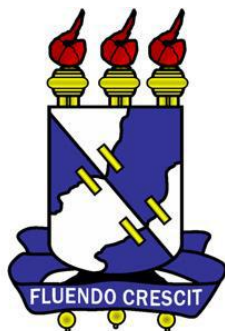


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



CLEVERTON CANUTO ARAGÃO

**DOPPLERVELOCIMETRIA ARTERIAL EM PORTADORES DE ANEMIA
FALCIFORME: AVALIAÇÃO RENAL**

ARACAJU

2013

CLEVERTON CANUTO ARAGÃO

**DOPPLERVELOCIMETRIA ARTERIAL EM PORTADORES DE ANEMIA
FALCIFORME: AVALIAÇÃO RENAL**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. M.Sc. Thiago de Oliveira Ferrão

ARACAJU

2013

CLEVERTON CANUTO ARAGÃO

**DOPPLERVELOCIMETRIA ARTERIAL EM PORTADORES DE ANEMIA
FALCIFORME: AVALIAÇÃO RENAL**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do grau de bacharel
em Medicina.

Aprovada em ____/____/____

Orientador: Prof. M.Sc. Thiago de Oliveira Ferrão

Autor: Cleverton Canuto Aragão

ARACAJU

2013

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre me deu forças e coragem para buscar meus objetivos. Ele que sempre traçou todos os caminhos para que alcançasse todas as minhas vitórias. Livrou-me de todos os males, protegeu-me de todos os perigos. Guiou-me durante todo o curso e dá-me a honra de estar cada vez mais perto de ser médico. Agradeço ainda a Nossa Senhora pela intercessão durante toda a minha vida.

Aos meus pais, Joaquim e Lourdes, pelos valores a mim passados, pelo apoio e dedicação. Saíram da roça, sem muito ou nenhum estudo, batalharam e não mediram esforços para dar a melhor educação, dentro das suas condições, a mim e meus irmãos. Deram-me valores morais de valor imensurável com o próprio exemplo. Muito obrigado por tudo. Aos meus irmãos, que também fizeram tudo que tinham a seu alcance por mim, agradeço pelo convívio, apoio, paciência e companheirismo.

À minha namorada Ísis Paloma, meu amor. Acompanhou-me em todos os momentos de alegria, angústia, tristeza, vitórias e decepções. Dividiu comigo todos os sentimentos. Durante a elaboração deste trabalho, dedicou-se como um membro da equipe de pesquisa em todas as fases e agora comemora comigo mais esta vitória.

Ao professor Thiago Ferrão meu orientador, por ter me dado a oportunidade de participar desse projeto ao qual nos dedicamos durante pouco mais de um ano e meio com trabalhos intensivos entre reuniões científicas e coleta de dados semanalmente. Agradeço pela orientação devotada, pelos ensinamentos da radiologia, pelo despertar por essa especializadade. À professora Rosana Cipolotti, a qual co-orientou este trabalho, selecionou indivíduos, orientou a confecção do artigo científico, muito obrigado. Ao professor Hyder Aragão, o qual esteve conosco desde o início do projeto, pela sua detalhada orientação.

Aos meus colegas, Marlyson e Leonardo que se dedicaram imensamente na elaboração e execução deste projeto. À Demetrius, pela amizade e pela imensa ajuda na análise estatística. A Ricardo, Carol, Allan, Thiago e Renan que estiveram presentes na minha vida acadêmica, dividiram momentos de estudos, angústias, alegrias e não apresentaram obstáculos quando foi necessário a suas ajudas para este projeto.

Agradeço ainda a todos as pessoas que participaram desta pesquisa como voluntários. Aos amigos que compreenderam a importância do tema e doaram-se a este objetivo. Muito Obrigado.

Clevertton Canuto Aragão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 DEFINIÇÃO	7
2.2 EPIDEMIOLOGIA	8
2.3 FISIOPATOLOGIA	8
2.4 MANIFESTAÇÕES RENAIS	9
2.5 DOPPLER DE ARTÉRIA RENAL	11
2.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	16
4. ARTIGO ORIGINAL	25
4.1 RESUMO	27
4.2 INTRODUÇÃO	27
4.3 MÉTODOS	27
4.4 RESULTADOS	28
4.5 DISCUSSÃO	29
4.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. INTRODUÇÃO

O primeiro caso de anemia falciforme foi relatado em 1910, quando drepanócitos foram observados no esfregaço sanguíneo de um estudante negro originário de Granada (HERRICK, 1910). No Brasil, em 1947, Accioly acreditava que o fenômeno da falcização das hemácias ocorria por herança autossômica dominante, mas em 1949, Neel e Beet, revelaram o estado homozigótico da anemia (FIGUEIREDO, 1993).

A doença falciforme caracteriza-se pelo fenômeno da polimerização da cadeia beta da hemoglobina S, em decorrência da presença de um gene mutante, além de alterações nos leucócitos, endotélio vascular e coagulação (ZAGO, 2007). Entre as várias manifestações clínicas, as mais importantes são: crise dolorosa aguda, crise abdominal, síndrome torácica aguda e priapismo. A obstrução trombótica de vasos cerebrais de médio calibre, responsável por acidente vascular encefálico (AVE), difere dos demais eventos vasocclusivos (ZAGO, 2007; VAN BEERS, 2008).

Na microvasculatura, as alterações vão além da vasoculsão por eritrócitos falcizados; ocorre também hemólise grave e estresse oxidativo que leva à disfunção vascular crônica. O fenômeno de falcização promove aumento da viscosidade sanguínea e, conseqüentemente, redução de fluxo sanguíneo periférico (VAN BEERS, 2008).

A ultrassonografia com Doppler é utilizada desde os anos 80 para triagem de doenças renovasculares, além disso permite caracterizar e localizar a lesão renal. O estudo dopplervelocimétrico da artéria renal principal identifica patologias da estrutura vascular como estenose em rins nativos ou transplantados e fístula arteriovenosa nas artérias segmentares e nas interlobares (intrarrenais), é útil na avaliação de patologias envolvendo o parênquima renal. Mudanças na morfologia da curva espectral em artérias intrarrenais têm mostrado associação com vários tipos de desordens renais intrínsecas, como rejeição de transplante, necrose tubular aguda, síndrome hemolítico-urêmica, nefropatia diabética, nefrite lúpica e esclerose sistêmica progressiva.

Ao avaliar os vasos renais em pacientes com anemia falciforme, através do índice de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP) alguns autores observaram aumento nesses valores e a correlação desses índices com o aumento da resistência vascular renal (AIKIMBAEV *et al.* 1998; GUVENC *et al.* 2004; TAORI *et al.* 2008). Dessa forma, estes achados podem ser usados para avaliar alterações renovasculares em pacientes com anemia falciforme, como também para indicar um acompanhamento e tratamento mais intensivos (TAORI *et al.* 2008).

No Brasil, são escassos os estudos a respeito das anormalidades hemodinâmicas de vasos isolados em pacientes com anemia falciforme, além de inexistirem estudos que observem as alterações dopplervelocimétricas renais separadas por faixa etária. Nós nos propusemos a avaliar o estado de resistência vascular e pulsatilidade nas artérias renais principais, segmentares e interlobares de pacientes com Anemia Falciforme fora de crises álgicas e a comparar os resultados com uma amostra populacional hígida de mesma faixa etária através de análise dopplervelocimétrica.

2. REVISÃO

2.1.DEFINIÇÃO

A doença falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária resultante da modificação estrutural da hemoglobina sem, necessariamente, ocorrerem alterações na sua síntese (WEATHERALL, 2001).

Esta doença está presente em indivíduos que herdaram dos pais genes mutantes da hemoglobina, Hb S, que em estado de homozigose desenvolvem a chamada anemia falciforme (indivíduo SS). Na situação em que o paciente apresenta heterozigose para este gene mutante (HbS), associado a outras hemoglobinas mutantes como hemoglobina C, hemoglobina D ou hemoglobina E, desenvolverá hemoglobinopatias C, D ou E, respectivamente (ZAGO, 2007)

Há a possibilidade de os genótipos heterozigóticos gerarem S/betatalassemia, S/alfatalassemia e outras formas mais raras que compõem a doença falciforme. A presença de hemoglobina A em heterozigose com hemoglobina S torna o indivíduo portador de traço falcêmico, uma característica genética sem repercussões sistêmicas tão agressivas quanto no paciente falcêmico, em virtude da compensação do transporte de oxigênio por pelo menos 60% da hemoglobina A (ZAGO, 2007).

As manifestações clínicas da doença se correlacionam com o nível de hemoglobina fetal (HbF), como sugeriam Powards e colaboradores em 1989; a HbF inibe a polimerização reduzindo a sintomatologia clínica, entre eles os fenômenos vasoclusivos (ZAGO, 2007). A melhoria da sintomatologia pôde ser observada na maioria pacientes em

uso de hidroxiureia por ser indutora da HbF. Esta terapia diminuiu significativamente o risco de óbito por doença falciforme (STROUSSE, 2008).

2.2.EPIDEMIOLOGIA

A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais prevalente no mundo, particularmente em ascendentes africanos; atualmente, representa problema de saúde pública no Brasil (FERNANDES, 2010).

No mundo, de um total de 332 mil nascidos com hemoglobinopatias, cerca de 275 mil têm doença falciforme (MODELL, 2008).

Apesar da prevalência da anemia falciforme na raça negra, a doença está presente em todos os continentes, resultado da miscigenação das raças pelas migrações populacionais (SCHECHTER, 2008). No Brasil, pela sua diversidade de raças, a maior concentração da doença ocorre nas regiões Norte e Nordeste (CANÇADO, 2007).

2.3.FISIOPATOLOGIA

Diante da desoxigenação, as moléculas de hemoglobina S formam longos polímeros que distorcem o formato da hemácia dando a estas um aspecto alongado, em forma de “foice”, o que não ocorre com as hemoglobinas A e F. O fenômeno de falcização é afetado por diversos fatores, como (NEVILLE, 2011):

- redução do pH intracelular, o que diminui a afinidade da Hb pelo O₂;
- o aumento da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) , o que ocorre na homozigose SS, e desidratação celular;
- interação da HbS com outros tipos de hemoglobinas, já que as hemoglobinas A e F inibem a polimerização de HbS;
- tempo de trânsito dos eritrócitos pelo leito microvascular, o que justifica a maior falcização em leitos vasculares inflamados, no baço e na medula óssea (ROBINS, 2011).

O paciente portador de anemia falciforme pode apresentar quadros álgicos e insuficiência de múltiplos órgãos. Essa hemoglobinopatia pode provocar grande redução da qualidade de vida (úlceras de perna, necrose óssea e retinopatia), bem como risco de morte

(insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, síndrome torácica aguda, AVE). Essas manifestações são decorrentes da combinação de vasoclusão e hemólise (ROBINS, 2011).

A hemólise ocorre pelos fenômenos repetitivos de polimerização e despolimerização dependentes do nível de oxigênio intracelular. Com o crescimento dos polímeros e influxo de cálcio, há ativação de proteínas da membrana celular com efluxo de K^+ e H_2O , enrijecendo, desidratando e tornando a célula mais densa. Com o tempo, o dano se torna irreversível, mesmo com a oxigenação celular, e a célula apresenta aspecto falcêmico e assim favorece a hemólise extravascular; ocorre também hemólise intravascular pela fragilidade mecânica da célula falciforme. A hemólise leva à liberação aumentada de hemoglobina intravascular, que em forma ferrosa consome óxido nítrico (NO) (NEVILLE, 2011; ROBINS, 2011).

Os fenômenos vasoclusivos estão relacionados a inflamação crônica e injúria de isquemia e reperfusão. Sabe-se que em fenômenos vasoclusivos há aumento na contagem leucocitária, sendo que mediadores inflamatórios aumentam a adesão celular e estase sanguínea, que somada à inativação do NO, gera um círculo vicioso de falcemização, obstrução, hipóxia e, novamente, falcemização (ZAGO 2007).

2.4.MANIFESTAÇÕES RENAIS

A doença falciforme (DF) ocasiona muitas anormalidades estruturais e funcionais dos rins, como infarto cortical, acúmulo de hemossiderina, hipertrofia justaglomerular e esclerose. Os sinais clínicos que podem aparecer são também diversos, como hipostenúria, hematúria, hiperfiltração, acidose tubular renal, proteinúria, hipertensão, injúria renal aguda e injúria renal crônica. Entretanto, as anormalidades renais podem estar presentes mesmo na ausência de sinais clínicos (AIKIMBAEV *et al.*, 1998; BRUNO *et al.*, 2001).

As manifestações renais podem estar relacionadas a um acometimento de vários órgãos e não especificamente a um acometimento renal. Diversas afecções renais podem estar presentes na doença falciforme, porém de maneira específica podemos ter duas nefropatias que se relacionam com a DF: são as doenças glomerulares e a necrose papilar (BRUNO *et al.*, 2001). Como principais complicações renais na doença estudada temos lesões da microcirculação e comprometimento da função renal (AIKIMBAEV *et al.*, 1998).

O rim na DF é afetado tanto por mudanças hemodinâmicas de uma anemia crônica como pelas consequências da vasclusão que são especialmente marcadas dentro da medula renal. Como resultado observa-se muitas anomalias na estrutura e função renal. (EMOKPAE *et al.*, 2010)

O tamanho do rim na DF varia com a idade dos pacientes. O peso renal na autópsia foi normal em crianças jovens, aumentado em crianças mais velhas e adultos jovens e diminuído em pacientes com mais de 40 anos. Em crianças, o aumento renal bilateral é comumente encontrado na urografia excretora. O comprimento dos rins em pacientes com AF é significativamente maior que em pacientes saudáveis. Na urografia intravenosa houve uma elevação no achado de leves cicatrizes corticais com o aumento da idade. Ocorrem ainda anormalidades no sistema coletor e necrose de papila renal com o decorrer da idade. (EMOKPAE *et al.*, 2012).

As manifestações funcionais renais que habitualmente ocorrem na DF incluem defeitos de concentração de urina, acidose tubular distal, túbulo proximal anormal e aumento da taxa de filtração glomerular, com fração de filtração reduzida. O evento principal parece ser decorrente do afoiçamento dos eritrócitos nos capilares das *vasa recta* na medula renal. O ambiente medular normal desempenha um papel importante neste processo, pois tem baixa tensão de oxigênio e elevada pressão osmótica. O congestionamento e estase nas *vasa recta* pode levar a áreas focais de hemorragia ou necrose. Isso resulta em inflamação e fibrose intersticial, atrofia tubular e infartos papilares devido às lesões vasculares. Essas lesões são mais graves em pacientes homozigotos (SS) que nos heterozigotos (AS) (NIANG *et al.*, 2004; EMOKPAE *et al.*, 2012).

Alterações funcionais ocorrem com o aumento da idade em pacientes com AF. Nas crianças e adultos jovens há aumento do fluxo sanguíneo renal efetivo (FSRE), do fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) e da taxa de filtração glomerular (TFG) embora a fração de filtração seja reduzida. Com o avanço da idade ocorre um declínio progressivo nos FSRE, FPRE e TFG (EMOKPAE *et al.*, 2012).

Doença glomerular é comum em DF homozigotos (SS). Hiperfiltração glomerular e a hipertrofia podem ocorrer nos primeiros cinco anos de vida. Aproximadamente 15% a 30% dos pacientes desenvolvem proteinúria nas primeiras três décadas de vida, e 5% desenvolvem doença renal terminal. A patogênese da doença glomerular não é bem

conhecida. Crianças com AF têm alterações hemodinâmicas renais caracterizadas por hiperfiltração renal e hiperfiltração glomerular (EMOKPAE *et al.*, 2012).

Histologicamente, pacientes com DF podem desenvolver hipertrofia glomerular e glomeruloesclerose focal e segmentar, que são achados sugestivos de lesão hemodinamicamente mediada. As causas da lesão hemodinâmica ao glomérulo na DF são obscuras, mas a anemia pode causar danos glomerulares por aumento da velocidade de fluxo sanguíneo (EMOKPAE *et al.*, 2012).

Hematúria microscópica ou indolor, devido à necrose papilar, é um sinal freqüentemente relatado em pacientes com DF heterozigotos (AS). A hematúria é geralmente unilateral com o rim esquerdo quatro vezes mais acometido do que o direito. Este fato pode ser explicado pelo aumento da pressão venosa devido ao maior comprimento da veia renal esquerda (NIANG *et al.*, 2004).

A proteinúria é uma manifestação precoce da nefropatia falciforme e é um marcador mais sensível que a elevação dos valores de creatinina. A glomerulopatia pode evoluir para falência renal crônica, porém esta evolução parece depender de fatores ambientais e genéticos. A falência renal progressiva em idades mais avançadas é uma das principais causas de doença e morte. Os preditores da falência renal crônica são piora da anemia, proteinúria, síndrome nefrítica e hipertensão (EMOKPAE *et al.*, 2012; POWARS *et al.*, 2005)

2.5.DOPPLER DE ARTÉRIAS RENAIIS

Aikimbaevet *al.* (1998) referem que as avaliações ultrassonográficas de rins de pacientes com DF demonstraram, num aspecto macroscópico, que ambos os rins estão aumentados, quando comparados com a população saudável de mesma idade. Este aumento é resultado da isquemia crônica.

Ultrassonografia com Doppler é usada desde meados de 1980 para rastreamento de doenças renovasculares(TAORI *et al.*, 2008). Esta ferramenta permite a visualização da anatomia vascular dos rins em detalhes, desde a identificação das artérias renais principais (geralmente originada na aorta abdominal, aproximadamente 1,5 cm abaixo da artéria

mesentérica superior), a divisão dessas no hilo renal em ramos anterior e posterior, até suas subseqüentes divisões para, em primeiro lugar, artérias segmentares e, em seguida, nas artérias interlobares. Com esse exame é possível medir fluxo em cada uma das artérias segmentares que suprem as quatro regiões vasculares (apical, anterior, posterior e inferior), além da detecção de fluxo nas artérias interlobares, que se dividem em uma rede de artérias arqueadas que dão origem as artérias interlobulares, as quais abastecem as pirâmides renais (GUVENCet *al.*, 2004).

É possível detectar várias alterações com o uso dessa ferramenta, como estenose de artéria renal em pacientes hipertensos (TAORI *et al.*, 2008). Contudo, na doença falciforme se avaliam fluxo e resistência vascular renal, uma vez que estes parâmetros estão aumentados em pacientes que tem DF em comparação com a população saudável de mesma idade (AIKIMBAEV *et al.*, 1998; GUVENCet *al.*, 2004). Um pouco diferente, ocorre durante síndromes dolorosas em que se observa redução das velocidades de fluxo sanguíneo e aumento da resistência vascular renal, quando comparados com indivíduos portadores da doença na ausência de crises dolorosas. Entretanto, estes parametros continuam aumentados quando comparados com a população saudável de mesma idade (GUVENCet *al.*, 2004).

Com base na velocidade de pico sistólico, na velocidade diastólica final e na velocidade média de fluxo, podem-se calcular os índices de resistência (IR) e de pulsatilidade (IP). Ambos estão aumentados em portadores de doença falciforme, quando comparados à população saudável de mesma idade (AIKIMBAEV *et al.*, 1998; GUVENCet *al.*, 2004). Quando comparados pacientes com e sem crise dolorosa na DF, foi possível observar um aumento desses índices no primeiro grupo em relação ao segundo (GUVENCet *al.*, 2004). No entanto, Taoriet *al.* (2008) concluíram que o IR é um índice menos variável que o IP.

Alguns trabalhos sugerem como valor normal utilizado o IR na artéria renal principal de adultos entre 0,54 a 0,68 (KUZMIĆ *et al.*, 2000). Considerando 0,70 como ponto de corte, $IR > 0,70$ significa aumento de resistência vascular (AIKIMBAEV *et al.*, 1998; GUVENCet *al.*, 2004; TAORI *et al.*, 2008). Este dado não pode ser usado, todavia, em crianças menores de seis anos de idade segundo KUZMIĆ *et al.* (2000) ou abaixo de 4 anos segundo Muratet *al.* (2004), pois foi observado que, nessa faixa etária, a resistência vascular renal é fisiologicamente mais alta (KUZMIĆ *et al.*, 2000).

Kuzmić *et al.* (2000) notaram também uma diminuição da resistência vascular em crianças e adultos jovens em contraste com um aumento da resistência vascular renal em

idades mais avançadas. Isso leva a crer que há uma relação de dependência entre a IR e a idade do paciente. Esse aumento de IR, em pacientes mais idosos, pode estar relacionado a uma diminuição de néfrons funcionantes e aumento da resistência vascular renal, embora estes dados não se manifestem com a mudança de níveis séricos de creatinina. Quanto à diminuição dos valores do IR em crianças menores com o avançar da idade, foi atribuído à imaturidade renal do sistema renina-angiotensina nesta faixa etária; relata-se que este sistema no período intra-útero proporciona uma maior filtração renal, que vai diminuindo no período pós-natal e durante os primeiros anos de vida.

O IP utilizado como ponto de corte é 1,15. Valores acima de 1,15 são anormais e podem indicar um aumento da resistência vascular renal. Os índices IR e IP elevados mostram, em pacientes com DF homozigotos (SS), uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 66,7% na detecção de aumento da resistência vascular intrarrenal. Já em pacientes heterozigotos (AS) revelam uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 80% (TAORI *et al.*, 2008).

Existe correlação entre os valores elevados de IR renal e as alterações hematológicas, bem como entre IR aumentado e o grau de hipoxemia na vasculatura renal. Os pacientes que apresentam IR alto têm uma elevação mais evidente de células falciformes irreversíveis (CFI), número de reticulócitos e nível de CHCM. Por outro lado, o IR elevado relaciona-se com a diminuição do número de hemácias, hemoglobina e hematócrito. Percebeu-se também que há uma correlação positiva entre CFI, nível de CHCM e IR; assim como uma relação inversa entre número de hemácias, hemoglobina e IR (AIKIMBAEV *et al.*, 1998).

2.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIKIMBAEV, K.S.; OGUZ, M.; GIIVENÇ, B.; BAŞLAMIŞLI, F.; KODAK, R. Color Doppler Ultrasonography of Renal Vascular Resistance in Sickle Cell Disease: Clinical Implications. **International Journal of Angiology**, v.07, p.144-146, 1998.

BRUNO, D.; WIGFALL, D.R.; ZIMMERMAN, S.A.; ROSOFF, P.M.; WIENER, J.S. Genitourinary Complications of Sickle Cell Disease. **The Journal of Urology**. American Urological Association, v.166, p.803-811, set. 2001.

CANÇADO, R.D., JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. **RevBrasHematolHemoter.**, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.

FIGUEIREDO, M.S. Efeitos da talassemia α e dos haplótipos do complexo da globina β nas alterações clínicas e laboratoriais da anemia falciforme no Brasil, São Paulo, 1993. Tese (Doutorado) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 79p.

GUNVEC, B.; AIKIMBAEV, K.; UNSAL, C; AKGUL, E.; GURKAN, E.; BINOKAY, F.; BESEN, A. Renal Vascular Resistance in Sickle Cell Painful Crisis. **International Journal of Hematology**, v. 82, p.127-131, mai. 2005.

KUZMIĆ, A.C.; BRKLJAČIĆ, B.; IVANKOVIĆ, D.; GALEŠIĆ, K. Doppler Sonographic Renal Resistance Index in Helthy Children.**European Radiology**.v.10, p.1644-1648, 2000.

EMOKPAE, M.A.; UADIA, P.O. Sickle Cell Disease and Renal Disease, Diseases of Renal Parenchyma, Prof. ManishaSahay (Ed.).2012, Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/diseases-of-renal-parenchyma/sickle-cell-disease-and-renal-disease>>. Acesso em: 28/10/2013

MODELL, B; DARLISON, M. Global epidemiology of hemoglobin disorders and derived service indicators. **Bulletin of the World Health Organization**, Genebra, v.8, n. 6, jun. 2008.

ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S. **Fundamentos de patologia**.8. ed.Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p.699

STROUSE, J.J. *et al.* Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. **Pediatrics**, v. 122, n. 6, p. 1332-1342, 2008.

TAORI, K. B.; CHAUDHARY, R.S.; ATTARDE, V.; DHAKATE, S.; SHEORAIN, V.; NIMBALKAR, P.; WASNIK, P.N. Renal Doppler Indices in Sickle Cell Disease: Early Radiologic Predictors of Renovascular Changes. **American Roentgen Ray Society**, v.191, n.1, p. 239-42. jan. 2008.

VAN BEERS, J. et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. **Haematologica**, Amsterdam, v. 93, n. 5, p. 757-760, May. 2008.

WEATHERALL, D.J.; CLEGG, J.B. Inherited haemoglobin disorders: a increasing global health problem. **Bull World Health Organ.**, v.79, n.8, p.704-712. Oct. 2001.

ZAGO, M.A., PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **RevBrasHematolHemoter**. v. 29, n.3, p.207-214, 2007.

3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Author Guidelines

NIH Public Access Mandate

For those interested in the Wiley-Blackwell policy on the NIH Public Access Mandate, [please visit our policy statement](#)

Wiley Author Licensing Services (WALS)

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on

Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/fags_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

For additional tools visit [Author Resources](#) - an enhanced suite of online tools for Wiley Online Library journal authors, featuring Article Tracking, E-mail Publication Alerts and Customized Research Tools.

- [Copyright Transfer Agreement](#)

[Author Guidelines](#)

[Wiley's Journal Styles](#)

Submission and Contact Information

Pediatric Blood & Cancer welcomes submitted manuscripts online at: <http://mc.manuscriptcentral.com/pbc>. Pediatric Blood & Cancer employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.

COVER LETTER. The online submission program requires an author cover letter to the journal's Editor in Chief which should state what significant, new information the submission provides from that previously published in medical literature. It should contain the manuscript title and all author names, provide a brief summary of the findings and why they are important and appropriate for this journal. State what manuscript classification it fits, i.e., Research Article, Brief Report, Letter to the Editor, etc. State that the manuscript has not been submitted elsewhere nor previously published. State any conflicts of interest. List names of 3 potential reviewers along with their contact information including their professional email address who are experts in the field and who are not from the authors' institutions and have no other conflicts of interest. State who and why any colleagues should not be asked to review. State that all authors have contributed to the manuscript in significant ways, have reviewed and agreed upon the manuscript content.

The manuscript text must be provided in a Word file with a .doc extension. The title page should contain the complete title of the manuscript, the names, degrees, and affiliations of all authors, as well as the name, address, phone, fax and email of the person to whom all correspondence should be addressed. While the number of authors should usually not exceed six, exceptions will be granted with adequate justification. The title page should also include the abstract word count, text word count (minus word count on title page, abstract, references, tables, figures), the number of tables and figures, a short running title, and three to six keywords to index the content. The length of the abstract text body as well as the number of figures and tables (not including supplemental information) must not exceed Author Guidelines for the classification of manuscript being submitted. The short running title should be the same as that provided in the online "box" where it is requested and cannot exceed 45 characters, including spaces.

Wiley suggests that authors from non-English speaking countries have their manuscript reviewed and corrected by English Language Services before submission. Please see the following link from Wiley-Blackwell as we have adopted their policy: http://blackwellpublishing.com/bauthor/english_language.asp

Authors are encouraged to check for an existing account. If you are submitting for the first time, and you do not have an existing account, then create a new account. Once you have logged in, you will be presented with the

Main Menu and a link to your Author Center. Enter your Author Center to submit your manuscript. At the end of a successful submission, a confirmation screen with manuscript number will appear and you will receive an e-mail confirming that the manuscript has been received by the journal. If this does not happen, please check your submission and/or contact the Help Desk, listed on the website.

Editorial Office: Julie Nash, Managing Editor, Pediatric Blood & Cancer, 320 North Salem Street, Apex, NC 27502; Tel: [919-267-6831](tel:919-267-6831); E-mail: PBCeditorialoffice@wiley.com

Submission Requirements

All manuscripts submitted to Pediatric Blood & Cancer must be submitted solely to this journal, may not have been published in any part or form in another publication of any type, professional or lay, and become the property of the publisher. Any material reproduced or adapted from any other published or unpublished source must be duly acknowledged. It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce copyrighted material. Upon submission of a manuscript for publication, the author will be requested to sign an agreement transferring copyright to the publisher, who reserves copyright. Material published in this journal may not be reproduced or published elsewhere without the written permission of the publisher and the author. All statements in, or omissions from, published manuscripts are the responsibility of the author who will assist the editor and publisher by reviewing proofs. No page charges will be levied against authors or their institutions for publication in this journal. All authors should have contributed in a significant manner and be in agreement with all content in a manuscript. The corresponding author will take responsibility for this requirement being met.

DISCLOSURE STATEMENT. All authors must disclose in a statement following Acknowledgments under the title, "Conflict of Interest Statement," any affiliations that they consider to be relevant and important with any organization that to any author's knowledge has a direct interest, particularly a financial interest, in the subject matter discussed. Such affiliations include, but are not limited to, employment by an industrial concern, ownership of stock, membership on a standing advisory council or committee, a seat on the board of directors, or being publicly associated with a company or its products. Other areas of real or perceived conflict of interest would include receiving honoraria or consulting fees or receiving grants or funds from such corporations or individuals representing such corporations. This requirement will apply to every sort of article submitted to the Journal, including original research, reviews, editorials, letters to the editor, and any others, and should be disclosed at the time of submission. The simplest remedy for conflict of interest is disclosure. This information will be held in confidence while the paper is under review. It will not be shared with peer reviewers, and it will not influence the editorial decision to accept or reject the manuscript. When an article is accepted for publication, the editors will usually discuss with the authors the manner in which such information is to be presented.

ARTICLES. Articles should represent original and in-depth studies involving all aspects of clinical or laboratory investigations. Articles should be less than 3,500 words in length. That word count excludes the title page, abstract, references, tables, figures. References are recommended to be less than 50. The number of figures and tables combined should not be greater than 6 (excluding supplemental material), and be appropriate for the data presented; tables and figures should not simply repeat information in the text. All images of a composite figure should be uploaded in 1 composite .tif file with each subcomponent labeled clearly as A, B, etc. Figures that contain only one image should each be uploaded in either a .tif file or .eps file. Arrows should be included in radiographs or histology figures to point out areas of interest described in the figure legends below the figures. The manuscript file must contain line numbering.

Supporting Information: Supporting information will be published as submitted and will not be corrected or checked for scientific content, typographical errors or functionality. The responsibility for scientific accuracy and file functionality remains entirely with the authors. A disclaimer will be displayed to this effect with any supporting information published. Supporting information should always be provided in its final format, as it will not be copyedited or changed from its original format. It will not be available for review prior to publication. Supporting tables or figures may be made cited within the text and will be made available to readers at an online link; those additional files should be classified as supplemental files for review when the paper is submitted online.

TITLE PAGE. The title page should include the abstract word count, text word count, the number of tables and figures, a short running title, and three to six keywords to index the content.

Abstract. This should be a summary in not more than 250 words, and organized under headings as follows: Background (to include purpose of the work being reported); Procedure (to include Materials and Methods); Results; and Conclusions. Do not include material in the abstract that is not described in the body of the manuscript.

Text. The text should follow the format: Introduction, Methods, Results, and Discussion. Place Acknowledgments as the last element of text, before references. Use subheadings and paragraph titles whenever possible. Authors whose first language is not English should arrange for their manuscripts to be written in idiomatic English and reviewed prior to submission by an editor facile in medical English. This will avoid disappointing delays before a paper can be sent out for review. Either American or British style is acceptable. For the former consult Merriam-Webster's ; for the latter, consult the Oxford Shorter Dictionary. Abbreviations should follow the guidelines in the CBE Style Manual, 5th Edition (available from the Council of Biology Editors, Inc., One Illinois Center, Suite 200, 111 East Wacker Drive, Chicago, IL60601-4298). All measurements must be in metric units. Patients should be referred to only by subject numbers and not with names, initials, or other potentially identifying characters. Manuscripts reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement to the effect that procedures had received official institutional approval. Text should be written using past tense verbs throughout as a general approach. The manuscript file must contain line numbering.

There should be no dates in the text or on radiographs as these are potential patient identifiers. Avoid the inclusion of lists of information in the text file. Use uncapitalized generic names (e.g., cyclophosphamide) for all drugs and pharmaceutical preparations. Trade names (capitalized) for appliances, etc., may be used in the Methods section, and the manufacturers identified by name and address. Disease names should be written as Wilms tumor, Burkitt lymphoma, Hodgkin disease, Ewing sarcoma -- without apostrophes. Decimal numbers should have a zero preceding the decimal point. Sentences should not start with a number. Decimal points should be periods and not commas. Gene and protein designations should be written in the international style approved by the HUGO Gene Nomenclature Committee at <http://www.genenames.org/guidelines.html>

The statement 'data not shown' is not allowed within the manuscript text as readers cannot evaluate if the data are not shown. Such information should either be included in the manuscript or provided as supplemental material in a separate Word file that is titled as Supplemental Appendix I (or II, etc.) or Supplemental Table I (or II, etc.) and is cited within the text as same. When uploading that separate file, select the file classification of Supplemental Material for Review.

References. Authors are responsible for the accuracy of references. In the text, cite references consecutively as numerals in brackets; all references must be cited in either text or tables. Abstracts, unpublished data, and

personal communications should not be listed as references. Arrange the references in numerical order, and include the names of all authors up to four in number. If more than four, list the first three followed by "et al." The complete title of the article cited and inclusive page numbers follow. Abbreviate journal names according to *Index Medicus*.

In the following examples, notice the punctuation and order of information, do not use all capitals, and do not underline:

Journal articles:

1. Nathan PC, Maze R, Spiegler B, et al. CNS-directed therapy in young children with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: High-dose methotrexate versus cranial irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:24-29.

Books:

2. Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editors. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss, Inc.; 1993. 1223 p.

Articles in Books:

3. Gerber JE. The role of genetic counseling in the management of long-term survivors of childhood cancer. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editors. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss, Inc.; 1993. p 121-150.

Online-Only Journal Articles:

4. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005166.
5. Willberg CW, Ward SM, Clayton RF, et al. Protection of hepatocytes from cytotoxic T cell mediated killing by interferon-alpha. *PloS ONE* 2007;2:e791. doi:10.1371/journal.pone.0000791.

E-Pub Ahead of Print:

6. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2009; doi:10.1136/gut.2006.107789.
7. Lindor KD, Gores GA. Future course of hepatology research. *Hepatology* 2009; doi:10.1002/hep.22749.

Information from a URL:

8. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis C fact sheet. Division of Viral Hepatitis home page. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/fact.htm>. Published April 22, 2006. Accessed August 10, 2008.
9. Levin J. Virmidine phase III study-did not meet efficacy endpoint. Valeant looking at weight-based dosing of virmidine based on post-hoc analysis [NATAP conference report on Benhamou et al., *J Hepatol* 2006;44(Suppl 2):S293.]. http://www.natap.org/2006/EASL/EASL_19.htm. Accessed May 12, 2009.

MANUSCRIPT. For optimal production, prepare double spaced manuscript text in either Times New Roman or Arial 12 point font on 8-1/2 x 11 inch page, with at least 1 inch margins on all sides. When uploading the

manuscript files into the journal's online program, the text file should be uploaded first, followed by each table in a separate Word file in numerical order with the figure files following in numerical order. Tables and figures should not be in the same file as the manuscript text. The manuscript file must contain line numbering.

Tables. Tables should be numbered consecutively with Roman numerals. The table number, followed by a period, and title should be placed above the table and abbreviations placed below the table in paragraph form and not in lists.

Figures. The figure number and legend should be placed either below each figure in the figure file or at the end of the main text file. When preparing digital art, consider the following: Figures and text within a figure should not be surrounded by boxed lines unless critical for clarity.

Resolution: The minimum requirements for resolution are:

- 1200 DPI/PPI for black and white images, such as line drawings or graphs
- 300 DPI/PPI for picture-only photographs
- 600 DPI/PPI for photographs containing pictures and line elements, i.e., text labels, thin lines, arrows

These resolutions refer to the output size of the file; if you anticipate that your images will be enlarged or reduced, resolutions should be adjusted accordingly.

Formats. For the entire submission/acceptance process, .tif or .eps files for figures are required. Figures should be numbered using Arabic numerals, i.e., Figure 1, Figure 2, etc., and cited with the manuscript text as same. For the editorial review process, color images may be submitted in RGB color; upon acceptance, CMYK color will be required. Delivery of production-quality files early in the review process may facilitate smooth and rapid publication once a manuscript has been accepted. Legends should be placed at the end of the manuscript text file or below each figure.

All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to authors. Authors are requested to pay the cost of reproducing color figures in print. Authors are encouraged to submit color illustrations that highlight the text and convey essential scientific information. For best reproduction, bright, clear colors should be used. Dark colors against a dark background do not reproduce well; please place your color images against a white background wherever possible. Please contact Jessica Rodwick at pbcpod@wiley.com for further information.

PRIORITY REPORTS. At the recommendation of the journal's Editor-in-Chief and with recommendations from members of the Editorial Board, certain high-impact research articles will be selected to be fast-tracked for online publication within 4 weeks after final acceptance and print publication within 2 months of final acceptance. The structured abstract should be less than 150 words, the text length of less than 2,000 words with less than 25 references with figures and/or tables totaling no more than 4. Additional tables or figures may be made cited within the text and will be made available to readers at an online link; those additional files should be classified as supplemental files for review when the paper is submitted online.

BRIEF REPORTS. Brief reports may include descriptions of single or several patients that demonstrate novel findings or add in a significant way to already existing literature. Brief reports may also include novel laboratory observations relating to clinical questions or advances in laboratory methodologies. Text should begin with an abstract of 100 words or less that does not include headings, and be followed by a brief introduction. Total text length should be less than 1,200 words. That word count excludes the title page, abstract, references, tables, figures. There should be no more than twenty references. There should be no more than 2 figures or 2 tables or

any combination not to exceed 2. The title page should contain the complete title of the manuscript, the names, degrees, and affiliations of all authors as well as the name, address, phone, fax and email of the person to whom all correspondence should be addressed. While the number of authors should usually not exceed six, exceptions will be granted with adequate justification. The title page should also include the abstract word count, text word count, the number of tables and figures, a short running title, and three to six keywords to index the content.

Beginning in 2013, Brief Reports will be published in electronic-only pages of the journal. Electronic-only articles are indexed in PubMed and other indexing services and can be cited as any other article. Additionally, Brief Reports will be listed in the journal's table of contents with assigned e-pages. Please see instructions above for formatting a reference to an online-only article.

CRITICAL REVIEWS. Reviews of important and timely subjects can be invited through the editorial board or submitted independently. In the latter case, it is usually helpful for the corresponding author to consult the Editor-in-Chief prior to submission. Reviews should focus on the critical aspects of a subject, linking what is known to what areas remain controversial or unanswered. Historical accounts of important events relating to pediatric hematology/oncology are also acceptable. Reviews should normally be less than 3,500 words, contain an unstructured abstract of 100 words or less, and fewer than 100 references; illustrations and tables should be used only to provide summaries or a synthesis of ideas and/or data not also included in the text. Requests for permission to submit manuscripts of greater length should be emailed to the Editor-in-Chief at arcecro@gmail.com prior to manuscript submission.

REVIEWS OF BOOKS AND OTHER MEDIA FORMATS. Reviews of books, films or other media formats relevant to the scientific or clinical practice of medicine with particular importance to pediatric hematology/oncology can be invited or submitted independently. In the latter case, consultation with the Editor-in-Chief should be made prior to submission. The text length should be less than 1,000 words.

CORRESPONDENCE AND LETTERS. Letters to the Editor should usually be in reference to previously published manuscripts in *Pediatric Blood and Cancer*. However, correspondence relating to important and timely publications or topics from other sources may also be appropriate. Brief descriptions of interesting laboratory or clinical observations may also be appropriate. The length of Letters to the Editor should be less than 500 words and should contain references and illustrations or tables only when absolutely necessary but not to exceed more than one total.

HIGHLIGHTS. Highlights are submitted only at the invitation of the Editor-in-Chief. The Highlight should be less than 1,000 words and 10 references or less and summarize findings from the accepted paper as well as put them into perspective in terms of past work and future challenges. Controversial areas should be included.

COMMENTARY. Commentaries are usually invited but may be submitted independently after consultation with the Editor-in-Chief. Please limit the text to 1,200 words and fewer than 10 references. Commentaries should focus on a controversial subject arising from a recently published *Pediatric Blood & Cancer* manuscript but may also focus on independent and timely topics of relevance to the journal's readership. Illustrations and Tables are allowed only if they highlight or clarify points made in the text. Commentaries will be reviewed and may require changes or be rejected.

MEETING REPORTS AND SUPPLEMENTS. Concise summaries of meetings that have important information to convey to the readers of *Pediatric Blood & Cancer* are welcomed but consultation with the Editor-in-Chief should occur before submission. Summaries should emphasize the issues discussed at the meeting along with why they are important or controversial. Summaries should be less than 1,500 words of text. Illustrations and tables can be included but only when they significantly add to the text content. More extensive meeting reports with manuscripts

from the speakers at the meeting are also welcomed but early consultation with the Editor-in-Chief must take place in order to determine the type and number of manuscripts, expected pages to be published, the review process as well as procurement of additional funding if required.

HISTORICAL PERSPECTIVE. A Historical Perspective should be submitted only after consultation with the journal's Editor-in-Chief. This occasionally-appearing series focuses on the history of hematology/oncology. The text should be less than 1000 words, have less than 5 references and no more than 2 figures if necessary. No abstract required.

SPECIAL REPORT. To be submitted only after consultation with the journal's Editor-in-Chief, the report should focus on a subject of current interest in developing countries. There should be an abstract of 100 words or less without subheadings, a text of 2,500 words or less, 20 references or less and either 2 tables OR 2 figures OR 1 table and 1 figure only.

ONLINE OPEN. OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms. Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: <https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>. Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (CPG) should concern important and timely subjects. They must receive pre-submission from the Editor-in-Chief. CPGs should normally be less than 4,500 words, be based on best available evidence with documentation of the level of evidence, contain a unstructured abstract of 100 words or less and fewer than 150 references. Illustrations, tables, and clinical care algorithms are encouraged to augment the text. The Institute of Medicine has defined a CPG as a "systematically developed statement to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances." An excellent resource for preparing a CPG is the manuscript by Turner et al., Development of evidence-based clinical practice guidelines (CPG's: comparing approaches, *Implementation Science*, 3:1-8; 2008.

<http://www.implementationscience.com/content/pdf/1748-5908-3-45.pdf>

MEETING ABSTRACTS

*Abstract text should be 300 words or less. That word count excludes the abstract title, author names and affiliations.

*There should be 4 sections to the abstract: Background/Objectives, Design/Methods, Results, Conclusion. All text should include a single paragraph and contain no lists.

*Abstract text should be written in complete sentences and in correct English.

*There should be a mark of end punctuation at the end of all sentences.

*Tables and figures, only when critical to the content, should be included and must comply in terms of format with PBC Author Guidelines.

*Abstract titles should be in all capital letters, e.g., INDUCTION OUTCOMES IN CHILDREN WITH ALL

**Author names should be listed below the abstract title and underlined. The first and last names of authors should be written in upper and lower case letters and should be underlined. No degrees of authors should be included.*

**Author affiliations should be written in upper and lower case letters, e.g., Tata Memorial Centre*

**Names of cities and countries with 2 words should be written in upper and lower case letters, e.g., Czech Rep, South Africa, Los Angeles, St. Louis.*

**Periods should be used in numbers for decimal points, not commas, e.g., $P=0.015$, and numbers beginning with a decimal point should be preceded by a zero.*

**Disease names should be written without apostrophes, e.g., Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, Ewing sarcoma*

**The X and Y axis of graphs must be labeled as per PBC Author Guidelines.*

**There should be no extraneous writing on radiographic scans, which, for instance, could be patient identifiers.*

**Numbers containing more than 3 digits should have a comma, e.g., 3,000.*

**Abbreviations should be defined on first usage, then using of abbreviation alone is acceptable: e.g., Wilms Tumor (WT), then referred to as WT in subsequent mention, no quotation marks, however.*

**Abstracts need to be corrected for all spelling and grammatical errors.*

**Abstracts that do not satisfy publication instructions will not be published.*

4. ARTIGO ORIGINAL

DOPPLERVELOCIMETRIA ARTERIAL EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME: AVALIAÇÃO RENAL

Autores:

- Cleverton Canuto Aragão – Graduando em Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS); (recrutamento de controles, revisão e organização do banco de dados; revisão de literatura; análise estatística e elaboração do artigo).Endereço Físico: Rua Arnaldo Pereira Souza, Número 567, Bairro Ponto Novo Telefone (79) 9844-8226. Endereço Eletrônico: clevertoncca@gmail.com
- Thiago de Oliveira Ferrão – Médico Radiologista, Professor Assistente do Departamento de Medicina, UFS; (orientação e revisão final do artigo).
- Rosana Cipolotti – Médica Onco-hematologista Pediátrica, Professora Adjunta do Departamento de Medicina, UFS; (co-orientação, recrutamento de indivíduos).
- Marlyson Ronyere Neves Santana – Graduando em Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS); (recrutamento de indivíduos, revisão e organização do banco de dados; revisão de literatura).
- Leonardo Costa Ferraz – Graduando em Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS); (recrutamento de indivíduos, revisão e organização do banco de dados; revisão de literatura).
- Demetrius Silva Santana – Graduando em Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS); (análise estatística).

Número total de palavras do texto: 1109

Número total de palavras do resumo: 99

Número total de Tabelas/ Figuras: 2

Título resumido: Doppler renal em pacientes Falciforme.

Classificação do texto: Breve relato (*Briefreport*)

Palavras-chave: Falciforme; doppler; renal; resistividade; pulsatilidade.

4.1 RESUMO

Anemia falciforme (AF) caracteriza-se por várias manifestações clínicas e a nível renal pode levar a alterações estruturais e funcionais. Comparamos achados dopplervelocimétricos de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de AF com controles e obtivemos resultados de índice de pulsatilidade (IP) e de resistividade (IR) significativamente aumentados em falciformes. Acreditamos que este aumento tenha natureza multifatorial como a redução do hematócrito e da biodisponibilidade do óxido nítrico. Observamos ainda diminuição do IP e IR com o aumento da idade em ambos os grupos e inferimos que seja devido ao crescimento somático naturalmente existente nas faixas etárias dos indivíduos estudados.

4.2 INTRODUÇÃO

Doença Falciforme é uma das doenças hereditárias mais comuns no mundo¹. Engloba um grupo de desordens caracterizadas pela presença de pelo menos um alelo de hemoglobina S (HbS)². Quando em homozigose chamamos de Anemia Falciforme (AF), caracterizada por anemia crônica e crises vasoclusivas. Ao nível renal ocorrem alterações estruturais e funcionais. Nós nos propusemos a comparar índices dopplervelocimétricos em pacientes portadores de AF com controles.

4.3 MÉTODOS

Setenta e seis pacientes portadores de AF com idade entre 3 a 31 anos acompanhados no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe sem crises dolorosas foram incluídos no estudo. Trinta e um indivíduos com idade entre 3 e 33 anos aparentemente saudáveis foram recrutados ao grupo controle. Ambos os grupos foram divididos em três subgrupos de acordo com a faixa etária: subgrupo I (< 10 anos de idade);

subgrupo II (≥ 10 anos e < 20 anos) e subgrupo III (≥ 20 anos). A média da idade do grupo SS e controle para cada subgrupo de faixa etária foi respectivamente: grupo I ($6,39 \pm 2,01$; $5,87 \pm 1,37$); grupo II ($13,70 \pm 3,19$; $14,91 \pm 3,05$) e grupo III ($24,80 \pm 2,74$; $24,58 \pm 1,80$).

Foi realizada ultrassonografia com Doppler em todos os indivíduos de ambos os grupos com um aparelho LOGIQ® P6 – GE Healthcare (Fairfield, CT, US) com um transdutor convexo 4C de 4MHZ de acordo com a técnica comumente usada. Após a identificação colorida das artérias renais, segmentares e interlobares em ambos os rins, foi realizada a amostragem pulsada para cada vaso. As variáveis velocidade de pico sistólico (VPS), velocidades diastólica final (VDF) e velocidade média (VM), foram medidas através de todo o ciclo cardíaco, permitindo a mensuração do volume da amostra espectral do Doppler. Índices de resistividade (IR) e pulsatilidade (IP) foram calculados de forma convencional com as seguintes fórmulas: $IR = (VPS - VDF)/VPS$, $PI = (VPS - VDF)/VM$. Todas as medições foram realizadas a partir de uma média de três curvas consecutivas e o valor médio dos parâmetros de fluxo de cada vaso de ambos os rins foi utilizado na análise estatística.

Na análise estatística foi utilizado o teste t-Student não pareado para comparar as médias das variáveis dos grupos de falciformes e controle para as variáveis que apresentaram distribuição paramétrica através do teste Kolmogorov-Smirnov (K-S); para aquelas não paramétricas, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney não pareado. Realizou-se ainda Regressões Lineares Simples entre IP e idade e IR e idade para cada artéria analisada.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, sob CAAE nº 055.95812.0.000.0058.

4.4 RESULTADOS

Os resultados obtidos conforme tabela I demonstram um aumento significativo de IP e IR no grupo falciforme em relação ao controle para todas as artérias analisadas em todas as

faixas etárias. O teste K-S mostrou distribuição não paramétrica dos valores de IP e IR das artérias interlobares dos falciformes subgrupo III. A distribuição foi paramétrica para os demais resultados.

Observou-se diminuição dos valores de IP e IR com o avançar da idade no nosso estudo. Foram realizadas regressões lineares simples (RLS) entre valores de IP e idade e os valores de IR e idade dos indivíduos analisados, separados por grupo de falciformes e controle para cada artéria analisada, conforme figura 1. No Modelo Linear Generalizado (MLG) não houve interação entre as variáveis grupo e idade. Ao compararmos as médias de IP e IR dos falciformes do subgrupo III com as médias de IP e IR dos controles do subgrupo I encontramos para artéria renal, artéria segmentar e artéria interlobar; os valores p 0,026; 0,007 e 0,009 respectivamente referentes a IP, e valores p 0,036; 0,006; 0,008 referentes a IR.

4.5 DISCUSSÃO

A dopplervelocimetria permite a visualização detalhada da anatomia vascular renal, assim como a avaliação do fluxo sanguíneo. Avaliam-se as artérias renais principais, que se dividem no hilo renal em artérias segmentares, as quais por sua vez dividem-se em artérias interlobares³. Achados de ultrassonografia com Doppler têm sido usados em adultos e crianças no diagnóstico de diversas afecções estruturais e funcionais do rim⁴.

Em nosso estudo encontramos valores significativamente maiores de IP e IR em portadores de AF fora de crise vasclusiva em comparação com o grupo controle. Em estudo anterior com achados semelhantes, inferiu-se que poderia ser resultado do aumento do tônus vascular nos rins dos falcêmicos devido a vários mecanismos como hiperplasia da camada íntima dos vasos, trombose, reatividade vascular alterada e franco vasoespasm⁵. Acredita-se que o mecanismo de vasoespasm em falciformes tenha como gênese a menor disponibilidade de óxido nítrico (NO), pois este reage com a hemoglobina livre no plasma.

Isto ocasiona maior adesividade de proteínas inflamatórias, surgimento de reação inflamatória endotelial e consequente vasoconstricção⁶. Dessa forma infere-se que pode existir associação entre dano endotelial e aumento dos índices dopplervelocimétricos.

Outros fatores podem potencialmente alterar os índices dopplervelocimétricos como diminuição da viscosidade sanguínea, por redução do hematócrito em pacientes com AF; alteração da pressão arterial sistêmica⁷ e da frequência cardíaca; efeito de compressão do transdutor e aterosclerose⁵.

A queda dos valores de IP e IR em relação à idade é algo observado em ambos os grupos, e ao realizar-se RLS entre IP renal e idade, esta mostrou-se significativa e linear. O MLG nos permite afirmar que a idade afeta igualmente os dois grupos. Foi observado anteriormente que o valor de IR diminui até a terceira década de vida e após eleva-se com o passar dos anos⁸. No nosso estudo avaliamos indivíduos de até 33 anos de idade. Outro estudo avaliou Doppler renal em indivíduos entre 0 e 16 anos e percebeu uma queda significativa dos valores de IR em relação ao aumento da idade. Ao discutir estes resultados os autores concentraram-se no achado de que crianças menores apresentavam o IR alterado ($>0,70$) e atribuíram dever-se à imaturidade renal do sistema renina-angiotensina⁴. Entretanto, não discutiram a razão pela qual os valores continuavam progressivamente menores com o avançar da idade. Nós inferimos que um dos fatores que pode alterar o fluxo sanguíneo com a idade é o aumento da área de secção transversal total dos vasos devido ao aumento da área corpórea, já que ambos os grupos contem indivíduos em crescimento somático. *In vitro* o IR diminui com o aumento da área de secção do leito distal da artéria⁹.

É importante notar que os índices do grupo falciforme se mantêm significativamente aumentados mesmo com o avançar da idade (quando os valores tendem a diminuir). Isto é perceptível quando comparamos a média de IP da artéria renal principal dos falcêmicos subgrupo III com as do controle subgrupo I. Dessa forma concluímos que o dano endotelial

no paciente com AF é provavelmente precoce e permanece por toda a infância até a fase adulta.

4.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter; 2007;29:204-206.
2. Bender MA, Hobbs W. Sick Cell Disease. GeneReviews; 2012.
3. Guvenc B, Aikimbaev K, Unsal C, Akgul E, Gukran E, Binokay F, Besen A. Renal Vascular Resistance in Sick Cell Painful Crisis. International Journal of Hematology; 2005;82:127-131.
4. Murat A, Akasu S, Ozdemir H, Yildirim H, Kalender O. Renal resistive index in healthy children. European Journal of Radiology; 2005;53:67-71.
1. Taori K, Chaudhary RS, Attarde V, Dhakate S, Sheorain V, Wasnik PN. Renal Doppler Indices in Sick Cell Disease: Early Radiologic Predictors of Renovascular Changes. American Roentgen Ray Society; 2008;191:239-242.
2. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. Nature Medicine; 2002;8: 1383-1389.
3. Guyton AC, Hall JE. Visão Geral da Circulação; Física Médica da Pressão, Fluxo e Resistência. In: Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. Elsevier; 2005. p 161-170.
4. Kuzmić AC, Brkljačić B, Ivanković D, Galešić K. Doppler Sonographic Renal Resistance Index in Healthy Children. European Radiology; 2000; 10:1644-1648.
5. Kaya M. The Evaluation of Renal Hemodynamics with Doppler Ultrasonography, Hemodynamics - New Diagnostic and Therapeutic Approaches, Dr. A Seda Artis (Ed.), ISBN: 978-953-51-0559-6, InTech, 2012, Available from: <http://www.intechopen.com/books/hemodynamics-new-diagnostic-and-therapeutic-approaches/the-evaluation-of-renal-hemodynamics-with-renal-doppler-ultrasonography>.

TABELA I. Comparação de média dos índices dopplervelocimétricos das artérias renal, segmentar e interlobar entre os grupos falciforme e controle por subgrupos de faixa etária.

SUBGRUPO	ARTÉRIA RENAL			ARTÉRIA SEGMENTAR			ARTÉRIA INTERLOBAR			
	FALCIFORME	CONTROLE	p	FALCIFORME	CONTROLE	p	FALCIFORME	CONTROLE	p	
I	IR	0,70± 0,07	0,63± 0,06	0,027*	0,67 ± 0,06	0,58± 0,05	0,001*	0,65± 0,07	0,58± 0,03	0,001*
	IP	1,34± 0,26	1,11± 0,19	0,031*	1,25± 0,22	0,95± 0,14	0,001*	1,16± 0,22	0,95± 0,08	0,001*
II	IR	0,67 ± 0,07	0,59± 0,04	<0,001*	0,65± 0,05	0,54 ± 0,04	<0,001*	0,63± 0,04	0,51 ± 0,04	<0,001*
	IP	1,25± 0,22	0,98± 0,11	<0,001*	1,15± 0,15	0,86± 0,11	<0,001*	1,10± 0,13	0,81± 0,11	<0,001*
III	IR	0,67 ± 0,04	0,58 ± 0,04	<0,001*	0,63 ± 0,04	0,55 ± 0,04	<0,001*	0,62 ± 0,04	0,53± 0,05	<0,001 [†]
	IP	1,24±0,13	0,95 ± 0,11	<0,001*	1,11 ± 0,14	0,89± 0,11	<0,001*	1,06 ± 0,12	0,82 ± 0,12	<0,001 [†]

Subgrupo I (<10 anos). Subgrupo II (≥10 e <20 anos). Subgrupo III (≥ 20 anos). *Utilizou-se o teste t-student não pareado para comparação de médias.

†Utilizou-se o teste U de Mann-Whitney não pareado para comparação de médias.

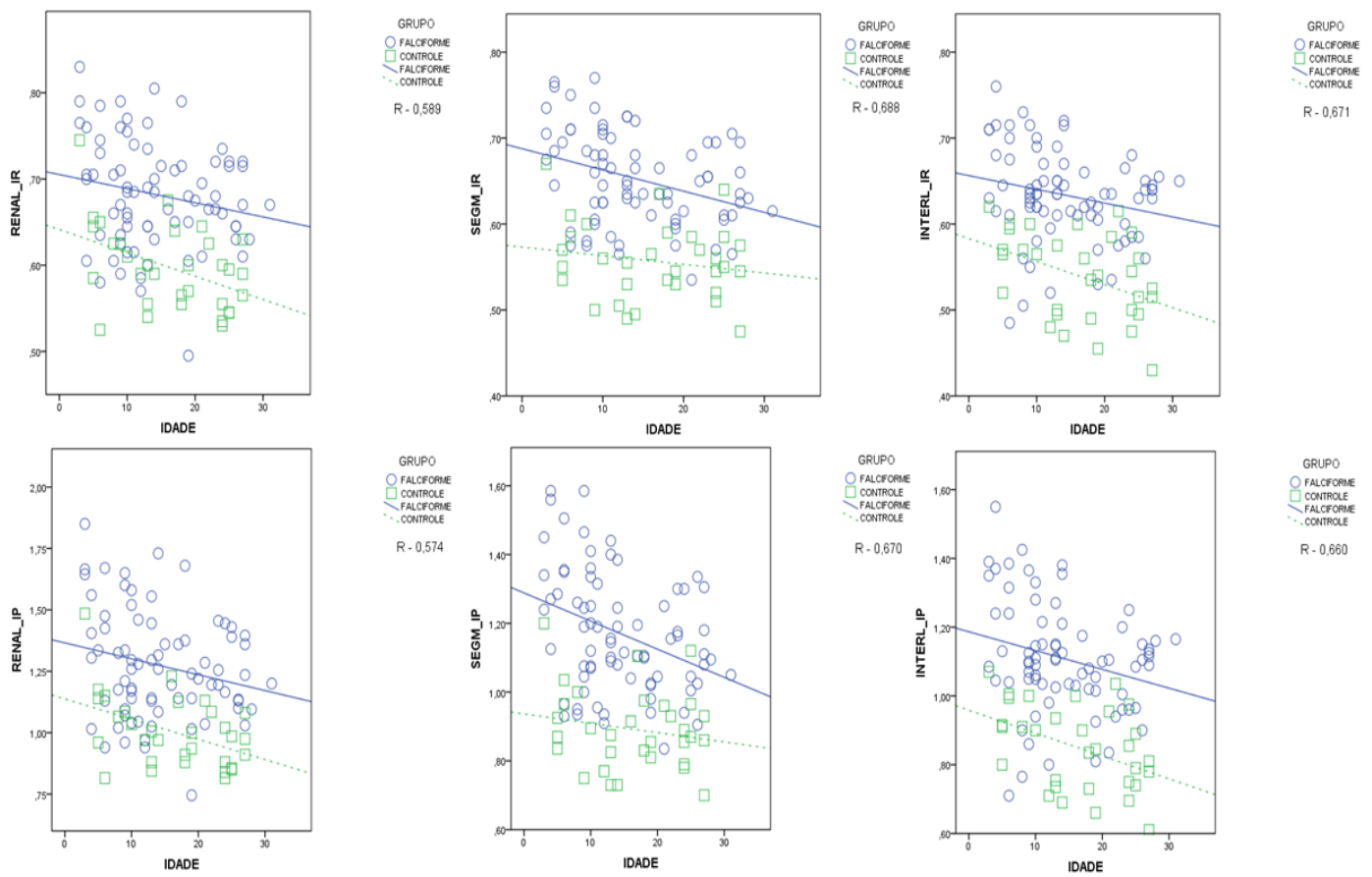


Figura 1. Gráficos de dispersão representado regressões lineares entre os índices dopplervelocimétricos e idade de ambos os grupos (falciforme e controle) e seus respectivos R. **A:** refere-se a relação entre IR e idade nas artérias renais. **B:** refere-se a relação entre IR e idade nas artérias segmentares. **C:** refere-se a relação entre IR e idade nas artérias interlobares. **D:** refere-se a relação entre IP e idade nas artérias renais. **E:** refere-se a relação entre IP e idade na artérias segmentares. **F:** refere-se a relação entre IP e idade nas artérias interlobares.

