com a idade (DAY et al., 2012; SHARPE; THEIN, 2011). Estudos detectaram proteinúria em 20–25% dos pacientes com DF (FALK et al., 1992; GUASCH et al., 2006; SCHEINMAN, 2009). A síndrome nefrótica foi observada em até 4% dos pacientes com DF e a insuficiência renal foi relatada em 5–30% dos pacientes adultos com DF (SHARPE; THEIN, 2011).

Na população pediátrica com DF, alguns estudos observaram que de 12% a 27% destas crianças têm albuminúria (DATTA et al., 2003; DHARNIDHARKA et al., 1998; GUASCH; CUA; MITCH, 1996; SHATAT et al., 2016)

2.2.3 Apresentação clínica

A perda da capacidade de concentração urinária (hipostenúria) na DF inicia na infância, sendo o sinal mais precoce e característico de nefropatia na DF (AYGUN et al., 2011). Essa alteração também pode ser observada no portador de FAS, porém em menor intensidade (SABORIO; SCHEINMAN, 1999). A hipostenúria é consequência da falcização que acontece na microcirculação da medula renal (VAN EPS et al., 1970). As hemácias falcizadas aumentam a viscosidade sanguínea, interferindo na circulação da *vasa recta* com prejuízo no acúmulo passivo e ativo de solutos na papila renal e reabsorção de água livre prejudicada com consequente redução na concentração urinária máxima. A hipostenúria pode ser acompanhada de poliúria, enurese noturna e desidratação (BECKER, 2011). O comprometimento da *vasa recta* também promove hipóxia e infarto da papila e medula renal, levando a necrose papilar e hematúria.

A hipoperfusão medular renal pode levar à disfunção do néfron distal com déficit na acidificação da urina e na secreção de potássio e consequente acidose tubular renal distal (ADEBAYO et al., 2022).

A hematúria é uma das manifestações renais mais comuns na DF e é consequência da congestão nos vasos que irrigam a medula e a pelve renal com extravasamento de eritrócitos

para o lúmen tubular. Esta congestão é consequência da oclusão da *vasa recta* que leva ao desvio do fluxo sanguíneo para os capilares da medula e pelve renal. A necrose papilar por oclusão da *vasa recta* também provoca hematúria (SCHEINMAN, 2009).

A doença glomerular caracterizada por hiperfiltração leva a albuminúria que é uma manifestação assintomática e precoce da NF e aparece desde a infância e piora com a idade (BRANDOW; LIEM, 2022).

A hiperfiltração e hipertrofia glomerular aparecem desde a infância na DF (MCCARVILLE et al., 2011). A hiperperfusão leva a hiperfiltração que promove um aumento de água e sal ao túbulo proximal. Este necessita aumentar a reabsorção de água e sal para manter o equilíbrio glomerulotubular. Todo esse processo estimula processos celulares adaptativos culminando no aumento tubular e de todo o rim (FINE, 1986) seguida de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) (WESSON, 2002). Um aumento absoluto da TFG foi observado em 43% das crianças com DF segundo o estudo realizado por Lindesberg em 2019 (LEBENSBURGER et al., 2019).

De acordo com National Kidney Foundation (LEVIN et al., 2013), os valores normais da TFG estimada variam com a idade e sexo:

Criança: 70 a 140 ml/min/1,73m²,

Mulheres: 88 a 128 ml/min/1,73m² e

Homens: 97 a 137 ml/min/1,73m².

A TFG estimada é calculada através de fórmulas que usam coeficientes pré-definidos. A fórmula de Schwartz (TGF = altura x 0.55 / creatinina sérica), foi descrita pela primeira vez em 1976 com modificação em 2009 sendo a mais utilizada na pediatria (SCHWARTZ et al., 1976, 2009). Em 2021, uma nova fórmula foi validada para cálculo da TFG e inclui uma faixa etária ampla de uma a 25 anos de idade (PIERCE et al., 2021).

A hemólise crônica que ocorre na DF promove deposição de ferro nos rins e como consequência proliferação de células mesangiais e fibrose intersticial e glomerular (SCHEIN et al., 2008; VASAVDA et al., 2012).

Guasch et al. (GUASCH et al., 1997) observaram, em 1996, que a albuminúria na DF está associada ao aumento da permesletividade glomerular da proteína, ocorrendo mesmo quando a TFG está normal. Outro mecanismo responsável pela albuminúria é a inibição da recaptção de albumina no túbulo proximal renal pelos dímeros da Hb liberados durante a hemólise (ESHBACH et al., 2017). Preditores de risco para MA na DF foram estudados por vários autores. Shatat et al. (SHATAT et al., 2016) observaram associação positiva entre piora

da MA e aumento da idade, níveis elevados de bilirrubina e baixo nível de HbF. Lebensburger et al. (LEBENSBURGER et al., 2011) observaram o papel protetor da HbF na doença renal precoce em crianças com DF. Outros preditores associados com piora da MA são níveis baixos de Hb, aumento de reticulócitos, haptoglobina sérica e desidrogenase láctica (LDH) (BECTON et al., 2010; GURKAN et al., 2010).

Na prática clínica, MA pode ser definida como ≥ 20 mg/L (DE ZEEUW; PARVING; HENNING, 2006). Outra definição de MA é baseada na proporção de albumina urinária sobre creatinina urinária e é expressa em miligramas por grama (mg/g). Segundo Hogg e Milliner, essa razão é considerada normal quando o valor se encontra < 30 mg/g e MA quando o valor está entre 30 mg/g e 300 mg/g (HOGG et al., 2000). A albuminúria, definida pela presença de albumina na urina ≥ 30 mg/g durante 24 horas, foi observada em 32% dos adultos com DF (NISS et al., 2020).

A DRC e a proteinúria estão associadas a vários fatores como idade avançada, hipertensão arterial, baixos níveis de Hb, hematúria, hemólise grave e crônica, leucocitose, hiperuricemia, priapismo (DAY et al., 2012; FAULKNER et al., 1995; GORDEUK et al., 2008; LEBENSBURGER et al., 2011; POWARS et al., 1991, 2005; WIGFALL et al., 2000). Segundo Niss et al., em 2020, de 20 a 40% dos adultos com DF desenvolvem DRC e correm o risco de desenvolver doença renal em estágio terminal, com declínios rápidos na TFG estimada > 3 mL/min/1,73 m² associado ao aumento da mortalidade (NISS et al., 2020).

Segundo Falk (1992) e Amarapurkar (2022), as principais alterações associadas à insuficiência renal na DF são a necrose papilar, a GESF e a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1 (AMARAPURKAR et al., 2022; FALK et al., 1992). Segundo Powars et al (POWARS et al., 1991), quando o paciente com DF evolui para uma TFG < 60 mL/min, o tempo médio de sobrevida é de 4 anos. A insuficiência renal crônica surge entre a terceira e quarta década de vida no paciente falciforme (HASSAN et al., 2024).

A LRA pode ocorrer durante as crises vaso-oclusivas dolorosas e é um fator de risco para a DRC. Em um estudo realizado por Baddam et al. (BADDAM et al., 2017), das 197 internações de crianças falciforme com crise vaso-oclusiva dolorosa, 17% apresentaram LRA e estas apresentaram uma queda significativamente maior na Hb que os pacientes que não desenvolveram LRA. O estudo associou a lesão renal ao efeito tóxico direto do heme livre no plasma por hemólise e também ao estado hiperinflamatório e uso frequente de anti-inflamatório não esteroideal.

2.2.4 Terapêutica

O tratamento da NF em crianças envolve várias abordagens como o gerenciamento de complicações renais associadas à condição falciforme e de outros fatores de risco como, controle da anemia e da dor, manter o paciente hidratado, e evitar substâncias que possam sobrecarregar os rins bem como triagem e tratamento precoce de microalbuminúria/proteinúria (BRANDOW; LIEM, 2022). A maioria dos dados sobre terapêutica para NF são oriundos de estudos de caso e ensaios clínicos de curto período e principalmente em população adulta.

O monitoramento e a detecção precoce da lesão renal são as peças fundamentais no manejo do paciente pediátrico com DF em decorrência da progressão crônica da NF (POWARS et al., 2005; WARE et al., 2010). Yawn et al (YAWN et al., 2014) realizaram, em 2014, uma revisão sistemática sobre manejo da NF e observaram que as diretrizes não especificavam sobre o momento ideal de início do rastreamento com albuminúria e a frequência e como a microalbuminúria/proteinúria precede a DRC na DF, recomendaram triagem anual de microalbumina/proteína na urina a partir dos 10 anos de idade. Alguns estudos detectaram albuminúria em crianças com DF aos 4 anos de idade (MARSENIC; COULOURES; WILEY, 2008; RANQUE et al., 2014).

O manejo terapêutico para prevenção ou tratamento da NF tem se concentrado em terapias modificadoras DF como o uso de HU e a transfusão crônica e/ou terapias para a DRC como os inibidores da ECA e os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (OBADINA et al., 2023; ZAHR; SARAF, 2024).

A HU é um antimetabólito que aumenta os níveis de HbF e como consequência reduz a polimerização de HbS (PAIKARI; SHEEHAN, 2018; PLATT, 2008; THORNBURG et al., 2012). A HU também atua no metabolismo do óxido nítrico e reduz a interação hemácia-endotélio (ARAUJO et al., 2023). Um estudo multicêntrico realizado em 2012 não encontrou efeito significativo da HU na TFG de crianças falciformes em comparação ao placebo, mas com resultados satisfatórios no aumento da capacidade de concentração urinária (ALVAREZ et al., 2012). No entanto, existem estudos mostrando redução da albuminúria em crianças com NF com o uso de HU (FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005; MCKIE et al., 2007). Aygun et al. (AYGUN et al., 2013) observaram redução na hiperfiltração e nos níveis séricos de LDH em crianças com NF após o uso de HU, mas não apresentaram efeitos significativos na redução da MA. No entanto, um estudo prospectivo realizado em crianças com DF tratadas com HU, observou que as crianças que iniciaram HU antes dos 10 anos tinham um risco 2 vezes menor

de desenvolver albuminúria do que as crianças que iniciavam o uso de HU após os 10 anos de idade (ZHR et al., 2019).

A transfusão de concentrado de hemácias reduz a concentração de HbS e como consequência diminui a falcização das hemácias na vasculatura renal, prevenindo a vaso-oclusão renal (ROY et al., 2023). A hemotransfusão também previne os danos renais através da redução da taxa de hemólise e consequente redução do sequestro de óxido nítrico pela Hb livre, levando a uma vasodilatação renal local (POTOKA; GLADWIN, 2015). O estudo realizado por Alvarez et al., em 2006, demonstrou que transfusões crônicas de hemácias antes dos nove anos de idade protegiam pacientes falciformes de desenvolver MA (ALVAREZ et al., 2006).

Ojo et al. (OJO et al., 1999) observaram em um estudo coorte de 1984 a 1996, que o transplante renal em pacientes falciformes com doença renal terminal apresentavam resultados semelhantes aos pacientes com doença renal terminal por outras causas a curto prazo, porém os resultados a longo prazo mostravam uma redução na sobrevida dos pacientes com DF. Em outro estudo também foi observado que a sobrevida dos pacientes após transplante renal é menor em pacientes com DF do que em pacientes com outras doenças renais (GÉRARDIN et al., 2019). Na insuficiência renal terminal em pacientes com DF, a sobrevida em 10 anos foi observada em 56% dos pacientes submetidos a transplante renal e em 14 % dos pacientes em diálise (SCHEINMAN, 2009).

A inativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona reduz danos renais devido a diminuição da pressão intraglomerular e perda de proteína pela urina (ROY et al., 2023). Essa inativação pode ocorrer através de bloqueadores dos receptores da angiotensina como o losartan e através dos inibidores da ECA. Dois estudos avaliaram a ação do losartan, antagonista dos receptores da angiotensina II, em pacientes com AF e albuminúria e observaram que o losartan se mostrou eficaz na redução de albuminúria a curto prazo de tratamento em adultos e crianças falciformes com albuminúria, mas sem redução na TFG (QUINN et al., 2017; YEE et al., 2018) e a associação com HU aumentou o efeito positivo na redução da albuminúria (YEE et al., 2018).

2.3 Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os inibidores da ECA atuam inibindo a ação da enzima responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II, diminuindo a produção de angiotensina II. A angiotensina II é um vasoconstritor renal, aumenta a pressão de filtração glomerular, com retenção de sódio e

água e aumento de volemia e os efeitos hemodinâmicos na membrana basal glomerular promovem proteinúria (ROY et al., 2023). Por conseguinte, os inibidores da ECA têm a capacidade de reduzir a pressão intraglomerular e a permeabilidade da membrana glomerular, reduzindo a proteinúria e progressão da lesão renal (WOLF, 1998) e pode ter efeito protetor contra o estresse inflamatório e oxidativo, disfunção endotelial e remodelação tecidual (SCHMIEDER et al., 2007).

Os inibidores da ECA têm sido utilizados na DF com a finalidade de prevenir ou diminuir as complicações renais ou DRC nestes pacientes (ROY et al., 2023). Um estudo realizado em camundongos em 2014, observou redução na expressão do gene que codifica a ECA nos rins de camundongos com DF associada à redução dos níveis plasmáticos de angiotensina II nos mesmos animais (SANTOS et al., 2014).

Estudos demonstraram ação dos inibidores da ECA como o enalapril na redução da proteinúria em adultos com DF (AOKI; SAAD, 1995; FALK et al., 1992; FOUCAN et al., 1998) e em crianças falciformes (MCKIE et al., 2007), porém benefícios destes medicamentos a longo prazo na progressão da doença glomerular não foram demonstrados (FELTRAN; CARVALHAES; SESSO, 2002). Um estudo realizado em 2005 observou que o uso de enalapril por 3 anos em crianças falciformes diminuiu a albuminúria para níveis normais e redução da relação albumina/creatinina urinária, mas sem normalização (FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005) e a associação da HU ao inibidor da ECA potencializou o efeito positivo na albuminúria e normalização da relação albumina/creatinina urinária (FALK et al., 1992; FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005).

O estudo realizado por Ham et al., em 2021, demonstrou que 25% dos pacientes com DF e em uso de inibidores da ECA, descontinuaram a medicação devido a hiperpotassemia, hipotensão arterial e insuficiência renal aguda (HAN et al., 2021).

Algumas diretrizes recomendam o uso de inibidores da ECA em pacientes com DF e albuminúria com monitoramento rigoroso da pressão arterial e níveis séricos de potássio (LIEM et al., 2019; YAWN et al., 2014). No entanto, o impacto do uso do inibidora da ECA na sobrevida desses pacientes é desconhecido até o momento (LIEM et al., 2019).

O inibidor da ECA apresentou maior efeito na melhora da albuminúria de pacientes falciformes com macroalbuminúria e pouco benefício em pacientes com MA conforme observado em estudo realizado com estes pacientes (LIEM et al., 2019).

Em 2019 iniciou-se um estudo multicêntrico, randomizado, fase II, com dois braços, que avalia o efeito do crizanlizumabe associado ao tratamento padrão (HU e/ou inibidor da

ECA) e o tratamento padrão sozinho na função renal em pacientes com DF com idade igual ou maior de 18 anos com DRC devido à NF. O estudo finalizou em 2023 e os resultados, até o momento, não foram publicados (CLINICAL TRIALS, [s.d.]).

A maioria dos estudos sobre tratamento de NF e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona foram realizados com a população adulta, com pequenas amostras, curto período de acompanhamento e não foram estudos clínicos randomizados (LIEM et al., 2019). Em decorrência da maioria dos estudos terem sido realizados em população adulta, os benefícios potenciais podem ser diferentes para a população pediátrica (ADEBAYO et al., 2022).

Diante dos fatores acima descritos, é de fundamental importância investigar a efetividade do uso do inibidor da ECA como tratamento em pacientes pediátricos com NF e, portanto, justificando a realização de uma revisão sistemática (RS) com meta-análise, dada a sua capacidade de agregar informações, analisar dados e sintetizá-los criticamente, fornecer material atualizado sobre as melhores evidências científicas para os profissionais de saúde.

2.4 Revisão sistemática e meta-análise

Revisão sistemática (RS) é um método de pesquisa que busca identificar, avaliar e sintetizar todas as evidências disponíveis relevantes para uma pergunta de pesquisa específica. Ela é conduzida de forma rigorosa e transparente, seguindo um protocolo pré-definido para minimizar o viés e garantir que todas as fontes de evidência sejam consideradas de maneira imparcial (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Uma das ferramentas utilizadas para auxiliar na condução da RS é o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) que discrimina uma lista de itens obrigatórios numa revisão sistemática (PRISMA checklist) e qual fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos (PRISMA flow diagram) (MOHER et al., 2009).

A elaboração da RS inicia com a delimitação da questão que contempla a população ou o problema de determinada população, intervenção com comparação se houver e o desfecho. Esta abordagem é conhecida como PICO, onde p é população ou problema, i é a intervenção, c é comparação e o é o resultado ou desfecho (ARAÚJO, 2020). A segunda etapa é a seleção das bases de dados para a busca dos artigos e outros materiais não publicados. A etapa seguinte é constituída pela elaboração da estratégia de busca com a relação dos descritores (GALVÃO; RICARTE, 2019). A seleção dos estudos é realizada por pelo menos dois revisores que atuarão

de forma independente e cega, seguindo rigorosamente critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo de pesquisa. Estes critérios são definidos previamente durante a formulação da questão norteadora da pesquisa (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Na discordância entre os revisores, um terceiro revisor irá conduzir a resolução da discordância via consenso dos revisores (JADAD et al., 2000). Após a seleção dos estudos para a RS, os pesquisadores de forma independente irão analisar a qualidade metodológica de cada estudo incluído considerando as possíveis fontes de viés (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

As revisões sistemáticas são frequentemente utilizadas para informar decisões clínicas, políticas ou de pesquisa, reunindo resultados de múltiplos estudos para chegar a conclusões mais robustas do que um único estudo poderia oferecer (GALVÃO; RICARTE, 2019). Através da RS é possível compilar, de forma organizada, um grande número de resultados qualitativos e quantitativos. Isso auxilia na interpretação das consistências e inconsistências encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão (COOK; MULROW; HAYNES, 1997; HONORIO; SANTIAGO, 2021). Uma das principais vantagens da meta-análise aplica-se quando existem vários estudos sobre uma intervenção específica. Ainda assim, há dúvidas se o pequeno número de indivíduos envolvidos poderia mascarar os seus resultados. Nestes casos, a meta-análise aumenta o “n” da pesquisa, permitindo maior segurança na tomada de decisão. Além disso, quando o número de estudos sobre um determinado assunto é escasso, como no presente estudo, a meta-análise nos permitirá reunir as evidências disponíveis no momento do estudo e apontar áreas onde há necessidade de mais pesquisas (PETRIE; SABIN, 2001; PISSINI, 2006).

Meta-análise é uma técnica estatística que combina os resultados de múltiplos estudos independentes sobre o mesmo tema, a fim de obter uma estimativa quantitativa mais precisa do efeito de interesse. Em outras palavras, é uma análise que sintetiza os dados de diversos estudos para quantificar o tamanho do efeito ou a associação entre variáveis, proporcionando uma visão mais abrangente do que cada estudo individualmente poderia oferecer. Geralmente são realizadas após uma revisão sistemática, onde os estudos relevantes são identificados, avaliados e selecionados com base em critérios pré-definidos. Elas são amplamente utilizadas na pesquisa científica, especialmente na medicina, psicologia, educação e em outras áreas onde é crucial sintetizar e interpretar resultados de estudos diversos e muitas vezes conflitantes (GALVÃO; RICARTE, 2019; SAMPAIO; MANCINI, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar a efetividade do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina em monoterapia e/ou em associação com hidroxuréia no tratamento da nefropatia falciforme na população pediátrica, por meio de revisão sistemática da literatura.

3.2 Objetivo específico

3.2.1 Avaliar a redução e/ou resolução da microalbuminúria após início do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina na população pediátrica com diagnóstico de doença falciforme em monoterapia ou em associação com hidroxuréia.

3.2.2 Realizar uma revisão sistemática com a população de pacientes pediátricos diagnosticados com nefropatia falciforme em tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina em monoterapia e/ou em associação com hidroxiuréia;

4 CONCLUSÕES

Não foi possível determinar a efetividade do tratamento com os inibidores da ECA na NF e redução ou resolução de microalbuminúria em crianças e adolescentes falciformes.

Há uma importante escassez de estudos clínicos randomizados conduzidos com população pediátrica que avaliem a efetividade dos inibidores da ECA para complicações renais em pacientes falciformes.

Novos estudos clínicos randomizados e controlados, adequadamente desenhados, que abordem medicações com efeito protetor renal ou redução de complicações renais para pacientes pediátricos falciformes são necessários, visto a precocidade que se iniciam as alterações renais na infância e que a NF é um fator importante na morbimortalidade de pacientes adultos com DF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOUD, O. I. et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, New York, v. 3, n. 1, p. 5–14, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>.

ADEBAYO, O. C.; VAN DEN HEUVEL, L. P.; OLOWU, W. A.; LEVTCHENKO, E.; LABARQUE, V. Sick cell nephropathy: insights into the pediatric population. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 37, n. 6, p. 1231–1243, 2022.

ADERINTO, N.; OLATUNJI, G.; KOKORI, E.; ABDULBASIT, M. Hydroxyurea for secondary stroke prevention in children with sickle cell anaemia: a systematic review of clinical evidence and outcomes. **Annals of Medicine & Surgery**, London, v. 86, n. 2, p. 1042–1047, 2024. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001660.

ALIU, R.; OCHEKE, I.; JALO, I.; OBIAGWU, P. N.; SANI, A. Effect of lisinopril on microalbuminuria in sickle cell anaemia children. **International Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 11013–11022, 2020.

ALLISON, A. C. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. **British Medical Journal**, London, v. 1, n. 4857, p. 290–294, 1954. DOI: 10.1136/bmj.1.4857.290.

ALLON, M. Renal Abnormalities in Sickle Cell Disease. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 150, n. 3, p. 501–504, 1990. DOI: 10.1001/archinte.1990.00390150015003.

ALVAREZ, O. et al. Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. **Pediatric Blood and Cancer**, Hoboken, v. 59, n. 4, p. 668–674, 2012.

ALVAREZ, O.; MONTANE, B.; LOPEZ, G.; WILKINSON, J.; MILLER, T. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. **Pediatric Blood and Cancer**, Hoboken, v. 47, n. 1, p. 71–76, 2006. DOI: 10.1002/PBC.20645.

AMARAPURKAR, P.; ROBERTS, L.; NAVARRETE, J.; EL RASSI, F. Sickle cell disease and kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 141–148, 2022. DOI: 10.1053/j.ackd.2022.03.004.

AOKI, R. Y.; SAAD, S. T. O. Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell disease. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 98, n. 5, p. 432–435, 1995.

ARAÚJO, WCO. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. **Conv Ciênc Inform**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 100–134, 2020. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/52993>. Acesso em: 9 jul. 2024.

ARAUJO, A. S.; PINTO, A. C. S.; LOBO, C. L. C.; FIGUEIREDO, M. S.; GUALANDRO, S. F. M.; SAAD, S. T. O.; CANCADO, R. D. Novel insights into the pathophysiology and treatment of sickle cell disease. **Hemoglobin**, London, v. 47, n. 2, p. 71–79, 2023.

ATAGA, K. I. et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 5, p. 429–439, 2017. DOI: 10.1056/NEJMOA1611770.

ATAGA, KI; SARAF, SL; DEREBAİL, VK. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. **Nature Reviews Nephrology**, London, v. 18, p. 361–377, 2022. DOI: 10.1038/s41581-022-00540-9.

AYGUN, B.; MORTIER, N. A.; SMELTZER, M. P.; HANKINS, J. S.; WARE, R. E. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 26, n. 8, p. 1285–1290, 2011. DOI: 10.1007/s00467-011-1857-2.

AYGUN, B.; MORTIER, N. A.; SMELTZER, M. P.; SHULKIN, B. L.; HANKINS, J. S.; WARE, R. E. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. **American Journal of Hematology**, New York, v. 88, n. 2, p. 116–119, 2013.

BADDAM, S.; ABAN, I.; HILLIARD, L.; HOWARD, T.; ASKENAZI, D.; LEBENSBURGER, J. D. Acute kidney injury during a pediatric sickle cell vaso-occlusive pain crisis. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 32, n. 8, p. 1451–1456, 2017. DOI: 10.1007/s00467-017-3623-6.

BAILEY, M. et al. Relationship between vaso-occlusive crises and important complications in sickle cell disease patients. **Blood**, New York, v. 134, n. Supplement 1, p. 2167–2170, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-131721>.

BALLAS, SK; LUSARDI, M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. **American journal of hematology**, New York, v. 79, n. 1, p. 17–25, 2005. DOI: 10.1002/ajh.20336.

BECKER, A. M. Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 26, n. 12, p. 2099–2109, 2011.

BECTON, L. J.; KALPATTHI, R. V; RACKOFF, E.; DISCO, D.; ORAK, J. K.; JACKSON, S. M.; SHATAT, I. F. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 25, n. 8, p. 1505–1511, 2010.

BELCHER, J. D.; BRYANT, C. J.; NGUYEN, J.; BOWLIN, P. R.; KIELBIK, M. C.; BISCHOF, J. C.; HEBBEL, R. P.; VERCELLOTTI, G. M. Transgenic sickle mice have vascular inflammation. **Blood**, New York, v. 101, n. 10, p. 3953–3959, 2003. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3313.

BENSON, J. M.; THERRELL, B. L. Jr. History and current status of newborn screening for hemoglobinopathies. **Seminars in Perinatology**, Philadelphia, v. 34, p. 134–144, 2010. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.12.006.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **J Hematol Oncol**, London, v. 15, n. 20, p. 1–13, 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal/Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação-Geral de Atenção Especializada**. Brasília, 2002. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf. Acesso em: 14 abr. 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença Falciforme: o que se deve saber sobre herança genética**. Brasília, 2014. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença falciforme. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2018. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0005_22_02_2018.html. Acesso em: 15 mar. 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Brasil. Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de Triagem Neonatal. Indicadores da triagem neonatal no Brasil**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/indicadores>. Acesso em: 24 fev. 2024.

BROUSSE, V.; BUFFET, P.; REES, D. The spleen and sickle cell disease: The sick(led) spleen. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 166, n. 2, p. 165–176, 2014. DOI: 10.1111/bjh.12950.

BUNN, H. F. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 337, n. 11, p. 762–769, 1997. DOI: 10.1056/nejm199709113371107.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, St. Louis, v. 29, n. 3, p. 204–206, 2007. DOI: 10.1590/s1516-84842007000300002.

CASTRO, O.; BRAMBILLA, D. J.; THORINGTON, B.; REINDORF, C. A.; SCOTT, R. B.; GILLETTE, P.; VERA, J. C.; LEVY, P. S. The acute chest syndrome in sickle cell disease: Incidence and risk factors. **Blood**, New York, v. 84, n. 2, p. 643–649, 1994. DOI: 10.1182/blood.v84.2.643.643.

CAZENAVE, M. et al. Tubular acidification defect in adults with sickle cell disease. **Clin J Am Soc Nephrol.**, Hagerstown, v. 15, n. 1, p. 16–24, 2020.

CHARACHE, S.; TERRIN, M. L.; MOORE, R. D.; DOVER, G. J.; BARTON, F. B.; ECKERT, S. V; MCMAHON, R. P.; BONDS, D. R. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 20, p. 1317–1322, 1995. DOI: 10.1056/NEJM199505183322001.

CLINICAL TRIALS. **Study exploring the effect of crizanlizumab on kidney function in patients with chronic kidney disease caused by sickle cell disease. NCT04053764.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04053764053764>. Acesso em: 2 abr. 2024.

Cochrane Collaboration. Review manager version 5.4 (Software). Copenhagen, 2020. Disponível em: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 376–380, 1997.

DARBARI, D. S.; SHEEHAN, V. A.; BALLAS, S. K. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: definition, pathophysiology, and management. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v. 105, n. 3, p. 237–246, 2020. DOI: 10.1111/ejh.13430.

DATTA, V.; AYENGAR, J. R.; KARPATE, S.; CHATURVEDI, P. Microalbuminuria as a predictor of early glomerular injury in children with sickle cell disease. **Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 70, n. 4, p. 307–309, 2003. DOI: 10.1007/BF02723586.

DAY, T. G.; DRASAR, E. R.; FULFORD, T.; SHARPE, C. C.; THEIN, S. L. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. **Haematologica**, Pavia, v. 97, n. 2, p. 201–205, 2012. DOI: 10.3324/haematol.2011.050336.

DE JONG, P. E.; VAN EPS, L. W. S. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. **Kidney International**, New York, v. 27, n. 5, p. 711–717, 1985.

DE ZEEUW, D.; PARVING, H. H.; HENNING, R. H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 17, n. 8, p. 2100–2105, 2006.

DEBAUN, M. R.; KIRKHAM, F. J. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. **Blood**, New York, v. 127, n. 7, p. 829–838, 2016. DOI: 10.1182/blood-2015-09-618579.

DHARNIDHARKA, V. R.; DABBAGH, S.; ATIYEH, B.; SIMPSON, P.; SARNAIK, S. Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 12, n. 6, p. 475–478, 1998. DOI: 10.1007/s004670050491.

ESHBACH, M. L.; KAUR, A.; RBAIBI, Y.; TEJERO, J.; WEISZ, O. A. Hemoglobin inhibits albumin uptake by proximal tubule cells: Implications for sickle cell disease. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, Bethesda, v. 312, n. 6, p. C733–C740, 2017. DOI: 10.1152/ajpcell.00021.2017.

ESTEPP, J. H. et al. Safety and efficacy of voxelotor in pediatric patients with sickle cell disease aged 4 to 11 years. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 69, n. 8, p. 1–10, 2022. DOI: 10.1002/pbc.29716.

FALK, R. J.; SCHEINMAN, J.; PHILLIPS, G.; ORRINGER, E.; JOHNSON, A.; JENNETTE, J. C. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 326, n. 14, p. 910–915, 1992.

FAULKNER, M.; TURNER, E. A.; DEUS, J.; PHILLIPS, K.; WEAVER, C.; TAIWO, O.; OMITOWOJU, O. Severe anemia: a risk factor for glomerular injury in sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, New York, v. 87, n. 3, p. 209–213, 1995.

FELTRAN, L. D. S.; CARVALHAES, J. T. D. A.; SESSO, R. Renal complications of sickle cell disease: managing for optimal outcomes. **Pediatric Drugs**, Auckland, v. 4, n. 1, p. 29–36, 2002.

FINE, L. The biology of renal hypertrophy. **Kidney International**, New York, v. 29, n. 3, p. 619–634, 1986. DOI: 10.1038/ki.1986.45.

FITZHUGH, C. D.; WIGFALL, D. R.; WARE, R. E. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. **Pediatric Blood and Cancer**, Hoboken, v. 45, n. 7, p. 982–985, 2005.

FOUCAN, L.; BOURHIS, V.; BANGOU, J.; MÉRAULT, L.; ETIENE-JULAN, M.; SALMI, R. L. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. **American Journal of Medicine**, New York, v. 104, n. 4, p. 339–342, 1998.

GALVÃO, MCB; RICARTE, ILM. Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. **Logeion :Filosofia da Informação**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 57–73, 2019. DOI: 10.21728/logeion.2019v6n1.p57-73.

GÉRARDIN, C. et al. Survival and specific outcome of sickle cell disease patients after renal transplantation. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 187, n. 5, p. 676–680, 2019. DOI: 10.1111/BJH.16113.

GITHENS, J. H.; GROSS, G. P.; EIFE, R. F.; WALLNER, S. F. Splenic sequestration syndrome at mountain altitudes in sickle/hemoglobin C disease. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 90, p. 203–206, 1977. DOI: 10.1016/s0022-3476(77)80630-6.

GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 59, n. 13, p. 1123–1133, 2012. DOI: 10.1016/J.JACC.2011.10.900.

GOLDSTEIN, J.; KONIGSBERG, W.; HILL, R. J. The Structure of Human Hemoglobin. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 238, n. 6, p. 2016–2027, 1963. DOI: 10.1016/s0021-9258(18)67935-9.

GOODMAN, J.; HASSELL, K.; IRWIN, D.; WITKOWSKI, E. H.; NUSS, R. The splenic syndrome in individuals with sickle cell trait. **High Altitude Medicine and Biology**, New York, v. 15, n. 4, p. 468–471, 2014. DOI: 10.1089/HAM.2014.1034.

GORDEUK, V. R.; SACHDEV, V.; TAYLOR, J. G.; GLADWIN, M. T.; KATO, G.;

CASTRO, O. L. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. **American Journal of Hematology**, New York, v. 83, n. 1, p. 15–18, 2008. DOI: 10.1002/AJH.21016.

GRAHAM, G. S. A case of sickle cell anemia with necropsy. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 34, n. 6, p. 778–800, 1924. DOI: 10.1001/archinte.1924.00120060041003.

GROSSE, S. D.; ODAME, I.; ATRASH, H. K.; AMENDAH, D. D.; PIEL, F. B.; WILLIAMS, T. N. Sickle cell disease in Africa: A neglected cause of early childhood mortality. **American Journal of Preventive Medicine**, Amsterdam, v. 41, n. 6 SUPPL.4, p. S398–S405, 2011. DOI: 10.1016/j.amepre.2011.09.013.

GUASCH, A.; CUA, M.; MITCH, W. E. Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. **Kidney International**, New York, v. 49, n. 3, p. 786–791, 1996. DOI: 10.1038/ki.1996.109.

GUASCH, A.; CUA, M.; YOU, W.; MITCH, W. E. Sickle cell anemia causes a distinct pattern of glomerular dysfunction. **Kidney International**, New York, v. 51, n. 3, p. 826–833, 1997. DOI: 10.1038/ki.1997.116.

GUASCH, A.; NAVARRETE, J.; NASS, K.; ZAYAS, C. F. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 17, n. 8, p. 2228–2235, 2006. DOI: 10.1681/ASN.2002010084.

GURKAN, S.; SCARPONI, K. J.; HOTCHKISS, H.; SAVAGE, B.; DRACHTMAN, R. Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 25, n. 10, p. 2123–2127, 2010.

HAMIDEH, D.; ALVAREZ, O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999–2009). **Pediatric Blood and Cancer**, Hoboken, v. 60, n. 9, p. 1482–1486, 2013. DOI: 10.1002/pbc.24557.

HAN, J.; SRISUWANANUKON, A.; SHAH, B. N.; MOLOKIE, R. E.; LASH, J. P.; GORDEUK, V. R.; SARAF, S. L. Effects of renin-angiotensin blockade and APOL1 on kidney function in sickle cell disease. **E J Haem**, Hoboken, v. 2, n. 3, p. 483–484, 2021.

HASSAN, MO et al. Clinicopathologic Study of Sickle Cell-associated Kidney Disease: A Nigerian Experience. **Nigerian Postgraduate Medical Journal**, Ebute Metta, v. 31, n. 1, p. 53–61, 2024. DOI: 10.4103/npmj.npmj_213_23.

HATCH, F. E.; AZAR, Silvia H.; AINSWORTH, Thomas E.; NARDO, John M.; CULBERTSON, James W. Renal circulatory studies in young adults with sickle cell anemia. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, New York, v. 76, n. 4, p. 632–640, 1970.

HATTON, C. S.; BUNCH, C.; WEATHERALL, DJ. Hepatic sequestration in sickle cell anaemia. **Br Med J**, London, v. 290, p. 744–745, 1985. DOI: 10.1136/bmj.290.6470.744.

HEBBEL, R. P. Ischemia-reperfusion injury in sickle cell anemia: relationship to acute chest

syndrome, endothelial dysfunction, arterial vasculopathy, and inflammatory pain. **Hematology Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 28, n. 2, p. 181–198, 2014.

HEGEMAN, E. M.; BATES, T.; LYNCH, T.; SCHMITZ, R.; FAAOS, F. Osteomyelitis in Sickle Cell Anemia: Does Age Predict Risk of Salmonella Infection? **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 42, n. 8, p. 262–267, 2023. DOI: 10.1097/INF.0000000000003937.

HIGGINS, JPT; SAVOVIĆ, J.; PAGE, MJ; ELBERS, RG; STERNE, JA. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. [s.l.: s.n.]. p. 205–228. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119536604.ch8>. Acesso em: 19 maio. 2024.

HOGG, R. J.; PORTMAN, R. J.; MILLINER, D.; LEMLEY, K. V; EDDY, A.; INGELFINGER, J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination. **Pediatrics**, Springfield, v. 105, n. 6, p. 1242–1249, 2000.

HONORIO, H. M.; SANTIAGO, J. F. **Fundamentos das Revisões Sistemáticas em Saúde**. 1. ed. São Paulo: Santos Publicações, 2021.

HOPPE, C. C. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. **International Journal of Laboratory Hematology**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 297–305, 2013. DOI: 10.1111/ijlh.12076.

HOWARD, J.; TELFER, P. **Sickle Cell Disease in Clinical Practice**. 1. ed. London: Springer, 2015.

HSU, L. et al. White Paper: Pathways to Progress in Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa. **Journal of Tropical Diseases**, Los Angeles, v. 06, n. 02, p. 1–10, 2018. DOI: 10.4172/2329-891x.1000260.

INGRAM, V. M. Gene mutations in human haemoglobin: The chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. **Nature**, London, v. 180, n. 4581, p. 326–328, 1957. DOI: 10.1038/180326a0.

JADAD, AR; MOHER, M.; BROWMAN, GP; BOOKER, L.; SIGOUIN, C.; FUENTES, M.; STEVENS, R. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. **BMJ**, [S. l.], v. 320, n. 537–540, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7234.537>.

KAPOOR, S.; LITTLE, JA; PECKER, LH. Advances in the treatment of sickle cell disease. **Mayo Clinic Proceedings**, Oxford, v. 93, n. 12, p. 1810–1824, 2018. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.001.

KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 4, n. 18010, p. 1–22, 2018. DOI: 10.1038/nrdp.2018.10.

KATO, G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Reviews**, London, v. 21, n. 1, p. 37–47, 2007. DOI: 10.1016/j.blre.2006.07.001.

KAVANAGH, P. L.; FASIPE, T. A.; WUN, T. Sickle cell disease: a review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 328, n. 1, p. 57–68, 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.10233.

LAURIN, L. P.; NACHMAN, P. H.; DESAI, P. C.; ATAGA, K. I.; DEREBAİL, V. K. Hydroxyurea is associated with lower prevalence of albuminuria in adults with sickle cell disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 29, n. 6, p. 1211–1218, 2014. DOI: 10.1093/ndt/gft295.

LEBENSBURGER, J. D.; ABAN, I.; PERNELL, B.; KASZTAN, M.; FEIG, D. I.; HILLIARD, L. M.; ASKENAZI, D. J. Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sickle cell nephropathy. **American journal of hematology**, New York, v. 94, p. 417–423, 2019. DOI: 10.1002/ajh.25390.

LEBENSBURGER, J.; JOHNSON, S. M.; ASKENAZI, D. J.; ROZARIO, N. L.; HOWARD, T. H.; HILLIARD, L. M. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sickle cell anemia. **American Journal of Hematology**, New York, v. 86, n. 5, p. 430–432, 2011. DOI: 10.1002/ajh.21994.

LEE, M. T.; OGU, U. O. Sickle cell disease in the new era: advances in drug treatment. **Transfusion and Apheresis Science**, Oxford, v. 61, n. 5, p. 1–9, 2022. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103555.

LEVIN, A. et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, New York, v. 3, n. 1, p. 1–150, 2013. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.

LIEM, R. I. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. **Blood Adv.**, Washington, v. 3, n. 23, p. 3867–3897, 2019.

LOGGETTO, S. R.; PELLEGRINI-BRAGA, J. A.; COSTA-CARVALHO, B. T.; SOLÉ, D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. **Rev bras alergologia imunopatol**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 77–82, 1999. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-273909>. Acesso em: 29 nov. 2023.

MARSENIC, O.; COULOURES, K. G.; WILEY, J. M. Proteinuria in children with sickle cell disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 23, n. 2, p. 715–720, 2008. DOI: 10.1093/ndt/gfm858.

MBURU, J.; ODAME, I. Sickle cell disease: reducing the global disease burden. **Int J Lab Hematol**, Oxford, v. 41, n. Suppl. 1, p. 82–88, 2019.

MCCARVILLE, M. B.; LUO, Z.; HUANG, X.; REES, R. C.; ROGERS, Z. R.; MILLER, S.

T.; THOMPSON, B.; KALPATTHI, R.; WANG, W. C. Abdominal ultrasound with scintigraphic and clinical correlates in infants with sickle cell anemia: Baseline data from the BABY HUG trial. **American Journal of Roentgenology**, Springfield, v. 196, n. 6, p. 1399–1404, 2011. DOI: 10.2214/AJR.10.4664.

MCKIE, K. T.; HANEVOLD, C. D.; HERNANDEZ, C.; WALLER, Jr L.; ORTIZ, L.; MCKIE, K. M. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v. 29, n. 3, p. 140–144, 2007.

MODELL, B.; DARLISON, M. **Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators**. **Bulletin of the World Health Organization**, 2008. DOI: 10.2471/BLT.06.036673. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/bwho/v86n6/a17v86n6.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2023.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 151, n. 4, p. 264–269, 2009.

NASCIMENTO, M. I.; PRZIBILSKI, A. L. F.; COELHO, C. S. G.; LEITE, K. F. A.; MAKENZE, M.; JESUS, S. B. Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000–2019. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 56, n. 65, p. 1–9, 2022. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003681>.

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

NATH, K. A.; KATUSIC, Z. S.; GLADWIN, M. T. The perfusion paradox and vascular instability in sickle cell disease. **Microcirculation**, Malden, v. 11, n. 2, p. 179–193, 2004.

NIIHARA, Y. et al. A Phase 3 Trial of l -Glutamine in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 379, n. 3, p. 226–235, 2018. DOI: 10.1056/NEJMOA1715971.

NISS, O. et al. Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study. **Blood Adv**, Washington, v. 4, n. 7, p. 1501–1511, 2020.

O'BRIEN, E. C.; ALI, S.; CHEVASSUT, T. Sickle cell disease: an update. **Clinical Medicine**, London, v. 22, n. 3, p. 218–220, 2022. DOI: 10.7861/clinmed.2022-0143.

OBADINA, M.; WILSON, S.; DEREBAİL, VK; LITTLE, J. Emerging therapies and advances in sickle cell disease with a focus on renal manifestations. **Kidney360**, Hagerstown, v. 4, n. 7, p. 997–1005, 2023.

OJO, A. O.; GOVAERTS, T. C.; SCHMOUDER, R. L.; LEICHTMAN, A. B.; LEAVEY, S. F.; WOLFE, R. A.; HELD, P. J.; PORT, F. K.; AGODOA, L. Y. Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. **Transplantation**, Baltimore, v. 67, n. 2, p. 291–295, 1999. DOI: 10.1097/00007890-199901270-00018.

OKSENBERG, D. et al. GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and

prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 175, n. 1, p. 141–153, 2016. DOI: 10.1111/BJH.14214.

OLANIRAN, K. O.; ENEANYA, N. D.; NIGWEKAR, S. U.; VELA-PARADA, X. F.; ACHEBE, M. M.; SHARMA, A.; THADHANI, R. I. Sickle Cell Nephropathy in the Pediatric Population. **Blood Purification**, Basel, v. 47, p. 205–213, 2019. DOI: 10.1159/000494581.

ORKIN, S. H.; FISHER, D. E.; LOOK, A. T.; LUX, S. E.; GINSBURG, D.; NATHAN, D. G. **Nathan and Oski's Hematology and oncology of Infancy and Childhood**. 8. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2015.

PAIKARI, A.; SHEEHAN, V. A. Fetal haemoglobin induction in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 180, n. 2, p. 189–200, 2018.

PAYNE, A. B.; MEHAL, J. M.; CHAPMAN, C.; HABERLING, D. L.; RICHARDSON, L. C.; BEAN, C. J.; HOOPER, W. C. Trends in sickle cell disease-related mortality in the United States, 1979 to 2017. **Annals of Emergency Medicine**, St. Louis, v. 76, n. 3 supplement, p. 25–36, 2020. a. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.08.009.

PAYNE, Amanda B.; MEHAL, Jason M.; CHAPMAN, Christina; HABERLING, Dana L.; RICHARDSON, Lisa C.; BEAN, Christopher J.; HOOPER, Craig. Trends in sickle cell disease-related mortality in the United States, 1979 to 2017. **Ann Emerg Med**, [S. l.], v. 76, n. 3, p. 28–36, 2020. b.

PEREIRA, Raquel S.; SANTOS, Isabel Cristina; OLIVEIRA, Keila Silva; LEÃO, Nilson Cibério de Araújo. Meta-analysis as a research tool: a systematic review of bibliometric studies in administration. **Revista de Administração Mackenzie**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. eRAMG190186, 2019.

PERKINS, Bruce A.; FICOCIELLO, Linda H.; SILVA, Kristen H.; FINKELSTEIN, Dianne M.; WARRAM, James H. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 348, n. 23, p. 2285–93, 2003.

PERUTZ, M. F.; ROSSMANN, M. G.; CULLIS, A. F.; MUIRHEAD, H.; WILL, G. Structure of haemoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5.5-Å. resolution, obtained by X-ray analysis. **Nature**, Basingstoke, v. 185, p. 416–422, 1960. DOI: 10.1038/185416a0.

PETRIE, A.; SABIN, C. **Compêndio de Estatística Médica**. 1. ed. Lisboa: Instituto Piaget, 2001.

PIEL, F. B. et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. **The Lancet**, London, v. 381, n. 9861, p. 142–151, 2013. a.

PIEL, F. B.; HAY, S. I.; GUPTA, S.; WEATHERALL, D. J.; WILLIAMS, T. N. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 10, n. 7, 2013. b.

PIEL, F. B.; PATIL, A. P.; HOWES, R. E.; NYANGIRI, O. A.; GETHING, P. W.;

WILLIAMS, T. N.; WEATHERALL, D. J.; HAY, S. I. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. **Nature Communications**, London, v. 1, n. 8, p. 104, 2010. DOI: 10.1038/ncomms1104.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017. DOI: 10.1056/NEJMra1510865.

PIERCE, C. B.; MUÑOZ, A.; NG, D. K.; WARADY, B. A.; FURTH, S. L.; SCHWARTZ, G. J. Age-and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. **Kidney international**, New York, v. 99, n. 4, p. 948–956, 2021. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.047.

PISSINI, C. F. **Aplicações em Meta-análise sob um enfoque Bayesiano usando dados médicos**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) Universidade Federal de São Carlos, [S. l.], 2006. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/4593>.

PLATT, O. S. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 358, n. 13, p. 1362–1369, 2008.

PLATT, O. S.; BRAMBILLA, D. J.; ROSSE, W. F.; MILNER, P. F.; CASTRO, O.; STEINBERG, M. H.; KLUG, P. P. Mortality In Sickle Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, n. 23, p. 1639–1644, 1994. DOI: 10.1056/NEJM199406093302303.

POLUDASU, S.; RAMKISSOON, K.; SALCICCIOLI, L.; KAMRAN, H.; LAZAR, J. M. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: A meta-analysis. **Journal of Cardiac Failure**, Naperville, v. 19, n. 5, p. 333–341, 2013. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.03.009.

POTOKA, K. P.; GLADWIN, M. T. Vasculopathy and pulmonary hypertension in sickle cell disease. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, Bethesda, v. 308, n. 4, p. 314–324, 2015. DOI: 10.1152/ajplung.00252.2014.

POWARS, D. R.; CHAN, L. S.; HITI, A.; RAMICONE, E.; JOHNSON, C. Outcome of sickle cell anemia: A 4-decade observational study of 1056 patients. **Medicine**, Baltimore, v. 84, n. 6, p. 363–376, 2005. DOI: 10.1097/01.md.0000189089.45003.52.

POWARS, D. R.; ELLIOTT-MILLS, D. D.; CHAN, L.; NILAND, J.; HITI, A. L.; OPAS, L. M.; JOHNSON, C. Chronic renal failure in sickle cell disease: Risk factors, clinical course, and mortality. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 115, n. 8, p. 614–620, 1991.

QUINN, C. T. et al. Losartan for the nephropathy of sickle cell anemia: A phase-2, multicenter trial. **American Journal of Hematology**, New York, v. 92, n. 9, p. E520–E528, 2017. DOI: 10.1002/ajh.24810.

QUINN, C. T.; ROGERS, Z. R.; MCCAVIT, T. L.; BUCHANAN, G. R. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**, New York, v. 115, n. 17, p. 3447–3452, 2010. DOI: 10.1182/blood-2009-07-233700.

RANQUE, B. et al. Early renal damage in patients with sickle cell disease in sub-Saharan

Africa: A multinational, prospective, cross-sectional study. **The Lancet Haematology**, Oxford, v. 1, n. 2, p. e64–e73, 2014. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00007-6.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sick cell disease. **The Lancet**, London, v. 376, n. 9757, p. 2018–2031, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.

ROY, N. B. A.; FORTIN, P. M.; BULL, K. R.; DORÉE, C.; TRIVELLA, M.; HOPEWELL, S.; ESTCOURT, L. J. Interventions for chronic kidney disease in people with sick cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 7, n. 7, p. CD012380, 2017.

ROY, N. B.; CARPENTER, A.; DALE-HARRIS, I.; DORÉE, C.; ESTCOURT, L. J. **Interventions for chronic kidney disease in people with sick cell disease**. **Cochrane Database Syst Rev**, 2023.

SABORIO, P.; SCHEINMAN, J. I. Sick cell nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, Hagerstown, v. 10, n. 1, p. 187–192, 1999. DOI: 10.1681/asn.v10i1187.

SAMPAIO, RF; MANCINI, MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 77–82, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552007000100013>.

SANTOS, A. F. et al. Reduced plasma angiotensin II levels are reversed by hydroxyurea treatment in mice with sick cell disease. **Life sciences**, Amsterdam, v. 177, n. 1, p. 7–12, 2014. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.021.

SASONGKO, Teguh Haryo; NAGALLA, Srikanth; BALLAS, Samir K. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sick cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 6, p. CD009191, 2015.

SCHEIN, A.; ENRIQUEZ, C.; COATES, T. D.; WOOD, J. C. Magnetic resonance detection of kidney iron deposition in sick cell disease: A marker of chronic hemolysis. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Chicago, v. 28, n. 3, p. 698–704, 2008. DOI: 10.1002/jmri.21490.

SCHEINMAN, J. I. Sick cell disease and the kidney. **Nature Clinical Practice Nephrology**, London, v. 5, n. 2, p. 78–88, 2009. DOI: 10.1038/ncpneph1008.

SCHMIEDER, R. E.; HILGERS, K. F.; SCHLAICH, M. P.; SCHMIDT, B. M. W. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. **The Lancet**, London, v. 369, n. 9568, p. 1208–1219, 2007. DOI: 10.1016/S0140.

SCHWARTZ, G. J.; HAYCOCK, G. B.; EDELMANN, C. M.; SPITZER, A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 58, n. 2, p. 259–263, 1976. DOI: 10.1542/peds.58.2.259.

SCHWARTZ, G. J.; MUN, A.; SCHNEIDER, M. F.; MAK, R. H.; KASKEL, F.; WARADY, B. A.; FURTH, S. L. New equations to estimate GFR in children with CKD. **J Am Soc Nephrol**, Hagerstown, v. 20, p. 629–637, 2009. DOI: 10.1681/ASN.2008030287.

SERJEANT, G. R.; MASON, K.; TOPLEY, J. M.; SERJEANT, B. E.; PATTISON, J. R.; JONES, S. E.; MOHAMED, R. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. **The Lancet**, London, v. 318, n. 8247, p. 595–597, 1981. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92739-2.

SHARPE, C. C.; THEIN, S. L. Sickle cell nephropathy - a practical approach. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 155, n. 3, p. 287–297, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08853.x.

SHATAT, I. F.; QANUNGO, S.; HUDSON, S.; LAKEN, M. A.; HAILPERN, S. M. Changes in urine microalbumin-to-creatinine ratio in children with sickle cell disease over time. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 4, n. 106, p. 1–5, 2016.

STEINBERG, M. H.; EMBURY, S. H. α -Thalassemia in blacks: Genetic and clinical aspects and interactions with the sickle hemoglobin gene. **Blood**, New York, v. 68, n. 5, p. 985–990, 1986. DOI: 10.1182/blood.v68.5.985.bloodjournal685985.

STEINBERG, M. H.; FORGET, B. G.; HIGGS, D. R.; WEATHERALL, D. J. **Disorders of hemoglobin: Genetics, pathophysiology, and clinical management**. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

STREETLY, A.; LATINOVIC, R.; HENTHORN, J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-2007. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 63, n. 7, p. 626–629, 2010. DOI: 10.1136/jcp.2010.077560.

TAYLOR, S. M.; PAROBK, C. M.; FAIRHURST, R. M. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 12, n. 6, p. 457–468, 2012. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70055-5.

THORNBURG, C. D. et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. **Blood**, New York, v. 120, n. 22, p. 4304–4310, 2012.

VAN EPS, W. S.; PINEDO-VEELS, C.; DE VRIES, G. H.; DE KONING, J. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. Microradioangiographic studies. **The Lancet**, London, v. 295, n. 7644, p. 450–452, 1970. DOI: 10.1016/S0140-6736(70)90836-6.

VASAVDA, N.; GUTIÉRREZ, L.; HOUSE, M. J.; DRAŠAR, E.; ST PIERRE, T. G.; THEIN, S. L. Renal iron load in sickle cell disease is influenced by severity of haemolysis. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 157, n. 5, p. 599–605, 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09093.x.

VICHINSKY, E. et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 381, n. 6, p. 509–519, 2019. DOI: 10.1056/NEJMOA1903212.

WARE, R. E. et al. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 156, n. 1, p. 66–70, 2010.

WARE, R. E.; MONTALEMBERT, M.; TSHILOLO, L.; ABBOUD, M. R. Sick cell disease. **The Lancet**, London, v. 390, n. 10091, p. 311–323, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30193-9.

WASTNEDGE, E.; WATERS, D.; PATEL, S.; MORRISON, K.; GOH, MI; ADELOYE, D.; RUDAN, I. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. **J Glob Health**, Edinburgh, v. 8, n. 2, p. 1–9, 2018. DOI: 10.7189/jogh.08.021103.

WESSON, D. E. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. **Kidney International**, New York, v. 61, n. 6, p. 2277–2286, 2002. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00363.x.

WIGFALL, D. R.; WARE, R. E.; BURCHINAL, M. R.; KINNEY, T. R.; FOREMAN, J. W. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 136, n. 6, p. 749–753, 2000. DOI: 10.1016/S0022-3476(00)48828-1.

WILKINS, B. S. The spleen. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 117, n. 2, p. 265–274, 2002. DOI: 10.1046/J.1365-2141.2002.03425.X.

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L. Sickle cell anemia and its phenotypes. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, Palo Alto, v. 19, p. 113–147, 2018. DOI: 10.1146/annurev-genom-083117-021320.

WOLF, G. Angiotensin II is involved in the progression of renal disease: importance of non-hemodynamic mechanisms. **Nephrologie**, Genève, v. 19, n. 7, p. 451–456, 1998.

WYKES, C.; REES, D. C. The safety and efficacy of hydroxycarbamide in infants with sickle cell anemia. **Expert Review of Hematology**, London, v. 4, n. 4, p. 407–409, 2011. DOI: 10.1586/EHM.11.40.

YAWN, B. P. et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. **JAMA**, Chicago, v. 312, n. 10, p. 1033–1048, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.

YEE, M. E.; LANE, P. A.; ARCHER, D. R.; JOINER, C. H.; ECKMAN, J. R.; GUASCH, A. Losartan therapy decreases albuminuria with stable glomerular filtration and permselectivity in sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules and Diseases**, San Diego, v. 69, p. 65–70, 2018. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.09.006.

ZAHR, R. S.; HANKINS, J. S.; KANG, G.; LI, C.; WANG, W. C.; LEBENSBURGER, J.; ESTEPP, J. H. Hydroxyurea prevents onset and progression of albuminuria in children with sickle cell anemia. **Am J Hematol**, New York, v. 94, n. 1, p. 27–29, 2019. DOI: 10.1002/ajh.25329.

ZAHR, R. S.; SARAF, S. L. Sickle cell disease and CKD: an update. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 55, n. 1, p. 56–71, 2024. DOI: 10.1159/000534865.

APÊNDICE A - Artigo

A efetividade do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina isolados e/ou associados à hidroxiureia em pacientes pediátricos com nefropatia falciforme: uma revisão sistemática.

Artigo nas normas do *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*.

Fator de Impacto 1.2

Qualis B1 em Medicina II

Data da Submissão: 16/06/2024.

Link com as normas da revista: <https://journals.lww.com/jpho-online/Pages/Information-for-Authors.aspx>

Effectiveness of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors alone and/or associated with hydroxyurea on pediatric patients with sickle cell nephropathy: a systematic review

Running title: Pediatric sickle cell nephropathy

Jucilane Lima Henklain Ferruzzi, MSc^a, Gustavo Roberto Villas Boas, PhD^b, Bruno Souza do Nascimento, BS^a, Emerson Henklain Ferruzzi, MD, PhD^a, Silvia Aparecida Oesterreich, PhD^a

^a *Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil;* ^b *Research Group on Development of Pharmaceutical Products (P&DProFar), Center for Biological and Health Sciences, Federal University of Western Bahia, Barreiras, Bahia, Brazil*

^a Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados Rodovia Dourados, Itahum Km 12, Cidade Universitaria, Caixa. postal 364, CEP 79804-970, Dourados-MS, Phone 55 (67) 3410-2001 (jucilanelima@gmail.com *; brunosoulzanas@gmail.com; emersonferruzzi@ufgd.edu.br; silviaoesterreich@ufgd.edu.br)

^b Research Group on Development of Pharmaceutical Products (P&DProFar), Center for Biological and Health Sciences, Federal University of Western Bahia, Barreiras. Rua Bertioaga, 892, Morada Nobre II, CEP 47810-059, Barreiras-BA, Brazil. Phone: 55 (77) 3614-3152 (gustavo.villasboas@gmail.com)

***Corresponding author**

Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados Rodovia
Dourados, Itahum Km 12, Cidade Universitaria, Caixa. postal 364, CEP 79804-970,
Dourados-MS, Phone 55 (67) 3410-2001 (jucilanelima@gmail.com)

Authors' own financing.

The authors declare no conflict of interest.

Word count: 4,271 words, excluding references.

Author Contribution: JLHF contributed to the design and implementation of the research, investigation, conceived the original and to the writing of the manuscript. GRVB contributed to the analysis of results, investigation, supervised the project, review and editing of the manuscript. BSN contributed to the research investigation. EHF contributed to the review and editing of the manuscript. SAO contributed to project supervision, review and editing of the manuscript

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is one of the most prevalent hereditary diseases in the world and currently has a longer life expectancy owing to improvements in diagnosis and treatment. Sickle cell nephropathy (SCN), which begins in childhood, is a common complication in these patients. **Materials and methods:** This systematic review analyzed the effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) in children with SCN. Randomized clinical trials with participants aged 0-18 years with SCN, whose intervention was ACEi treatment, were included. **Results:** Of the 6,560 selected studies, only one met the inclusion criteria, which made it impossible to perform a meta-analysis. There was a greater reduction in microalbuminuria in the intervention group, than in the placebo group, over a 3-month period. **Conclusion:** It was not possible to determine the degree of certainty about the efficacy of lisinopril compared to placebo in pediatric SCN patients due to the lack of a meta-analysis and the risk of bias in the study. Therefore, new randomized and controlled clinical trials of medications with protective or reducing effects on renal complications in pediatric patients are necessary, given that renal impairment in SCD begins in childhood, with significant morbidity and mortality in adulthood.

Keywords: child; sickle cell nephropathy; angiotensin-converting enzyme inhibitor.

INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) is a public health problem with a high prevalence worldwide. Studies suggest that 300,000 children are born with SCD per year and this is expected to increase to 400,000 births/year by 2050.(MBURU; ODAME, 2019; PIEL et al., 2013a, 2013b) According to a study carried out in the United States in 2020, SCD is associated with premature mortality and average survival age of 43 years (IQR 31.2 – 55 years).(PAYNE et al., 2020b) Treatment requires, according to Brandow and Liem, early diagnosis, prevention of acute and chronic complications and adequate management of damage to target organs.(BRANDOW; LIEM, 2022)

Nephropathy is a common complication in SCD patients. Ware et al.(WARE et al., 2010) , in 2010, observed renal complications of SCD that began in childhood, including glomerular hyperfiltration, hyposthenuria (decreased urine concentration capacity) and microalbuminuria (MA). Proteinuria has been reported in 50% of sickle cell patients aged 36-45 years; 20% to 40% of adults with SCD develop chronic kidney disease (CKD) and are at risk of developing end-stage renal disease, with rapid declines in estimated glomerular filtration rate (GFR) $> 3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ associated with increased mortality.(NISS et al., 2020)

Hypoxia, hyperosmolarity and an acidic environment are present in the renal medulla and favor the polymerization of Hemoglobin S (HbS) with sickling of red blood cells.(BECKER, 2011) Chronic sickling of red blood cells results in vaso-occlusion with ischemic injury and renal medulla microinfarcts. The recurrent ischemia-reperfusion process present in SCD affects the renal microvasculature,(HEBBEL, 2014) which amplifies damage to the renal tissue and causes inflammation and local and systemic endothelial dysfunction.(NATH; HEBBEL, 2015) The slow blood flow of the vasa recta that irrigates the renal medulla increases the time in which red blood cells remain in the medulla, with a consequent increase in the polymerization rate and greater adhesion of the sickle erythrocyte to

the vascular endothelium. Medullary hypoperfusion and ischemia contribute to kidney disease in SCD, leading to hematuria, urine concentration defects, and distal tubular dysfunction.(CAZENAVE et al., 2020)

Regarding the vascular alteration of SCD in the kidney, Nath et al.(NATH; KATUSIC; GLADWIN, 2004) observed paradoxical perfusion characterized by medullary hypoperfusion due to vaso-occlusion of the vasa recta, associated with cortical hyperperfusion, and with the rest of the kidney, which is also observed in other organs. Hyperperfusion results from an increase in plasma volume and cardiac output associated with reduced systemic vascular resistance, which is characteristic of SCD. Prostaglandins exert a vasodilatory action, reducing renal vascular resistance and contributing to renal hyperperfusion.(NATH; KATUSIC; GLADWIN, 2004) The production of prostaglandins is increased in the kidneys of patients with SCD due to medullary ischemia.(DE JONG; VAN EPS, 1985)

Renal hyperperfusion is responsible for the increase in GFR,(HATCH et al., 1970) observed since childhood.(WARE et al., 2010) Glomerular hyperfiltration decreases and normalizes with aging or is associated with CKD. GFR is reduced when CKD progresses. A study carried out by Powars et al.(POWARS et al., 1991) detected an association between a decline in GFR and severe anemia, albuminuria, hematuria, and nephrotic syndrome.

Initial kidney changes may be asymptomatic in childhood and thus go unnoticed and evolve into CKD in late adolescence or adulthood. Symptoms may vary, and patients may initially develop glomerular hyperfiltration and albuminuria.(BRANDOW; LIEM, 2022) In clinical practice, MA can be defined as ≥ 20 mg/L.(DE ZEEUW; PARVING; HENNING, 2006) Another definition of MA is based on the ratio of urinary albumin to urinary creatinine and is expressed in milligrams per gram (mg/g). According to Hogg and Milliner, this ratio is considered normal when the value is < 30 mg/g and MA when the value is between 30 mg/g and 300 mg/g.(HOGG et al., 2000) Risk predictors for MA in SCD have been investigated by

several authors. Shatat et al.(SHATAT et al., 2016) observed a positive association between worsening MA and increasing age, high bilirubin levels, and low hemoglobin F (HbF) levels. Other predictors associated with worsening MA include low hemoglobin levels, increased reticulocytes, serum haptoglobin and lactic dehydrogenase (LDH).(BECTON et al., 2010; GURKAN et al., 2010)

Treatment of sickle cell nephropathy (SCN) in children involves several approaches such as managing kidney complications associated with the sickle cell condition and other risk factors such as controlling anemia and pain, keeping the patient hydrated, and avoiding substances that can overload the kidneys as well as screening and early treatment of microalbuminuria/proteinuria.(BRANDOW; LIEM, 2022) Yawn et al.(YAWN et al., 2014) carried out, in 2014, a systematic review on the management of SCN and observed that the guidelines did not specify the ideal time to start screening for albuminuria and the frequency and how microalbuminuria/proteinuria precedes CKD in SCD, and recommended annual urine microalbumin/protein screening from the age of 10 years.

Therapeutic management for the prevention or treatment of SCN has focused on modifying therapies for SCD, such as the use of hydroxyurea and chronic transfusion, and/or therapies for CKD, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and renin-angiotensin-aldosterone system blockers.(OBADINA et al., 2023; ZAHR; SARAF, 2024)

Hydroxyurea is an antimetabolite that increases HbF levels and consequently reduces HbS polymerization.(PAIKARI; SHEEHAN, 2018; PLATT, 2008; THORNBURG et al., 2012) Hydroxyurea also acts on nitric oxide metabolism and reduces the red blood cell-endothelium interaction.(ARAUJO et al., 2023) A multicenter study carried out in 2012 found no significant effect of hydroxyurea on the GFR of sickle cell children compared to placebo, but with satisfactory results in increasing urinary concentration capacity.(ALVAREZ et al., 2012) However, studies have shown a reduction in albuminuria in children with SCN with the use of

hydroxyurea.(FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005; MCKIE et al., 2007) Aygun et al.(AYGUN et al., 2013) observed a reduction in hyperfiltration and serum LDH levels in children with SCN after the use of hydroxyurea, but did not show significant effects in reducing MA. However, a prospective study carried out in children with SCD treated with hydroxyurea found that children who started hydroxyurea before the age of 10 years had a 2-fold lower risk of developing albuminuria than those who started using hydroxyurea after the age of 10 years.(ZHR et al., 2019)

ACEi work by inhibiting the action of the enzyme responsible for converting angiotensin I into angiotensin II, thereby reducing the production of angiotensin II. Angiotensin II is a renal vasoconstrictor that, increases glomerular filtration pressure, with sodium and water retention and increased blood volume, and the hemodynamic effects on the glomerular basal membrane promote proteinuria.(ROY et al., 2023) Therefore, ACEi have the ability to reduce intraglomerular pressure and the permeability of the glomerular membrane, reducing proteinuria and progression of kidney damage.(WOLF, 1998)

Studies have demonstrated the action of ACEi, such as enalapril, in reducing proteinuria in adults with SCD(AOKI; SAAD, 1995; FALK et al., 1992; FOUCAN et al., 1998) and in children with SCD,(MCKIE et al., 2007) but long-term benefits of these medications in the progression of glomerular disease have not yet been demonstrated.(FELTRAN; CARVALHAES; SESSO, 2002) A 2005 study observed that the use of enalapril for 3 years in children with SCD reduced albuminuria to normal levels and reduced the urinary albumin/creatinine ratio, but without normalization. After the association of hydroxyurea, the urinary albumin/creatinine ratio normalized.(FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005) The study carried out by Ham et al.(HAN et al., 2021) in 2021, demonstrated that 25% of individuals with SCD using ACEi discontinued the medication due to hyperkalemia, arterial hypotension, and acute renal failure.

Guidelines recommend the use of ACEi in patients with SCD and MA or proteinuria with strict monitoring of blood pressure and serum potassium levels.(LIEM et al., 2019; YAWN et al., 2014) However, the impact of the use of ACEi on the survival of these patients is currently unknown.(LIEM et al., 2019) For this, systematic review (SR) with meta-analysis is necessary, which is at the top of the pyramid of evidence in medical research.

Through SR with meta-analysis, it is possible to compile, in an organized way, a large number of qualitative and quantitative results, which helps interpret the consistencies and inconsistencies found between primary studies investigating the same issue.(COOK; MULROW; HAYNES, 1997; HONORIO; SANTIAGO, 2021) One of the main advantages of meta-analysis is the application of several studies on a specific intervention. In addition, there are doubts regarding whether the small number of individuals involved could mask the results. In these cases, meta-analysis increases the research "n", allowing greater security in decision making. Furthermore, when the number of studies on a given subject is small, as in the present study, meta-analysis will allow gathering evidence available at the time of the study and identify areas where there is a need for further research.(PETRIE; SABIN, 2001; PISSINI, 2006)

Therefore, the aim of this SR was to analyze the effectiveness of using ACEi as monotherapy and/or in combination with hydroxyurea in reducing or resolving MA in pediatric patients diagnosed with SCN. However, owing to the scarcity of studies that met the eligibility criteria established in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) research protocol, it was not possible to perform a meta-analysis on this SR. This highlights the importance and need to investigate the effectiveness of using ACEi as a treatment in pediatric patients with SCN and, therefore, justifying the performance of an SR, given its capacity to aggregate information, analyze data, critically synthesize them, and provide up-to-date material on the best scientific evidence for healthcare professionals.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This SR was previously registered in the PROSPERO under protocol CRD42022315682, and its conduction and reporting were carried out in accordance with the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA),(MOHER et al., 2009) allowing the optimization of the SR report and is useful for critically evaluating previously published reviews.

The research guiding question was determined following the PICO acronym (Population, Intervention, Comparator and Outcome). Therefore, the following question arises: “Given the population of pediatric patients diagnosed with SCN (P), treatment with ACEi alone and/or associated with hydroxyurea (I), when compared to treatment with placebo (C) in patients with the same diagnosis is effective in reducing renal impairment (O)?”

The study was developed at the Faculty of Health Sciences of the Federal University of Grande Dourados.

Eligibility Criteria and Intervention Characterization

The review included randomized clinical trials in which the research subjects were ages between zero and 18 years, had a confirmed SCN diagnosis and whose intervention was treatment with ACEi alone and/or associated with hydroxyurea. Studies were eligible regardless of publication status or language.

The following criteria were followed:

1. Studies that, in some way, quantified the effectiveness of treatment with ACEi alone and/or associated with hydroxyurea on pediatric patients with SCN;
2. Studies published in any language;
3. Studies whose participants were diagnosed with SCN;

4. Studies with individuals aged 0-18 years;
5. Presence of albuminuria ≥ 30 mg/g;
6. The ACEi intervention factor must be present.

Studies with patients exclusively aged > 18 years and those that did not include albuminuria nephropathy were excluded.

The intervention was characterized by treatment with ACEi alone and/or in combination with hydroxyurea in pediatric patients with SCN.

Search Strategy and Preliminary Screening

The central search strategy was performed using the following online databases: Embase, Medline/PubMed, Cochrane Library, and Regional Virtual Health Library Portal. Regarding studies not published in journals, the search was conducted using university digital repositories. No restrictions on the publication period were included.

For all studies, the strategy adopted was based on the PICO structure, with related keywords and more common synonyms adopted (Supplementary Table 1 (Table S1)).

In all cases, descriptors were chosen based on preliminary research results within the scope of the critical evaluation by researchers in the area and, members of the review team. The reading of systematic reviews related to the theme proposed in the present study was also carried out, and the final criterion for selecting keywords was sensitivity; that is, more comprehensive strategies were preferred over more specific searches.

Search strategies were adapted to the standards of each database regarding the use of filters and Boolean operators. Selection filters were used for the comparators. Eligible studies from bibliographic references were also included.

To ensure the efficiency and precision of the study inclusion process, screening was carried out in three sequential and cumulative stages, each with its own verification criteria, as follows:

- A) Title analysis (for criterion 1, described in data extraction).
- B) Abstract analysis (for criteria 2, 3, and 4, as described in the data extraction section).
- C) Full text analysis (for criterion 6, described in data extraction).

The Rayyan application was used (available at <https://rayyan.qcri.org/welcome>), which provides agility and selection of articles for inclusion (or exclusion) in the study.

Two reviewers (JLHF and BSN) independently read all titles and abstracts of studies that were digitally searched on previously specified virtual platforms. Studies that did not meet the inclusion criteria were also excluded. In the next phase, the studies selected in the previous phase were independently read by the two reviewers, and the evaluation was performed according to the inclusion criteria. In case of disagreement regarding the inclusion or exclusion of a particular study at all stages, a third reviewer resolved the differences between the two reviewers.

The possible duplicate population studies were rigorously analyzed according to the following criteria: authors and year of publication; study location and clinical setting; intervention details, such as dose, frequency, and time; number of participants and baseline sample characteristics; and recruitment method and study duration. As the outcome of interest for this review did not change in cases of multiple publications, after confirming a duplicate sample, only the first published study was selected.

Data Extraction and Final Screening

Data extraction and final screening were independently performed by two reviewers (JLHF and BSN). A third reviewer (GRVB) resolved any differences between the two reviewers through meetings and dialogue.

Excel® from the Microsoft 365 Office package was used to tabulate the collected data. The database comprised the main fields provided for parametric and non-parametric data from the included studies. The extraction was started only when the two reviewers responsible for this stage presented convergent results.

Data were collected according to the following criteria:

- 1) Time and methodology used in the research to obtain data that demonstrate the effectiveness of the ACEi;
- 2) Detail of the intervention (use of ACEi to treat SCN);
- 3) Process of recruiting research participants;
- 4) Risk factors of the study population, when available;
- 5) Possible withdrawals of research participants;
- 6) Results obtained;
- 7) Participant inclusion and exclusion criteria.

In addition, information allowing the analysis of the risk of bias and effect measurements, as well as the methods used to measure them, was collected.

To increase the power of comparison, homogeneity of experimental designs and real scientific advancement, in relation to data described in literature, only studies that contained at least one group of individuals who used an ACEi to treat SCN were included, and this group must have been compared with a group of individuals who used placebo (8), who had their treatment in public or private health institutions (9). Therefore, studies that aimed to analyze parallel issues (10) were excluded.

At this stage, aiming for greater methodological rigor, criteria 1 to 6 were checked again based on the full text, and definitive screening (7 – 10) was performed.

Main outcome and secondary outcomes

The main outcome analyzed was the effectiveness of ACEi in the treatment of SCN in the pediatric population.

The effect measures analyzed in the outcomes are: mean, standard deviation, median, and confidence intervals, in addition to the sample size of the treated (ACEi) and control (placebo) groups. These measures were extracted based on the initial assessment and follow-up after intervention.

Risk of bias analysis

Two reviewers (JLHF and BSN) independently assessed the risk of bias of included studies according to the criteria proposed by the Cochrane Collaboration, using the Cochrane Collaboration tool for risk of bias analysis 2.0 (RoB 2.0),(HIGGINS et al., 2019) which is based on the following domains:

- 1) Randomization process;
- 2) Deviation from intended interventions;
- 3) Lack of results data;
- 4) Measurement of results;
- 5) Selection of the reported result.

The risk of bias for each domain analyzed was judged as low risk of bias, high risk of bias, or uncertain risk of bias. Disagreements between the reviewers regarding the risk of bias analysis were resolved through discussion mediated by a third reviewer (GRVB).

No meta-analysis or significant quantitative analysis was possible because only one study was included in the present SR. Alternatively, qualitative analysis was applied to discuss the results.

RESULTS

Study search results

The database searches initially resulted in 6560 studies. Of these, 1438 duplicate studies were excluded, leaving 5122 studies for screening. After the first stage of reading the titles and abstracts, thirteen studies were selected for full text reading. Subsequently, twelve studies did not meet the inclusion criteria, and only one study was included in this review (Figure 1).

Included study

This study was conducted at the Sickie Cell Disease Center of the Federal University Hospital in Gombe/Nigeria. This Center treats an average of 50-70 children with sickle cell anemia per week.(ALIU et al., 2020)

Only patients aged 1-18 years, diagnosed with sickle cell anemia and MA without previous sickling crisis or fever (absence of fever or crisis for more than 4 weeks), using only folic acid and malaria prophylaxis, undergoing clinical follow-up at the Sickie Cell Disease Center at the Federal University Hospital in Gombe/Nigeria participated in the study, and whose legal guardians provided written consent for their participation in the study. Children with other co-morbidities such as diabetes, high blood pressure, human immunodeficiency virus infection and urinary tract infection were excluded from the study. MA was defined as a value between 30-300mg/g (urinary albumin/creatinine).

Regarding the intervention, the included study compared ACEi (lisinopril) with placebo (vitamin C) in reducing MA. The primary outcome showed a greater reduction in MA in the

intervention group ($p= 0.001$), although a reduction in MA was also observed in the placebo group. At the end of the study, the MA rate was higher in the placebo group.

The study met the inclusion criteria for the pediatric population with SCN, evaluating the effectiveness of ACEi as an intervention compared to placebo (Table 1).

Risk of bias in the included study

The risk of bias analysis, carried out using the ROB2 tool,(HIGGINS et al., 2019) classified the study with bias characterized as “some concerns”. Of the five domains analyzed (randomization process, deviation from intended interventions, lack of outcome data, outcome measurement, and selection of reported outcome), three were classified as “low risk” of bias and two were classified as “some concerns” of bias (in domain 1, randomization process and in domain 5, selection of the reported outcome). Therefore, as a result of the analysis of domains 1 and 5, the general risk of bias was classified as “some concerns”. In domain 1, randomization process, the study was classified as “some concerns”, as there was a randomly generated randomization sequence and there were no initial differences between intervention and placebo groups that would suggest a randomization problem, and the allocation sequence was blinded from participants and their parents, but there was no information as to whether the researchers had also been blinded regarding the allocation sequence of participants. In domain 2 (deviation from intended interventions), the study was classified as “low risk” of bias; therefore, participants received the intervention previously designated by the randomization process. Regarding domain 3 (lack of results data), the classification was “low risk” of bias; for all participants, outcome data were available at the end of the study. In domain 4 (outcome measurement), the study was classified as “low risk” of bias; therefore, appropriate MA measurement and calculation techniques were used. Finally, in domain 5 (selection of the reported result), the work was classified as “some concerns” of bias, as it did not report whether

the data that produced the analyzed results were in accordance with a specified pre-analysis plan that would be finalized before unblinded outcome data were available for analysis. Additionally, domain 5 also analyzed whether there were multiple eligible outcome measurements, such as outcome assessment at different time points, and the study measured MA at 1, 2, and 3 months of treatment in both groups (Figures 02 and 03 using RevMan 5.4 software).(COCHRANE COLLABORATION. REVIEW MANAGER VERSION 5.4 (SOFTWARE)., 2020)

DISCUSSION

SR plays a fundamental role in the clinical context, providing a rigorous and comprehensive approach to synthesizing scientific evidence, is essential for evidence-based clinical decision-making, and provides more reliable information to guide medical practice.(COOK; MULROW; HAYNES, 1997; PEREIRA et al., 2019)

SCN is a progressive clinical condition that begins in childhood with an increased GFR and albuminuria. Inefficient or no intervention in this age group leads to the loss of kidney function and kidney failure in adulthood.(BRANDOW; LIEM, 2022; POWARS et al., 1991)

In this SR, only one randomized clinical trial met the review criteria with “some concerns”, and the risk of bias was identified. The authors observed a higher proportion of subjects with decreased MA after 1 and 3 months of intervention compared to the placebo group. At the end of the study, the percentage of participants without MA was higher in the intervention group. The authors also attributed the reduction in MA in the placebo group to spontaneous regression, as reported by other authors(MCKIE et al., 2007; PERKINS et al., 2003) and a possible antioxidant effect of vitamin C used as placebo in the study. This clinical trial was carried out for a brief period of 3 months, and it was not possible to evaluate the effect of ACEi on albuminuria in the medium and long term.

Non-randomized clinical studies carried out with adult sickle cell patients showed a positive effect of ACEi on reducing albuminuria; however, a study carried out in 2007 with a pediatric sickle cell population did not observe statistical significance in proteinuria reduction with the use of ACEi.(AOKI; SAAD, 1995; FALK et al., 1992; MCKIE et al., 2007)

SR carried out in 2017 on intervention in individuals with SCN included only two studies; one study was carried out with children aged 9-18 months whose intervention was hydroxyurea. An other study included only adults, and the intervention was an ACEi. The authors concluded that there was no scientific evidence of the action of hydroxyurea in improving GFR in infants with SCD and no positive effect of the ACEi on preventing renal complications in sickle cell adults with normal blood pressure and MA.(ROY et al., 2017) Sasongko et al.,(SASONGKO; NAGALLA; BALLAS, 2015) carried out an SR in 2015 with the aim of determining the effectiveness of ACEi in individuals with SCD to reduce intraglomerular pressure, MA, and proteinuria. Five studies were identified in the databases and only one met the inclusion criteria. This trial was the same trial included in the SR carried out by Roy et al.(ROY et al., 2017) in 2017 in the adult population.

In 2023, Roy et al.(ROY et al., 2023) updated the SR published in 2017, with the inclusion of the study selected in this review. They considered the three studies to be at high risk of bias, concluding that they were not sure whether hydroxyurea improves GFR or reduces glomerular hyperfiltration in sickle cell children aged 9-18 months, as well as whether ACEi has any positive effect on prevention or reduction of renal complications in adults with SCD, normal blood pressure and MA and finally, they also did not define whether ACEi compared to vitamin C (placebo) has positive effect on preventing or reducing renal complications in children and adolescents with SCD, normal blood pressure and MA.(ROY et al., 2023)

In a study carried out in Brazil by Aoki et al.,(AOKI; SAAD, 1995) in 1995, of the 56 patients with SCD, 22 had albuminuria, of which, nine received enalapril for 2 years, and one

patient was under 18 years of age. The study observed a significant reduction in urinary albumin concentration in these patients, and more markedly in those with moderate albuminuria. Falk et al.,(FALK et al., 1992) in 1992, evaluated the effectiveness of enalapril in 10 sickle cell adults with albuminuria after 2 weeks of treatment with ACEi and observed a significant reduction in the urinary albumin excretion rate. In a case report by Fitzhugh et al.,(FITZHUGH; WIGFALL; WARE, 2005) three adolescent patients with SCD showed a reduction in MA after starting enalapril. In 2007, McKie et al.,(MCKIE et al., 2007) carried out an observational study, in which nine pediatric patients with albuminuria received ACEi enalapril, and improvement in albuminuria was observed in five patients. Three patients discontinued medication because of hyperkalemia.

Most studies on the treatment of SCN and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system were carried out in the adult population, with small samples, short follow-up periods and were not randomized clinical trials(BRANDOW; LIEM, 2022). As most studies were carried out in the adult population, the potential benefits may be different in the pediatric population.(ADEBAYO et al., 2022)

Due to the absence of a meta-analysis, it is not possible to obtain a high degree of certainty about the efficacy of lisinopril compared to placebo (Vitamin C) in reducing MA in the pediatric population with SCD with normal blood pressure, although the study demonstrated a significant reduction in MA levels in both groups (intervention and placebo) after the first month of treatment.

Although this SR was carried out based on a broad search in several databases and a search for registered clinical trials, only one randomized clinical trial approaching ACEi therapy in SCN in the pediatric population was carried out, as observed in other SR.(ROY et al., 2023) Carrying out clinical trials in the pediatric sickle cell population with a focus on kidney disease is a challenge, especially in countries with medium and low human development

index where there are few pediatric nephrologists.(ADEBAYO et al., 2022) However, guidelines recommend the use of ACEi in adult and pediatric sickle cell patients with albuminuria, although the impact of this therapy on the survival of these patients is unknown.(LIEM et al., 2019; YAWN et al., 2014)

In 2019, a multicenter, randomized, phase II, two-arm study was conducted to evaluate the effect of crizanlizumab combined with standard treatment (hydroxyurea and/or ACEi) and standard treatment alone on the renal function of SCD patients over 18 years of age with CKD due to SCN. The study ended in 2023 and the results have not yet been published.(CLINICAL TRIALS, [s.d.])

This SR obtained updated data on the effectiveness of ACEi in reducing renal complications of SCD in the pediatric population. It is evident that there is a lack of randomized clinical trials conducted with this population to evaluate the effectiveness of ACEi for renal complications in sickle cell patients.

Finally, it was not possible to generate a consensus on the effectiveness of ACEi in reducing proteinuria in children and adolescents with sickle cell MA. New randomized and controlled clinical trials, adequately designed, that address medications with a renal protective effect or reduction of renal complications in pediatric sickle cell patients are necessary, given the early onset of renal changes in childhood and that SCN is an important factor in morbidity and mortality in adult patients with SCD.

REFERENCES

ABBOUD, O. I. et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, New York, v. 3, n. 1, p. 5–14, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>.

ADEBAYO, O. C.; VAN DEN HEUVEL, L. P.; OLOWU, W. A.; LEVTCHENKO, E.; LABARQUE, V. Sick cell nephropathy: insights into the pediatric population. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 37, n. 6, p. 1231–1243, 2022.

ADERINTO, N.; OLATUNJI, G.; KOKORI, E.; ABDULBASIT, M. Hydroxyurea for secondary stroke prevention in children with sickle cell anaemia: a systematic review of clinical evidence and outcomes. **Annals of Medicine & Surgery**, London, v. 86, n. 2, p. 1042–1047, 2024. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001660.

ALIU, R.; OCHEKE, I.; JALO, I.; OBIAGWU, P. N.; SANI, A. Effect of lisinopril on microalbuminuria in sickle cell anaemia children. **International Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 11013–11022, 2020.

ALLISON, A. C. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. **British Medical Journal**, London, v. 1, n. 4857, p. 290–294, 1954. DOI: 10.1136/bmj.1.4857.290.

ALLON, M. Renal Abnormalities in Sickle Cell Disease. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 150, n. 3, p. 501–504, 1990. DOI: 10.1001/archinte.1990.00390150015003.

ALVAREZ, O. et al. Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. **Pediatric Blood and Cancer**, Hoboken, v. 59, n. 4, p. 668–674, 2012.

ALVAREZ, O.; MONTANE, B.; LOPEZ, G.; WILKINSON, J.; MILLER, T. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. **Pediatric Blood and Cancer**, Hoboken, v. 47, n. 1, p. 71–76, 2006. DOI: 10.1002/PBC.20645.

AMARAPURKAR, P.; ROBERTS, L.; NAVARRETE, J.; EL RASSI, F. Sick cell disease and kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 141–148, 2022. DOI: 10.1053/j.ackd.2022.03.004.

AOKI, R. Y.; SAAD, S. T. O. Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell

disease. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 98, n. 5, p. 432–435, 1995.

ARAÚJI, WCO. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias.

Conv Ciênc Inform, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 100–134, 2020. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/52993>. Acesso em: 9 jul. 2024.

ARAUJO, A. S.; PINTO, A. C. S.; LOBO, C. L. C.; FIGUEIREDO, M. S.; GUALANDRO, S. F. M.; SAAD, S. T. O.; CANCADO, R. D. Novel insights into the pathophysiology and treatment of sickle cell disease. **Hemoglobin**, London, v. 47, n. 2, p. 71–79, 2023.

ATAGA, K. I. et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 5, p. 429–439, 2017. DOI: 10.1056/NEJMOA1611770.

ATAGA, KI; SARAF, SL; DEREBAİL, VK. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. **Nature Reviews Nephrology**, London, v. 18, p. 361–377, 2022. DOI: 10.1038/s41581-022-00540-9.

AYGUN, B.; MORTIER, N. A.; SMELTZER, M. P.; HANKINS, J. S.; WARE, R. E. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 26, n. 8, p. 1285–1290, 2011. DOI: 10.1007/s00467-011-1857-2.

AYGUN, B.; MORTIER, N. A.; SMELTZER, M. P.; SHULKIN, B. L.; HANKINS, J. S.; WARE, R. E. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. **American Journal of Hematology**, New York, v. 88, n. 2, p. 116–119, 2013.

BADDAM, S.; ABAN, I.; HILLIARD, L.; HOWARD, T.; ASKENAZI, D.; LEBENSBURGER, J. D. Acute kidney injury during a pediatric sickle cell vaso-occlusive pain crisis. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 32, n. 8, p. 1451–1456, 2017. DOI: 10.1007/s00467-017-3623-6.

BAILEY, M. et al. Relationship between vaso-occlusive crises and important complications in

sickle cell disease patients. **Blood**, New York, v. 134, n. Suplplement 1, p. 2167–2170, 2019.

DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-131721>.

BALLAS, SK; LUSARDI, M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. **American journal of hematology**, New York, v. 79, n. 1, p. 17–25, 2005. DOI: 10.1002/ajh.20336.

BECKER, A. M. Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 26, n. 12, p. 2099–2109, 2011.

BECTION, L. J.; KALPATTHI, R. V; RACKOFF, E.; DISCO, D.; ORAK, J. K.; JACKSON, S. M.; SHATAT, I. F. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 25, n. 8, p. 1505–1511, 2010.

BELCHER, J. D.; BRYANT, C. J.; NGUYEN, J.; BOWLIN, P. R.; KIELBIK, M. C.; BISCHOF, J. C.; HEBBEL, R. P.; VERCELLOTTI, G. M. Transgenic sickle mice have vascular inflammation. **Blood**, New York, v. 101, n. 10, p. 3953–3959, 2003. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3313.

BENSON, J. M.; THERRELL, B. L. Jr. History and current status of newborn screening for hemoglobinopathies. **Seminars in Perinatology**, Philadelphia, v. 34, p. 134–144, 2010. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.12.006.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **J Hematol Oncol**, London, v. 15, n. 20, p. 1–13, 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal/Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação-Geral de Atenção Especializada**. Brasília, 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf. Acesso em: 14 abr. 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença Falciforme: o que se deve saber sobre**

herança genética. Brasília, 2014. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença falciforme. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2018. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0005_22_02_2018.html. Acesso em: 15 mar. 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Brasil. Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de Triagem Neonatal. Indicadores da triagem neonatal no Brasil.** 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/indicadores>. Acesso em: 24 fev. 2024.

BROUSSE, V.; BUFFET, P.; REES, D. The spleen and sickle cell disease: The sick(led) spleen. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 166, n. 2, p. 165–176, 2014. DOI: 10.1111/bjh.12950.

BUNN, H. F. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 337, n. 11, p. 762–769, 1997. DOI: 10.1056/nejm199709113371107.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, St. Louis, v. 29, n. 3, p. 204–206, 2007. DOI: 10.1590/s1516-84842007000300002.

CASTRO, O.; BRAMBILLA, D. J.; THORINGTON, B.; REINDORF, C. A.; SCOTT, R. B.; GILLETTE, P.; VERA, J. C.; LEVY, P. S. The acute chest syndrome in sickle cell disease: Incidence and risk factors. **Blood**, New York, v. 84, n. 2, p. 643–649, 1994. DOI: 10.1182/blood.v84.2.643.643.

CAZENAVE, M. et al. Tubular acidification defect in adults with sickle cell disease. **Clin J**

Am Soc Nephrol., Hagerstown, v. 15, n. 1, p. 16–24, 2020.

CHARACHE, S.; TERRIN, M. L.; MOORE, R. D.; DOVER, G. J.; BARTON, F. B.; ECKERT, S. V; MCMAHON, R. P.; BONDS, D. R. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 20, p. 1317–1322, 1995. DOI: 10.1056/NEJM199505183322001.

CLINICAL TRIALS. **Study exploring the effect of crizanlizumab on kidney function in patients with chronic kidney disease caused by sickle cell disease. NCT04053764.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04053764053764>. Acesso em: 2 abr. 2024.

Cochrane Collaboration. Review manager version 5.4 (Software). Copenhagen, 2020. Disponível em: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 376–380, 1997. DARBARI, D. S.; SHEEHAN, V. A.; BALLAS, S. K. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: definition, pathophysiology, and management. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v. 105, n. 3, p. 237–246, 2020. DOI: 10.1111/ejh.13430.

DATTA, V.; AYENGAR, J. R.; KARPATE, S.; CHATURVEDI, P. Microalbuminuria as a predictor of early glomerular injury in children with sickle cell disease. **Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 70, n. 4, p. 307–309, 2003. DOI: 10.1007/BF02723586.

DAY, T. G.; DRASAR, E. R.; FULFORD, T.; SHARPE, C. C.; THEIN, S. L. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. **Haematologica**, Pavia, v. 97, n. 2, p. 201–205, 2012. DOI: 10.3324/haematol.2011.050336.

DE JONG, P. E.; VAN EPS, L. W. S. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. **Kidney International**, New York, v. 27, n. 5, p. 711–717, 1985.

DE ZEEUW, Di; PARVING, H. H.; HENNING, R. H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 17, n. 8, p. 2100–2105, 2006.

DEBAUN, M. R.; KIRKHAM, F. J. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. **Blood**, New York, v. 127, n. 7, p. 829–838, 2016. DOI: 10.1182/blood-2015-09-618579.

DHARNIDHARKA, V. R.; DABBAGH, S.; ATIYEH, B.; SIMPSON, P.; SARNAIK, S. Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 12, n. 6, p. 475–478, 1998. DOI: 10.1007/s004670050491.

ESHBACH, M. L.; KAUR, A.; RBAIBI, Y.; TEJERO, J.; WEISZ, O. A. Hemoglobin inhibits albumin uptake by proximal tubule cells: Implications for sickle cell disease. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, Bethesda, v. 312, n. 6, p. C733–C740, 2017. DOI: 10.1152/ajpcell.00021.2017.

ESTEPP, J. H. et al. Safety and efficacy of voxelotor in pediatric patients with sickle cell disease aged 4 to 11 years. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 69, n. 8, p. 1–10, 2022. DOI: 10.1002/pbc.29716.

FALK, R. J.; SCHEINMAN, J.; PHILLIPS, G.; ORRINGER, E.; JOHNSON, A.; JENNETTE, J. C. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 326, n. 14, p. 910–915, 1992.

FAULKNER, M.; TURNER, E. A.; DEUS, J.; PHILLIPS, K.; WEAVER, C.; TAIWO, O.; OMITOWOJU, O. Severe anemia: a risk factor for glomerular injury in sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, New York, v. 87, n. 3, p. 209–213, 1995.

FELTRAN, L. D. S.; CARVALHAES, J. T. D. A.; SESSO, R. Renal complications of sickle cell disease: managing for optimal outcomes. **Pediatric Drugs**, Auckland, v. 4, n. 1, p. 29–36,

2002.

FINE, L. The biology of renal hypertrophy. **Kidney International**, New York, v. 29, n. 3, p. 619–634, 1986. DOI: 10.1038/ki.1986.45.

FITZHUGH, C. D.; WIGFALL, D. R.; WARE, R. E. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. **Pediatric Blood and Cancer**, Hoboken, v. 45, n. 7, p. 982–985, 2005.

FOUCAN, L.; BOURHIS, V.; BANGOU, J.; MÉRAULT, L.; ETIENE-JULAN, M.; SALMI, R. L. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. **American Journal of Medicine**, New York, v. 104, n. 4, p. 339–342, 1998.

GALVÃO, MCB; RICARTE, ILM. Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. **Logeion :Filosofia da Informação**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 57–73, 2019. DOI: 10.21728/logeion.2019v6n1.p57-73.

GÉRARDIN, C. et al. Survival and specific outcome of sickle cell disease patients after renal transplantation. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 187, n. 5, p. 676–680, 2019. DOI: 10.1111/BJH.16113.

GITHENS, J. H.; GROSS, G. P.; EIFE, R. F.; WALLNER, S. F. Splenic sequestration syndrome at mountain altitudes in sickle/hemoglobin C disease. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 90, p. 203–206, 1977. DOI: 10.1016/s0022-3476(77)80630-6.

GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 59, n. 13, p. 1123–1133, 2012. DOI: 10.1016/J.JACC.2011.10.900.

GOLDSTEIN, J.; KONIGSBERG, W.; HILL, R. J. The Structure of Human Hemoglobin. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 238, n. 6, p. 2016–2027, 1963. DOI: 10.1016/s0021-9258(18)67935-9.

GOODMAN, J.; HASSELL, K.; IRWIN, D.; WITKOWSKI, E. H.; NUSS, R. The splenic

syndrome in individuals with sickle cell trait. **High Altitude Medicine and Biology**, New York, v. 15, n. 4, p. 468–471, 2014. DOI: 10.1089/HAM.2014.1034.

GORDEUK, V. R.; SACHDEV, V.; TAYLOR, J. G.; GLADWIN, M. T.; KATO, G.; CASTRO, O. L. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. **American Journal of Hematology**, New York, v. 83, n. 1, p. 15–18, 2008. DOI: 10.1002/AJH.21016.

GRAHAM, G. S. A case of sickle cell anemia with necropsy. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 34, n. 6, p. 778–800, 1924. DOI: 10.1001/archinte.1924.00120060041003.

GROSSE, S. D.; ODAME, I.; ATRASH, H. K.; AMENDAH, D. D.; PIEL, F. B.; WILLIAMS, T. N. Sickle cell disease in Africa: A neglected cause of early childhood mortality. **American Journal of Preventive Medicine**, Amsterdam, v. 41, n. 6 SUPPL.4, p. S398–S405, 2011. DOI: 10.1016/j.amepre.2011.09.013.

GUASCH, A.; CUA, M.; MITCH, W. E. Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. **Kidney International**, New York, v. 49, n. 3, p. 786–791, 1996. DOI: 10.1038/ki.1996.109.

GUASCH, A.; CUA, M.; YOU, W.; MITCH, W. E. Sickle cell anemia causes a distinct pattern of glomerular dysfunction. **Kidney International**, New York, v. 51, n. 3, p. 826–833, 1997. DOI: 10.1038/ki.1997.116.

GUASCH, A.; NAVARRETE, J.; NASS, K.; ZAYAS, C. F. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 17, n. 8, p. 2228–2235, 2006. DOI: 10.1681/ASN.2002010084.

GURKAN, S.; SCARPONI, K. J.; HOTCHKISS, H.; SAVAGE, B.; DRACHTMAN, R. Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 25, n. 10, p. 2123–2127, 2010.

HAMIDEH, D.; ALVAREZ, O. Sick cell disease related mortality in the United States (1999-2009). **Pediatric Blood and Cancer**, Hoboken, v. 60, n. 9, p. 1482–1486, 2013. DOI: 10.1002/pbc.24557.

HAN, J.; SRISUWANANUKON, A.; SHAH, B. N.; MOLOKIE, R. E.; LASH, J. P.; GORDEUK, V. R.; SARAF, S. L. Effects of renin-angiotensin blockade and APOL1 on kidney function in sickle cell disease. **E J Haem**, Hoboken, v. 2, n. 3, p. 483–484, 2021.

HASSAN, MO et al. Clinicopathologic Study of Sickle Cell-associated Kidney Disease: A Nigerian Experience. **Nigerian Postgraduate Medical Journal**, Ebute Metta, v. 31, n. 1, p. 53–61, 2024. DOI: 10.4103/npmj.npmj_213_23.

HATCH, F. E.; AZAR, Silvia H.; AINSWORTH, Thomas E.; NARDO, John M.; CULBERTSON, James W. Renal circulatory studies in young adults with sickle cell anemia. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, New York, v. 76, n. 4, p. 632–640, 1970.

HATTON, C. S.; BUNCH, C.; WEATHERALL, DJ. Hepatic sequestration in sickle cell anaemia. **Br Med J**, London, v. 290, p. 744–745, 1985. DOI: 10.1136/bmj.290.6470.744.

HEBBEL, R. P. Ischemia-reperfusion injury in sickle cell anemia: relationship to acute chest syndrome, endothelial dysfunction, arterial vasculopathy, and inflammatory pain. **Hematology Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 28, n. 2, p. 181–198, 2014.

HEGEMAN, E. M.; BATES, T.; LYNCH, T.; SCHMITZ, R.; FAAOS, F. Osteomyelitis in Sickle Cell Anemia: Does Age Predict Risk of Salmonella Infection? **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 42, n. 8, p. 262–267, 2023. DOI: 10.1097/INF.0000000000003937.

HIGGINS, JPT; SAVOVIĆ, J.; PAGE, MJ; ELBERS, RG; STERNE, JA. Assessing risk of bias in a randomized trial. *In: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*.

[s.l.: s.n.]. p. 205–228. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119536604.ch8>. Acesso em: 19 maio.

2024.

HOGG, R. J.; PORTMAN, R. J.; MILLINER, D.; LEMLEY, K. V; EDDY, A.; INGELFINGER, J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Eliminati. **Pediatrics**, Springfield, v. 105, n. 6, p. 1242–1249, 2000.

HONORIO, H. M.; SANTIAGO, J. F. **Fundamentos das Revisões Sistemáticas em Saúde**. 1. ed. São Paulo: Santos Publicações, 2021.

HOPPE, C. C. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. **International Journal of Laboratory Hematology**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 297–305, 2013. DOI: 10.1111/ijlh.12076.

HOWARD, J.; TELFER, P. **Sickle Cell Disease in Clinical Practice**. 1. ed. London: Springer, 2015.

HSU, L. et al. White Paper: Pathways to Progress in Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa. **Journal of Tropical Diseases**, Los Angeles, v. 06, n. 02, p. 1–10, 2018. DOI: 10.4172/2329-891x.1000260.

INGRAM, V. M. Gene mutations in human hæmoglobin: The chemical difference between normal and sickle cell hæmoglobin. **Nature**, London, v. 180, n. 4581, p. 326–328, 1957. DOI: 10.1038/180326a0.

JADAD, AR; MOHER, M.; BROWMAN, GP; BOOKER, L.; SIGOUIN, C.; FUENTES, M.; STEVENS, R. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. **BMJ**, [S. l.], v. 320, n. 537–540, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7234.537>.

KAPOOR, S.; LITTLE, JA; PECKER, LH. Advances in the treatment of sickle cell disease. **Mayo Clinic Proceedings**, Oxford, v. 93, n. 12, p. 1810–1824, 2018. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.001.

KATO, G. J. et al. Sick cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 4, n. 18010, p. 1–22, 2018. DOI: 10.1038/nrdp.2018.10.

KATO, G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sick cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Reviews**, London, v. 21, n. 1, p. 37–47, 2007. DOI: 10.1016/j.blre.2006.07.001.

KAVANAGH, P. L.; FASIPE, T. A.; WUN, T. Sick cell disease: a review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 328, n. 1, p. 57–68, 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.10233.

LAURIN, L. P.; NACHMAN, P. H.; DESAI, P. C.; ATAGA, K. I.; DEREBAIL, V. K. Hydroxyurea is associated with lower prevalence of albuminuria in adults with sick cell disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 29, n. 6, p. 1211–1218, 2014. DOI: 10.1093/ndt/gft295.

LEBENSBURGER, J. D.; ABAN, I.; PERNELL, B.; KASZTAN, M.; FEIG, D. I.; HILLIARD, L. M.; ASKENAZI, D. J. Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sick cell nephropathy. **American journal of hematology**, New York, v. 94, p. 417–423, 2019. DOI: 10.1002/ajh.25390.

LEBENSBURGER, J.; JOHNSON, S. M.; ASKENAZI, D. J.; ROZARIO, N. L.; HOWARD, T. H.; HILLIARD, L. M. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sick cell anemia. **American Journal of Hematology**, New York, v. 86, n. 5, p. 430–432, 2011. DOI: 10.1002/ajh.21994.

LEE, M. T.; OGU, U. O. Sick cell disease in the new era: advances in drug treatment. **Transfusion and Apheresis Science**, Oxford, v. 61, n. 5, p. 1–9, 2022. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103555.

LEVIN, A. et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney

disease. **Kidney International Supplements**, New York, v. 3, n. 1, p. 1–150, 2013. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.

LIEM, R. I. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. **Blood Adv.**, Washington, v. 3, n. 23, p. 3867–3897, 2019.

LOGGETTO, S. R.; PELLEGRINI-BRAGA, J. A.; COSTA-CARVALHO, B. T.; SOLÉ, D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. **Rev bras alergias imunopatol**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 77–82, 1999. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-273909>. Acesso em: 29 nov. 2023.

MARSENIC, O.; COULOURES, K. G.; WILEY, J. M. Proteinuria in children with sickle cell disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 23, n. 2, p. 715–720, 2008. DOI: 10.1093/ndt/gfm858.

MBURU, J.; ODAME, I. Sickle cell disease: reducing the global disease burden. **Int J Lab Hematol**, Oxford, v. 41, n. Suppl. 1, p. 82–88, 2019.

MCCARVILLE, M. B.; LUO, Z.; HUANG, X.; REES, R. C.; ROGERS, Z. R.; MILLER, S. T.; THOMPSON, B.; KALPATTHI, R.; WANG, W. C. Abdominal ultrasound with scintigraphic and clinical correlates in infants with sickle cell anemia: Baseline data from the BABY HUG trial. **American Journal of Roentgenology**, Springfield, v. 196, n. 6, p. 1399–1404, 2011. DOI: 10.2214/AJR.10.4664.

MCKIE, K. T.; HANEVOLD, C. D.; HERNANDEZ, C.; WALLER, Jr L.; ORTIZ, L.; MCKIE, K. M. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v. 29, n. 3, p. 140–144, 2007.

MODELL, B.; DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. **Bulletin of the World Health Organization**, 2008. DOI:

- 10.2471/BLT.06.036673. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/bwho/v86n6/a17v86n6.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2023.
- MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 151, n. 4, p. 264–269, 2009.
- NASCIMENTO, M. I.; PRZIBILSKI, A. L. F.; COELHO, C. S. G.; LEITE, K. F. A.; MAKENZE, M.; JESUS, S. B. Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000–2019. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 56, n. 65, p. 1–9, 2022. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003681>.
- NATH, K. A.; HEBBEL, R. P. Sick cell disease: renal manifestations and mechanisms. **Nature Reviews Nephrology**, London, v. 11, n. 3, p. 161–171, 2015.
- NATH, K. A.; KATUSIC, Z. S.; GLADWIN, M. T. The perfusion paradox and vascular instability in sickle cell disease. **Microcirculation**, Malden, v. 11, n. 2, p. 179–193, 2004.
- NIHARA, Y. et al. A Phase 3 Trial of l -Glutamine in Sick Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 379, n. 3, p. 226–235, 2018. DOI: 10.1056/NEJMOA1715971.
- NISS, O. et al. Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study. **Blood Adv**, Washington, v. 4, n. 7, p. 1501–1511, 2020.
- O'BRIEN, E. C.; ALI, S.; CHEVASSUT, T. Sick cell disease: an update. **Clinical Medicine**, London, v. 22, n. 3, p. 218–220, 2022. DOI: 10.7861/clinmed.2022-0143.
- OBADINA, M.; WILSON, S.; DEREBAIL, VK; LITTLE, J. Emerging therapies and advances in sickle cell disease with a focus on renal manifestations. **Kidney360**, Hagerstown, v. 4, n. 7, p. 997–1005, 2023.
- OJO, A. O.; GOVAERTS, T. C.; SCHMOUDER, R. L.; LEICHTMAN, A. B.; LEAVEY, S. F.; WOLFE, R. A.; HELD, P. J.; PORT, F. K.; AGODOA, L. Y. Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. **Transplantation**, Baltimore, v. 67, n. 2, p. 291–295, 1999. DOI:

10.1097/00007890-199901270-00018.

OKSENBERG, D. et al. GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 175, n. 1, p. 141–153, 2016. DOI: 10.1111/BJH.14214.

OLANIRAN, K. O.; ENEANYA, N. D.; NIGWEKAR, S. U.; VELA-PARADA, X. F.; ACHEBE, M. M.; SHARMA, A.; THADHANI, R. I. Sickle Cell Nephropathy in the Pediatric Population. **Blood Purification**, Basel, v. 47, p. 205–213, 2019. DOI: 10.1159/000494581.

ORKIN, S. H.; FISHER, D. E.; LOOK, A. T.; LUX, S. E.; GINSBURG, D.; NATHAN, D. G. **Nathan and Oski's Hematology and oncology of Infancy and Childhood**. 8. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2015.

PAIKARI, A.; SHEEHAN, V. A. Fetal haemoglobin induction in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 180, n. 2, p. 189–200, 2018.

PAYNE, A. B.; MEHAL, J. M.; CHAPMAN, C.; HABERLING, D. L.; RICHARDSON, L. C.; BEAN, C. J.; HOOPER, W. C. Trends in sickle cell disease–related mortality in the United States, 1979 to 2017. **Annals of Emergency Medicine**, St. Louis, v. 76, n. 3 supplement, p. 25–36, 2020. a. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.08.009.

PAYNE, Amanda B.; MEHAL, Jason M.; CHAPMAN, Christina; HABERLING, Dana L.; RICHARDSON, Lisa C.; BEAN, Christopher J.; HOOPER, Craig. Trends in sickle cell disease–related mortality in the United States, 1979 to 2017. **Ann Emerg Med**, [S. l.], v. 76, n. 3, p. 28–36, 2020. b.

PEREIRA, Raquel S.; SANTOS, Isabel Cristina; OLIVEIRA, Keila Silva; LEÃO, Nilson Cibério de Araújo. Meta-analysis as a research tool: a systematic review of bibliometric studies in administration. **Revista de Administração Mackenzie**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. eRAMG190186, 2019.

PERKINS, Bruce A.; FICOCIELLO, Linda H.; SILVA, Kristen H.; FINKELSTEIN, Dianne

M.; WARRAM, James H. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 348, n. 23, p. 2285–93, 2003.

PERUTZ, M. F.; ROSSMANN, M. G.; CULLIS, A. F.; MUIRHEAD, H.; WILL, G. Structure of hæmoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5.5-Å. resolution, obtained by X-ray analysis. **Nature**, Basingstoke, v. 185, p. 416–422, 1960. DOI: 10.1038/185416a0.

PETRIE, A.; SABIN, C. **Compêndio de Estatística Médica**. 1. ed. Lisboa: Instituto Piaget, 2001.

PIEL, F. B. et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. **The Lancet**, London, v. 381, n. 9861, p. 142–151, 2013. a.

PIEL, F. B.; HAY, S. I.; GUPTA, S.; WEATHERALL, D. J.; WILLIAMS, T. N. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 10, n. 7, 2013. b.

PIEL, F. B.; PATIL, A. P.; HOWES, R. E.; NYANGIRI, O. A.; GETHING, P. W.; WILLIAMS, T. N.; WEATHERALL, D. J.; HAY, S. I. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. **Nature Communications**, London, v. 1, n. 8, p. 104, 2010. DOI: 10.1038/ncomms1104.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017. DOI: 10.1056/NEJMra1510865.

PIERCE, C. B.; MUÑOZ, A.; NG, D. K.; WARADY, B. A.; FURTH, S. L.; SCHWARTZ, G. J. Age-and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. **Kidney international**, New York, v. 99, n. 4, p. 948–956, 2021. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.047.

PISSINI, C. F. **Aplicações em Meta-análise sob um enfoque Bayesiano usando dados médicos**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) Universidade Federal

de São Carlos, [S. l.], 2006. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/4593>.

PLATT, O. S. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 358, n. 13, p. 1362–1369, 2008.

PLATT, O. S.; BRAMBILLA, D. J.; ROSSE, W. F.; MILNER, P. F.; CASTRO, O.; STEINBERG, M. H.; KLUG, P. P. Mortality In Sickle Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, n. 23, p. 1639–1644, 1994. DOI: 10.1056/NEJM199406093302303.

POLUDASU, S.; RAMKISSOON, K.; SALCICCIOLI, L.; KAMRAN, H.; LAZAR, J. M. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: A meta-analysis. **Journal of Cardiac Failure**, Naperville, v. 19, n. 5, p. 333–341, 2013. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.03.009.

POTOKA, K. P.; GLADWIN, M. T. Vasculopathy and pulmonary hypertension in sickle cell disease. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, Bethesda, v. 308, n. 4, p. 314–324, 2015. DOI: 10.1152/ajplung.00252.2014.

POWARS, D. R.; CHAN, L. S.; HITI, A.; RAMICONE, E.; JOHNSON, C. Outcome of sickle cell anemia: A 4-decade observational study of 1056 patients. **Medicine**, Baltimore, v. 84, n. 6, p. 363–376, 2005. DOI: 10.1097/01.md.0000189089.45003.52.

POWARS, D. R.; ELLIOTT-MILLS, D. D.; CHAN, L.; NILAND, J.; HITI, A. L.; OPAS, L. M.; JOHNSON, C. Chronic renal failure in sickle cell disease: Risk factors, clinical course, and mortality. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 115, n. 8, p. 614–620, 1991.

QUINN, C. T. et al. Losartan for the nephropathy of sickle cell anemia: A phase-2, multicenter trial. **American Journal of Hematology**, New York, v. 92, n. 9, p. E520–E528, 2017. DOI: 10.1002/ajh.24810.

QUINN, C. T.; ROGERS, Z. R.; MCCAIVIT, T. L.; BUCHANAN, G. R. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**, New York, v. 115, n. 17, p. 3447–3452, 2010. DOI: 10.1182/blood-2009-07-233700.

- RANQUE, B. et al. Early renal damage in patients with sickle cell disease in sub-Saharan Africa: A multinational, prospective, cross-sectional study. **The Lancet Haematology**, Oxford, v. 1, n. 2, p. e64–e73, 2014. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00007-6.
- REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **The Lancet**, London, v. 376, n. 9757, p. 2018–2031, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.
- ROY, N. B. A.; FORTIN, P. M.; BULL, K. R.; DORÉE, C.; TRIVELLA, M.; HOPEWELL, S.; ESTCOURT, L. J. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 7, n. 7, p. CD012380, 2017.
- ROY, N. B.; CARPENTER, A.; DALE-HARRIS, I.; DORÉE, C.; ESTCOURT, L. J. **Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev**, 2023.
- SABORIO, P.; SCHEINMAN, J. I. Sickle cell nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, Hagerstown, v. 10, n. 1, p. 187–192, 1999. DOI: 10.1681/asn.v10i1187.
- SAMPAIO, RF; MANCINI, MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 77–82, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552007000100013>.
- SANTOS, A. F. et al. Reduced plasma angiotensin II levels are reversed by hydroxyurea treatment in mice with sickle cell disease. **Life sciences**, Amsterdam, v. 177, n. 1, p. 7–12, 2014. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.021.
- SASONGKO, Teguh Haryo; NAGALLA, Srikanth; BALLAS, Samir K. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 6, p. CD009191, 2015.
- SCHEIN, A.; ENRIQUEZ, C.; COATES, T. D.; WOOD, J. C. Magnetic resonance detection of kidney iron deposition in sickle cell disease: A marker of chronic hemolysis. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Chicago, v. 28, n. 3, p. 698–704, 2008. DOI:

10.1002/jmri.21490.

SCHEINMAN, J. I. Sick cell disease and the kidney. **Nature Clinical Practice Nephrology**, London, v. 5, n. 2, p. 78–88, 2009. DOI: 10.1038/ncpneph1008.

SCHMIEDER, R. E.; HILGERS, K. F.; SCHLAICH, M. P.; SCHMIDT, B. M. W. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. **The Lancet**, London, v. 369, n. 9568, p. 1208–1219, 2007. DOI: 10.1016/S0140.

SCHWARTZ, G. J.; HAYCOCK, G. B.; EDELMANN, C. M.; SPITZER, A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 58, n. 2, p. 259–263, 1976. DOI: 10.1542/peds.58.2.259.

SCHWARTZ, G. J.; MUN, A.; SCHNEIDER, M. F.; MAK, R. H.; KASKEL, F.; WARADY, B. A.; FURTH, S. L. New equations to estimate GFR in children with CKD. **J Am Soc Nephrol**, Hagerstown, v. 20, p. 629–637, 2009. DOI: 10.1681/ASN.2008030287.

SERJEANT, G. R.; MASON, K.; TOPLEY, J. M.; SERJEANT, B. E.; PATTISON, J. R.; JONES, S. E.; MOHAMED, R. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. **The Lancet**, London, v. 318, n. 8247, p. 595–597, 1981. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92739-2.

SHARPE, C. C.; THEIN, S. L. Sick cell nephropathy - a practical approach. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 155, n. 3, p. 287–297, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08853.x.

SHATAT, I. F.; QANUNGO, S.; HUDSON, S.; LAKEN, M. A.; HAILPERN, S. M. Changes in urine microalbumin-to-creatinine ratio in children with sickle cell disease over time. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 4, n. 106, p. 1–5, 2016.

STEINBERG, M. H.; EMBURY, S. H. α -Thalassemia in blacks: Genetic and clinical aspects and interactions with the sickle hemoglobin gene. **Blood**, New York, v. 68, n. 5, p. 985–990, 1986. DOI: 10.1182/blood.v68.5.985.bloodjournal685985.

STEINBERG, M. H.; FORGET, B. G.; HIGGS, D. R.; WEATHERALL, D. J. **Disorders of hemoglobin: Genetics, pathophysiology, and clinical management**. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

STREETLY, A.; LATINOVIC, R.; HENTHORN, J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-2007. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 63, n. 7, p. 626–629, 2010. DOI: 10.1136/jcp.2010.077560.

TAYLOR, S. M.; PAROBK, C. M.; FAIRHURST, R. M. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 12, n. 6, p. 457–468, 2012. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70055-5.

THORNBURG, C. D. et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. **Blood**, New York, v. 120, n. 22, p. 4304–4310, 2012.

VAN EPS, W. S.; PINEDO-VEELS, C.; DE VRIES, G. H.; DE KONING, J. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. Microradioangiographic studies. **The Lancet**, London, v. 295, n. 7644, p. 450–452, 1970. DOI: 10.1016/S0140-6736(70)90836-6.

VASAVDA, N.; GUTIÉRREZ, L.; HOUSE, M. J.; DRAŠAR, E.; ST PIERRE, T. G.; THEIN, S. L. Renal iron load in sickle cell disease is influenced by severity of haemolysis. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 157, n. 5, p. 599–605, 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09093.x.

VICHINSKY, E. et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 381, n. 6, p. 509–519, 2019. DOI: 10.1056/NEJMOA1903212.

WARE, R. E. et al. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 156, n. 1, p. 66–70, 2010.

WARE, R. E.; MONTALEMBERT, M.; TSHILOLO, L.; ABOUD, M. R. Sickle cell disease. **The Lancet**, London, v. 390, n. 10091, p. 311–323, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30193-9.

WASTNEDGE, E.; WATERS, D.; PATEL, S.; MORRISON, K.; GOH, MI; ADELOYE, D.; RUDAN, I. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. **J Glob Health**, Edinburgh, v. 8, n. 2, p. 1–9, 2018. DOI: 10.7189/jogh.08.021103.

WESSON, D. E. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. **Kidney International**, New York, v. 61, n. 6, p. 2277–2286, 2002. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00363.x.

WIGFALL, D. R.; WARE, R. E.; BURCHINAL, M. R.; KINNEY, T. R.; FOREMAN, J. W. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 136, n. 6, p. 749–753, 2000. DOI: 10.1016/S0022-3476(00)48828-1.

WILKINS, B. S. The spleen. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 117, n. 2, p. 265–274, 2002. DOI: 10.1046/J.1365-2141.2002.03425.X.

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L. Sickle cell anemia and its phenotypes. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, Palo Alto, v. 19, p. 113–147, 2018. DOI: 10.1146/annurev-genom-083117-021320.

WOLF, G. Angiotensin II is involved in the progression of renal disease: importance of non-hemodynamic mechanisms. **Nephrologie**, Genève, v. 19, n. 7, p. 451–456, 1998.

WYKES, C.; REES, D. C. The safety and efficacy of hydroxycarbamide in infants with sickle cell anemia. **Expert Review of Hematology**, London, v. 4, n. 4, p. 407–409, 2011. DOI: 10.1586/EHM.11.40.

YAWN, B. P. et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based

report by expert panel members. **JAMA**, Chicago, v. 312, n. 10, p. 1033–1048, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.

YEE, M. E.; LANE, P. A.; ARCHER, D. R.; JOINER, C. H.; ECKMAN, J. R.; GUASCH, A. Losartan therapy decreases albuminuria with stable glomerular filtration and permselectivity in sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules and Diseases**, San Diego, v. 69, p. 65–70, 2018. DOI: 10.1016/j.bcmed.2017.09.006.

ZAHR, R. S.; HANKINS, J. S.; KANG, G.; LI, C.; WANG, W. C.; LEBENSBURGER, J.; ESTEPP, J. H. Hydroxyurea prevents onset and progression of albuminuria in children with sickle cell anemia. **Am J Hematol**, New York, v. 94, n. 1, p. 27–29, 2019. DOI: 10.1002/ajh.25329.

ZAHR, R. S.; SARAF, S. L. Sickle cell disease and CKD: an update. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 55, n. 1, p. 56–71, 2024. DOI: 10.1159/000534865.

Figures

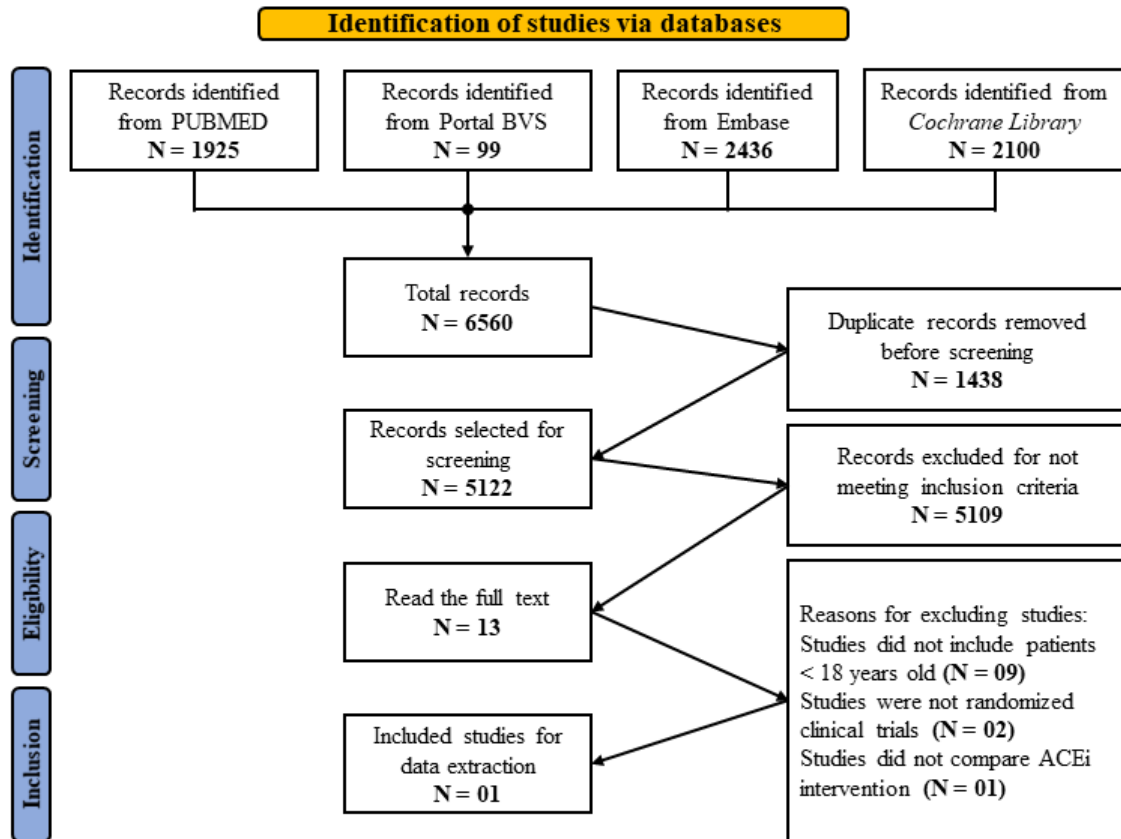


Figure 1. Diagram of the study selection steps for the SR.

After removing duplicates, studies were selected according to the methodology described previously. Studies that were excluded did not meet the eligibility criteria. The reasons for excluding studies were as follows: i) the studies did not include patients aged < 18 years; ii) the studies were not randomized clinical trials; and iii) the studies did not compare the intervention with ACE inhibitors.

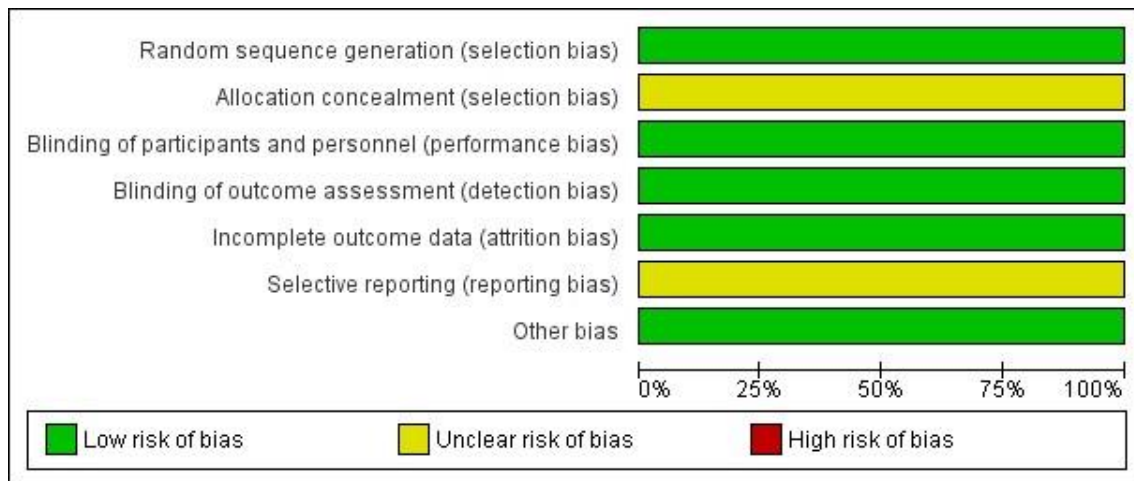


Figure 2. Result of the risk of bias analysis.

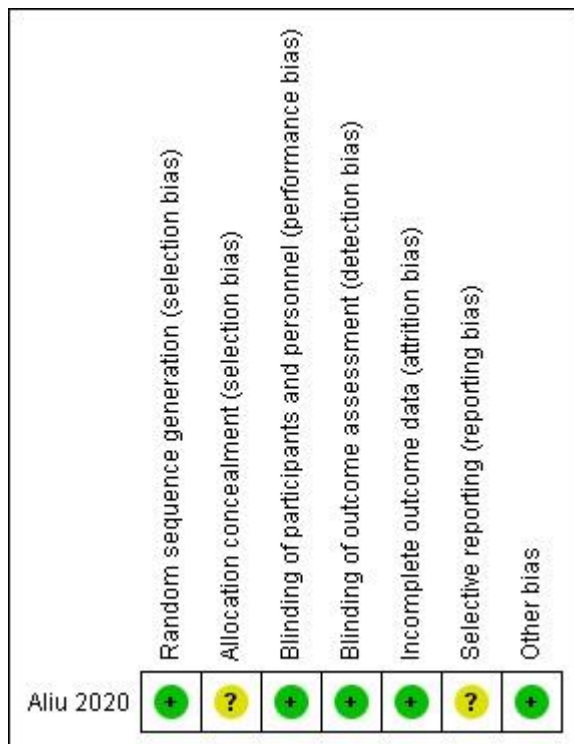


Figure 3. Risk of bias in the analyzed domains.

**APÊNDICE B - Estratégia PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho) e
buscadores centrais para estudos regulares**

Estratégia PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho) e buscadores centrais para estudos regulares.

ALVO	DESCRIÇÃO	UNITERMOS (CÓDIGO DE PROGRAMAÇÃO UTILIZADO NA BASE DE DADOS) TERMO DeCS (BVS), MeSH (MEDLINE) E Emtree (EMBASE)
ESTRATÉGIA UTILIZADA NO PORTAL REGIONAL DA BVS		
POPULAÇÃO/ CONDIÇÃO	1. Doença falciforme/nefropatia/criança ;adolescente	#1. MH:(Anemia Falciforme) OR (Anemia Falciforme) OR (Anemia, Sickle Cell) OR (Anemia de Células Falciformes) OR (Doença Falciforme) OR (Doença da Hemoglobina S) OR (Doença de Células Falciformes) OR (Doenças Falciformes) OR (Doenças de Células Falciformes) OR (Anemias, Sickle Cell) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Anemia) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Sickle Cell Disease) OR (Sickle Cell Diseases) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (Enfermedad Falciforme) OR (Enfermedad de Células Falciformes) OR (Enfermedad de la Hemoglobina S) OR (Enfermedades Falciformes) OR (Enfermedades de Células Falciformes) OR MH:C15.378.071.141.150.150\$ OR MH:C15.378.420.155\$ OR MH:C16.320.070.150\$ OR MH:C16.320.365.155\$ AND MH:(Insuficiência Renal Crônica) OR (Insuficiência Renal Crônica) OR (Renal Insufficiency, Chronic) OR (Insuficiencia Renal Crónica) OR (Doença Crônica Renal) OR (Doença Renal Crônica) OR (Doença do Rim Crônica) OR (Doenças Crônica do Rim) OR (Doenças Crônicas Renais) OR (Doenças Crônicas do Rim) OR (Doenças Renais Crônicas) OR (Doenças do Rim Crônicas) OR (Insuficiência Crônica Renal) OR (Insuficiência Crônica do Rim) OR (Insuficiência do Rim Crônica) OR (Insuficiências Crônicas Renais) OR (Insuficiências Crônicas do Rim) OR (Insuficiências Renais Crônicas) OR (Insuficiências do Rim Crônicas) OR (Nefropatia Crônica) OR (Nefropatias Crônicas) OR (Chronic Kidney Disease) OR (Chronic Kidney Diseases) OR (Chronic Kidney Insufficiencias) OR (Chronic Kidney Insufficiency) OR (Chronic Renal Disease) OR (Chronic Renal Diseases) OR (Chronic Renal Insufficiencias) OR (Chronic Renal Insufficiency) OR (Disease, Chronic Kidney) OR (Disease, Chronic Renal) OR (Diseases, Chronic Kidney) OR (Diseases, Chronic Renal) OR (Kidney Disease, Chronic) OR (Kidney Diseases, Chronic) OR (Kidney Insufficiencias, Chronic) OR (Kidney Insufficiency, Chronic) OR (Renal Disease, Chronic) OR (Renal Diseases, Chronic) OR (Renal Insufficiencias, Chronic) OR (Enfermedad Crónica del Riñón) OR (Enfermedad Crónica Renal) OR

INTERVENÇÃO**1. Inibidor da enzima
conversora de angiotensina**

(Enfermedad del Riñón Crónica) OR (Enfermedad Renal Crónica) OR (Enfermedades Crónicas del Riñón) OR (Enfermedades Crónicas Renales) OR (Enfermedades del Riñón Crónicas) OR (Enfermedades Renales Crónicas) OR (Insuficiencia Crónica del Riñón) OR (Insuficiencia Crónica Renal) OR (Insuficiencia del Riñón Crónica) OR (Insuficiencias Crónicas del Riñón) OR (Insuficiencias Crónicas Renales) OR (Insuficiencias del Riñón Crónicas) OR (Insuficiencias Renales Crónicas) OR MH:C12.777.419.780.750\$ OR MH:C13.351.968.419.780.750\$ OR MH:Nefropatias OR Nefropatias OR (Kidney Diseases) OR (Enfermedades Renales) OR (Doença Renal) OR (Doenças Renais) OR Nefropatia OR (Disease, Kidney) OR (Diseases, Kidney) OR (Kidney Disease) OR (Enfermedad Renal) OR Nefropatía OR Nefropatías OR MH:C12.777.419\$ OR MH:C13.351.968.419\$ OR MH:Criança OR Criança OR Child OR Niño OR Crianças OR Children OR Niños OR MH:M01.060.406\$ OR MH:Adolescente OR Adolescente OR Adolescent OR Adolescência OR Adolescentes OR Jovem OR Jovens OR Juventude OR (Adolescent, Female) OR (Adolescent, Male) OR Adolescents OR (Adolescents, Female) OR (Adolescents, Male) OR (Female Adolescent) OR (Female Adolescents) OR (Male Adolescent) OR (Male Adolescents) OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Teens OR Youth OR Youths OR Adolescencia OR Joven OR Jóvenes OR Juventud OR MH:M01.060.057\$

#2.

#2.

MH:(Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina) OR (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina) OR (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) OR (Inibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina) OR (Inibidor da ACE) OR (Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina) OR (Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina I) OR (Inibidor de Cininase II) OR (Inibidores da ACE) OR (Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina) OR (Inibidores da Quinase II) OR (ACE Inhibitor) OR (ACE Inhibitors) OR (Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) OR (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists) OR (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor) OR (Antagonists, Angiotensin Converting Enzyme) OR (Antagonists, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Antagonists, Kininase II) OR (Enzyme Antagonists, Angiotensin-Converting) OR (Enzyme Inhibitor, Angiotensin-Converting) OR (Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Converting) OR (II Inhibitor, Kininase) OR (Inhibitor, ACE) OR

(Inhibitor, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Inhibitor, Kininase II) OR (Inhibitors, ACE) OR (Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme) OR (Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Inhibitors, Kininase II) OR (Kininase II Antagonists) OR (Kininase II Inhibitor) OR (Kininase II Inhibitors) OR (Inhibidor de Quinasa II) OR (Inhibidor de la ECA) OR (Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina) OR (Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina I) OR (Inhibidores de ACE) OR (Inhibidores de Quinasa II) OR MH:D27.505.519.389.745.085\$ OR MH:Hidroxiureia OR Hidroxiureia OR Hydroxyurea OR Hidroxiurea OR Hidroxicarbamida OR Hydrea OR Hydroxycarbamid OR Oncocarbide OR Hidroxicarbamida OR MH:D02.065.950.395\$

**OPERADOR
BOOLEANO**

OR e AND

#3
#1 AND #2

ESTRATÉGIA UTILIZADA NO BANCO DE DADOS DA MEDLINE VIA PUBMED

**POPULAÇÃO/
CONDIÇÃO**

1. Doença
falciforme/nefropatia/criança
;adolescente

#1.
#1.

"Anemia, Sickle Cell"[Mesh] OR (Anemias, Sickle Cell) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Anemia) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Sickle Cell Disease) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Sickle Cell Diseases) AND "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR (Chronic Renal Insufficiencies) OR (Renal Insufficiencies, Chronic) OR (Chronic Renal Insufficiency) OR (Kidney Insufficiency, Chronic) OR (Chronic Kidney Insufficiency) OR (Chronic Kidney Insufficiencies) OR (Kidney Insufficiencies, Chronic) OR (Chronic Kidney Diseases) OR (Chronic Kidney Disease) OR (Disease, Chronic Kidney) OR (Diseases, Chronic Kidney) OR (Kidney Disease, Chronic) OR (Kidney Diseases, Chronic) OR (Chronic Renal Diseases) OR (Chronic Renal Disease) OR (Disease, Chronic Renal) OR (Diseases, Chronic Renal) OR (Renal Disease, Chronic) OR (Renal Diseases, Chronic) OR "Kidney Diseases"[Mesh] OR (Disease, Kidney) OR (Diseases, Kidney) OR (Kidney Disease) OR "Child"[Mesh] OR Children OR "Adolescent"[Mesh] OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenagers OR Teenager OR Youth OR Youths OR (Adolescents, Female) OR (Adolescent, Female) OR (Female Adolescent) OR (Female Adolescents) OR (Adolescents, Male) OR (Adolescent, Male) OR (Male Adolescent) OR (Male Adolescents)

INTERVENÇÃO	1. Inibidor da enzima conversora de angiotensina	#2. #2. "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR (ACE Inhibitor) OR (ACE Inhibitors) OR (Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) OR (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists) OR (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor) OR (Antagonists, Angiotensin Converting Enzyme) OR (Antagonists, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Antagonists, Kininase II) OR (Enzyme Antagonists, Angiotensin-Converting) OR (Enzyme Inhibitor, Angiotensin-Converting) OR (Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Converting) OR (II Inhibitor, Kininase) OR (Inhibitor, ACE) OR (Inhibitor, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Inhibitor, Kininase II) OR (Inhibitors, ACE) OR (Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme) OR (Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Inhibitors, Kininase II) OR (Kininase II Antagonists) OR (Kininase II Inhibitor) OR (Kininase II Inhibitors)
OPERADOR BOOLEANO	OR e AND	#3 #1 AND #2
ESTRATÉGIA UTILIZADA NO BANCO DE DADOS DA CENTRAL VIA COCHRANE LIBRARY		
POPULAÇÃO/ CONDIÇÃO	1 Doença falciforme/nefropatia/criança ;adolescente	#1. MeSH descriptor: [Anemia, Sickle Cell] explode al #2. (Anemias, Sickle Cell) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Anemia) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Sickle Cell Disease) OR (Sickle Cell Diseases) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) #3

MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees

#4.

(Chronic Renal Insufficiencies) OR (Renal Insufficiencies, Chronic) OR (Chronic Renal Insufficiency) OR (Kidney Insufficiency, Chronic) OR (Chronic Kidney Insufficiency) OR (Chronic Kidney Insufficiencies) OR (Kidney Insufficiencies, Chronic) OR (Chronic Kidney Diseases) OR (Chronic Kidney Disease) OR (Disease, Chronic Kidney) OR (Diseases, Chronic Kidney) OR (Kidney Disease, Chronic) OR (Kidney Diseases, Chronic) OR (Chronic Renal Diseases) OR (Chronic Renal Disease) OR (Disease, Chronic Renal) OR (Diseases, Chronic Renal) OR (Renal Disease, Chronic) OR (Renal Diseases, Chronic)

#5.

MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees

#6.

(Disease, Kidney) OR (Diseases, Kidney) OR (Kidney Disease)

#7.

MeSH descriptor: [Child] explode all trees

#8.

Children

#9.

MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees

#10.

Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenagers OR Teenager OR Youth OR Youths OR (Adolescents, Female) OR (Adolescent, Female) OR (Female Adolescent) OR (Female Adolescents) OR (Adolescents, Male) OR (Adolescent, Male) OR (Male Adolescent) OR (Male Adolescents)

INTERVENÇÃO

1. Inibidor da enzima
conversora de angiotensina

#11.

MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees

#12.

(ACE Inhibitor) OR (ACE Inhibitors) OR (Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) OR (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor) OR (Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors) OR (Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists) OR (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor) OR (Antagonists, Angiotensin Converting Enzyme) OR (Antagonists, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Antagonists, Kininase II) OR (Enzyme Antagonists, Angiotensin-Converting) OR (Enzyme Inhibitor, Angiotensin-Converting) OR (Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Converting) OR (II Inhibitor, Kininase) OR (Inhibitor, ACE) OR (Inhibitor, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Inhibitor, Kininase II) OR (Inhibitors, ACE) OR (Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme) OR (Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme) OR (Inhibitors, Kininase II) OR (Kininase II Antagonists) OR (Kininase II Inhibitor) OR (Kininase II Inhibitors)

OPERADOR**BOOLEANO**

OR e AND

#13.

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#14

#11 OR #12

#15

#13 AND #14

ESTRATÉGIA UTILIZADA NO BANCO DE DADOS DA EMBASE

POPULAÇÃO/ CONDIÇÃO	1 Doença falciforme/nefropatia/criança ;adolescente	#1. 'sickle cell anemia'/exp OR (anaemia, sickle cell) OR (anemia, sickle cell) OR drepanocytemia OR (drepanocytic anaemia) OR (drepanocytic anemia) OR drepanocytosis OR (haemoglobin SS) OR (haemoglobin SS disease) OR (Hb SS disease) OR (hemoglobin SS) OR (hemoglobin SS disease) OR (homozygous sickle cell anaemia) OR (homozygous sickle cell anemia) OR (homozygous sickle cell disease) OR meniscocytosis OR (sickle anaemia) OR (sickle anemia) OR (sickle cell anaemia) OR (sickle cell disease) OR (SS disease (sickle cell)) OR 'chronic kidney failure'/exp OR (chronic kidney disease) OR (chronic kidney disorder) OR (chronic kidney insufficiency) OR (chronic nephropathy) OR (chronic renal disease) OR (chronic renal failure) OR (chronic renal insufficiency) OR (kidney chronic failure) OR (kidney disease, chronic) OR (kidney failure, chronic) OR (kidney function, chronic disease) OR (renal insufficiency, chronic) OR 'Kidney Diseases'/exp OR (disease, kidney) OR (kidney diseases) OR (kidney disorder) OR (kidney pathology) OR nephropathy OR perinephritis OR (perirenal infection) OR (renal disease) OR (renal disorder) OR (unilateral kidney disease) OR 'child'/exp OR children OR 'sickle cell anemia'/exp OR teenager
INTERVENÇÃO	1. Inibidor da enzima conversora de angiotensina	#2. 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp OR (ACE inhibitor) OR (angiotensin converting enzyme inhibiting agent) OR (angiotensin converting enzyme inhibitor) OR (angiotensin converting enzyme inhibitors) OR (angiotensin i converting enzyme inhibitor) OR (angiotensin-converting enzyme inhibitors) OR (converting enzyme inhibitor) OR (dipeptidyl carboxypeptidase i inhibitor) OR (kininase ii inhibitor) OR (peptidyl dipeptidase inhibitor) OR (peptidyl dipeptide hydrolase inhibitor)
OPERADOR BOOLEANO	OR e AND	#3. #1 AND #2

ANEXO A - Protocolo CRD42022315682 da PROSPERO

This record cannot be edited because it has been marked as out of scope

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Effectiveness of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors alone and/or associated with

hydroxyurea in pediatric patients with sickle cell nephropathy: a systematic review with meta-analysis.

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

English

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

01/04/2022

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

31/03/2023

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Jucilane Ferruzzi

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Mrs Ferruzzi

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

jucilanelima@gmail.com

8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Street Floriano Peixoto, 1695. City Dourados , State Mato Grosso do SulCountry BrazilZip Code 79824-090

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

556734222805/ 5567981512080

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados/Itahum Highway, Km 12 - Unit II | PO Box: 364 | Zip code: 79.804-970, MS, Brazil.

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Mrs Jucilane Ferruzzi. UFGD

Professor Silivia Aparecida Oesterreich. Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados/Itahum Highway, Km 12 - Unit II | PO Box: 364 | Zip code: 79.804-970, MS, Brazil.

Professor Gustavo Roberto Villas-Boas. Research Group on Development of Pharmaceutical Products (P & DProFar), Center for Biological and Health Sciences, Federal University of Western Bahia, Rua Bertioga, 892, Morada Nobre II, Barreiras CEP 47810-059, BA, Brazil.

Dr Emerson Ferruzzi. Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados/Itahum Highway, Km 12 - Unit II | PO Box: 364 | Zip code: 79.804-970, MS, Brazil.

Mr Bruno Souza do Nascimento. Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados,

Dourados/Itahum Highway, Km 12 - Unit II | PO Box: 364 | Zip code: 79.804-970, MS, Brazil.

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or

sponsored the review.

Not applicable.

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

Given the population of pediatric patients diagnosed with sickle cell nephropathy (P), treatment with

angiotensin-converting enzyme inhibitors alone and/or associated with hydroxyurea (I), when compared to treatment with placebo (C) in patients with the same diagnosis, is effective in reducing disease progression (O).

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g.

language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or

attachment below.)

EMBASE, through Elsevier, MEDLINE, through PubMed, CENTRAL, through Cochrane Library and Virtual Health Library(VHL) Regional Portal, Gray literature materials (unpublished), through university digital repositories. No restrictions of language nor publication period were applied.

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search **results**.

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are

consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Pediatric patients with sickle cell nephropathy; Effectiveness of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in monotherapy and/or associated with hydroxyurea.

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Clinical studies will be included in which research subjects must be between zero and 18 years of age and have a confirmed diagnosis of sickle cell nephropathy. In primary studies, patients must have been

diagnosed according to the following criteria: 1) Positive diagnosis of sickle cell disease, confirmed by

hemoglobin electrophoresis; 2) albuminuria above 30 mg/g. Studies with exclusively patients over 18 years of age, studies that do not include sickle cell nephropathy or have not diagnosed sickle cell disease through hemoglobin electrophoresis and nephropathy through albuminuria will be excluded.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The

preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors alone and/or associated with hydroxyurea in

pediatric patients with sickle cell nephropathy.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Placebo treatment in pediatric patients diagnosed with sickle cell nephropathy.

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Randomized clinical trials in general.

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or

exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Effective rate (maintenance or improvement of albuminuria levels).

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

The mean, standard deviation, median, and confidence intervals, plus sample size of the Treated and

Control groups (intervention with angiotensin-converting enzyme inhibitors alone and/or associated with hydroxyurea or placebo) will be extracted, considering the initial evaluation and the follow-up after the intervention.

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Effective rate (Reduction of clinical manifestations (arterial hypertension); Improvement in laboratory

parameters related to renal function (levels of urea, creatinine, and improvement in glomerular filtration rate using the Schwartz method)).

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk

difference, and/or 'number needed to treat.

The mean, standard deviation, median, and confidence intervals, plus sample size of the Treated and

Control groups (intervention with angiotensin-converting enzyme inhibitors alone and/or associated with hydroxyurea or placebo) will be extracted, considering the initial evaluation and the follow-up after the intervention.

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

he evaluation of the eligibility of the studies that will be included in this review will be carried out in two stages. In the first step, two reviewers will independently read all titles and abstracts and abstracts of Works digitally searched on the previously specified virtual platforms. Studies that do not meet the inclusion criteria will be discarded at this stage. Those listed will be compiled according to the responses to each survey using the Rayyan app. In the second step, the studies selected in step 1 will be read independently by the two reviewers, and the evaluation will be done according to the inclusion criteria. If there is disagreement on the inclusion or

exclusion of a particular study at all stages, a third reviewer will decide the vote. The authors will describe the study selection process using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses (PRISMA) flowchart. Reasons for excluding any full-text articles will be recorded. All relevant data will be extracted from the studies selected by both reviewers and included through a standardized form previously agreed by the team. The data to be extracted will include the authorship list; month/year of publication; kind of study; parents; the language of publication; main goals; Population; characteristics of the participants; Intervention, and Comparator (in particular clinical data on both, when available); methods used; and any explanations for the results.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

Two authors will independently assess the risk of bias in the included studies according to the criteria

proposed by the Cochrane Collaboration, which is based on the following seven domains:

Random

sequence generation; Allocation concealment; Blinding of participants and incomplete personnel; Blinding of outcome assessment, outcome data, selective reporting, and other sources of bias. The risk of bias for each analyzed domain will be judged as low risk of bias, high risk of bias, or uncertain risk of bias. Disagreements between authors regarding assessing the risk of bias will be resolved through discussion, with the involvement of a third review author when necessary. We will contact the study authors to request missing data.

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be

specific to your review and describe how the proposed approach will be applied to your data.

If metaanalysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

RStudio Version 1.4.1717 will be used for analysis. For continuous results, the mean difference, or the

standardized mean difference (SMD) will be used between the group treated (intervention with angiotensin converting

enzyme inhibitors alone and/or associated with hydroxyurea) and the group control (intervention with placebo), with 95% confidence intervals (CIs). The mean difference will be used if the same measurement scale has been used in all studies. The SMD will be used if there is variation in the measurement instrument to measure the outcome. The odds ratio (OR) with 95% CI will be used for dichotomous outcomes. The heterogeneity will be evaluated with the I^2 statistic.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

- a) Angiotensin-converting enzyme inhibitor in monotherapy vs. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated with Hydroxyurea;
- b) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated with Hydroxyurea vs. Hydroxyurea in monotherapy;
- c) Angiotensin-converting enzyme inhibitor in monotherapy vs. Hydroxyurea in monotherapy;
- d) Chronic blood transfusion vs. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in monotherapy;
- e) Chronic blood transfusion vs. Hydroxyurea in monotherapy;
- f) Chronic blood transfusion vs. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated with Hydroxyurea.

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

Yes

Living systematic review

No

Meta-analysis

Yes

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

Yes

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

Yes

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

No

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

Yes

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in

Vancouver format) Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

No

Give brief details of plans for communicating review findings.?

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line.

Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are

included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless

these are in wide use.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be

ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.