



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

OSVALDO ALVES DE MENEZES NETO

**HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO E PADRÃO RESTRITIVO
PULMONAR NO PACIENTE JOVEM COM ANEMIA FALCIFORME**

ARACAJU

2014

OSVALDO ALVES DE MENEZES NETO

**HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO E PERFIL RESTRITIVO
PULMONAR NO PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação Apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Rosana Cipolotti

ARACAJU

2014

OSVALDO ALVES DE MENEZES NETO

**HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO E PADRÃO RESTRITIVO
PULMONAR NO PACIENTE JOVEM COM ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação Apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em: ____/____/____

1º Examinador: Dra Geodete Batista Costa

2º Examinador: Dr. José Barreto Neto

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Cipolotti

PARECER

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M543h Menezes Neto, Osvaldo Alves de
Hipertrofia do ventrículo esquerdo e perfil restritivo pulmonar
no paciente com anemia falciforme / Osvaldo Alves de Menezes
Neto, orientadora, Rosana Cipolotti. -- Aracaju, 2014.
000 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Núcleo de
pós-Graduação em Medicina, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e
Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2014.

1. Anemia falciforme. 2. Coração - Ventrículo esquerdo -
Hipertrofia. 3. Sistema cardiopulmonar - Doenças - Complicações e
sequelas. 4. Testes de função respiratória. 5. Hematologia. 6.
Cardiologia. I. Cipolotti, Rosana, orient., II. Título.

CDU 616.155.194

2014	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo e Padrão Restritivo Pulmonar em Pacientes ...	Menezes-Neto, AO.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que sempre está ao meu lado e por me guiar na escolha da minha especialidade: Oncohematologia pediátrica.

Aos meus pais que sempre acreditaram em mim e sentem orgulho de tudo que eu faço. Sem esquecer de dizer que me acham lindo kkkk.

Aos meus irmãos por todo amor, carinho e união. Valeu Rodrigo por caminhar junto e me guiar no mestrado. Parabéns para você também.

Minha gratidão especial à Dra. Rosana Cipolotti, minha orientadora e, sobretudo, grande amiga. Obrigado por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todos esses anos de trabalho que se iniciaram nos últimos anos de graduação. Obrigado.

À Dra. Simone Viana, amiga e companheira de trabalho. Obrigado pela ajuda, por me receber de braços abertos, por me defender sempre e por fim por compartilhar comigo as angústias de um pós-graduando.

Aos alunos e futuros colegas de trabalho, Wellington, Paulo Lira e Antônio. Obrigado pela ajuda na coleta de dados.

À Dra Geodete e Dra Neuly que nos ajudaram com a realização dos exames e abraçaram os pacientes com anemia falciforme com todo amor e carinho.

Ao Dr. Gustavo Faro pela colaboração com os dados. Obrigado.

Aos pacientes e seus pais que sempre me receberam com um sorriso e colaboraram com a realização desse trabalho que foi para vocês. Obrigado pela confiança.

Aos funcionários do ambulatório de Hospital Universitário que sempre me receberam com paciência e atenção, mesmo quando eu dava trabalho e atrapalhava.

Aos meus amigos de turma do mestrado pelo companheirismo e torcida. Foram meses de aulas que nunca esquecerei.

Aos amigos de Ribeirão Preto, em especial Fernanda e Paula, pelo cumplicidade e incentivo.

MUITO OBRIGADO!!!!

LISTA DE SIGLAS

Hb – hemoglobina

Hb S – hemoglobina S

AF – anemia falciforme

VE – ventrículo esquerdo

HVE – hipertrofia do ventrículo esquerdo

HP – hipertensão pulmonar

PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar

LDH – desidrogenase láctica

AST – asparato transaminase

ALT – alanina transaminase

SIV – septo interventricular

PPVE – parede posterior do ventrículo esquerdo

DDVE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DSVE – diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

ERP – espessura relativa da parede

MVE – massa do ventrículo esquerdo

CPT – capacidade pulmonar total

CVF – capacidade vital forçada

VEF1 - volume expiratório forçado após 1 segundo

FEF – fluxo expiratório forçado

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Manifestações clínicas da doença falciforme.

Tabela 2 – Características (frequências e médias) demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de anemia falciforme.

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos pacientes portadores de anemia falciforme conforme presença ou ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Tabela 4 – Características laboratoriais dos pacientes portadores de anemia falciforme conforme presença ou ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Tabela 5 – Características demográficas, clínicas dos pacientes portadores de anemia falciforme em relação à função pulmonar normal e padrão restritivo.

Tabela 6 – Características laboratoriais dos pacientes portadores de anemia falciforme em relação à função pulmonar normal e padrão restritivo.

RESUMO

HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO E PADRÃO RESTRITIVO PULMONAR NO PACIENTE JOVEM COM ANEMIA FALCIFORME. Osvaldo Alves de Menezes Neto, Aracaju-Sergipe, 2014. A anemia falciforme (AF) é o resultado de uma mutação no gene da cadeia globínica beta resultando na produção de uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS). Ao perder oxigênio, a Hb S diminui sua solubilidade, sofrendo agregação e polimerização, que enrijece e distorce o eritrócito causando oclusão de pequenos vasos sanguíneos. Os fenômenos vaso-oclusivos característicos da AF podem ocorrer em qualquer órgão, incluindo o coração e os pulmões. As complicações cardiopulmonares estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade desta doença. Objetivos: Avaliar o comprometimento cardiopulmonar de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme e determinar variáveis relacionadas a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e ao padrão restritivo pulmonar, bem como eventuais associações. Método: Estudo transversal no qual foram incluídos de forma consecutiva pacientes portadores de AF, atendidos no Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais, e realizados ecocardiograma e espirometria. Resultados: Foram estudados 153 pacientes com média de idade de 14,9 anos. HVE foi encontrada em 40% dos pacientes, sem disfunção sistólica ou diastólica. Pacientes com HVE apresentaram valores menores de hemoglobina, maior relação albumina/creatinina e aminotransferase asparato (AST) ($p=0,03$; $0,02$ e $0,03$ respectivamente). Alterações na função pulmonar foram encontradas em 60,9% dos pacientes, dos quais 46,9% apresentaram padrão restritivo pulmonar. Estes possuíam média de idade mais elevada ($p=0,04$) e apresentaram valores maiores de volume corpuscular médio, AST e *clearance* de creatinina ($p=0,03$; $0,03$ e $0,02$ respectivamente). A comparação entre os pacientes não evidenciou associação entre HVE e padrão restritivo pulmonar ($p=0,49$), sugerindo serem eventos com diferentes histórias naturais. Os achados do estudo indicam a necessidade de investigação de alterações cardiopulmonares nos pacientes com anemia falciforme. Espirometria e ecocardiograma devem ser realizados de forma independente. Palavras chave: Anemia falciforme. Hipertrofia do ventrículo esquerdo. Função pulmonar.

ABSTRACT

VENTRICULAR HYPERTROPHY AND RESTRICTIVE LUNG PROFILE IN YOUNG PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE. Osvaldo Alves de Menezes Neto, Aracaju-Sergipe, 2014. Sickle cell anemia (SCA) is the result of a mutation in the beta globin chain gene, resulting in the production of an abnormal hemoglobin, Hb S. Losing oxygen, Hb S decreases its solubility, suffering aggregation and polymerization, which hardens and distorts the erythrocytes causing occlusion of small blood vessels. The venocclusive phenomena characteristic of AF may occur in any organ, including the heart and lung. These complications are among the leading causes of morbidity and mortality related to this disease. Objectives: To evaluate cardiopulmonary involvement of children, adolescents and young adults with sickle cell anemia and investigate the correlations between left ventricular hypertrophy (LVH) and restrictive lung pattern variables, as well as any associations. Method: Cross-sectional study in which were consecutively included patients with SCA, attending the Pediatric Hematology, University Hospital, Federal University of Sergipe. Demographic, clinical and laboratory data have been collected and ecocardiograma and spirometry were performed. Results: 153 patients have been studied, with a mean age of 14.9 years. LVH was identified in 40% of patients, without systolic or diastolic dysfunction. Patients with LVH had lower hemoglobin levels, higher albumin/creatinine ratio and AST ($p=0.03$, 0.02 and 0.03 respectively). Impairment in pulmonary function has been found in 60.9 % of patients, of which 46.9% had pulmonary restrictive pattern. These had higher mean of age ($p=0.04$) and showed higher mean corpuscular volume, AST and creatinine clearance ($p=0.03$, 0.03 and 0.02 , respectively). There was not statistic between LVH and restrictive lung pattern ($p=0.49$). suggesting that they are events with different natural histories. The findings of the study indicate the need for investigation of cardiopulmonary alterations in patients with sickle cell anemia. Spirometry and echocardiography should be performed independently. Keywords: Sickle Cell Anemia. Hypertrophy, Left Ventricular. Lung Function.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13.
2. REVISÃO DA LITERATURA	13.
2.1. Introdução	13.
2.2 Alterações das hemoglobinas	14.
2.3 Síndromes falciformes	15.
2.4 A evolução do conhecimento científico sobre HbS	15.
2.5 Epidemiologia	17.
2.6 Fisiopatologia	18.
2.7 Quadro clínico	19.
2.7.1. Manifestações cardíacas na anemia falciforme	20.
2.7.1.1. Exame clínico	20.
2.7.1.2. Dilatação de câmaras cardíacas	21.
2.7.1.3. Hipertrofia do ventrículo esquerdo	22.
2.7.1.4. Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo	23.
2.7.1.5. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo	24.
2.7.1.6. Insuficiência cardíaca	24.
2.7.2. Manifestações pulmonares na anemia falciforme	24.
2.7.2.1. Hipertensão pulmonar	24.
2.7.2.2. Doença pulmonar crônica	25.
3. OBJETIVOS	27.
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	28.
4.1. Ecodopplercardiograma transtorácico	28.
4.2. Espirometria	29.
4.3. Considerações éticas	30.
4.4. Análise estatística	31.
5. RESULTADOS	32.
5.1. Aspectos cardíacos	33.
5.2. Aspectos pulmonares	34.
5.3. HVE e padrão restritivo pulmonar	36.
6. DISCUSSÃO	37.

7. CONCLUSÕES	40.
8. REFERÊNCIAS	41.
9. APÊNDICES	49.
9.1. Termos de consentimento livre e esclarecido	50.

1. INTRODUÇÃO

Os fenômenos vaso-oclusivos característicos da anemia falciforme podem ocorrer em qualquer órgão, incluindo o coração e os pulmões. As complicações cardiopulmonares estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade desta doença, sendo a segunda causa de admissão hospitalar e a primeira causa de morte em adultos.

À medida que a idade aumenta existe uma perspectiva de maiores danos cardiopulmonares (SYLVESTER, 2004). Os pacientes com anemia falciforme podem apresentar anormalidades da função pulmonar caracterizadas principalmente por alteração restritiva (SIDDIQUI, 2003) e como complicação cardíaca principalmente a HVE (DENENBERG *et al*, 1983; LESTER *et al*, 1990; COVITZ *et al*, 1995; MARTINS *et al*, 1998; MARTINS *et al*, 1999).

Existe uma íntima relação funcional entre os sistemas cardíaco e pulmonar, contudo ainda não verificada associação entre suas principais complicações (HVE e padrão restritivo pulmonar) na anemia falciforme. Por serem condições que indicam deterioração crônica do sistema cardiopulmonar, identificar precocemente o risco de desenvolvimento dessas condições e suas relações poderia oportunizar medidas com o objetivo de retardar a progressão para quadros incapacitantes e para o óbito.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Introdução

O eritrócito, descrito frequentemente como uma célula funcionalmente simples, apresenta numerosos aspectos relativos à estrutura e propriedades metabólicas extremamente complexas e ainda não totalmente elucidados. O perfeito equilíbrio existente entre seus diversos constituintes, como a membrana celular, as enzimas metabólicas e a hemoglobina, é extremamente precário e, na opinião de vários investigadores, um verdadeiro “convite ao desastre” (ZAGO, 2001).

A hemoglobina (Hb), subunidade funcional e principal constituinte celular, representa um importante fator do controle da integridade do eritrócito (ZAGO, 2001). Sua molécula é composta por duas globinas do tipo alfa e duas do tipo beta, compondo um tetrâmero com formato globular conforme a Figura 1(NAOUM, 2004).

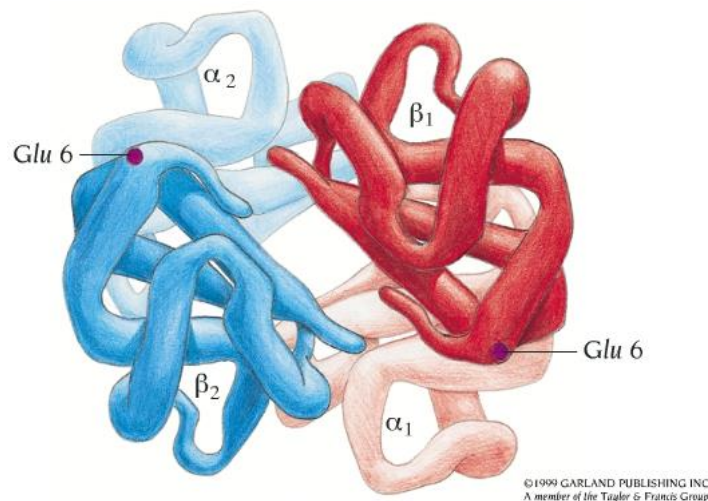


Figura 1. Estrutura da hemoglobina(NAOUM, 2004).

A estabilidade das moléculas da hemoglobina é dependente do arranjo estrutural que ocorre entre a composição das globinas do tipo alfa e as do tipo beta. A disposição tetramérica somente é possível devido às ligações físico-químicas de diferentes intensidades que possibilitam a movimentação da molécula durante a oxigenação (NAOUM, 2004). Por esse motivo, pequenas alterações da molécula podem acarretar consequências extremas sobre a solubilidade citoplasmática. A anemia falciforme é um exemplo clássico, uma vez que uma alteração mínima na estrutura da hemoglobina é capaz de provocar, sob determinadas circunstâncias, uma singular interação molecular e drástica redução na sua solubilidade (ZAGO, 2001).

Quase todo o oxigênio transportado pelo sangue está ligado à hemoglobina. Cada cadeia polipeptídica da globina une-se a um núcleo prostético de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), que possui a propriedade de receber, ligar e/ou liberar o oxigênio para os tecidos. Cada porção heme pode se ligar a uma única molécula de oxigênio; por conseguinte, a molécula de Hb pode então transportar até quatro moléculas de oxigênio (HARRISON, 2002). Os eritrócitos ao passarem pelos pulmões têm suas moléculas de hemoglobinas saturadas em 96% de oxigênio que serão gradualmente liberados para os tecidos. No sangue venoso que retorna ao coração, a hemoglobina está apenas 64% saturada de oxigênio (NAOUM, 2004). Esse mecanismo depende da afinidade por O₂ da hemoglobina.

2.2. Alterações das hemoglobinas

As alterações das hemoglobinas envolvem a síntese e quantidade dos aminoácidos que compõem as diferentes cadeias de globinas, bem como as moléculas e as enzimas que participam da formação do grupo heme. Mais de 800 variantes de Hb já foram descritas até o momento. A maioria delas é originada por simples substituição de aminoácidos, resultante de mudanças na sequência de nucleotídeos (ONDEI, ZAMARO, BONINI-DOMINGOS; 2005).

Quando o gene da globina apresenta uma de suas bases nitrogenadas substituída por outra, resulta na formação de moléculas de hemoglobinas com características bioquímicas alteradas em relação às hemoglobinas normais, e são por isso denominadas hemoglobinas variantes (ORLANDO, NAOUM, SIQUEIRA; 2000). Por exemplo, a hemoglobina S (Hb S) se deve à substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia polipeptídica da globina beta. Essa anormalidade se deve a uma troca da base nitrogenada adenina pela timina (INGRAM, 1956).

2.3. **Síndromes falciformes**

O termo “síndromes falciformes” identifica as condições em que o eritrócito sofre falcização após redução na tensão de oxigênio, enquanto a designação “doenças falciformes” é reservada às situações em que a falcização das hemácias conduz a manifestações clínicas evidentes. Assim, as doenças falciformes incluem a anemia falciforme (AF), que representa o estado homozigoto para a hemoglobina S, e as interações hemoglobina S-beta talassemia (S/ β tal), hemoglobinopatia SC e hemoglobinopatia SD. É importante observar que nesta definição o estado heterozigoto para hemoglobina S (“traço falciforme”) é classificado como síndrome falciforme, mas não como doença falciforme (ZAGO; 2001).

O método amplamente utilizado para o diagnóstico das hemoglobinopatias é a eletroforese em acetato de celulose, pH alcalino, uma vez que as análises podem ser efetuadas com rapidez e baixo custo (ONDEI, ZAMARO, BONINI-DOMINGOS; 2005).

2.4. **A evolução do conhecimento científico sobre Hb S**

As primeiras observações científicas da doença das células falciformes datam de meados do século XIX, publicadas em jornais, boletins médicos e revistas, todos com circulação e distribuição restritas. Por essa razão não são citadas como referências bibliográficas nas publicações sobre doença falciforme. O primeiro relato sobre uma doença

comum entre crianças negras com anemia ictérica e alto grau de mortalidade foi feito pelo médico brasileiro Cruz Jobim em 1835 no Rio de Janeiro. Em 1908, Acciole, um médico da Bahia, publicou um caso de anemia grave, icterícia, dores abdominais e articulares agudas, e úlceras nos membros inferiores, na revista *Arquivos Médicos da Bahia*, de circulação restrita. (NAOUM, 2004)

Efetivamente cabe ao médico James B. Herrick, da cidade de Chicago, a primeira descrição científica em 1910, publicada na revista *Archives of Internal Medicine*, volume 20, páginas 586 a 598, de grande circulação internacional. Nesse artigo, Herrick relatou o caso de um estudante que exibia sintomatologia que não era característica de nenhuma doença conhecida. O paciente, um rapaz negro de 20 anos, nascido na Jamaica, vinha de uma família composta de quatro irmãos e a mãe, todos saudáveis. A história clínica revelou episódios de icterícia, palpitações e dificuldade na execução de exercícios físicos. O exame físico não demonstrou baço ou fígado aumentados. A análise de sangue revelou anemia, policromatofilia, presença de eritroblastos e poiquilocitose, com várias células alongadas “parecidas com foices”. Por essa observação histórica associou-se pela primeira vez a forma afoçada dos eritrócitos com a presença de anemia grave do paciente (HERRICK, 1910).

O termo doença falciforme – *sickle cell disease* – foi empregado pela primeira vez por Mason, em 1922. Esse autor relacionou, inclusive, algumas características comuns entre os portadores dessa doença: todos eram negroides, apresentavam icterícia, fraqueza, úlceras maleolares, anemia grave, reticulocitose e eritrócitos falcizados no sangue periférico (NAOUM, 2004; ZAGO 2001).

Em 1927, Hahn e Gillespie demonstraram a dependência do fenômeno da falcização com a baixa tensão do oxigênio, atribuindo o defeito à hemoglobina, e não somente ao eritrócito. Diggs em 1935 demonstrou que repetidos infartos esplênicos causavam fibrose progressiva no baço. Um momento marcante foi quando Linus Pauling e colaboradores demonstraram que a hemoglobina de um paciente com anemia falciforme apresentava mobilidade eletroforética diferente da hemoglobina de uma pessoa sadia permitindo diagnóstico correto e rápido (PAULING, 1949). A hemoglobina anormal extraída de eritrócitos do paciente com anemia falciforme deu-se a denominação de Hb S, na qual o “S” representava a primeira letra da palavra *sickle*. A outra hemoglobina extraída de eritrócitos de pessoa adulta sadia deu-se o nome de Hb A, no qual o A representava a primeira letra da palavra *adult*.

Em 1950, Perutz e Mitchison verificaram que as formas oxigenadas de Hb A e Hb S tinham a mesma solubilidade em soluções hipertônicas; entretanto, quando os experimentos

eram realizados sob condições de desoxigenação, a solubilidade da desoxiemoglobina (desoxi-Hb) A diminuía a metade, enquanto a da desoxi-Hb S tinha queda aproximada de 100 vezes em relação à sua forma oxigenada (NAOUM, 2004).

A natureza bioquímica da alteração foi descrita por Ingram, utilizando a técnica de *fingerprinting* de peptídeos de globulinas, demonstrando que a anormalidade química da Hb S se devia à substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da globina beta (β 6Glu-Val), provocando a perda de duas cargas negativas por molécula de hemoglobina (INGRAM, 1956).

2.5. Epidemiologia

A causa da mutação da Hb S é incerta, contudo estudos antropológicos associados às análises biomoleculares sugerem que o alelo anormal, para a síntese da globina S, tenha surgido entre os períodos Paleolítico e Mesolítico, aproximadamente há 50 ou 100 mil anos nos continentes Africano e Asiático (TORRES; BONINI-DOMINGOS, 2005).

Para descrever sobre introdução da Hb S no Brasil é fundamental conhecer as bases que deram origem à sua população. A população brasileira se caracteriza por grande heterogeneidade genética, derivada da contribuição que lhes deram os seus grupos raciais formadores, muito diversificados, e dos diferentes graus com que eles se inter cruzaram nas várias regiões do país.

O gene da Hb S foi difundido de forma heterogênea ao longo de aproximadamente 300 anos de tráfico de escravos africanos. A quantidade de negros trazidos ao Brasil é bastante discutível, entretanto calcula-se que entre os anos de 1550 e 1850 entraram no Brasil entre 2.500.000 e 4.000.000 de indivíduos. (NAOUM, 2004).

No Brasil, estimativas indicam que 5.0-6.0% da população é portadora do gene da Hb S, e 700 a 1000 novos casos de doença falciforme aparecem por ano. (ZAGO, 2001, ANVISA, 2010). Estes dados permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS, no Brasil, dos quais mais de 8.000 afetados com a forma homozigótica (Anemia falciforme).

Em estudo efetuado por meio de análises de 101 mil amostras de sangue proveniente de 65 cidades de dezesseis estados do Brasil revelaram que a prevalência do portador do traço falcêmico na população brasileira em geral é de 2,1%, sendo 1,18% nos de cor branca e 4,87% entre os de cor negra, com ampla variação regional (NAOUM, 2004). Em Aracaju, a

análise de 1345 doadores de sangue obteve o resultado de 4,1% para portadores de Hb S (VIVAS, 2005).

2.6. Fisiopatologia

Ao perder oxigênio, a HbS diminui sua solubilidade, sofrendo agregação e polimerização (LOGGETTO, 1999; SCHNOG, 2004). A conversão de HbS de uma substância de fluxo livre em gel viscoso, mediante polimerização, enrijece e distorce o eritrócito, que adquire formato de foice. Após repetidos episódios de afoçamento e “desafoçamento”, ocorre lesão da molécula e a hemácia afoça irreversivelmente, mesmo quando oxigenada, sendo perceptível à hematoscopia de sangue periférico (ANVISA, 2010; RAPHAEL, VICHINSHY, 2005).

As hemácias rígidas e indeformáveis transitam com dificuldade pelos sinusóides esplênicos, ficando sequestradas no baço, onde são destruídas pelo sistema fagocitário mononuclear. A retirada de células anormais da circulação, em velocidade que supera a capacidade da medula óssea de substituí-la, resulta em anemia hemolítica (HARRISON, 2002). As células falciformes têm sobrevida muito curta, de 16 a 20 dias, quando comparada aos 120 dias do eritrócito normal (NAOUM, 2004).

Os eritrócitos falciformes ocluem os pequenos vasos sanguíneos, resultando em isquemia e infartos repetidos, que podem acometer qualquer sistema orgânico. A obstrução dos microvasos não se deve apenas a rigidez e ao afoçamento reversível; seus plasmalemas exibem anormalidades nas cargas e na organização dos fosfolipídios que aumentam a adesividade das hemácias ao endotélio, provocando estreitamento da circulação e retenção a montante de células em foice indeformáveis (BUNN, 1997), originando a vaso-oclusão.

As interações entre células endoteliais, plaquetas e neutrófilos também são responsáveis pela vasocclusão. O mecanismo perturba a função normal do endotélio, rompendo equilíbrio de vasodilatação e vasoconstrição, de tal forma que a vasoconstrição é favorecida. Em resposta a esta reação, os níveis de endotelina estão elevados ao passo que a produção de óxido nítrico está reduzida (CRAWFORD, CHACKO, PATEL, 2004).

Além disso, há evidências para um importante papel dos neutrófilos na vasocclusão, que, estimulados pela ligação entre hemácias falciformes e o endotélio, liberam citocinas, aumentando assim a expressão das moléculas de adesão endoteliais, aumentando a adesão das células falciformes e dos polimorfonucleares no endotélio vascular (MILLER, 2000; ASSIS, CONRAN, CANALLI et al, 2005).

2.7. Quadro clínico

Os primeiros sintomas da anemia falciforme se manifestam por volta do sexto mês de vida, quando decai a produção de Hb F (hemoglobina fetal) e aumenta-se a expressão do gene mutante da cadeia beta, levando à produção da Hb S (NETO, PITOMBEIRA, 2003).

O quadro clínico da anemia falciforme, contrastando com as demais formas de anemia hemolítica, não depende apenas dos sintomas causados pela anemia propriamente dita, mas sim da ocorrência de lesões orgânicas causadas pela obstrução vascular e das chamadas “crises de falcização”. Nos períodos entre as crises os pacientes evoluem praticamente assintomáticos, a despeito da anemia persistente, com níveis de hemoglobina variáveis, mas em geral ao redor de 8g/dl. Contribui para relativa ausência de sintomas a acentuada redução da afinidade da Hb S para oxigênio. Dessa forma, uma menor concentração de hemoglobina ainda disponibiliza quantidades adequadas de oxigênio nos tecidos (NAOUM, 2000; ZAGO, 2001, DI NUZZO, FONSECA, 2004; SCHNOG, 2004).

De modo geral, a anemia falciforme caracteriza-se por numerosas complicações, apresentadas na Tabela 1, que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas, com expressiva morbidade, redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. Além de manifestações de anemia crônica, o quadro é dominado por episódios de dores osteoarticulares, dores abdominais, infecções e infartos pulmonares, retardo do crescimento e maturação sexual, acidente vascular cerebral e comprometimento crônico de múltiplos órgãos, sistemas e aparelhos (LONERGAN, CLINE, ABBONDANZO, 2001; RAPHAEL, VICHINSKY, 2005).

O paciente com Anemia Falciforme eventualmente necessita de hospitalizações. Estas se concentram em jovens, com 70% das internações em menores de 19 anos. O principal problema clínico é a crise dolorosa seguida de síndrome torácica e infecções. Normalmente as internações duram em média cinco dias (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

Apesar de todo o progresso que ocorreu nos últimos anos, o prognóstico do paciente com anemia falciforme permanece difícil de ser entendido devido à grande diversidade de manifestações clínicas, das variáveis que ocorrem entre diferentes faixas etárias, das condições socioeconômicas e da qualidade dos serviços de saúde (NAOUM, 2000; NAOUM, 2004).

Tabela 1. Manifestações clínicas da doença falciforme (Adaptada DI NUZZO; FONSECA, 2004)

<u>Agudas</u>	<u>Crônicas</u>
• CVO • Infecções • Osteomielite • Pneumonia / STA • Ac. Vascular Cerebral • Sequestro esplênico • Crise aplástica • Priapismo	• Insuficiência Cardíaca • Insuficiência Renal • Alterações hepáticas • Colelitíase • Hipertensão Pulmonar • Doença pulmonar crônica • Úlceras MMII • Asplenia • Vasculopatia • Retinopatia

2.7.1. Manifestações cardíacas na anemia falciforme

A doença cardiovascular é manifestação clínica frequente nos portadores de anemia falciforme e aumenta a morbimortalidade da doença (SOUZA-JÚNIOR *et al*, 2007). Hipertensão do ventrículo esquerdo, dilatação de câmaras cardíacas, disfunção biventricular, hipertensão pulmonar e isquemia miocárdica são os principais achados (MARTINS *et al*, 1998; CIPOLOTTI *et al*, 2001; GUALANDRO *et al*, 2007).

2.7.1.1. Exame clínico

À anamnese, frequentemente, os portadores de Anemia Falciforme queixam-se de palpitações, dispneia aos esforços e, eventualmente, dor torácica (TSIRONI, AESSOPPOS, 2005).

A frequência cardíaca é, em geral, normal. Aumento excessivo indica presença de insuficiência cardíaca ou queda abrupta do valor da Hb (GUALANDRO *et al*, 2007).

Portadores de anemia crônica têm pressões arteriais menores que o esperado. Nos pacientes com anemia falciforme, a pressão arterial, embora mais baixa do que nos grupos controle de mesma idade, sexo e etnia, costuma ser maior do que o esperado para a gravidade da anemia (MARTINS *et al*, 1998; GUALANDRO *et al*, 2007). Estudo detectou elevação da

pressão sistólica ou diastólica em 6% dos pacientes com mais de 18 anos portadores de anemia falciforme (PAGELOW *et al*, 1997).

É comum observar ao exame físico pulsos amplos e céleres, pulsatilidade visível das grandes artérias e impulsividade precordial com sinais de aumento da área cardíaca (GUALANDRO *et al*, 2007).

Evidências de cardiomegalia estão presentes, ao exame físico, em 68 a 80% dos portadores de anemia falciforme. De modo geral, o aumento das câmaras cardíacas é global (MARTINS *et al*, 1998; GACON, DONATIEN, 2001; TSIRONI, AESSOPOS, 2005).

Edema agudo de pulmão, hepatomegalia e terceira bulha proeminente são descritos como achados comuns em adultos com anemia falciforme (BATRA *et al*, 2002), mas não necessariamente indicam insuficiência cardíaca (TSIRONI, AESSOPOS, 2005).

2.7.1.2. **Dilatação de câmaras cardíacas**

O estado de anemia crônica, ao qual são expostos os portadores de anemia falciforme, gera hipóxia tissular, decorrente do reduzido transporte de oxigênio por conta dos menores valores da Hb e da menor capacidade da HbS em carregá-lo. Essa hipóxia é estímulo potente de vasodilatação arteriolar, responsável por queda da resistência arterial periférica e melhor desempenho ventricular. Há ainda aumento do fluxo sanguíneo visando reequilíbrio da oferta e necessidade de oxigênio pelos tecidos. Secundariamente, a vasodilatação do leito arteriolar permite trânsito de maior fluxo sanguíneo para o lado venoso da circulação sistêmica, resultando no aumento do retorno venoso para as cavidades cardíacas (aumento da pré-carga ventricular), contribuindo, assim, para o estado de alto débito (SOUZA-JÚNIOR *et al*, 2007).

O débito cardíaco, em repouso, em portadores de anemia falciforme, com níveis de Hb entre 6 e 8g/dL, tende a ser 50% acima do normal (COVITZ *et al*, 1995). Estudos hemodinâmicos em adultos e crianças confirmam a existência de um aumento importante do débito cardíaco mesmo com valores mais elevados de Hb (entre 9 e 10 g/dL). Esses estudos mostram que, para uma mesma taxa de Hb, o débito cardíaco em repouso é maior em pacientes com anemia falciforme do que naqueles com anemia crônica de outras etiologias. Este fato pode estar relacionado à diminuição da saturação de oxigênio do sangue arterial em consequência da menor afinidade da HbS pelo oxigênio e à formação de shunts intrapulmonares direito-esquerdo. Esses fenômenos de adaptação circulatória à anemia crônica são responsáveis pela grande frequência de sopros sistólicos (ejetivos ou de

insuficiência mitral funcional), hiperpulsatibilidade arterial, cardiomegalia à radiografia de tórax e sinais eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular (GACON, DONATIEN, 2001).

O aumento do débito cardíaco leva ao aumento das câmaras cardíacas e hipertrofia do septo. Essas alterações são mais pronunciadas na anemia falciforme do que nas outras anemias (JOHNSON, 2005).

Além disso, a anemia resulta em aumento da atividade simpática reflexa, provocando aumento da força de contração ventricular, ativação do sistema humoral promovendo retenção de sal e água e expansão da volemia (SOUZA-JÚNIOR *et al*, 2007).

Como consequência do estado hiperdinâmico ocorre aumento do volume ejetado pelo ventrículo esquerdo (VE), sem grandes flutuações da frequência cardíaca, o que cronicamente promove dilatação do VE (VARAT *et al*, 1972), sendo condição inversamente relacionada aos níveis de Hb (LESTER *et al*, 1990).

2.7.1.3. **Hipertrofia do ventrículo esquerdo**

Ao longo do tempo, o VE dilatado, se adapta ao estresse parietal, gerado pela sobrecarga de volume, através do desenvolvimento de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) excêntrica, respeitando a lei de Laplace: quanto maior o diâmetro de uma determinada câmara, maior a tensão requerida na parede (GERRY *et al*, 1976; LESTER *et al*, 1990; GLADWIN E SACHDEV, 2012). A HVE permite ao VE, portanto, se adaptar à sobrecarga de volume crônica, inicialmente, preservando a complacência diastólica, mantendo normais as pressões de enchimento e a função sistólica (GROSSMAN *et al*, 1975; GERRY *et al*, 1976; BATRA *et al*, 2002; JOHNSON, 2005).

Os portadores de anemia falciforme apresentam maiores índices de massa do VE quando comparados aos heterozigotos para HbS, portadores de anemia ferropriva e pacientes saudáveis (SOUZA-JÚNIOR *et al*, 2007).

A literatura mostra ser a HVE excêntrica condição comum entre portadores de anemia falciforme, com prevalência que varia de 13 a 86%, diagnosticada através do ecocardiograma transtorácico, variação ampla devido aos diferentes critérios diagnósticos utilizados (SIMMONS *et al*, 1988; LESTER *et al*, 1990; AHMED *et al*, 2004; NKOMO *et al*, 2004; ZILBERMAN *et al*, 2007; CALDAS *et al*, 2008; HANKINS *et al*, 2010; JOHNSON *et al*, 2010; NAOMAN *et al*, 2010; BLANC *et al*, 2012).

Estudos anatomopatológicos mostram prevalência de HVE de 20-100% em portadores de AF (KLINEFELTER, 1942; OLIVEIRA E GOMÉZ-PATINO, 1963; GERRY

et al, 1978; HERDY *et al*, 1983; MARTIN, 1983). Cronicamente, a HVE cursa com disfunção diastólica do VE (DENENBERG *et al*, 1983; MARTINS *et al*, 1998; MARTINS *et al*, 1999; CALDAS *et al*, 2008; GORDEUK *et al*, 2008; HANKINS *et al*, 2010) e disfunção sistólica do VE (DENENBERG *et al* 1983; MARTINS *et al*, 1998; MARTINS *et al*, 1999).

A prevalência de HVE em portadores de anemia falciforme está diretamente relacionada com a progressão da idade (DENENBERG *et al*, 1983; LESTER *et al*, 1990; COVITZ *et al*, 1995; MARTINS *et al*, 1998; MARTINS *et al*, 1999), sendo condição frequente em ambos os gêneros (MARTINS *et al*, 1998; CALDAS *et al*, 2008).

Laboratorialmente, a prevalência de HVE em portadores de anemia falciforme está inversamente relacionada aos níveis de Hb (GERRY *et al*, 1978; LESTER *et al*, 1990; COVITZ *et al*, 1995; ZILBERMAN *et al*, 2007; CALDAS *et al*, 2008; EDDINE *et al*, 2012). Programa de transfusões de hemácias de forma contínua parece atuar como fator protetor para HVE, possivelmente por elevar os níveis de Hb (BATRA *et al*, 2002; CALDAS *et al*, 2008).

A HVE tem importante papel sobre a gênese da disfunção diastólica, entretanto não é o único mecanismo a gerá-la em portadores de anemia falciforme (BALFOUR *et al*, 1988).

A HVE foi descrita como causa de morte e morte súbita em portadores de anemia falciforme (COVITZ *et al*, 1995; SACHDEV *et al*, 2007; JOHNSON *et al*, 2010).

2.7.1.4. Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Embora a associação de aumento da massa do VE e disfunção diastólica do VE esteja claramente relacionada à hipertensão arterial sistêmica na população em geral, nos portadores de anemia falciforme associam-se a uma combinação de hipertrofia compensatória secundária à anemia e dilatação do VE juntamente com uma vasculopatia sistêmica afetando a pós-carga (GORDEUK *et al*, 2008).

O mecanismo subjacente à disfunção diastólica do VE na anemia falciforme tem sido exaustivamente estudado e modelos múltiplos foram propostos: deficiência na circulação microvascular; displasia fibromuscular; degeneração focal não inflamatória e apoptose; anormalidades plaquetárias; anormalidades endoteliais; proliferação de músculo liso; e hemossiderose (KEIDAN *et al*, 1989; JAMES, 1990; FRENETTE, 2002; GORDEUK *et al*, 2008).

Estudos recentes, utilizando *doppler* e *doppler* tissular, mostraram que a disfunção diastólica do VE é comum em crianças portadoras de anemia falciforme (CALDAS *et al*,

2008; HANKINS *et al*, 2010; JOHNSON *et al*, 2010) e em adultos verificou-se ser fator de risco independente para mortalidade (SACHDEV *et al*, 2007).

2.7.1.5. **Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo**

A função sistólica do VE, em repouso e em estresse físico, é preservada na maioria dos pacientes portadores de anemia falciforme (COVITZ *et al*, 1995; SACHDEV *et al*, 2007; DHAM *et al*, 2009). Disfunção sistólica do VE pode estar presente em pacientes mais idosos e naqueles com condições patológicas associadas, tais como hipertensão arterial e doença renal (WILLENS *et al*, 1983).

2.7.1.6. **Insuficiência cardíaca**

Os sinais e sintomas clínicos compatíveis com insuficiência cardíaca estão presentes em 7% dos casos. É incomum na história natural desses pacientes quadros de insuficiência cardíaca congestiva por progressão natural da doença. No entanto, pode ocorrer descompensação por desencadeantes que determinam sobrecarga circulatória, como acentuação da anemia, gravidez, sobrecarga de volume, hipertensão arterial, hipertermia, hipóxia, taquicardia, infecção e insuficiência renal (GUALANDRO *et al*, 2007).

2.7.2. **Manifestações pulmonares na anemia falciforme**

As complicações pulmonares podem ser de natureza aguda ou crônica. As complicações agudas são representadas pelo tromboembolismo pulmonar e pela síndrome torácica aguda. As complicações crônicas são alterações da função pulmonar (restritiva e/ou obstrutiva) e hipertensão pulmonar (HP). A síndrome torácica aguda e a hipertensão pulmonar estão entre as causas, mais importantes de morbimortalidade desta população (GUALANBRO, 2007).

2.7.2.1. **Hipertensão pulmonar**

A hipertensão pulmonar é um distúrbio caracterizado por elevações da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar. Representa uma das principais complicações vasculares nos portadores de anemia falciforme, sendo sua prevalência estimada em 10% a

63%. A HP é capaz de gerar intolerância ao exercício e falência cardíaca progressiva, sendo causa significativa de morte em adultos e associada à morte súbita em jovens (SIMMONS *et al*, 1988; CASTRO *et al*, 2003; AHMED *et al*, 2004; GLADWIN *et al*, 2004; ATAGA *et al*, 2006; ALMEIDA *et al*, 2008; FONSECA *et al*, 2012).

Evidências suportam que a distonia do músculo liso, vasculopatia e disfunção endotelial associadas à hemólise são as responsáveis pela gênese da HP em portadores de anemia falciforme (ROTHER *et al*, 2005; KATO *et al*, 2006; HSU *et al*, 2007; KATO *et al*, 2007). A hemólise intravascular com liberação de Hb livre e de arginase no plasma causa uma redução na bioatividade do óxido nítrico, promovendo vasoconstricção e aumentando a resistência vascular no território pulmonar (HSU *et al*, 2007; KATO *et al*, 2007).

Baseado na elevada morbimortalidade da HP em portadores de anemia falciforme, recomenda-se diagnóstico precoce e introdução imediata de medida terapêutica (REES *et al*, 2010).

A ecodopplercardiografia transtorácica é ferramenta de triagem não invasiva útil para detecção de HP, mas o diagnóstico definitivo requer cateterismo cardíaco direito. Com a equação de Bernoulli, a velocidade de regurgitação tricúspide fornece estimativa calculada das pressões do ventrículo direito e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) após a aferição da pressão venosa central ou pressão do átrio direito (ATAGA *et al*, 2006; RUDSKI *et al*, 2010). Em pacientes com anemia falciforme, estimativas ecocardiográficas demonstraram correlação razoável com a medida do cateterismo cardíaco direito (GLADWIN *et al*, 2004), estando o valor da PSAP diretamente relacionado à gravidade da anemia hemolítica (GLADWIN *et al*, 2004; ATAGA *et al*, 2006; MACHADO *et al*, 2006; DE CASTRO *et al*, 2008; ONYEKWERE *et al*, 2008; MINNITI *et al*, 2009; NAOMAN *et al*, 2010; VOSKARIDOU *et al*, 2010).

2.7.2.2. Doença pulmonar crônica

A doença pulmonar em portadores de anemia falciforme é progressiva. A exata incidência e prevalência não foram estabelecidas, porém alguns estudos sugerem que os distúrbios ventilatórios iniciem na primeira infância (MORRIS, 2009).

As células falciformes que são caracteristicamente rígidas e densas obstruem a microvasculatura, um processo que é intensificado por sua propensão de aderir ao endotélio vascular, resultando em um processo de isquemia e reperfusão, inflamação e estresse

oxidativo. Essas vasoclusões quando ocorrem no pulmão terminam gerando danos pulmonares, e consequentemente hipóxia crônica (JOHNSON, 2010)

Sabe-se também, que a prevalência de dessaturação noturna da hemoglobina em crianças e adolescentes com anemia falciforme é superior a 40%, e essa hipóxia crônica contribuiria para o desenvolvimento da vasculopatia arterial pulmonar (MACHADO, 2007; JOHNSON, 2010).

A alta prevalência de hiperreatividade brônquica nesta população não pode ser somente por alterações genéticas. Ela está relacionada também com alterações inflamatórias presentes no paciente com anemia falciforme. A inflamação crônica, ao longo dos anos, leva a uma perda da reversibilidade brônquica, ocasionando a remodelação das vias aéreas e perda progressiva da função pulmonar (MORRIS, 2009). Essa relação entre a anemia falciforme e asma aumenta a incidência de alterações na função pulmonar, e consequentemente maior morbimortalidade (BOYD, 2009).

A medida que a idade aumenta existe uma perspectiva de maiores danos pulmonares (SYLVESTER, 2004). Geralmente essas crianças apresentam anormalidades da função pulmonar caracterizadas por alterações: restritiva, obstrutiva ou mista. Diversos autores descrevem predomínio de padrão restritivo pulmonar em paciente com anemia falciforme principalmente com o avançar da idade (SYLVESTER, 2003; MORRI, 2009). Apresentam também alterações radiológicas, com diminuição da radioluscência do pulmão e infiltrados intersticiais pulmonares. Existe evidência de progressão da doença culminando com HP (SIDDIQUI, 2003).

Para avaliar a função pulmonar é utilizada a espirometria (do latim *spirare* = respirar + *metrum* = medida) que mede o ar que entra e sai dos pulmões. Ela deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória conhecida. (PEREIRA, 2002).

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

- a) Avaliar o comprometimento cardiopulmonar de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme.

3.2. Específicos

- a) Estimar a frequência de hipertrofia do ventrículo esquerdo e do padrão restritivo pulmonar;
- b) Determinar variáveis associadas à hipertrofia do ventrículo esquerdo e ao padrão restritivo pulmonar;
- c) Avaliar a ocorrência de associação entre a hipertrofia do ventrículo esquerdo e o padrão restritivo pulmonar.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal no qual foram incluídos de forma consecutiva pacientes portadores de anemia falciforme atendidos Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Os dados foram colhidos entre janeiro de 2010 a agosto de 2013. Foram incluídos os pacientes com idade superior a 6 anos e estáveis. Foram excluídos pacientes com cardiopatia reumática e/ou congênita, que apresentaram infecção respiratória nas últimas três semanas da realização da espirometria; e que não colaboração na realização da espirometria.

Dados demográficos (idade e sexo) foram coletados através de entrevistas e informações dos prontuários médicos. Foi utilizado questionário estruturado para investigação de idade, gênero, informações a respeito do momento do diagnóstico (eletroforese de hemoglobina) e uso de hidroxiureia.

Foram realizados exames laboratoriais por técnicas convencionais: hemograma completo, bilirrubinas totais e frações, contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (LDH), glutamato-oxalacetato-transaminase (AST), glutamato-piruvato-transaminase (ALT), ureia, creatinina, ferritina, microalbuminúria e clearance de creatinina. Todos esses exames já são realizados de rotina a cada 6 meses no protocolo de acompanhamento de pacientes com anemia falciforme. Foi calculado a média anual dos exames.

Para avaliação cardiopulmonar foram realizados ecocardiograma e espirometria com intervalo de no máximo seis meses entre eles.

4.1. Ecodopplercardiograma transtorácico

Os exames foram realizados em ecocardiógrafo Nemio XG® (Toshiba) com recurso para obtenção das modalidades de ecocardiograma modo M, bidimensional e doppler, por única ecocardiografista experiente.

Os pacientes foram acomodados em decúbito lateral esquerdo, sem sedação, para realização das medidas ecocardiográficas em janelas acústicas paraesternais e apicais, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAHN et al, 1978) e, para cada variável, pelo menos três ciclos foram analisados.

A avaliação do ventrículo esquerdo foi obtida através das variáveis: espessura diastólica final do septo interventricular (SIV), espessura diastólica final da parede posterior

do ventrículo esquerdo (PPVE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE). A espessura relativa da parede (ERP) foi obtida pela fórmula $ERP = (SIV + PPVE) / DDVE$.

A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi calculada através da fórmula proposta por Devereux et al, na qual $MVE \text{ (gramas)} = 0,8 \{ 1,04[(DDVE + SIV + PPVE)^3 - DDVE^3] \} + 0,6$, posteriormente corrigida para altura^{2,7} (IMVE) e aplicada a curvas de percentil específicas para sexo e idade. Hipertrofia do ventrículo esquerdo foi diagnosticada quando o IMVE resultar num valor superior ao do percentil P95 para sexo e idade.

A geometria do ventrículo esquerdo foi classificada de acordo com os valores da ERP e do IMVE como: hipertrofia concêntrica (presença de HVE e $ERP > 0,42$), hipertrofia excêntrica (presença de HVE e $ERP \leq 0,42$), remodelamento concêntrico (ausência de HVE e $ERP > 0,42$) e normal (ausência de HVE e $ERP \leq 0,42$).

Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi admitida quando a fração de ejeção calculada pelo método de Teichholz foi inferior a 55%. A função diastólica do ventrículo esquerdo foi classificada em quatro padrões: normal, déficit de relaxamento (disfunção diastólica leve), pseudonormal (disfunção diastólica moderada) e padrão restritivo (disfunção diastólica severa). Considera-se déficit de relaxamento quando $E < A$, padrão restritivo quando $E/A > 2$ e padrão pseudonormal quando $E/A > 1$ e < 2 em associação a $E/e' > 10$.

Os diâmetros da raiz da aorta, átrio esquerdo, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, espessura diastólica final do septo interventricular e espessura diastólica final da parede posterior do ventrículo esquerdo foram corrigidos para a superfície corpórea segundo a fórmula de Dubois e Dubois.

4.2. **Espirometria**

Foi realizada com espirômetro portátil modelo MicroLoop (MK8), e seus resultados foram comparados com dados pré-estabelecidos para idade, peso e altura, de acordo com o Consenso Brasileiro de Espirometria (SBTP, 2002). Foram realizadas por única pneumologista e analisadas por dois pneumologistas. Cada paciente fez três curvas espirométricas e em seguida escolheu-se a melhor.

Com a espirometria, basicamente foram medidos alguns dos volumes pulmonares, particularmente a capacidade vital pulmonar, o VEF1 e a relação VEF1/CVF (SBTP, 2002). A curva volume-tempo auxiliou, principalmente, na interpretação de que o tempo de expiração foi adequado. A curva fluxo-volume, além de também auxiliar na verificação da

boa técnica do exame, foi útil na interpretação da espirometria: tipo de distúrbio-obstrutivo, restritivo, ou misto, e presença ou não de obstrução fixa ou variáveis das vias aéreas. (SILVA, 2005)

Algumas instruções foram dadas aos pacientes antes da realização da espirometria para evitar erros de medida e interpretação do exame:

- a) Não podiam ter apresentado infecção respiratória nas últimas três semanas;
- b) Deveriam suspender o uso de broncodilatadores de ação curta por quatro horas antes do teste e os de ação prolongada por 12 horas;
- c) Não deveriam ingerir café ou chá nas seis horas que antecederam o exame;
- d) Não fumar cigarro por pelo menos duas horas antes do exame;
- e) Não deveriam ingerir álcool nas últimas quatro horas;
- f) Refeições volumosas devem ser evitadas uma hora antes dos testes; (PEREIRA, 2002).

Os parâmetros mensurados foram o volume expiratório forçado em litros após 1 segundo (VEF1), o fluxo expiratório forçado médio entre 25% e 75% da curva de CVF em litros/segundos (FEF 25-75%), a CVF, usualmente expressa em litros, e a relação VEF1/CVF (índice de Tiffenau). Os valores foram expressos em valores absolutos e em porcentagem da CVF.

Após a realização da espirometria, os dados coletados foram analisados a fim de diagnosticar uma espirometria normal ou algum distúrbio ventilatório, podendo este ser: obstrutivo, restritivo ou misto.

Distúrbio ventilatório restritivo foi caracterizado fisiologicamente por uma redução na CVF.

Distúrbio ventilatório obstrutivo foi definido por diminuição VEF1 e do índice de Tiffenau (VEF1/CVF).

Distúrbio misto foi caracterizado pela existência de redução da CVF e redução de VEF1/CVF.

4.3. Considerações éticas

Este estudo faz parte do projeto temático “Estudos Clínicos em Doença Falciforme”, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, sob o número CAAE 0140.0.107.000-07.

Os pacientes com idade superior a 18 anos e os responsáveis pelos pacientes menores de 18 anos apreciaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e foram incluídos apenas aqueles que estavam de acordo e assinaram o TCLE.

4.4. **Análise estatística**

As variáveis numéricas foram expressas através de medidas de tendência central: média ou mediana, desvio padrão e valores mínimos e máximos, e as comparações entre grupos foram feitas por meio de um teste de médias (teste “t” independente ou pareado, conforme for adequado). As variáveis categóricas foram expressas em valores proporcionais, e as comparações entre grupos, pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. O nível de significância estatística foi $p < 0,05$. Foi realizada regressão linear para avaliar a existência de relação funcional entre variáveis.

4. RESULTADOS

Foram estudados 153 pacientes portadores de anemia falciforme, com média de idade de 14,9 anos, com mínima de 6 e máxima de 34 anos. A distribuição quanto ao sexo mostrou uma porcentagem de 51,6 % (79 pacientes) para o sexo masculino. Estavam em uso de hidroxiureia no momento do estudo 17,6% (27) dos pacientes. A Tabela 2 descreve as características da amostra estudada.

Tabela 2. Características (frequências e médias) demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de anemia falciforme.

Variáveis	Frequências (%)	Média	DP	Min-max
Sexo (masculino)	51,6			
Hidroxiureia	17,6			
Idade (anos)		14,9	5,8	6-34
Variáveis cardíacas				
Relação Ao/AE		0,88	0,10	0,6-1,0
Frequência cardíaca (bpm)		82,8	10,6	56-120
Relação septo/parede		0,9	0,06	0,8-1,2
Espessura relativa (%)		29,2	4,2	16,1-46,1
Fração de ejeção (%)		0,69	0,06	0,52-0,99
Variáveis pulmonares				
PSAP(mmHg)*		19,6	8,41	6,8-40,1
Capacidade vital forçada (%)		75,41	13,64	37-116
Variáveis laboratoriais				
Hemoglobina (g/dl)		8,0	1,1	5,4-10,9
Volume corpuscular médio		91,3	9,6	60,9-113,7
Leucócitos /mm ³		12463	3835	4130-28400
Plaquetas / mm ³		431024	151140	103000-1042000
Reticulócitos (%)		7,2	4,3	0,2-21,8
Desidrogenase láctica (U/L)		1365,6	813,9	180-6126
Bilirrubina indireta (mg/dl)		3,7	2,9	0,26-18,9
Aminotransferase Asparato (U/L)		54,7	24,3	20-187
Aminotransferase Alanina (U/L)		35,1	26	10-244
Fosfatase Alcalina (U/L)		176,7	175,2	67-1640
Gamaglutamiltransferase (U/L)		52,5	127,9	10-1176
Ferritina (ng/dl)		759,1	1018	35,7-7546
Creatinina (mg/dl)		0,41	0,15	0,2-1,2
Uréia (mg/dl)		15,9	6,1	5-43
Microalbuminúria (mcg/mg de ureia)		22,3	40,6	0-329,6
Proteinúria 24 hs (mg)		152,7	117,5	12-800
Relação Albumina /creatinina (g/mg)		40,4	75,5	1,5-449,7
Clearance de creatinina (ml/min)		159,8	53,7	67,1-354,9

*PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar

4.1. Aspectos cardíacos

A hipertrofia do ventrículo esquerdo foi encontrada em 40% dos pacientes estudados. Destes 100% apresentaram hipertrofia excêntrica. Apenas dois pacientes apresentavam disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, sendo um padrão pseudonormal e um padrão restritivo, ambos no grupo com hipertrofia do ventrículo esquerdo. Um paciente sem hipertrofia do ventrículo esquerdo apresentava disfunção sistólica do mesmo.

Foi observada alta prevalência de regurgitações valvares nos pacientes estudados, principalmente a tricúspide com 50,4% dos pacientes com regurgitação discreta.

Ao comparar os pacientes que possuem HVE com aqueles que possuem ventrículos esquerdos normais não foi encontrada diferença significativa entre idade, fração de ejeção e frequência cardíaca.

Não foi encontrada relação entre as variáveis pulmonares (hipertensão pulmonar, PSAP e capacidade vital forçada) e a presença de HVE.

Tabela 3: Características demográficas e clínicas dos pacientes portadores de anemia falciforme conforme presença ou ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Variáveis	Hipertrofia de ventrículo esquerdo		
	Não	Sim	P
Sexo masculino (n)	30	26	
Sexo feminino (n)	36	18	0,22
Idade (anos)	15,6	13,9	0,11
Hidroxiureia (sim)	16	6	0,24
Variáveis cardíacas			
Válvula aórtica (regurgitação)	1	0	*1
Válvula mitral (regurgitação)	18	15	0,61
Válvula pulmonar (regurgitação)	2	2	*1
Válvula tricúspide (regurgitação)	31	23	0,78
Frequência cardíaca (bpm)	84	80	0,15
Relação Ao/AE	0,9	0,8	0,14
Relação septo/parede	0,99	0,99	0,99
Espessura relativa (%)	28,9	29,7	0,37
Fração de ejeção (%)	0,69	0,7	0,49
Variáveis pulmonares			
Hipertensão pulmonar (n)	6	3	0,70
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	20,6	18,0	0,15
Capacidade vital forçada (%)	73	71	*0,59

*Utilizado o teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e Kruskal Wallis (variáveis contínuas)

Analisando-se as variáveis laboratoriais entre estes grupos observou-se diferença significativa no valor de hemoglobina, relação albumina/creatinina e AST (Tabela 4).

Tabela 4: Características laboratoriais dos pacientes portadores de anemia falciforme conforme presença ou ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Variáveis	Hipertrofia de ventrículo esquerdo		
	Não	Sim	p
Hemoglobina (mg/dl)	8,1	7,6	0,03
Volume corpuscular médio	90,9	91,6	0,72
Leucócitos / mm ³	12038	13289	0,11
Plaquetas / mm ³	459395	491000	0,44
Reticulócitos (%)	7,6	6,2	0,13
Desidrogenase láctica (U/L)	1298	1475,4	0,24
Bilirrubina indireta (mg/dl)	3,6	4,4	0,23
Aminotransferase Asparato (U/L)	56	63	*0,03
Aminotransferase Alanina (U/L)	29	28	*0,69
Fosfatase alcalina (U/L)	130	149,5	*0,08
Gamaglutamiltransferase (U/L)	23	24,5	*0,64
Ferritina (ng/ml)	503	461	*0,28
Uréia (mg/dl)	15,3	17	0,19
Creatinina (mg/dl)	0,42	0,39	0,23
Microalbuminúria (mcg/mg uréia)	10,7	10,5	*0,28
Proteinúria 24 hs (mg)	0,37	0,44	*0,90
Relação Albumina/creatina (g/mg)	15,7	23,5	0,02
Clearance Creatinina (mg/ml)	163,2	167,4	0,71

*Utilizado o teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e Kruskal Wallis (variáveis contínuas)

4.2 Aspectos pulmonares

Foi observado que 60,9% dos pacientes apresentaram alteração na função pulmonar. Destes 77% apresentaram padrão restritivo. Ao comparar os pacientes com padrão restritivo pulmonar com os que apresentaram função pulmonar normal observamos diferença estatística entre idade. Os com alteração da função pulmonar foram mais velhos com $p=0,04$ (Tabela 5).

Ao comparar os pacientes que possuem padrão restritivo pulmonar com os que possuem função pulmonar normal não foi encontrada diferença significativa entre a presença de hipertensão pulmonar e o valor de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP).

Tabela 5: Características demográficas, clínicas dos pacientes portadores de anemia falciforme em relação a função pulmonar normal e padrão restritivo.

Variáveis	Padrão restritivo pulmonar		
	Não	Sim	P
Sexo masculino (n)	23	27	0,92
Sexo feminino (n)	22	27	
Idade (anos)	13,8	15,8	0,04
Hidroxiureia	5	11	0,34
Variáveis cardíacas			
Hipertrofia excêntrica	22	16	0,44
Válvula aórtica (regurgitação)	0	0	-
Válvula mitral (regurgitação)	6	16	0,27
Válvula pulmonar (regurgitação)	0	1	*1
Válvula tricúspide (regurgitação)	8	22	0,1
Frequência cardíaca (bpm)	81,8	83,6	*0,38
Relação Ao/AE	0,87	0,88	0,63
Relação septo/parede	1,0	0,9	0,12
Espessura relativa (%)	30	28,9	0,32
Fração de ejeção (%)	0,68	0,68	0,56
Variáveis pulmonares			
Hipertensão pulmonar (sim)	3	5	0,83
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	19,5	22,1	*0,3

*Utilizado o teste exato de fisher (variáveis categóricas) e Kruskal Wallis (variáveis contínuas)

Quanto aos dados laboratoriais foi observado diferença entre os pacientes em relação ao VCM, AST e *clearance* de creatinina (Tabela 6). Demais variáveis laboratoriais sem diferença estatisticamente significativa.

A comparação entre padrão restritivo pulmonar *versus* padrão obstrutivo juntamente com espirometria normal não evidenciou diferenças em nenhuma das variáveis estudadas.

Realizado regressão linear entre capacidade vital forçada (CVF) e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e foi encontrado índice de correlação 0,2, demonstrando baixa correlação entre as variáveis.

Tabela 6: Características laboratoriais dos pacientes portadores de anemia falciforme em relação a função pulmonar normal e padrão restritivo.

Variáveis	Padrão restritivo pulmonar		
	Não	Sim	p
Hemoglobina (mg/dl)	8,2	8,0	0,29
Volume corpuscular médio	88,7	92,8	0,03
Leucócitos / mm ³	11999,3	12900,4	0,23
Plaquetas / mm ³	433299	445921	0,66
Reticulócitos (%)	6,7	7,3	0,54
Desidrogenase láctica (U/L)	1394,8	1498,2	0,61
Bilirrubina indireta (mg/dl)	3,8	3,6	0,82
Aminotransferase Asparato (U/L)	47	62	*0,03
Aminotransferase Alanina (U/L)	28	30	*0,15
Fosfatase alcalina(U/L)	131,5	148	*0,54
Gamaglutamiltransferase (U/L)	20,5	25	*0,14
Ferritina(ng/ml)	451,2	640,5	*0,19
Uréia (mg/dl)	17,3	15,1	0,10
Creatinina (mg/dl)	0,4	0,4	*0,18
Microalbuminúria(mcg/mg uréia)	10	10	*0,35
Proteinúria 24 hs (mg)	139,8	160,4	0,42
Relação Albumina/creatina (g/mg)	45,7	50,8	0,83
Clearance Creatinina (mg/ml)	125,1	161,5	0,02

*Utilizado o teste exato de fisher (variáveis categóricas) e Kruskal Wallis (variáveis continuas)

4.3. HVE e padrão restritivo pulmonar

A comparação entre as principais complicações cardiopulmonares nos pacientes com anemia falciforme não evidenciou relação entre a hipertrofia do ventrículo esquerdo com padrão restritivo pulmonar (p=0,49).

5. DISCUSSÃO

O presente estudo buscou verificar se existia associação entre HVE e padrão pulmonar restritivo, ambos, achados frequentes entre indivíduos jovens portadores de anemia falciforme mas raramente observados em pessoas saudáveis da mesma faixa de idade. Por serem condições que indicam deterioração crônica do sistema cardiopulmonar, identificar precocemente o risco de desenvolvimento dessas condições poderia oportunizar medidas com o objetivo de retardar a progressão para quadros incapacitantes e, conseqüentemente, para o óbito.

Ao se analisar as alterações cardíacas observou-se que a HVE está presente em 40% dos pacientes estudados. Outros trabalhos encontraram prevalências que variam de 13 a 86%, diagnosticada através do ecocardiograma transtorácico, variação ampla devido aos diferentes critérios utilizados (AHMED, 2004; ZIEBERMAN, 2007; JOHNSON *et al*, 2010; BLANC *et al*, 2012). O padrão de hipertrofia predominante encontrado foi a excêntrica, semelhante à literatura (MARTINS *et al*, 1999).

Quando os grupos foram comparados conforme presença ou ausência de HVE não houve diferença com relação às características clínicas e demográficas. A hipertrofia do ventrículo esquerdo é condição frequente em ambos os gêneros, dado semelhante ao de estudo anterior (MARTINS, 1999).

Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos com relação à idade, contudo foi observado menor média de idade nos pacientes com HVE. Johnson *et al* (2010) mostraram que HVE é mais comum entre os mais jovens. Zilberman e cols. (2007) não encontraram diferenças de idade entre pacientes com e sem HVE. Entretanto, outros autores observaram relação entre maior média de idade e HVE (DENENBERG *et al*, 1983; LESTER *et al*, 1990; COVITZ *et al*, 1995; MARTINS *et al*, 1998; MARTINS *et al*, 1999). Essa discordância pode ser atribuída, ao menos parcialmente, à heterogeneidade nas manifestações clínicas e no perfil de evolução e gravidade observado entre os portadores de anemia falciforme.

Encontramos pequeno número de pacientes com disfunção cardíaca. A literatura é discordante nesse ponto. Alguns estudos referem que os pacientes com anemia falciforme apresentam redução da fração de ejeção (disfunção sistólica) quando comparados com pacientes normais (POLUDASU, 2013; LAMERS *et al*, 2006). Contudo ao avaliar a presença de disfunção sistólica (FE < 55%) foi observada pequena prevalência de alterações nos pacientes com anemia falciforme (ALEEM *et al*, 2007; DHAM *et al*, 2009; RIBERA, 2013.)

Quanto às variáveis laboratoriais o grupo com hipertrofia do ventrículo esquerdo apresentou valores significativamente inferiores da concentração sérica de hemoglobina, e maiores valores de AST e da relação albumina/creatinina na urina de 24h. Esses achados já indicam dano crônico em outros órgãos e sistemas, mas provavelmente não são úteis como marcadores precoces de dano cardiopulmonar. Marcadores de hemólise (desidrogenase láctica e bilirrubina indireta) e *clearance* de creatinina estavam uniformemente elevados em ambos os grupos, o que reflete peculiaridades do portador de anemia falciforme, não se mostrando úteis na estratificação de subgrupos.

A hipertrofia do ventrículo esquerdo está inversamente associada aos níveis de hemoglobina, dado compatível com estudos prévios (CAVITZ *et al*, 1995; MARTINS *et al*, 1998;1999). Alguns autores (SIMMONS, 1988; ZILBERMAN, 2007; JOHNSON *et al*, 2010) encontraram valores de hemoglobina semelhantes nos grupos com e sem hipertrofia. Valores inferiores de hemoglobina estão relacionados com maior hipóxia tissular e consequentemente necessidade de aumento débito cardíaco.

A AST elevada no pacientes com HVE pode estar relacionada à hemólise aumentada nesse grupo, contudo demais marcadores de hemólise foram igualmente elevados nos dois grupos.

No presente estudo, os pacientes portadores de HVE apresentaram maior relação albumina/creatinina na urina de 24h, sendo as taxas de filtração glomerular semelhantes entre os dois grupos. Pacientes cronicamente anêmicos, com lesão renal instalada, apresentam dilatação de ventrículo esquerdo e hipertrofia ventricular esquerda (GOLDBERG *et al*, 1992), reforçando a diferença encontrada na relação albumina/creatinina, apesar de não haver relação com a taxa de filtração glomerular (ZILBERMAN, 2007), possivelmente devido à característica de hiperfiltração, comum na lesão renal inicial em portadores de anemia falciforme. Em pequeno estudo em que foi testado o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina em nove pacientes portadores de anemia falciforme com proteinúria foi observado que o remodelamento cardíaco foi prevenido (LIMA *et al*, 2008).

Johnson e colaboradores (2010) relacionaram hipertrofia do ventrículo esquerdo com dessaturação noturna em pacientes com anemia falciforme. Essa alteração poderia predispor a alterações pulmonares nesses pacientes. Entretanto ao compararmos os pacientes que possuem HVE com aqueles que possuem ventrículos esquerdos normais não foi encontrada diferença significativa entre os parâmetros pulmonares estudados (hipertensão pulmonar, PSAP e capacidade vital forçada).

Foi observada elevada prevalência de alterações na função pulmonar nos portadores de anemia falciforme, semelhante ao encontrado por Morris e colaboradores (2009). Ocorreu o predomínio de padrão restritivo pulmonar com 46,9 % dos pacientes. Sylvester *et al* (2003) observaram anormalidades na função pulmonar em crianças, com predomínio do padrão restritivo em relação ao obstrutivo e/ou misto, contudo outros estudos (MORRIS *et al*, 2009; SIDDIQUI *et al*, 2003) encontraram padrão espirométrico obstrutivo como predominante em crianças e restritivo em adultos falciformes.

Os pacientes que apresentaram padrão restritivo pulmonar foram significativamente mais velhos do que aqueles que apresentaram função pulmonar normal. Outros estudos referem que os distúrbios ventilatórios no paciente com anemia falciforme iniciam-se na infância e que a gravidade de tais anormalidades aumentaria com a idade (SYLVESTER *et al*, 2004; MORRIS, 2009). Estas alterações são devidas aos eventos pulmonares de repetição e danos causados por alterações vaso-oclusivas.

Quando aos dados laboratoriais foram observados valores maiores de VCM, AST e *clearance* de creatinina nos pacientes que possuem padrão restritivo pulmonar. Não foi encontrada diferença significativa em relação ao uso de hidroxiureia entre os pacientes, contudo o maior número de pacientes em uso no grupo com função pulmonar restritiva pode justificar o maior valor médio de VCM no grupo.

Não encontramos diferença entre valores de PSAP entre os pacientes com função pulmonar restritiva e os com função normal. Além disso a regressão linear entre PSAP e capacidade vital forçada (CVF) não encontrou correlação entre essas variáveis.

Não foi encontrada relação entre HVE e padrão restritivo pulmonar entre os pacientes estudados, sugerindo serem eventos com diferentes histórias naturais. Não foi encontrado estudos na literatura que compare tais eventos. Esse achado indica que os recursos propedêuticos para diagnóstico de indícios precoces de comprometimento da função sistólica ventricular e da função pulmonar devem ser empregados paralela e concomitantemente, uma vez que pontos comuns entre essas morbidades não foram evidenciados nesse estudo.

O diagnóstico e intervenção precoce são as formas de prevenir a evolução para quadros graves, incapacitantes e morte.

7. CONCLUSÕES

Pacientes com anemia falciforme apresentam comprometimento cardiopulmonar;

40% dos pacientes apresentaram HVE e 60,9% alteração da função pulmonar (77% padrão restritivo);

Valores menores de Hb e aumentados de AST e relação albumina creatinina foram associados à HVE;

Maior idade e valores aumentados de VCM, AST e *clearance* de creatinina foram relacionados à função pulmonar restritiva;

Não foi encontrada associação entre o padrão restritivo pulmonar e HVE.

8. REFERÊNCIAS

1. AHMED, S. et al. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 76, p. 195-198, 2004.
2. ALMEIDA, A. G. et al. Abnormal Myocardial Flow Reserve in Sickle Cell Disease: a Myocardial Contrast Echocardiography Study. **Echocardiography**, v. 25, n. 6, p. 591-599, 2008.
3. ANTHI, A. et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 175, p. 1272-1279, 2007.
4. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciforme. Brasília, **Ministério da Saúde**, 2010.
5. ASSIS, A.; CONRAN, N.; CANALLI, A.A. et al. Effect of cytokines and chemokines on sickle neutrophil adhesion to fibronectin. **Acta Haematol**, vol. 113, p. 130-6, 2005.
6. ATAGA, K. I. et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. **British Journal of Haematology**, v. 134, p. 109-115, 2006.
7. BALFOUR, I. C. et al. Left ventricular filling in sickle cell anemia. **American Journal of Cardiology**, v. 61, p. 395-399, 1988.
8. BATRA, A. S. et al. Cardiac Abnormalities in Children With Sickle Cell Anemia. **American Journal of Hematology**, v. 70, p. 306-312, 2002.
9. BLANC, J. et al. Right Ventricular Systolic Strain Is Altered in Children with Sickle Cell Disease. **Journal of American Society of Echocardiography**, v. 25, p. 511-517, 2012.
10. BUNN, H. F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 11, p. 762-769, 1997.
11. CALDAS, M. C.; MEIRA, Z. A.; BARBOSA, M. M. Evaluation of 107 patients with sickle cell anemia through tissue Doppler and myocardial performance index. **Journal of American Society of Echocardiography**, v. 21, p. 1163-1167, 2008.
12. CALLAHAN, L. A. et al. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 165, p. 1309-1316, 2002.
13. CANÇADO RD, LOBO C et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Rev. Bras. Hemat Hemot.** v. 31, p. 361-66, 2009.
14. CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 203-206, 2007.

15. CASTRO, O.; HOQUE, M.; BROWN, B. D. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. **Blood**, v. 101, p. 1257-1261, 2003.
16. CASTRO, O. et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: Incidence and risk factors. **Blood**, 89: 643-9, 1994.
17. CIPOLOTTI, R. et al. Echocardiographic characteristics of patients with Sickle Cell Anaemia in Sergipe, Brazil. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 47, p. 73-76, 2001.
18. COVITZ, W. et al. The heart in sickle cell anemia. The cooperative study of sickle cell disease (CSSCD). **Chest**, v. 108, p. 1214-1219, 1995.
19. CRAWFORD, J.H.; CHACKO, B.K.; PATEL, R.P. Regulation of vascular function by haemoglobin. **Biochem Soc Symp.** v.71, p.135-42, 2004.
20. DE CASTRO, L. M. et al. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. **American Journal of Hematology**, v. 83, p. 19-25, 2008.
21. DENENBERG, B. S. et al. Cardiac function in sickle cell anemia. **American Journal of Cardiology**, v. 51, n. 10, p. 1674-1678, 1983.
22. DI NUZZO, D.V.P.; FONSECA S.F.; Anemia falciforme e infecção. **J. Pediatr**, v. 80, p.847-854, 2004.
23. EDDINE, A. C. et al. Ventricular Structure and Function in Children With Sickle Cell Disease Using Conventional and Tissue Doppler Echocardiography. **American Journal of Cardiology**, v. 109, p. 1358-1364, 2012.
24. FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.
25. FERREIRA, L. M. B. P.; CIPOLOTTI, R.; COUTINHO, H.M. Frequência de portadores de hemoglobinopatias em puérperas e seus recém-nascidos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 5, p. 391-392, 2009.
26. FIGUEIREDO MS. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.23, n.3, p. 215-17, 2007.
27. FITZHUGH, C. D. et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 85, p. 36-40, 2010.
28. FIXLER, J.; STYLES, L. Sickle cell disease. **Pediatric Clinics of North America**, v. 49, n. 6, p. 1193-1210, 2002.

29. FONSECA, G. H. et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterization in sickle cell disease. **European Respiratory Journal**, v. 39, p. 112-118, 2012.
30. FRENETTE, P. S. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. **Current Opinion in Hematology**, v. 9, n. 2, p. 101-106, 2002.
31. GACON, P. H.; DONATIEN, Y. Manifestations cardiaques de la drépanocytose. **Presse Med**, v. 30, p. 841-845, 2001.
32. GERRY, J. L.; BAIRD, M. G.; FORTUIN, N. J. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. **The American Journal of Medicine**, v. 60, p. 968-972, 1976.
33. GERRY, J. L.; BULKLEY, B. H.; HUTCHINS, G. M. Clinicopathological analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anaemia. **American Journal of Cardiology**, v. 42, p. 211-216, 1978.
34. GLADWIN, M. T. et al. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 9, p. 886-895, 2004.
35. GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. **Journal of American College of Cardiology**, v. 59, p. 1123-1133, 2012.
36. GOLDBERG, N.; LUNDIN, A.P.; DELANO, B.; FRIEDMAN, E. A.; STEIN, R.A. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. **Am Heart J**, v. 124, n. 2, p. 424-427, 1992.
37. GORDEUK, V. R. et al. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. **American Journal of Hematology**, v. 83, p. 15-18, 2008.
38. GROSSMAN, W.; JONES, D.; MCLAURIN, L. P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 56, p. 56-64, 1975.
39. GUALANDRO, S. F. M.; FONSECA, G. H. H.; GUALANDRO, D.M. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 291-298, 2007.
40. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 40, p: 465-74, 1997.
41. HAGAR, W.; VICHINSKY, E. Advances in clinical research in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 141, n. 3, p. 346-356, 2008.
42. HANKINS, J. S. et al. Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with myocardial iron deposition. **Pediatric Blood Cancer**, v. 55, p. 495-500, 2010.

43. HARRISON, T. R. et al. **Medicina Interna**. 15. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw Hill, v.1, cap. 106, p: 708-16, 2002.
44. HERDY, G. V. H.; AGUAS, A. F. F.; CHEDID, T. C. Alterações cardíacas na anemia falciforme. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 40, n. 5, p. 311-315, 1983.
45. HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Internal Medicine**, v. 6, p. 517-521, 1910.
46. HSU, L. L. et al. Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability. **Blood**, v. 109, p. 3088-3098, 2007.
47. INGRAM, V.M. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle cell anemia hemoglobin. **Nature**. v.178, p. 792-94, 1956.
48. JAMES, T. N. Morphological characteristics and functional significance of focal fibromuscular dysplasia of small coronary arteries. **American Journal of Cardiology**, v. 65, p. 129-229, 1990.
49. JOHNSON, C. S. Arterial blood pressure and hyperviscosity in Sickle Cell Disease. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 19, p. 827-837, 2005.
50. JOHNSON, M. C. et al. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. **Blood**, v. 116, p. 16-21, 2010.
51. JOHNSON-JR, W. H.; MCCRARY, R. B.; MANKAD, V. N. Transient left ventricular dysfunction in childhood sickle cell disease. **Pediatric Cardiology**, v. 20, p. 221-223, 1999.
52. KATO, G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Review**, v. 21, n. 1, p. 37-47, 2007
53. KATO, J. et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with sickle cell disease. **Blood**, v. 107, p. 2279-2285, 2006.
54. KEIDAN, A. J. et al. Effect of polymerization tendency on haematological, rheological and clinical parameters in sickle cell anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 71, n. 4, p. 551-557, 1989.
55. KLINEFELTER, H. F. The heart in sickle cell anemia. **The American Journal of Medicine**, v. 203, p. 34-51, 1942.
56. LESTER, L. A. et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. **Chest**, v. 98, p. 1169-1174, 1990.

57. LIMA, C.S. et al. Enalapril therapy and cardiac remodelling in sickle cell disease patients. **Acta Cardiol**, v. 63, n.5, p.599-602, 2008.
58. LOGGETTO, S. R. et al. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 22, n. 3, p. 77-82, 1999.
59. LONERGAN, G.J.; CLINE, D.B.; ABBONDANZO, S.L. Sickle cell anemia. **Radiographics**, v. 21, p. 971-94, 2001.
60. LOUREIRO, M. M. et al. Acute clinical events in patients with sickle cell disease : epidemiology and treatment. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 2, p. 95-100, 2008.
61. LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 39, p. 943-949, 2005.
62. MACHADO, R. F. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. **JAMA**, v. 296, p. 310-318, 2007.
63. MARTIN, C. Cardiovascular pathology in sickle cell disease. **Clinical Research**, v. 31, p. 13 A, 1983.
64. MARTINS, W. A. et al. Alterações Cardiovasculares na Anemia Falciforme. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, p. 365-370, 1998.
65. MARTINS, W. A. et al. Estudo Ecodopplercardiográfico em Adolescentes e Adultos Jovens Portadores de Anemia Falciforme. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 73, n. 6, p. 463-468, 1999.
66. MENDONÇA, A. C. Muito além do “Teste do Pezinho”. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 88-93, 2008.
67. MILLER, S. T. et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. **The Journal of Pediatrics**, v. 139, n. 6, p. 785-789, 2001.
68. MILLER, S. T. et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. **N Engl J Med**, v.342, p.83-9, 2000.
69. MINNITI, C. P. et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. **Haematologica**, v. 94, p. 340-347, 2009.
70. MORRIS, C.R. Asthama management: reinventing the wheel in sickle cell disease. **Am J Hematol**, v.84, p. 234-41, 2009.
71. NAOMAN, S. G. et al. Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. **Annals of Hematology**, v. 89, p. 61-66, 2010.

72. NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. **Doença das Células Falciformes**, 1.ed, Ed. Sarvier, São Paulo, 2004.
73. NAOUM, P.C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 22, n. 1, p. 5-22, 2000.
74. NETO, G.C.G.; PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro. v. 39, nº. 1, p.: 51-6, 2003.
75. NKOMO, V. T. et al. Left ventricular structure and systolic function in African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Ethnicity & Disease**, v. 14, n. 4, p. 483-488, 2004.
76. NORRIS, S.; JOHNSON, C. S.; HAYWOOD, L. J. Sick cell anemia: does myocardial ischemia occur during crisis? **Journal of the National Medical Association**, v. 83, p. 209-213, 1991.
77. OKPALA, I.E. New therapies for sickle cell disease. **Hematol Oncol Clin North AM**, v.19, n.5, p.975-87, 2005.
78. OLIVEIRA, E.; GÓMEZ-PATINO, N. Falcemic cardiopathy: Report of a case. **American Journal of Cardiology**, v. 11, n. 5, p. 686-688, 1963.
79. ONDEI, L.S.; ZAMARO, P.J.A.; BONINI-DOMINGOS, C.R. A importância do diagnóstico laboratorial clássico na identificação de variantes de hemoglobinas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.27, n.1, p. 72-74, 2005.
80. ONYEKWERE, O. C. et al. Pulmonary hypertension in children and adolescents with sickle cell disease. **Pediatric Cardiology**, v. 29, p. 309-312, 2008.
81. ORLANDO, G.M.; NAOUM, P.C.; SIQUEIRA, F.A.M.; et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. **Rev Bras Hemaotol Hemoter**, v.22, p. 111-121, 2000.
82. PAGELOW, C. H. et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. **The American Journal of Medicine**, v. 102, p. 171-177, 1997.
83. PAULING, L. et al. Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease. **Science**, v. 110, p. 543-548, 1949.
84. POLUDASU, S.; RAMKISSOON, K.; SALCICCIOLI, L. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: a meta-analysis. **J. Card Fail**, v.19, p. 333-341, 2013.
85. RAPHAEL R.I., VICHINSKY EP. Pathophysiology and treatment of sickle cell disease. **Clinical Advances in Hematology & Oncology**, v.3, n.6, p.492-505, 2005.
86. REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 376, p. 2018-2031, 2010.

87. RIVERA, M.C.; RIBERA, R.B.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S. Echocardiography in sickle cell anaemia patients under 20 years of age: a descriptive study in the Brazilian Western Amazon. **Cardiol Young**, v. 24, p. 1-8, 2013.
88. ROTHER, R. et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. **JAMA**, v. 293, p. 1653-1662, 2005.
89. RUDSKI, L. G. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. **Journal of American Society of Echocardiography**, v. 23, p. 685-713, 2010.
90. SACHDEV, V. et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. **Journal of American College of Cardiology**, v. 49, p. 472-479, 2007.
91. SACHDEV, V. et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. **Circulation**, v. 124, p. 1452-1460, 2011.
92. SAHN, D.J.; DEMARIA, A.; KISSLO, J; WEYMAN, A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, v 58, p.1072-83, 1978.
93. SCHNOG, J. B. et al. Sickle cell disease; a general overview. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 62, n. 10, p. 364-374, 2004.
94. SIDDIQUI, A.K.; AHMED, S. **Pulmonary manifestations of sickle cell disease**. Post Grad. Med. J., 79: 384-90, 2003.
95. SIMMONS, B. E. et al. Sickle Cell Heart Disease: Two-Dimensional Echo and Doppler Ultrasonographic Findings in the Hearts of Adult Patients With Sickle Cell Anemia. **Archives of Internal Medicine**, v. 148, p. 1526-1528, 1988.
96. SOUZA-JÚNIOR, J. L. et al. Reserva de Fluxo Coronariano na Anemia Falciforme. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, p. 552-558, 2007.
97. STUART, M. J.; NAGEL, R. L. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 364, p. 1343-1360, 2004.
98. SYLVESTER, K.P.; PATERY, R. A.; REES D. et al. Airway hyperresponsiveness and acute chest syndrome in children with sickle cell anemia. **Pediatr Pulmonol**, v. 42, p.272-6, 2004.
99. TORRES, F.R.; BONINI-DOMINGOS, C.R. Hemoglobinas humanas – hipótese malária ou efeito materno?. **Rev Bras Hematol Hemoter**, vol 27, p. 53-60, 2005.

100. TSIRONI, M.; AESSOPOS, A. The heart in sickle cell disease. **Acta Cardiologica**, v. 60, n. 6, p. 589-598, 2005.
101. VARAT, M. A.; ADOLPH, R. J.; FOWLER, N. O. Cardiovascular effects of anemia. **American Heart Journal**, v. 83, p. 415-426, 1972.
102. VICHINSKY, E. et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia. **American Journal of Hematology**, v. 80, n. 1, p. 70-74, 2005.
103. VIVAS, W. L. P. et al. Heterozigose para hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 4, p. 284-287, 2006.
104. VOSKARIDOU, E. et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). **Blood**, v. 115, p. 2354-2363, 2010.
105. WILLENS, H. J. et al. A noninvasive comparison of left ventricular performance in sickle cell anemia and chronic aortic regurgitation. **Clinical Cardiology**, v. 6, p. 542-548, 1983.
106. ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.
107. ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e prática**. São Paulo, pag. 289-307, 2001.
108. ZILBERMAN, M. V. et al. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function in Pediatric Sickle Cell Disease Patients. **American Journal of Hematology**, v. 82, p. 433-438, 2007.

9. APÊNDICE

9.1. Termos de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PAIS E RESPONSÁVEIS

Nós, pesquisadores da Universidade Federal de Sergipe, pedimos sua autorização para participação de seu filho na pesquisa: “HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO E PADRÃO RESTRITIVO PULMONAR NO PACIENTE JOVEM COM ANEMIA FALCIFORME”, a realizar-se no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário – UFS, que tem o objetivo avaliar o comprometimento cardiopulmonar de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme, como é o caso do seu (ua) filho(a).

Caso concorde com a participação, nós pediremos para responder algumas perguntas a respeito de seu filho, como: nome, idade, endereço, bem como sobre a doença.

Não existirão riscos e o seu filho irá realizar exames que já são solicitados de rotina no paciente com anemia falciforme: ecocardiograma e espirometria.

Nós nos comprometemos informar os resultados dos exames e orientá-los sobre o significado dos achados, além de mantermos sigilo e confidencialidade sobre a sua participação nesse estudo.

Caso o senhor (a) não queira a participação do seu filho, saiba que isso não alterará o tratamento que vem sendo feito aqui no Ambulatório Hematologia Pediátrica, no entanto a sua participação é muito importante para nosso estudo. Isso porque estará contribuindo para a evolução dos conhecimentos sobre essa doença ajudando o seu filho e as outras crianças do serviço. A sua participação é voluntária e você poderá interrompê-la a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para vocês.

Em caso de dúvida entre em contato conosco nos locais, dias e horários em que os atendimentos são realizados.

Dra Rosana Cipolotti – (79) 9981-1238

Dr Osvaldo Neto – (79) 9971-0121

Diante do que foi dito, confirmo a participação do meu filho:

Assinatura do responsável

Aracaju, ____ de _____ de 20..

Os investigadores principais, Dra Rosana Cipolotti e Dr. Osvaldo Alves de M. Neto, comprometem-se a conduzir todas as atividades deste estudo de acordo com os termos do presente Consentimento Livre e Esclarecido.

Aracaju, ____/____/____

Pesquisador responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PACIENTES MAIORES DE 18 ANOS

Nós, pesquisadores da Universidade Federal de Sergipe, pedimos sua autorização para sua participação na pesquisa: “HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO E PADRÃO RESTRITIVO PULMONAR NO PACIENTE JOVEM COM ANEMIA FALCIFORME”, a realizar-se no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário – UFS, que tem o objetivo avaliar o comprometimento cardiopulmonar de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme, como é o seu caso.

Caso concorde com a participação, nós pediremos para responder algumas perguntas como: nome, idade, endereço, bem como sobre a doença.

Não existirão riscos e você irá realizar exames que já são solicitados de rotina no paciente com anemia falciforme: ecocardiograma e espirometria.

Nós nos comprometemos informar os resultados dos exames e orientá-los sobre o significado dos achados, além de mantermos sigilo e confidencialidade sobre a sua participação nesse estudo.

Caso o senhor (a) não queira participar, saiba que isso não alterará o tratamento que vem sendo feito aqui no Ambulatório Hematologia Pediátrica, no entanto a sua participação é muito importante para nosso estudo. Isso porque estará contribuindo para a evolução dos conhecimentos sobre essa doença ajudando você e as outras crianças do serviço. A sua participação é voluntária e você poderá interrompê-la a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para vocês.

Em caso de dúvida entre em contato conosco nos locais, dias e horários em que os atendimentos são realizados.

Dra Rosana Cipolotti – (79) 9981-1238

Dr Osvaldo Neto – (79) 9971-0121

Diante do que foi dito, confirmo a participação do meu filho:

Assinatura do responsável

Aracaju, ____ de _____ de 20..

Os investigadores principais, Dra Rosana Cipolotti e Dr. Osvaldo Alves de M. Neto, comprometem-se a conduzir todas as atividades deste estudo de acordo com os termos do presente Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador responsável

Aracaju, ____/____/____