

# Níveis séricos de vitamina D e urinários de KIM-1 e MCP-1 em pacientes com anemia falciforme

## Serum levels of vitamin D, and urinary levels of KIM-1 and MCP-1 in patients with sickle cell anemia

Luan Rebouças Castelo<sup>1</sup> , Tiago Lima Sampaio<sup>2</sup> , Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes<sup>2</sup> , Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado<sup>3</sup> , Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes<sup>2</sup> 

1. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), 2. Docente do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal do Ceará (UFC), 3. Docente do curso de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

### Resumo

**Objetivo:** realizar dosagens de biomarcadores de função renal não convencionais em pacientes com anemia falciforme e associar com os níveis séricos de vitamina D. **Métodos:** trata-se de um estudo observacional, analítico de corte transversal. Participaram do estudo 51 pacientes adultos com anemia falciforme, e o grupo controle foi composto por 17 adultos saudáveis doadores de sangue. Os níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D foram determinados por imunoenensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA), e a função renal foi avaliada pelas dosagens de molécula-1 de lesão renal (KIM-1) e proteína-1 quimiotática de monócitos (MCP-1). Os resultados foram expressos como mediana (intervalo interquartil). Os testes t-Student de amostras independentes, análise de variância de Welch e teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foram realizados para comparar as diferenças entre os grupos. **Resultados:** os pacientes apresentaram níveis séricos de vitamina D superiores ao grupo controle, além de uma maior prevalência de suficiência de vitamina D. Os níveis urinários de KIM-1 e MCP-1 estavam aumentados nos pacientes em relação ao grupo controle. Não houve relação entre baixos níveis séricos de vitamina D e a probabilidade de desenvolvimento de doença renal. **Conclusões:** este estudo fornece dados importantes sobre a prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com anemia falciforme e demonstra não haver relação entre baixos níveis de vitamina D e desenvolvimento de doença renal.

**Palavras-chave:** hemoglobinopatia; lesão renal aguda; deficiência de vitamina D.

### Abstract

**Objective:** to measure non-conventional renal function biomarkers in patients with sickle cell anemia and associate them with serum levels of vitamin D. **Method:** this is an observational, analytical, cross-sectional study. Fifty-one adult patients with sickle cell anemia participated in the study, and the control group consisted of 17 healthy adult blood donors. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D were determined by chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA), and renal function was assessed by measuring urinary Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) and Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1). Results were expressed as median (interquartile range). Student's t-test, Welch analysis of variance, and non-parametric Kruskal-Wallis test were performed to compare differences between groups. **Results:** patients had higher serum levels of vitamin D than the control group, besides a higher prevalence of vitamin D sufficiency. Urinary levels of KIM-1 and MCP-1 were increased in patients compared to the control group. There was no relationship between low serum vitamin D levels and the likelihood of developing kidney disease. **Conclusions:** this study provides important data on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with sickle cell anemia and demonstrates that there is no relationship between low levels of vitamin D and the development of kidney disease.

**Keywords:** hemoglobinopathy; acute kidney injury; vitamin D deficiency.

### INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética hereditária, causada por uma mutação de ponto no gene da  $\beta$ -globina. Como consequência, há substituição de ácido glutâmico por valina, formando a hemoglobina S (HbS) que, em condições de hipóxia, adquire a capacidade de se polimerizar e altera a conformação da hemácia para a forma de foice<sup>1</sup>.

A polimerização da HbS resulta no enrijecimento da membrana da hemácia, que provoca a diminuição da sua sobrevivência na circulação e contribui para os processos inflamatórios pela adesão ao endotélio celular. Dessa forma, há diminuição do

fluxo sanguíneo local, levando à vaso-oclusão e dano por isquemia-reperfusão. Como consequência desses processos, as manifestações clínicas da doença são bastante heterogêneas, e, entre as complicações, estão as infecções do trato urinário, lesão renal aguda (LRA) e insuficiência renal crônica<sup>2,3,4</sup>.

A progressão da lesão renal na AF se dá, principalmente, pela ausência de detecção em seus estágios iniciais devido à sensibilidade e à especificidade dos exames convencionais. A creatinina sérica, considerada como padrão laboratorial para a detecção de lesão renal, é um biomarcador tardio e pouco

**Correspondente:** Luan Rebouças Castelo, Rua Pastor Samuel Munguba, 1210 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, Brasil. E-mail: luanreboucascastelo@gmail.com

**Conflito de interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse

Recebido em: 30 Nov 2022; Revisado em: 9 Mar 2023; 11 Abr 2023; Aceito em: 26 Maio 2023

## 2 Dosagem de vitamina D, KIM-1 e MCP-1 em pacientes com anemia falciforme

específico<sup>5,6</sup>.

A deficiência de vitamina D é comum entre crianças e adultos e está relacionada, principalmente, com a baixa densidade mineral óssea que aumenta as chances de fraturas, osteonecrose e osteoporose<sup>7,8</sup>. Na anemia falciforme, ela é potencializada pela exposição solar diminuída, com a prevalência da etnia negra ou parda, má nutrição, diminuição de absorção intestinal e presença de lesões renais<sup>9</sup>. Portanto, nesses indivíduos, a deficiência de vitamina D é uma condição nutricional comum que está associada ao aumento de risco de suas complicações, estando, inclusive, relacionada à LRA<sup>10</sup>.

A busca por biomarcadores não convencionais para detectar precocemente a LRA tem sido alvo de estudos nos últimos anos. A molécula-1 de lesão renal (KIM-1) é uma proteína transmembrana expressa em células epiteliais tubulares desdiferenciadas após LRA isquêmica ou nefrotóxica, que possui uma forma solúvel detectável na urina cuja expressão não ocorre em rins normais<sup>11,12</sup>. A proteína-1 quimiotática de monócitos (MCP-1) é uma potente quimioquina produzida nos rins, expressa, principalmente, por células glomerulares e epiteliais tubulares em resposta à lesão por isquemia-reperfusão<sup>5,13</sup>. Dessa maneira, essas duas proteínas apresentam características que as tornam potenciais biomarcadores de LRA, sobretudo em pacientes com AF.

Portanto, uma vez que a forma ativa da vitamina D é processada nos rins e indivíduos com anemia falciforme, frequentemente, são acometidos com deficiência dessa vitamina, além de complicações renais, a avaliação de biomarcadores não convencionais que possam diagnosticar, precocemente, essas lesões nesses indivíduos é extremamente necessária. Assim, o objetivo do estudo foi realizar dosagens de biomarcadores de função renal não convencionais em pacientes com anemia falciforme e associar com os níveis séricos de vitamina D.

### MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, analítico de corte transversal. Participaram do estudo 51 pacientes adultos com anemia falciforme que estiveram em acompanhamento no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC no período de dezembro de 2017 a maio de 2018. O grupo controle foi composto por 17 adultos saudáveis, doadores de sangue que compareceram ao Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) durante o período do estudo.

Os critérios de inclusão para os pacientes abrangeram idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico confirmado por eletroforese de hemoglobina e/ou cromatografia líquida de alta eficiência e estado estacionário da doença: ausência de episódios de dores agudas e/ou doenças infecciosas, admissão hospitalar e transfusão sanguínea nos quatro meses precedentes ao estudo<sup>14</sup>. Foram excluídas as pacientes gestantes, com doença hepática ou doença renal crônica e em suplementação com

vitamina D.

Os critérios de inclusão para o grupo controle incluíram idade igual ou superior a 18 anos e perfil de hemoglobina HbAA. Consideraram-se ineligíveis indivíduos etilistas, obesos e fumantes.

Obtiveram-se os dados epidemiológicos (idade e sexo) por consulta em prontuários. Coletaram-se 4 mL de sangue periférico em tubo com gel separador para a dosagem de vitamina D e 10mL de urina para a quantificação dos biomarcadores de função renal.

Os níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D) foram determinados por imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA) e classificados em deficiência <20 ng/mL; insuficiência 20-29 ng/mL; e suficiência ≥ 30 ng/mL<sup>7,15</sup>.

Avaliou-se a função renal por meio da dosagem de KIM-1 (DY1750B-Duoset, R&D Systems) e MCP-1 (DY1279-Duoset, R&D Systems) por meio da técnica de imunoensaio ligado à enzima (ELISA) sanduíche, seguindo os protocolos fornecidos pelos fabricantes. Para a avaliação da sensibilidade e especificidade dos biomarcadores (KIM-1 e MCP-1), construiu-se uma curva ROC em que se adotaram os níveis de vitamina D como suficiente (30-100 ng/mL) e insuficiente (<30 ng/mL).

Utilizou-se o programa IBM SPSS v22 para realizar as análises estatísticas, e os resultados foram expressos como mediana (intervalo interquartil). Realizaram-se os testes t-Student de amostras independentes, análise de variância de Welch e teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparar as diferenças entre os grupos. Avaliou-se a correlação entre os níveis urinários dos biomarcadores (KIM-1 e MCP-1) e séricos de vitamina D por meio do teste de correlação de Spearman. Foi estabelecido o nível de significância  $p < 0,05$ .

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC – da Universidade Federal do Ceará e obteve aprovação sob Parecer nº 1.228.634. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e concordaram em participar ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### RESULTADOS

Os pacientes com anemia falciforme apresentaram, em média, idade de 32,59 ± 1,40 anos e os indivíduos do grupo controle 28,65 ± 2,41 anos. Houve prevalência do sexo feminino em ambos os grupos, com frequência relativa de 60,78% (30/51) e 82,35% (14/17), respectivamente.

Os pacientes apresentaram níveis séricos de vitamina D superiores ao grupo controle além de uma maior prevalência de suficiência de vitamina D. Em contrapartida, não foi observada diferença quanto à prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D entre os grupos (tabela 1).

### 3 Dosagem de vitamina D, KIM-1 e MCP-1 em pacientes com anemia falciforme

**Tabela 1.** Níveis séricos de vitamina D em pacientes e grupo controle. Fortaleza, dezembro de 2017 a maio de 2018.

	Pacientes (n = 51)	Controle (n = 17)	valor de p*
Vitamina D (ng/mL)	33,70 (23,30 – 49,70)	25,30 (20,80 - 33,30)	0,001
Deficiência, n (%)	7 (13,72%)	3 (17,66%)	0,277
Insuficiência, n (%)	16 (31,37%)	7 (41,17%)	0,862
Suficiência, n (%)	28 (54,91%)	7 (41,17%)	0,003

Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil) e frequência relativa (%).

\*: Teste t-Student de amostras independentes.

Os pacientes apresentaram níveis elevados de KIM-1 e MCP-1 em comparação ao grupo controle (tabela 2). Além disso, os níveis de KIM-1 não diferiram entre as concentrações de vitamina D ( $F(2,15,41) = 0,776$ ;  $p > 0,05$ ) (figura 1a). Não houve diferença nos níveis de MCP-1 no que diz respeito aos níveis séricos de vitamina D ( $\chi^2(2) = 0,895$ ;  $p > 0,05$ ) (figura 1b).

Não houve correlação entre as concentrações de vitamina D e KIM-1 ( $\rho = 0,012$ ,  $p = 0,921$ ) e MCP-1 ( $\rho = -0,088$ ,  $p = 0,476$ ) (figura 2). Não houve relação entre baixos níveis séricos de vitamina D e a probabilidade de desenvolvimento de doença renal (KIM-1: AUC = 0,536; EP 0,082;  $p > 0,05$ ; MCP-1: AUC = 0,576; EP 0,083;  $p > 0,05$ ) (figura 3).

**Tabela 2.** Níveis urinários de KIM-1 e MCP-1 em pacientes e grupo controle. Fortaleza, dezembro de 2017 a maio de 2018.

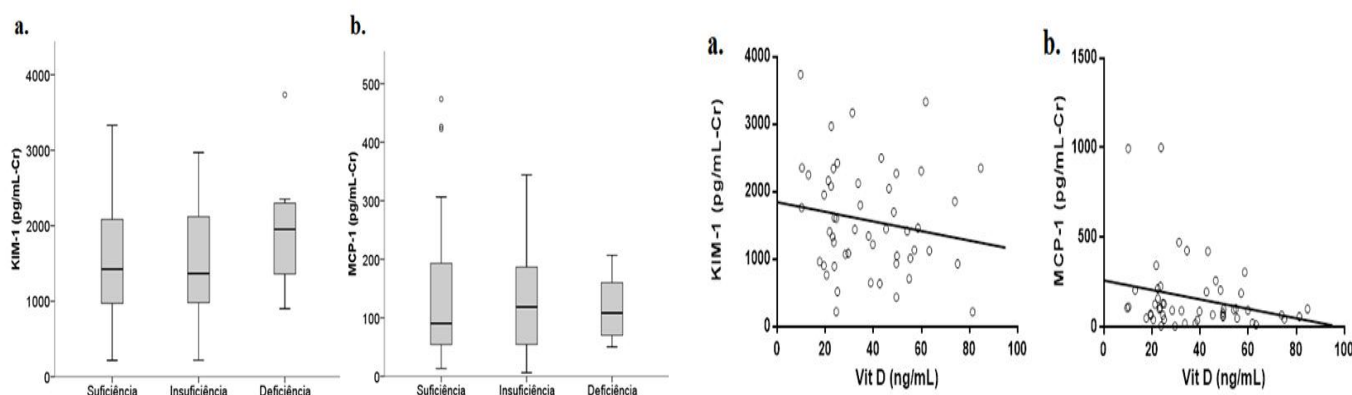
	Pacientes (n = 51)	Controle (n = 17)	valor de p*
KIM-1 (pg/mL-Cr)	1437,37 (986,51 – 2142,02)	588,38 (469,77 – 821,46)	0,000213
MCP-1 (pg/mL-Cr)	97,14 (58,98 – 193,13)	57,93 (15,58 – 93,72)	0,004

Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil) e frequência relativa (%).

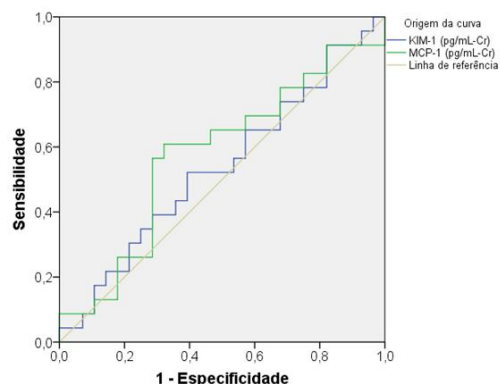
\*: Teste t-Student de amostras independentes.

**Figura 1.** Relação entre status da vitamina D e os níveis urinários de KIM-1 (a) e MCP-1 (b) em pacientes com anemia falciforme.

**Figura 2.** Correlação entre vitamina D sérica e níveis urinários de KIM-1 (a) e MCP-1 (b) em pacientes com anemia falciforme.



**Figura 3.** Sensibilidade e especificidade dos biomarcadores de função renal não convencionais KIM-1 e MCP-1 em pacientes com anemia falciforme com deficiência de vitamina D.



## DISCUSSÃO

A frequência do sexo feminino entre os pacientes com anemia falciforme foi predominante, o que está em consonância com os achados previamente descritos na literatura<sup>9, 16, 17</sup>.

Os níveis séricos de vitamina D apresentados pelos pacientes com anemia falciforme foram superiores aos reportados na literatura<sup>9, 16, 17, 18, 19</sup>. AlJama et al<sup>17</sup> reportaram medianas de 10,1 ng/mL e 15,7 ng/mL em pacientes com crise álgica e pacientes em estado estacionário da doença, respectivamente. No estudo desenvolvido nos Estados Unidos, pacientes de dois centros médicos distintos apresentaram medianas de 7 ng/mL e 11,5 ng/mL<sup>16</sup>. Segundo Binkley et al.<sup>20</sup>, as variações dos níveis séricos de vitamina D podem-se dar por fatores como questões culturais e climáticas de cada localidade.

Os métodos de dosagem de vitamina D são variáveis e, portanto, apresentam precisão e acurácia distintos, dificultando a sua comparação entre estudos<sup>21</sup>. Um fator relevante para essa variação é a especificidade do anticorpo utilizado nos imunoenaios<sup>22</sup>. Entre os métodos utilizados, CMIA pode superestimar os níveis de 25(OH)D devido à reação cruzada com 24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Portanto, acredita-se que os valores medianos de vitamina D sérica neste estudo podem estar superestimados devido à técnica utilizada.

A prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com anemia falciforme foi inferior a alguns estudos<sup>16,18,19</sup>. Embora tenha sido inferior, esse foi um resultado esperado, visto que é possível encontrar uma variação de 11,4% a 96%<sup>10,23</sup>. O uso de diferentes *cut-offs* para a determinação de prevalência de deficiência de vitamina D dificulta comparações entre populações distintas, o que pode ter contribuído para esse resultado.

Os níveis urinários de KIM-1 foram superiores nos pacientes com anemia falciforme em relação ao grupo controle. Segundo Liangos et al.<sup>24</sup>, tem sido estudada a KIM-1 como biomarcador de lesão renal aguda em pacientes com insuficiência renal, nos quais seus níveis aumentados estiveram associados com morte hospitalar. Em estudos com indivíduos com anemia falciforme, os níveis de KIM-1 se apresentaram elevados, sendo relacionados com albuminúria e hemoglobina na urina, o que revelou ser um potencial biomarcador precoce de lesão renal nesses pacientes<sup>25,26,27</sup>.

Os níveis urinários de MCP-1 deste estudo estiveram aumentados nos pacientes em relação ao grupo controle, estando de acordo com os resultados de Santos et al.<sup>28</sup>. Em

pacientes com doenças associadas à inflamação glomerular, a MCP-1 urinária esteve elevada, havendo correlação com proteinúria<sup>29</sup>. Na anemia falciforme, níveis elevados de MCP-1 urinária foram reportados em crianças com albuminúria, um indicativo que a medição dessa proteína pode ser realizada, precocemente, nesses pacientes<sup>30</sup>. Embora haja estudos que indiquem a eficácia de MCP-1 como indicador de lesões glomerulares, estudos longitudinais ainda se fazem necessários para avaliar sua potencialidade como um biomarcador de LRA.

Embora ambos os biomarcadores (KIM-1 e MCP-1) apresentaram altos níveis nos grupos deficiente e insuficiente, respectivamente, não houve diferença em relação aos outros grupos. Dessa forma, as áreas sob a curva não alcançaram valores desejáveis como indicativo de boa atividade. Assim, o uso dos biomarcadores não foi conclusivo na previsão de lesões renais em pacientes com anemia falciforme deficientes de vitamina D.

O estudo possuiu algumas limitações como a quantidade de participantes e baixa prevalência de deficiência de vitamina D. Juntos, esses fatores podem ter contribuído para a ausência de relações significantes encontradas. Dessa forma, outros estudos com um maior número de participantes, diferentes métodos de dosagem de vitamina D e de caráter longitudinal são necessários para elucidar o uso desses biomarcadores como preditores de lesão renal.

## CONCLUSÃO

A avaliação de biomarcadores inovadores de lesão renal em pacientes com anemia falciforme é de extrema relevância para a previsão de lesões renais, principalmente devido à possibilidade de complicações renais associadas à doença. Além disso, é importante investigar possíveis associações com deficiência de vitamina D já que sua forma ativa é processada nos rins. Dessa forma, este estudo fornece dados importantes sobre a prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com anemia falciforme e demonstra não haver relação entre baixos níveis de vitamina D e desenvolvimento de doença renal.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) que realizaram as dosagens de vitamina D; e do Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica da UFC que quantificaram os biomarcadores de função renal.

## REFERÊNCIAS

1. Costa FF, Conran N, Fertrin KY. Anemia falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de hematologia. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 205-23.
2. Rees DC, Gibson JS. Biomarkers in sickle cell disease. Br J Haematol. 2012 Feb; 156(4): 433-45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08961.x.
3. Arduini GAO, Rodrigues LP, Trovó de Marqui AB. Mortality by sickle cell disease in Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2017 Jan-Mar; 39(1): 52-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.008>.
4. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of sickle cell disease.

## 5 Dosagem de vitamina D, KIM-1 e MCP-1 em pacientes com anemia falciforme

- Annu Rev Pathol Mech Dis. 2019 Jan; 14(1): 263-92. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
5. Peres LAB, Júnior ADC, Schäfer AJ, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. *J. Bras. Nefrol.* 2013 Set; 35(3): 229-36. doi: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130036>.
6. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2017 Apr; 39: 1-8. doi: 10.1016/j.ejim.2016.12.001.
7. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 266-81.
8. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyl vitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008 Aug; 168(15): 1629-37. doi:10.1001/archinte.168.15.1629.
9. Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, Eladari D, Souberbielle JC, Friedlander G, et al. Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: A cohort of 56 adults. *Bone.* 2013 Jan; 52(1): 206-11. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.005.
10. Nolan VG, Nottage KA, Cole EW, Hankins JS, Gurney JG. Prevalence of vitamin D deficiency in sickle cell disease: A systematic review. *Plos One.* 2015; 10(3): e0119908. doi:10.1371/journal.pone.0119908.
11. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002 Jul; 62(1): 237-44. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.
12. Laurentino MR, Parente Filho SLA, Parente LLC, da Silva Júnio GB, Daher EDF, Lemes RPG. Non-invasive urinary biomarkers of renal function in sickle cell disease: an overview. *Ann Hematol.* 2019 Dec; 98(12): 2653-60. doi: 10.1007/s00277-019-03813-9.
13. Prodjosudjadi W, Gerritsma JSJ, Klar-Mohamad N, Gerritsen AF, Bruijn JA, Daha MR, et al. Production and cytokine-mediated regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int.* 1995 Nov; 48(5): 1477-86. doi: 10.1038/ki.1995.437.
14. Ballas SK. More definitions in sickle cell disease: Steady state v base line data. *Am J Hematol.* 2012 Mar; 87(3): 338-8. doi: 10.1002/ajh.22259.
15. Ong L, Saw S, Sahabdeen NB, Tey KT, Ho CS, Sethi SK. Current 25-hydroxyvitamin D assays: Do they pass the test? *Clin. Chim. Acta.* 2012 Jul; 413(13-14): 1127-34. doi: 10.1016/j.cca.2012.03.009.
16. Goodman BM, Artz N, Radford B, Chen IA. Prevalence of vitamin D deficiency in adults with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2010 Apr; 102(4): 332-5. doi: 10.1016/s0027-9684(15)30605-2.
17. Aljama A, AlKhalifah M, Al-Dabbous IA, Alqudaihi G. Vitamin D deficiency in sickle cell disease patients in Eastern Province of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2018 Mar; 38(2): 130-6. doi: 10.5144/0256-4947.2018.130.
18. Lee MT, Licursi M, McMahon DJ. Vitamin D deficiency and acute vaso-occlusive complications in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Apr; 62(4): 643-7. doi: 10.1002/pbc.25399.
19. Han J, Zhang X, Saraf SL, Gowhari M, Molokie RE, Hassan J, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2018; 181(6): 828-35. doi: 10.1111/bjh.15270.
20. Binkley N, Novotny R, Kreger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun; 92(6): 2130 – 5. doi: 10.1210/jc.2006-2250.
21. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D: importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metabol.* 2013 Jan-Jun; 8(1): 32-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2012.12.001>.
22. Artef SH. Vitamin D assays in clinical laboratory: past, present and future challenges. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan; 175(1): 136-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.02.011>.
23. Adegoke SA, Oyelami OA, Adekunle A, Figueireido MS. Influence of serum 25-hydroxyvitamin D on the rate of pain episodes in Nigerian children with sickle cell anaemia. *Pediatr Int Child H.* 2017 Aug; 37(3): 217 – 21. doi: 10.1080/20469047.2017.1295012.
24. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han Wk, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-Acetyl-β-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar; 18(3): 904-12. doi: 10.1681/ASN.2006030221.
25. Sundaram N, Bennett M, Wilhelm J, Kim MO, Atweh G, Devarajan P, et al. Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. *Am. J. Hematol.* 2011 Jul; 86(7): 559-66. doi: 10.1002/ajh.22045.
26. Hamideh D, Raj V, Harrington T, Li H, Margolles E, Amole F, et al. Albuminuria correlates with hemolysis and NAG and KIM-1 in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol.* 2014 Oct; 29(10): 1997-2003. doi: 10.1007/s00467-014-2821-8.
27. Saraf SL, Zhan X, Shah B, Kaniyas T, Gudehithlu KP, Kittles R, et al. Genetic variants and cell-free hemoglobin processing in sickle cell nephropathy. *Haematologica.* 2015 Oct; 100(10): 1275-84. doi: 10.3324/haematol.2015.124875.
28. Santos TEJ, Gonçalves RP, Barbosa MC, Junior GBS, Daher EF. Monocyte chemoattractant protein-1: a potential biomarker of lesion and its relation with oxidative status in sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2015 Mar; 54(3): 297-301. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.11.019.
29. Rovin BH, Doe N, Tan LC. Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 in experimental and human glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1994 Oct; 71(4): 536-42.
30. Belisário AR, Vieira ÉLM, de Almeida JA, Mendes FG, Miranda AS, Rezende PV, et al. Evidence for interactions between inflammatory markers and renin-angiotensin system molecules in the occurrence of albuminuria in children with sickle cell anemia. *Cytokine.* 2020 Jan; 125: 154800. doi:10.1016/j.cyto.2019.154800.

### Como citar este artigo/ How to cite this article:

Castelo LR, Sampaio TL, Menezes RRPPB, Machado RPG, Lemes RPG. Níveis séricos de vitamina D e urinários de KIM-1 e MCP-1 em pacientes com anemia falciforme. *J Health Biol Sci.* 2023; 11(1):1-5.