

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO DESPORTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

MELISSA CHAVES VIEIRA RIBERA

TEMA DA DISSERTAÇÃO:

Prevalência de alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes com anemia falciforme em Rio Branco, Acre

Rio Branco

2012

MELISSA CHAVES VIEIRA RIBERA

TEMA DA DISSERTAÇÃO:

Prevalência de alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes com anemia falciforme em Rio Branco, Acre

Tema de dissertação apresentado para a Obtenção de Título de Mestre Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre.

Linha de pesquisa:

Processo Saúde-Doença: Epidemiologia e Atenção à Saúde

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Koifman

Rio Branco

2012

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. AGRADECIMENTO..... | 3 |
| 2. RESUMO..... | 5 |
| 3. INTRODUÇÃO..... | 6 |
| 3.1 Distribuição da doença na população..... | 7 |
| 3.2 Alterações cardiovasculares..... | 9 |
| 3.3 Alterações ecocardiográficas..... | 11 |
| 3.4 Considerações sobre o tratamento das alterações cardíacas..... | 12 |
| 3.5 Hipertensão pulmonar..... | 13 |
| 4. JUSTIFICATIVA..... | 14 |
| 5. OBJETIVOS | |
| 5.1 Geral..... | 15 |
| 5.2 Específicos..... | 15 |
| 6. METODOLOGIA | |
| 6.1 Desenho de estudo..... | 16 |
| 6.2 População de estudo..... | 16 |
| 6.3 Critérios de inclusão e de exclusão..... | 17 |
| 6.4 Amostragem da série de comparação..... | 17 |
| 6.5 Coleta de dados..... | 17 |
| 6.6 Análise de dados..... | 21 |
| 6.7 Aspectos éticos..... | 21 |
| 7. CONFLITO DE INTERESSE..... | 22 |
| 8. FINANCIAMENTO | 22 |
| 9. RESULTADOS..... | 22 |
| 10. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS..... | 37 |
| 11. CONCLUSÕES..... | 40 |
| 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 42 |
| 13. APÊNDICES | |
| 13.1 APÊNDICE A - Roteiro de entrevista..... | 50 |
| 13.2 APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 54 |
| 13.3 APÊNDICE C- Siglas..... | 56 |
| 13.4 APÊNDICE D- Ilustrações..... | 57 |

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tudo, aos meus amados pais, ao César, meus irmãos, tios, primos, cunhados e cunhadas, D. Benilde, Sr. Hernan, sobrinhos, à Sônia e amigos por sempre me incentivarem e ajudarem em tudo o que eu faço. Sem a ajuda de vocês eu pouco seria capaz de ser e fazer o que faço na minha vida. A estes vão, juntamente com o agradecimento, meu pedido de desculpas pela ausência devido ao cansaço e falta de tempo que me acompanharam devido à dedicação ao trabalho e ao mestrado ao mesmo tempo.

Ao Ricardo Ribera, meu esposo e também médico, agradeço pelas inúmeras vezes que me substituiu no trabalho e ouviu minhas preocupações, participando lado a lado das minhas conquistas e angústias.

Agradeço especialmente a minha mãe Simone Chaves, a minha tia Silvane Chaves e aos meus avós, Dona Risoleta e Sr. Audenor Chaves (in memoriam) que foram os que mais se alegraram com a notícia de que eu faria o mestrado, curtindo cada etapa do processo seletivo.

Agradeço à Dra. Ana Rita, hematologista pediatra que, tão amigavelmente e tão entusiasmadamente não só me encaminhou todos os seus pacientes como acompanhou de perto e torceu para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Dr. Denys, hematologista e colega de mestrado pelas sugestões sempre bem vindas.

Ao prof. Dr. Martins Wolney por ter me recebido tão bem e ter dado importantes sugestões.

Ao prof. Marcos Silva que pacientemente e imprescindivelmente me ajudou com
minhas várias dúvidas.

Aos pacientes, que não apenas contribuíram com a pesquisas mas que foram a
inspiração para a realização desta.

Ao meu orientador prof. Dr. Sérgio Koifman que desde o princípio acreditou na
importância desta pesquisa, confiando em mim e dando-me a oportunidade para realizá-
la. Igualmente agradeço à prof. Dra. Rosalina Koifman. Meu respeito e admiração aos
dois serão eternos.

Aos colegas do mestrado, professores e à coordenadora Simone Optiz, por
tornarem o aprendizado tão agradável.

Aos colegas de trabalho da Secretaria de Saúde que tanto sentiram a minha falta
durante os períodos de ausências.

Por fim, agradeço ao meu bebê, que ainda no ventre e tão inocentemente,
contribuiu para me dar mais um incentivo para concluir a dissertação e me fazer pensar
que, o que estudo hoje, poderá contribuir para o conhecimento e ajudar várias crianças
que ainda estão por vir.

RESUMO

Introdução: As alterações cardíacas nos portadores de anemia falciforme são frequentes e iniciam-se precocemente embora se tornem mais evidentes na vida adulta. O estudo das anormalidades cardíacas faz-se imprescindível no atual contexto da anemia falciforme uma vez que, devido às melhorias da saúde, as crianças estão conseguindo alcançar cada vez mais a idade adulta e, com isto, sofrendo as consequências do dano cardíaco crônico.

Objetivo: Determinar a prevalência das alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes de até 20 anos, portadores de anemia falciforme, atendidas no hospital terciário de Rio Branco-Acre.

Métodos: Foi realizado estudo epidemiológico descritivo comparando duas séries de crianças e adolescentes, uma com 45 portadores de anemia falciforme e outra com 108 sem anemia falciforme ou doença cardíaca. As medidas ecocardiográficas foram indexadas de acordo com a superfície corpórea, na forma de z score, e comparadas as prevalências das alterações ecocardiográficas entre o grupo sem anemia falciforme o grupo com anemia falciforme, com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

Resultados: Os valores de z score na série com anemia falciforme comparativamente com a série sem anemia falciforme foi 13,1 vezes maior para o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, 2,5 vezes maior para o ventrículo direito, 4,9 para o átrio esquerdo, 2 vezes para a espessura de septo e 5,2 vezes maior para a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo. Também o índice de massa do ventrículo esquerdo, a pressão sistólica do ventrículo direito e a espessura relativa de parede foram significativamente maiores no grupo com anemia falciforme.

Conclusões: As alterações cardíacas observadas pelo ecocardiograma ocorreram em 93,5% dos pacientes com anemia falciforme. Detectar as alterações cardíacas precocemente e quantificá-las utilizando a indexação das medidas ecocardiográficas de acordo com a superfície corpórea, possibilitará a adequada identificação e acompanhamento evolutivo destas crianças.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária que, em estado homozigótico, recebe a denominação de anemia falciforme (AF). Ela ocorre devido a uma única mutação no gene da hemoglobina beta que resulta na modificação da sua estrutura, fazendo com que a hemácia, que é constituída por milhares de hemoglobinas, adquira forma de foice (BRIEHL, 1995; EMBURY, 1996; STEINBERG, 2006). Esta hemoglobina anormal resultante, chamada de hemoglobina S (HbS), quando desoxigenada e em elevada concentração, apresenta redução na solubilidade com formação de estruturas para-cristalinas, levando a acentuada elevação da viscosidade sanguínea (FABRY, 1991; KAUL, 1993; SERJEANT, 1992). No entanto, quando o gene para hemoglobina S não é transmitido pelos pais em estado homozigótico, e sim em estado heterozigótico, diz-se que a criança que o recebeu é portadora do traço falciforme. É nesta condição de portadores do traço falciforme que pais, geralmente assintomáticos, transmitem a doença a seus filhos em caráter homozigótico.

Aparentemente dois eventos inter-relacionados e desencadeados pela polimerização da HbS parecem ser responsáveis pelas manifestações clínicas da anemia falciforme: a vaso-oclusão e a anemia hemolítica (FIGUEIREDO, 2007).

A hemólise resulta na liberação de hemoglobina no plasma e esta converte o óxido nítrico em nitrato inativo. A lise de eritrócitos também libera arginase que destrói L-arginina que é um substrato para a produção de óxido nítrico (MORRIS, 2005). O óxido nítrico é importante por atuar como cofator para a conversão do cGMP (monofosfato de guanina cíclica) que leva ao relaxamento dos músculos lisos vasculares e vasodilatação. Desta forma, a diminuição do óxido nítrico resulta em um desequilíbrio entre os fatores constritores e vasodilatadores levando a um maior risco dos fenômenos vasos-oclusivos (ROTHER, 2005). Outros efeitos relacionados à hemólise são o aumento da expressão celular da endotelina, geração de radicais livres, ativação plaquetária e aumento da expressão de moléculas mediadoras de adesão celular (ROTHER, 2005).

A anemia falciforme cursa, além da anemia crônica, com numerosas alterações que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas, com expressiva morbidade; redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. 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, principalmente coração, baço e rins.

Distribuição da doença na população

A anemia falciforme é mais frequente nos povos africanos mas está presente em todos os continentes devido às migrações (WEATHERALL, 2009).

A Organização Mundial de Saúde estima que 5% da população mundial seja portadora do gene para hemoglobinopatias e que, a cada ano, nasceriam aproximadamente 300.000 crianças com hemoglobinopatias, das quais, 200.000 na África (WHO, 2005; WATANABE 2007).

A anemia falciforme já é reconhecidamente uma doença prevalente no Brasil (PARRA, 2003; CANÇADO, 2007), sendo a de maior prevalência entre as doenças hereditárias (NAOUM, 1997; SILVA, 1993; ZAGO, 1995), e chegando a acometer de 0,1% a 0,3% da população de afro descendentes (DI NUZZO, 2004; WATANABE, 2007). No Brasil, a maior prevalência de heterozigotos ocorre nas regiões norte e nordeste, com 6 a 10% da população, e de 2 a 3% nas regiões sul e sudeste (CANÇADO, 2007).

A doença apresenta alta morbidade (frequentes hospitalizações, crises de dor e necessidade de transfusões) e mortalidade precoce (HUTZ 1981; MILLER, 2000; PLATT, 1994; SILVA, 1993), levando a uma expectativa média de vida de 16,4 (\pm 12,1) anos (SILVA, 1993). Estima-se que 78,6% dos óbitos ocorram até os 29 anos e que 37,5% ocorram em menores de nove anos (ALVES, 1996). A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença (ALVES, 1996).

Nos últimos anos, houve uma redução nas taxas de mortalidade, principalmente nos primeiros cinco anos de vida, verificando-se a ocorrência de uma mortalidade mais tardia (HASSELL, 2010). Essa melhora na sobrevida pode ser atribuída a medidas simples como o diagnóstico precoce através dos programas de triagem neonatal, orientação antecipatória, tratamento profilático com a penicilina e vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Meningococcus meningitidis* (HANKINS, 2010) além do uso da hidroxiuréia (STEINBERG, 2003). As estatísticas recentes em uma coorte no Texas, EUA, relataram uma sobrevida de 99% em crianças de até 5 anos de idade (QUINN, 2010) e de 89,4% em Minas Gerais, Brasil (FERNANDES, 2010).

O Ministério da Saúde estima que existam 10.000 portadores de anemia falciforme no país e que, em base no banco de dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), ocorra o nascimento anual de 3.500 crianças com anemia falciforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Ainda segundo o PNTN, um em cada 1000 nascidos vivos é portador de anemia falciforme, e um em cada 200 mil nascidos vivos é portador do traço falciforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). O PNTN passou a incluir a triagem para hemoglobinopatias (fase 2) em 2001, mediante Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde.

Em 2008, foram registrados 2.917.432 nascidos vivos no Brasil. Utilizando-se a estimativa de 1 portador de anemia falciforme para cada 1000 nascidos vivos, e a de um portador do traço falciforme para cada 200 nascidos vivos, pode-se estimar que naquele ano tenham nascido 2.917 novos casos da doença e 14.587 portadores do traço (PNTN/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Tal doença encontra-se distribuída na população de forma heterogênea, com maior prevalência nos estados que possuem maior concentração de afro descendente (Fonte: SVS/MS e IBGE). A tabela 1 revela esta heterogeneidade.

Tabela 1- Incidência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em 14 estados que realizaram a Fase II do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), 2009

| Estados | Incidência de Anemia Falciforme |
|-------------------------|--|
| Bahia | 1:650 |
| Rio de Janeiro | 1:1.200 |
| PE, MA, MG, GO | 1:1.400 |
| Espírito Santo | 1:1.800 |
| Rondônia | 1:2.540 |
| Acre | 1:3.480 |
| São Paulo | 1:4.000 |
| Mato Grosso do Sul | 1:8.360 |
| Rio Grande do Sul | 1:11.000 |
| Santa Catarina e Paraná | 1:13.500 |

Fonte: PNTN/ Ministério da Saúde, 2009

No estado do Acre, foram registrados 16.183 nascidos vivos em 2007. Utilizando-se a estimativa de 1 portador de anemia falciforme para cada 3.480 nascidos vivos, concluímos que teriam nascido 4,6 novos casos (PNTN/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009) naquele ano. Já na cidade de Rio Branco, em 2007, foram registrados 7.067 nascidos vivos e, portanto, estima-se que ocorreu o nascimento de dois novos casos (PNTN/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Alterações cardiovasculares

As alterações cardiovasculares se fazem tão presentes na anemia falciforme que esta doença foi descrita pela primeira vez por um cardiologista, chamado James Herrick¹, em 1910 (Herrick, 1910 apud Wolney, 1999).

A anemia falciforme leva a alterações cardiovasculares progressivas em maior ou menor grau de gravidade, sendo vários os mecanismos fisiopatológicos que culminam com o comprometimento do coração.

A anemia crônica ocasiona uma diminuição na capacidade carreadora de oxigênio devido aos baixos níveis de hemoglobina. Isto leva a um aumento do débito cardíaco compensatório que pode ser conseguido às custas da elevação tanto da frequência cardíaca quanto do volume sistólico [débito cardíaco = frequência cardíaca X volume sistólico] (VARAT, 1972). Como na anemia falciforme não são observadas variações importantes na frequência cardíaca (LINDSAY, 1974; VARAT, 1972), o aumento do débito cardíaco resulta basicamente do aumento do volume sistólico com consequente dilatação das cavidades cardíacas (AHMED, 2004; COVITZ, 1995; LAMERS, 2006; LESTER, 1990). Segundo observaram Lester e colaboradores (1990), o aumento das dimensões ventriculares torna-se mais evidente a partir do segundo ano de vida.

A hipertrofia ventricular, que também é comumente observada nestes pacientes, surgiria como mecanismo compensatório à sobrecarga volumétrica, na tentativa de se reduzir o estresse na parede miocárdica (GROSSMAN, 1977).

¹ Herrick J.B. - Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910; 6: 517-21.

O grau de dilatação do ventrículo esquerdo e da hipertrofia estão associados com a gravidade da anemia e com a idade (BATRA, 2002; COVITZ, 1983; HUTZ, 1981; LESTER, 1990), sendo observados em praticamente todos os pacientes (MARTINS, 1999), mesmo nas populações pediátricas (ESTRADE, 1989; HERDY, 1987).

A função cardíaca sistólica costuma estar preservada na grande maioria dos pacientes adultos (COVITZ, 1995; SACHDEV, 2007) e também nas crianças (BATRA, 2002; LESTER, 1990). No entanto, os pacientes com disfunção sistólica têm um risco aumentado de mortalidade. Esta disfunção pode ocorrer pela sobrecarga crônica de volume (PRASAD, 1996 apud BATRA), pela sobrecarga de ferro (CECCHETTI, 1991) e também pelos micro-infartos (Corrigan¹, 2001 apud Batra, 2002). Em estudo de coorte comparando pacientes de 2 a 22 anos com anemia falciforme submetidas a um regime de transfusão sanguínea crônica (grupo 1) com outro grupo que não foi submetido às transfusões crônicas, observou que no grupo 1, os pacientes apresentavam maiores níveis de hematócrito e hemoglobina, menores índices de massa ventricular e maior índice de performance miocárdica (IPM). Este aumento no IPM foi possivelmente devido à disfunção diastólica causada pela sobrecarga de ferro (BATRA, 2002).

A figura 1 ilustra algumas destas alterações fisiopatológicas tais como o aumento do débito cardíaco, a isquemia miocárdica e a hipertensão pulmonar.

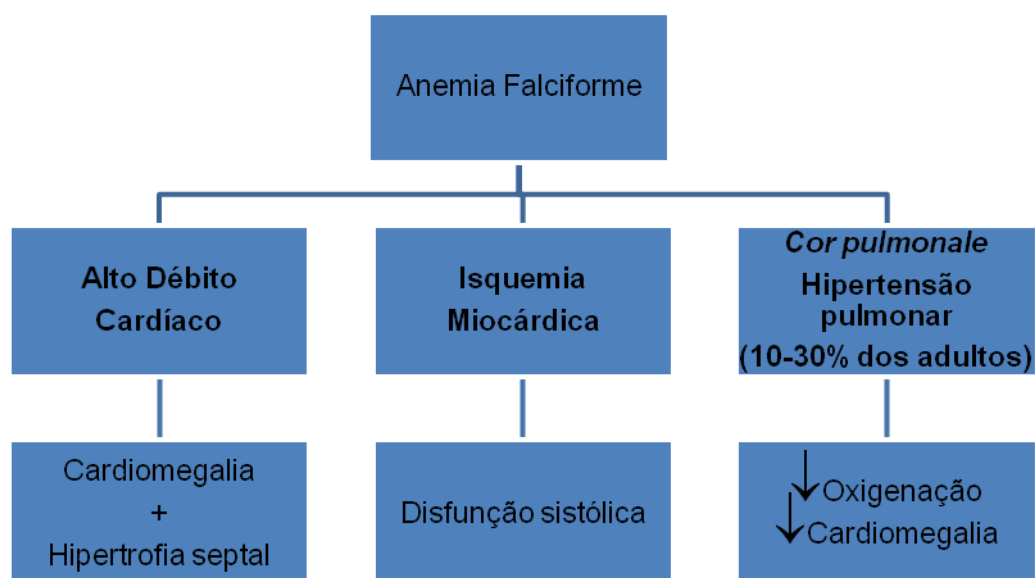


Figura 1 – Fisiopatologia das alterações cardíacas na Anemia Falciforme

¹ Corrigan J. Hematologic aspects of cardiology. In: Allen HD, Gutgessell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. **Moss and Adams Heart disease in infants, children and adolescents**, vol 2.

A cardiomegalia é evidenciada ao exame físico em 68 a 80% dos pacientes (HERDY, 1987; MARTINS, 1997). O achado de sopro cardíaco também é comum, sendo auscultado em torno de 87% das crianças com anemia falciforme (BATRA, 2002). Os exames diagnósticos cardiológicos também confirmam estes achados de alterações ao exame físico.

Embora seja incomum, a doença isquêmica do coração pode estar presente em pacientes com anemia falciforme e deve ser considerada em todos os indivíduos com dor torácica (MARTIN, 1996). A oclusão da artéria coronária é incomum, sugerindo que a doença dos pequenos vasos seja a responsável pelo dano cardíaco (COVITZ, 1994).

Em pesquisa realizada no estado do Rio de Janeiro a insuficiência cardíaca foi a causa de morte em 8% dos falcêmicos (HUTZ, 1981).

Quanto à pressão arterial sistêmica, geralmente pacientes com anemia têm níveis de pressão arterial sistólica e diastólica menores do que os esperados em indivíduos normais. Pacientes com anemia falciforme também têm níveis mais baixos de pressão arterial quando comparados com indivíduos sem anemia, porém com níveis superiores ao esperado dado ao seu grau de anemia, sugerindo que eles podem apresentar uma hipertensão não aparente (PEGELow, 1997; RODGERS, 1993).

A radiografia de tórax revela a cardiomegalia em 71 a 84% dos portadores de anemia falciforme, com índice cardiorádico variando de 0,54 a 0,58 (ESTRADE, 1989; HERDY, 1987; LOIS-GUSTAVE, 1977; MARTINS, 1997).

O eletrocardiograma aponta alterações em 35 a 82% dos pacientes, principalmente sobrecarga atrial esquerda e alterações da repolarização ventricular (WOLNEY, 1998).

Alterações ecocardiográficas

O ecocardiograma na AF mostra aumento das cavidades cardíacas, principalmente do átrio esquerdo e do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (ESTRADE, 1989; LESTER, 1990). Um estudo ecocardiográfico de 191 pacientes com anemia falciforme, acima dos 13 anos de vida, comparou os dados com os de controles sem a doença e observou um aumento das dimensões dos ventrículos esquerdo e direito, átrio esquerdo, aumento da

espessura do septo interventricular e contratilidade normais (COVITZ, 1995). Essas dimensões aumentadas, exceto aquelas do ventrículo direito, foram inversamente relacionadas ao nível de hemoglobina e houve correlação positiva com o aumento da idade (COVITZ, 1995). Em estudo ecocardiográfico realizado com um grupo adolescentes e adultos jovens, portadores de AF no Brasil, observou-se um aumento de todos os diâmetros cavitários e do índice de massa do ventrículo esquerdo. Foi observado também um padrão de hipertrofia excêntrica, dilatação do ventrículo esquerdo em 80% e do ventrículo direito de 28% dos casos (MARTINS, 1997).

No maior estudo ecocardiográfico da função cardíaca realizado em adultos portadores de AF, foi evidenciado disfunção diastólica em 18% dos 141 pacientes avaliados, além de hipertensão pulmonar em 40%. Os dados obtidos neste estudo revelaram que a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e a hipertensão pulmonar são fatores de risco independentes e aditivos para o óbito (SACHDEV, 2007). Estes achados foram suficientes para a indicação da triagem ecocardiográfica de pacientes adultos com anemia falciforme com o objetivo de identificar os pacientes de alto risco (SACHDEV, 2007). Em relação à faixa etária pediátrica, faltam mais estudos exploratórios sobre esta temática.

A ocorrência de derrame pericárdico foi observada em 10% dos 200 pacientes avaliados por COVITZ (1995), e teve correlação com baixos níveis de hemoglobina. Entretanto, esse achado não foi frequentemente observado em outros estudos (MARTINS, 1997).

Os achados em necropsias confirmam as alterações cardíacas evidenciadas através dos exames de imagem, sendo verificada dilatação do ventrículo esquerdo em 44 a 100% dos corações, e aumento da massa muscular em 80 a 100% (GERRY, 1978; HERDY, 1983; MARTIN, 1983).

Considerações sobre o tratamento das alterações cardíacas

Inexistem grandes estudos sobre o tratamento específico das alterações cardíacas em pacientes portadores de anemia falciforme, sendo sugerido que o tratamento seja realizado da forma convencional. Teoricamente, os diuréticos levam a hemoconcentração, o que

poderia predispor à oclusão dos vasos. Na prática, não está claro se isso ocorre, e seu uso não é contraindicado. A administração de diuréticos deve levar em consideração os efeitos aditivos na hipostenúria, que é a dificuldade em concentrar a urina, comumente observada em pacientes com anemia falciforme. Bloqueadores adrenérgicos também podem ser usados (NIH PUBLICATION, 2002).

Quando há evidência de lesão em órgãos-alvo como na presença de acidente vascular cerebral, doença cardíaca, nefropatia e doença vascular periférica, o tratamento anti-hipertensivo pode ser iniciado quando a pressão arterial estiver superior a 130/85 mmHg. A realização de tratamento com níveis de pressão arterial de 120/75 mmHg pode ser indicada quando a proteinúria é superior a 1 grama por dia. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina parecem reduzir a proteinúria e preservar a função renal, enquanto os antagonistas do cálcio podem induzir a uma maior taxa de resposta em doentes de cor de pele negra (NIH PUBLICATION, 2002). Os pacientes com anemia grave com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou angina de peito podem ser beneficiados com o aumento da concentração de hemoglobina por transfusão ou, se possível, com o uso da hidroxiuréia (NIH PUBLICATION, 2002).

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar também é uma complicação comum e grave nos pacientes portadores de anemia falciforme. De acordo com o estudo multicêntrico e prospectivo *Cooperative Study of Sickle Disease* que avaliou 3.764 pacientes, mais de 20% dos adultos sofreram de complicações pulmonares fatais da doença (PLATT, 1994). Em outro estudo multicêntrico, o *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia* (STEINBERG MH, 2003), as doenças pulmonares foram as mais frequentes causas de mortalidade, com 28% de todos os óbitos. A prevalência de hipertensão pulmonar avaliada através do ecocardiograma variou de 20 a 32% (CASTRO, 1996; GLADWIN, 2004; SUTTON, 1994). Em um estudo anatomopatológico, houve evidência histológica de hipertensão pulmonar em aproximadamente 75% das amostras (HAQUE, 2002). Hipertensão pulmonar também foi a principal causa de morte evidenciada através da necropsia de pacientes com anemia falciforme, sendo a responsável por 26,2% do total das mortes (DARBARI, 2006).

São vários os fatores implicados no desenvolvimento da hipertensão pulmonar tais como a hemólise, os baixos níveis de óxido nítrico, a hipóxia crônica, o tromboembolismo, a doença hepática crônica e a asplenia pelo aumento das células senescentes.

A detecção da hipertensão pulmonar e a instituição de medidas terapêuticas são importantes nos pacientes portadores de anemia falciforme devido não só ao fato de serem frequentes, mas também pela sua gravidade. Na coorte de 195 pacientes do *National Institutes of Health* (GLADWIN, 2004), a presença de um jato de regurgitação tricúspide maior ou igual a 2,5m/seg foi um marcador independente para um aumento no risco de morte (RR 10,1; IC95%: 2,2-47; $p < 0,001$) e a taxa de mortalidade foi de 40% em 45 meses neste grupo de pacientes. Em artigo de revisão de hipertensão pulmonar, baseado na análise de estudos retrospectivos e prospectivos, foi sugerido que a hipertensão pulmonar é o maior fator de risco para o bem-estar de adultos com anemia falciforme (MACHADO, 2007).

JUSTIFICATIVA

A anemia falciforme é reconhecidamente uma doença prevalente no Brasil (CANÇADO, 2007; PARRA, 2003) e tem alta morbidade e mortalidade precoce (HUTZ 1981; MILLER, 2000; PLATT, 1994; SILVA, 1993). As manifestações cardíacas ocorrem com frequência e são de caráter progressivo. No entanto, apesar de já existirem pesquisas apontando a alta incidência de anormalidades cardiovasculares nos portadores de AF, nos deparamos com escassos trabalhos científicos atualizados sobre o assunto. Esta escassez de pesquisas torna-se ainda mais evidente quando almejamos informações de alterações cardiovasculares em grupos constituídos estritamente por crianças.

Do mesmo modo, são poucos os dados na literatura sobre o exame de ecocardiograma nos portadores de AF, principalmente quando se trata de alterações ecocardiográficas nas crianças e adolescentes, embora este seja o exame mais rotineiramente utilizado para avaliar as alterações cardíacas. Outros excelentes métodos de análise da função cardíaca como o estudo hemodinâmico por cateterismo, que é um método invasivo, e a ressonância nuclear magnética, apresentam limitações importantes que os impedem de serem utilizados na prática clínica. Ambos são de alto custo, necessitam de sedação e de profissionais

altamente especializados, além de não estarem facilmente disponíveis na maioria dos estados brasileiros, incluindo o Acre.

Em passado recente, quando as infecções eram as grandes responsáveis pela mortalidade precoce destas crianças, o conhecimento sobre as alterações cardíacas decorrentes da evolução da doença era relegado a um plano secundário. Este cenário vem se modificando e, atualmente, estas crianças estão conseguindo alcançar a idade adulta, tornando relevante a busca de maior e melhor compreensão sobre esta questão.

A disponibilidade de acesso ao acervo referente ao universo de exames ecocardiográficos realizados em crianças e adolescentes nos dois únicos serviços de saúde a realizá-los no município de Rio Branco, permitia a realização de um estudo que avaliasse a contribuição de exames cardiológicos de rotina na AF. A partir desta observação foi planejada esta investigação, que teve como objetivo explorar a distribuição das alterações ecocardiográficas decorrentes da evolução da AF na faixa etária considerada.

OBJETIVOS

- **Geral**

Determinar a prevalência das alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme atendidas em hospital terciário de Rio Branco, Acre.

- **Específicos**

Artigo 1: - Determinar a prevalência de alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes com diagnóstico de anemia falciforme.

- Comparar as medidas ecocardiográficas das crianças e adolescentes com anemia falciforme com aquelas observadas em amostra de mesma faixa etária sem a doença.

- Comparar a prevalência de alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes com diagnóstico de anemia falciforme em Rio Branco com aquela descrita na literatura.

Artigo 2:-Comparar o diagnóstico da avaliação cardíaca obtida através do ecocardiograma com os dados fornecidos pela radiografia de tórax e pelo eletrocardiograma.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo para determinar a prevalência de alterações ecocardiográficas em duas séries de crianças e adolescentes diferenciadas segundo a presença ou ausência de diagnóstico de anemia falciforme.

População de estudo

A população de estudo foi constituída por menores de 20 anos que realizaram análise ecocardiográfica e pesquisa exploratória de anemia falciforme durante o período de janeiro de 2011 a janeiro de 2012.

Os participantes foram recrutados durante atendimento de rotina no ambulatório de hematologia pediátrica do Hospital das Clínicas do Acre e do Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal (NATIVIDA), na cidade de Rio Branco, AC. Vale ressaltar que estes são os dois únicos centros de referência ao atendimento gratuito às crianças portadoras de AF do estado do Acre, sendo o NATIVIDA uma organização não governamental (ONG) e o Hospital das Clínicas um hospital da rede pública de saúde.

Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos na pesquisa todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de AF, confirmada através do teste do pezinho ou pela eletroforese de hemoglobina, que realizaram o ecocardiograma e cujos responsáveis tenham assinado o termo de consentimento livre e esclarecido manifestando concordância em participar da investigação. As crianças hospitalizadas em crise falciforme ou que tenham recebido transfusão sanguínea em um período inferior a 15 dias realizaram o ecocardiograma em outro momento. Foram excluídas as crianças que tinham, concomitantemente à AF, outras hemoglobinopatias, cardiopatias congênitas, arritmias, ou outras cardiopatias adquiridas sem correlação com a AF.

A série de casos com anemia falciforme foi constituída de 45 crianças.

Amostragem da série de comparação

A série de comparação foi constituída por 109 crianças e adolescentes que realizaram o ecocardiograma para rastreamento de doenças cardíacas e cujo resultado da avaliação cardiológica tenha sido a ausência de cardiopatia. Foram excluídas deste grupo as crianças que tiveram história pregressa de anemia com necessidade de tratamento, transfusão ou que não tenham realizado o teste do pezinho.

A razão de pacientes que demandaram exame ecocardiográfico e que não sejam portadores de AF, para cada paciente com diagnóstico positivo para anemia falciforme foi de 2,4:1.

Coleta dos dados

Os exames para avaliação cardíaca adotados neste estudo foram o ecocardiograma, o eletrocardiograma e a radiografia de tórax. Além da análise destes exames cardiológicos, foi efetuada uma entrevista pelo médico ao responsável pelo paciente com perguntas referentes às características físicas, antecedentes patológicos pessoais e familiares,

medicações utilizadas (apêndice I), além da coleta no prontuário médico dos resultados dos últimos hemogramas.

A entrevista aos responsáveis pelos pacientes foi realizada pelo mesmo médico, com uma linguagem clara e objetiva, compreensível a pessoas de qualquer nível de instrução educacional. A eles também foi explicado que não teriam qualquer despesa, risco ou ganho financeiro durante a participação da pesquisa.

Os equipamentos utilizados foram de propriedade do Hospital das Clínicas do Acre.

1) Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico foi realizado pelo mesmo examinador em todos os participantes, sendo empregado aparelho da marca Philips, modelo HD11XE, e obtenção de imagens bidimensionais pelo modo M, Doppler pulsado, Doppler contínuo e Color Doppler, sem uso de sedação, e com o paciente nas posições supina e decúbito lateral esquerdo. O transdutor utilizado foi o de 2-4 MHz ou o de 5-7 MHz, conforme perfil físico da criança, sendo as imagens obtidas pelos seguintes cortes ecocardiográficos: subcostal, apical 4 câmaras, apical 5 câmaras, paraesternal eixos curto e longo e supraesternal. Foram obtidas as medidas das dimensões cardíacas de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG, 2005), avaliação da função sistólica, massa ventricular, função das valvas cardíacas e, quando possível, a estimativa da pressão pulmonar pelo jato de regurgitação tricúspide. As medidas cardíacas foram obtidas em três oportunidades subsequentes, sendo posteriormente obtida a média aritmética das mesmas.

Para análise dos dados, as medidas de altura e peso foram convertidas em superfície corporal. As dimensões cardíacas dos pacientes foram comparadas com os valores obtidos em um grupo controle e com os valores previstos como normais para crianças com a mesma superfície corpórea (DAUBENEY e colaboradores, 1999), expressos na forma de desvio padrão do valor normal previsto (Z score).

Para avaliar a função sistólica, foram obtidas a fração de ejeção e de encurtamento do ventrículo esquerdo, e o índice de performance miocárdica (IPM) dos ventrículos esquerdo e direito pelo método de Tei (TEI, 1997). Este método permite a avaliação combinada das

funções sistólica e diastólica, independentemente da conformidade geométrica do ventrículo. Alguns estudos tem revelado a existência de correlação elevada entre o IPM com as medidas obtidas de forma invasiva das funções sistólica e diastólica (TEI, 1997). Outra vantagem do IPM é que ele independe da variabilidade da frequência cardíaca e da idade na população pediátrica (EIDEM, 1998). Batra e colaboradores (2002) observaram um aumento do IPM com a idade em crianças com AF e, correlacionaram este aumento com a disfunção diastólica.

A fração de ejeção (FE) é definida como a porcentagem do volume diastólico final que é ejetado a cada sístole sendo expressa pela fórmula: $FE = [(VDF - VSF) / VDF] \times 100\%$; onde VDF = volume diastólico final, VSF = volume sistólico final.

O IPM foi calculado pela soma dos tempos de contração isovolumétrica e relaxamento isovolumétrico e considerado como normal se fora em torno de $0,32 \pm 0,10$ (WILLIAMS, 2000).

A massa ventricular esquerda (MVE) e o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) foram calculados de acordo com a fórmula descrita por Devereux e colaboradores (1986): $MVE (g) = 0,8 (1,04 [\text{septo} + \text{parede posterior} + DDVE]^3 - [DDVE]^3) + 0,6$, onde DDVE é o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi definida como IMVE superior ao percentil 95 para crianças e adultos, independentemente do sexo, o que corresponderia a um valor superior a $51g/m^2$ (SIMONE, 1995). A espessura relativa da parede (ERP) foi definida como: $(\text{Parede posterior} \times 2) / \text{Diâmetro diastólico do VE}$ (GANAU, 1992). Os pacientes com hipertrofia ventricular esquerda foram considerados como apresentando hipertrofia concêntrica quando a espessura relativa da parede (ERP) for $> 0,41$ e com hipertrofia ventricular esquerda excêntrica quando a espessura relativa de parede for normal, ou seja, $\leq 0,41$. Os pacientes com índice de massa de ventrículo esquerdo normal e espessura relativa de parede aumentada, foram considerados portadores de remodelamento concêntrico.

Foi considerada como valor normal de pressão pulmonar uma pressão sistólica de ventrículo direito (PSVD) < 31 mmHg. No entanto, com a finalidade de comparar as medidas de pressão sistólica do ventrículo direito com outros estudos, também foi adotada a velocidade do jato de regurgitação tricúspide menor que $2,5$ m/seg como parâmetro normal de avaliação da pressão pulmonar; hipertensão pulmonar leve, na presença de uma

velocidade de 2,5 m/seg até 2,9 m/seg; e hipertensão pulmonar moderada a acentuada, quando presente uma velocidade ≥ 3 m/seg (GLADWIN, 2004).

2) Radiografia de tórax

A avaliação cardíaca através da radiografia de tórax nas posições pósterio-anterior e perfil, foi aferida pela medida do índice cardiorádico (ICT). Foram considerados como valores normais para crianças de até um ano de vida, ICT de até 0,55, e para crianças maiores e adultos, ICT de até 0,50 (PAUL, 1980). Este ICT é obtido através da razão entre as maiores dimensões cardíacas de cada lateral do coração até o meio da coluna vertebral e o maior diâmetro entre as laterais dos arcos costais.

3) Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado em aparelho da marca Dixtal, com 3 canais, sem uso de sedação na criança. Foram obtidos os registros das derivações periféricas e cardíacas. O exame foi analisado por dois cardiologistas pediatras. Os valores utilizados como normais para avaliação eletrocardiográfica foram: Intervalo PR de 70 a 150 ms em lactentes; de 100 a 170 ms nas crianças maiores de 2 anos e PR de 110 a 190 ms nos adolescentes. A duração máxima do QRS é de 80 ms em crianças menores de 3 anos; 90 ms entre 3 e 12 anos e de 100ms acima de 12 anos. Foi considerada sobrecarga ventricular direita a presença da deflexão positiva (onda R) em V1 > 18 mm e deflexão negativa (onda S) em V6 > 11 mm e sobrecarga ventricular esquerda um índice de Sokolov (somatório de onda S em V1 e onda R em V6 ou de onda R em V2 com onda S em V5) > 35 mm. A sobrecarga atrial esquerda ocorre quando a onda "p" for maior que 2 mm em DII e com *plus minus* (onda p com componente positivo e negativo) em V1 e a sobrecarga atrial direita ocorre quando houver uma "p" apiculada em DII (MOFFA, 2001).

Os dados ecocardiográficos adquiridos foram analisados e, posteriormente, correlacionados com as informações colhidas pelo questionário ou contidas nos prontuários médicos, exames de radiografia de tórax, eletrocardiograma, níveis de hemoglobina e hematócrito.

Análise de dados

Foi inicialmente obtida a determinação do grau de concordância inter-observador quanto à presença de alterações radiológicas e alterações no eletrocardiograma mediante a determinação do coeficiente Kappa de Cohen, com os respectivos intervalos de confiança.

Em seguida, foi realizada uma análise descritiva dos dados e obtidas prevalências de alterações ecocardiográficas em cada uma das séries analisadas segundo a presença ou ausência de diagnóstico de anemia falciforme, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. A significância estatística foi analisada comparando-se as prevalências com o teste de diferença de proporções com os respectivos valores para a significância estatística, sendo usado o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences Inc*).

Aspectos éticos

O período de coleta dos dados foi de 1 ano, tendo seu início somente após ser concedida a autorização pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Acre.

As crianças e adolescentes participaram da pesquisa somente se os seus responsáveis concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice II). Elas não necessitaram submeter-se a nenhum exame além dos comumente já realizados durante avaliação cardiológica preconizados na rotina dos portadores de anemia falciforme.

As crianças e adolescentes cujos exames evidenciaram alterações cardíacas e que porventura ainda não estivessem realizando acompanhamento cardiológico, foram prontamente encaminhadas ao ambulatório de cardiologia pediátrica do Hospital das Clínicas do Acre para que pudessem receber a assistência médica adequada.

CONFLITO DE INTERESSE

Não houve conflitos de interesse na realização desta pesquisa.

FINANCIAMENTO

Não houve financiamento para a realização desta pesquisa e os custos ficaram a cargo do pesquisador.

RESULTADOS

A idade média da série de 45 crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme (AF) foi de 8,0 anos e a da série sem anemia falciforme foi de 5,9 anos ($p=0,002$).

A tabela 2 apresenta as características dos pacientes segundo a presença ou ausência de AF.

Quanto aos pacientes com AF, a média de hemoglobina foi de 8,3 g/dL. A maioria foi procedente da capital Rio Branco, porém 40% vinham para a consulta do interior do estado. O diagnóstico foi realizado pelo teste do pezinho em apenas 42,2% das crianças, tendo sido o restante diagnosticado por eletroforese de hemoglobina. A média de idade ao diagnóstico foi de 2,3 anos (DP= 3,3 anos) embora a média do início dos sintomas tenha sido de aproximadamente 1,7 anos (DP= 1,9 anos).

Foi elevada a frequência de internações destes pacientes, com 95,6% destas crianças já tendo sido internadas, sendo 75,6% hospitalizadas 4 ou mais vezes. Também foi observada uma elevada frequência de transfusões nestas internações, com 86,7 % de crianças transfundidas e dessas, 69,2% transfundidas 4 ou mais vezes.

Foram relatadas pelos pais história de outras doenças em 31,1% dos pacientes, sem que nenhuma destas doenças fosse significativamente mais prevalente do que as outras. Estas doenças foram: malária (2), hemossiderose (2), coledocolitíase (3), necrose da cabeça do fêmur (1), acidente vascular cerebral (2), desnutrição (1), epilepsia (1), hepatite (2), infecção urinária (1), osteomielite (1).

Adicionalmente, 28,9% destas crianças foram submetidas a alguma intervenção cirúrgica, tais como colecistectomia (4), apendicectomia (2), hernioplastia (1), cirurgia para osteomielite(1) e esplenectomia (6).

Todos os pacientes relataram uso de ácido fólico e 82,2% usavam algum suplemento vitamínico com vitaminas do complexo B. Cerca de três pacientes recebiam hidroxiuréia, um fazia uso de deferasirox, e dez crianças faziam uso profilático de antibióticos. Quanto ao uso de medicações cardiológicas, 51,1% relataram sua utilização, sendo que destes, 82,6% faziam monoterapia com espironolactona. Sopro cardíaco foi auscultado em 82,2% dos pacientes.

As informações adicionais sobre pacientes com AF são apresentadas na tabela 3.

Alterações ecocardiográficas na série com anemia falciforme

A média das três medidas das cavidades cardíacas obtidas pelo ecocardiograma foi transformada em z score, apresentando diferenças estatisticamente significativas entre a série de pacientes com anemia falciforme e a série sem anemia falciforme, para todas as medidas avaliadas (Tabela 4 e figuras 2,3,4,5 e,6).

As alterações ecocardiográficas foram definidas como um z score maior do que 2 e foram observadas em 93,3% dos portadores de anemia falciforme (Tabela 5). A frequência de alterações ecocardiográficas no grupo com AF comparado com a do grupo sem AF foi 19 vezes maior para o átrio esquerdo, 4,1 vezes maior para o ventrículo esquerdo, 3,4 para o septo, 24,6 para o ventrículo esquerdo e observada apenas no grupo com AF para a parede posterior (44,4%).

A média da hemoglobina foi analisada separadamente nos pacientes que tinham e nos que não tinham alteração no átrio esquerdo, ventrículo esquerdo, parede posterior, ventrículo direito e septo. De um modo geral, a média da hemoglobina foi um pouco menor nos pacientes que tinham alterações em relação ao grupo sem alterações, exceto para ventrículo direito, porém sem significância estatística, conforme apresentado na tabela 6.

Como a idade foi uma variável que apresentou distintas distribuições nas duas séries, foram analisadas as medidas ecocardiográficas separadamente em dois grupos compostos por pacientes com idade maior ou menor do que a idade média da série de portadores de AF (8 anos). Observou-se que na série sem AF, houve aumento estatisticamente significativo em todas as medidas, exceto para o átrio esquerdo, conforme a elevação da idade. Já na série

da AF, o aumento não foi para todas as cavidades, havendo inclusive diminuição do z score do ventrículo esquerdo e da parede posterior nos maiores de 8 anos, conforme apresentado na tabela 7.

Foi observado que os pacientes com alteração no ventrículo esquerdo, também apresentaram uma maior frequência de internações (54,1%) em relação a quem não tinha alteração no ventrículo esquerdo ($p = 0,27$) e maior frequência de transfusão (57,6%; $p=0,36$).

Quanto aos pacientes com alteração no átrio esquerdo, eles internaram mais em relação aos que não apresentavam alteração no átrio esquerdo, porém sem significância estatística. O número de transfusões também não apresentou diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos ($p = 0,77$). Esta associação não foi observada para pacientes com alteração na parede posterior.

Na tabela 8 está apresentada a relação da frequência de internações e transfusões de acordo com as medianas do z score das medidas ecocardiográficas.

Foi possível a aferição da PSVD (pressão sistólica do ventrículo direito) em 80% dos pacientes com AF. Destes, 19,4% apresentaram algum grau de hipertensão pulmonar, ou seja, níveis acima de 30 mmHg. A PSVD média no grupo com AF foi de 27,1(DP = 4,4) mmHg, que equivale a uma velocidade de jato de regurgitação tricúspide de 2,07 m/s e a do grupo sem a doença foi de 22,0(DP=3,59) mmHg, com equivalente velocidade de jato de regurgitação tricúspide de 1,73 m/s.

A média do Índice de Performance Miocárdica não foi estatisticamente diferente nas séries de AF e sem AF.

Nesta pesquisa a média da fração de ejeção foi semelhante nos pacientes com AF e sem AF, sendo de 68,0% nos primeiros e 68,3% nos últimos. Apenas 1 paciente da série com AF teve fração de ejeção de 57%, considerada abaixo do normal.

O Índice de massa do ventrículo esquerdo foi consideravelmente maior na série com AF ($p < 0,001$), com média de 136,6 g/m² o que indica hipertrofia ventricular. Já a média da série sem a doença, foi de 82,8 g/m² o que é um índice normal. Foi observada hipertrofia em 88,9% dos pacientes com AF, sendo a hipertrofia excêntrica responsável por 92,46% dos

casos. Na tabela 9 estão expressas algumas características ecocardiográficas nas duas séries de pacientes.

As correlações dos resultados dos distintos métodos de avaliação cardíaca empregados na exploração dos participantes deste estudo (radiografia de tórax, ecocardiograma e eletrocardiograma) estão apresentadas na Tabela 10. Foi observado que em 70,6% dos casos, houve evidências de alterações nos três métodos, embora a amostragem disponível de pacientes não permitisse análises mais aprofundadas.

A análise comparada dos três métodos diagnósticos permitiu constatar que a maior prevalência de alterações observadas na série analisada com AF foi visualizada pelo ecocardiograma (95,4%, 95% I.C. 83,3-99,4), seguido pela radiografia de tórax (81,8%, 95% I.C. 66,8-91,3), e pelo eletrocardiograma (65,9%, 95% I.C. 50,0-791,1), conforme podemos observar na tabela 11.

Análise interobservador

A cardiomegalia analisada através da radiografia de tórax e quantificada pelo índice cardiotorácico foi observada em 44 (81,8%) pacientes. O nível de concordância entre os dois examinadores destas radiografias pelo coeficiente de Kappa foi de 90,2%.

Quanto à análise do eletrocardiograma, foram observadas sobrecargas das cavidades cardíacas em 29 (64,4%) pacientes. O nível de concordância interobservador foi de 94,7%. A sobrecarga de cavidade mais frequente foi a de ventrículo esquerdo isoladamente (21 pacientes, 46,7%), seguida por sobrecarga ventricular esquerda com sobrecarga atrial esquerda (6 pacientes, 13,3%). Houve um caso com sobrecarga isolada atrial esquerda e um caso com sobrecarga atrial esquerda, ventricular direita e ventricular esquerda.

O grau de concordância interobservador pelo coeficiente Kappa na determinação de qual cavidade estava alterada foi de 96,3%. O intervalo PR esteve dentro dos níveis normais para a idade em 88,9% dos pacientes. A tabela 12 apresenta os resultados da análise interobservador.

Tabela 2- Caracterização das séries de pacientes diferenciadas segundo a presença ou ausência de anemia falciforme (AF)

| Variáveis | Série com AF | Série sem AF | p valor |
|---|---------------------|---------------------|----------------|
| N | 45 | 109 | - |
| Sexo (%) | | | |
| Masculino | 55,6 | 38,0 | 0,460 |
| Feminino | 44,4 | 62,0 | |
| Peso – média Kg (DP) | 24,64 (12,1) | 22,86 (9,3) | 0,326 |
| mín-máx | 7,8 - 58,2 | 4,95 - 55,5 | |
| Estatura –média cm(DP) | 120,1 (24,6) | 114,2 (20,2) | 0,126 |
| mín-máx | 64 - 165 | 60 - 157 | |
| Média superfície corpórea (m ²) | 0,90 | 0,85 | 0,277 |
| Mediana da superfície corpórea | 0,80 | 0,81 | - |
| Idade - média anos (DP) | 8,00 (4,6) | 5,94 (3,2) | 0,002 |
| mín-máx | 0 a 19 | 0 - 13 | |

Tabela 3 - Caracterização dos pacientes portadores de anemia falciforme (AF), Rio Branco, AC, janeiro 2011 – janeiro 2012

| Variáveis | Série com AF | Desvio-padrão |
|--|--------------|---------------|
| Média de hemoglobina (g/dL) | 8,3 | 1,3 |
| Média de hematócrito | 24,8 | - |
| Procedência (%) | | |
| Capital | 60,0 | - |
| Interior | 40,0 | |
| Vacinas (%) | | |
| Atualizadas | 91,1 | |
| Contra pneumococo | 77,8 | |
| Diagnóstico teste do pezinho (%) | 42,2 | - |
| Média de idade ao diagnóstico (anos) | 2,33 | 3,3 |
| Média da idade do início dos sintomas (anos) | 1,66 | 1,9 |
| História de internação (%) | 95,6 | - |
| Internações 4 vezes ou mais (%) | 75,6 | - |
| História de transfusão(%) | 86,7 | - |
| Transfusões 4 ou + vezes (%) | 69,2 | - |
| Reação transfusional (%) | 15,6 | - |
| História familiar de AF (%) | 28,9 | - |
| História de outras doenças (%) | 31,1 | - |
| Antecedente de cirurgia (%) | 28,9 | - |
| Uso de medicações (%) | 100,0 | - |
| Uso de ácido fólico (%) | 100,0 | - |
| Usa suplemento vitamínico (%) | 82,2 | - |
| Usa antibiótico (%) | 22,2 | - |
| Usa medicação cardiológica (%) | 51,1 | - |
| Presença de sopro (%) | 82,2 | - |

Tabela 4 - Média do z-score e intervalos de confiança das medidas de estruturas cardíacas segundo presença de anemia falciforme, Rio Branco, AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

| Z score | Sem AF | IC 95% (n=109) | Com AF | IC 95% (n=45) | Teste t | P valor | Razão médias |
|---------|--------|----------------|--------|---------------|---------|---------|--------------|
| Z AE | 0,43 | 0,27 - 0,60 | 2,09 | 1,80 - 2,39 | -10.395 | <0,001 | 4,86 |
| Z VD | 0,65 | 0,44 - 0,86 | 1,63 | 1,24 - 2,02 | -4.763 | <0,001 | 2,51 |
| Z septo | 1,36 | 1,19 - 1,54 | 2,76 | 2,45 - 3,07 | -8.189 | <0,001 | 2,03 |
| Z VE | -0,14 | -0,33 - 0,05 | 1,83 | 1,41 - 2,25 | -9.731 | <0,001 | 13,07 |
| Z PP | 0,37 | 0,19 - 0,55 | 1,93 | 1,70 - 2,17 | -9.673 | <0,001 | 5,22 |

AF: Anemia Falciforme; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; PP: parede posterior; IC: intervalo de confiança

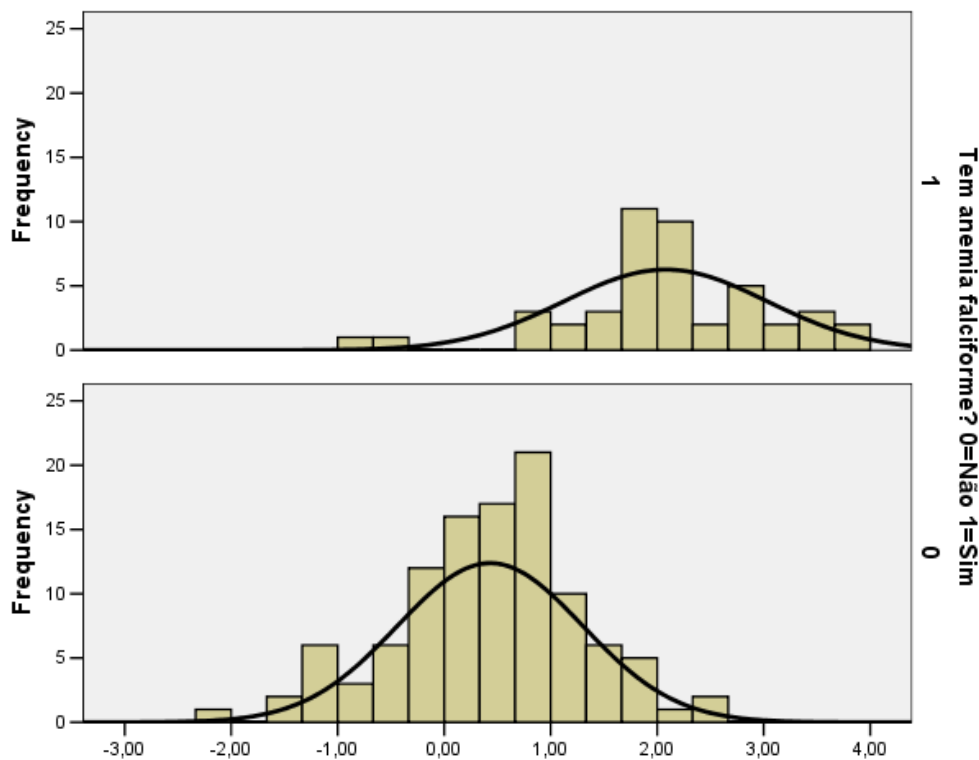


Figura 2- Médias das 3 medidas do z score do átrio esquerdo dos pacientes com anemia falciforme e sem anemia falciforme, Rio Branco-AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

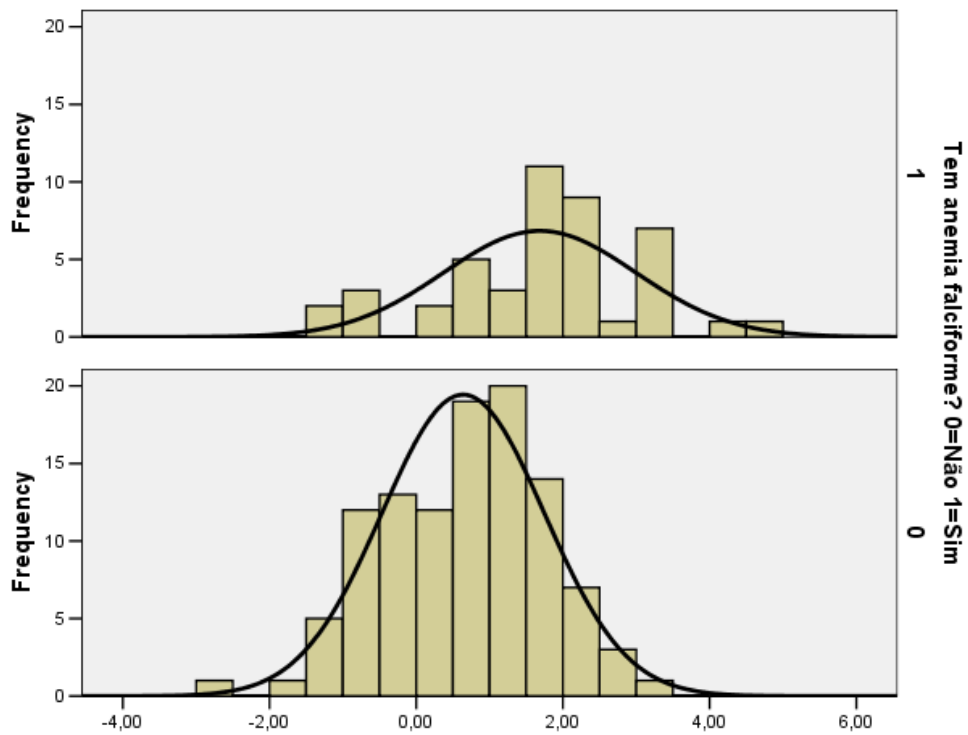


Figura 3- Médias das 3 medidas do z score do ventrículo direito dos pacientes com anemia falciforme e sem anemia falciforme, Rio Branco-AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

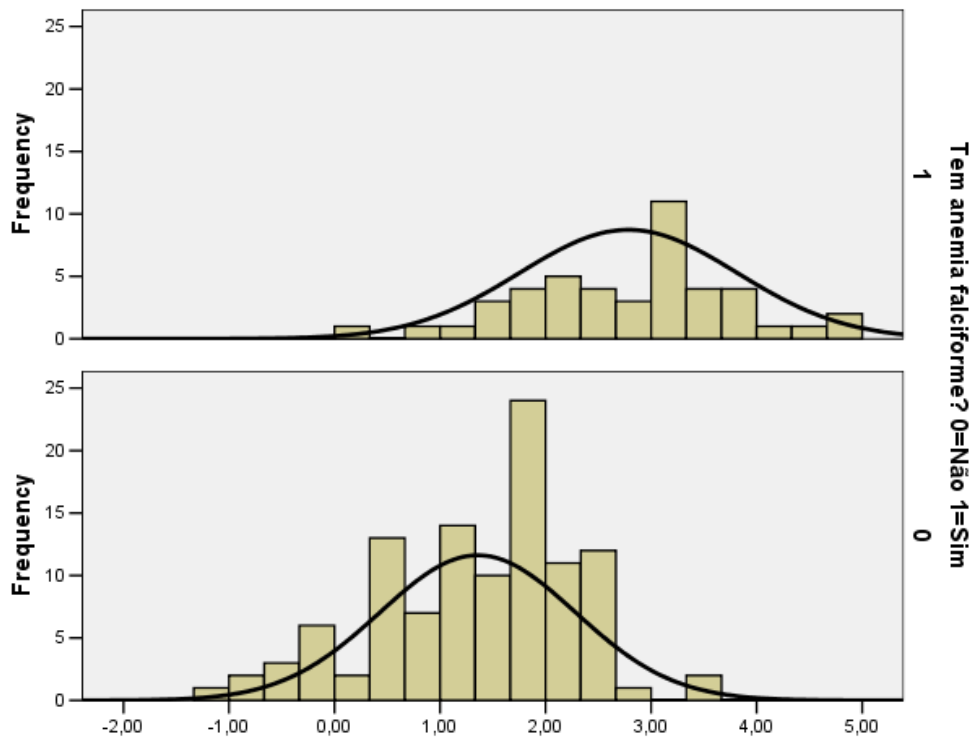


Figura 4- Médias das 3 medidas do z score do septo dos pacientes com anemia falciforme e sem anemia falciforme, Rio Branco-AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

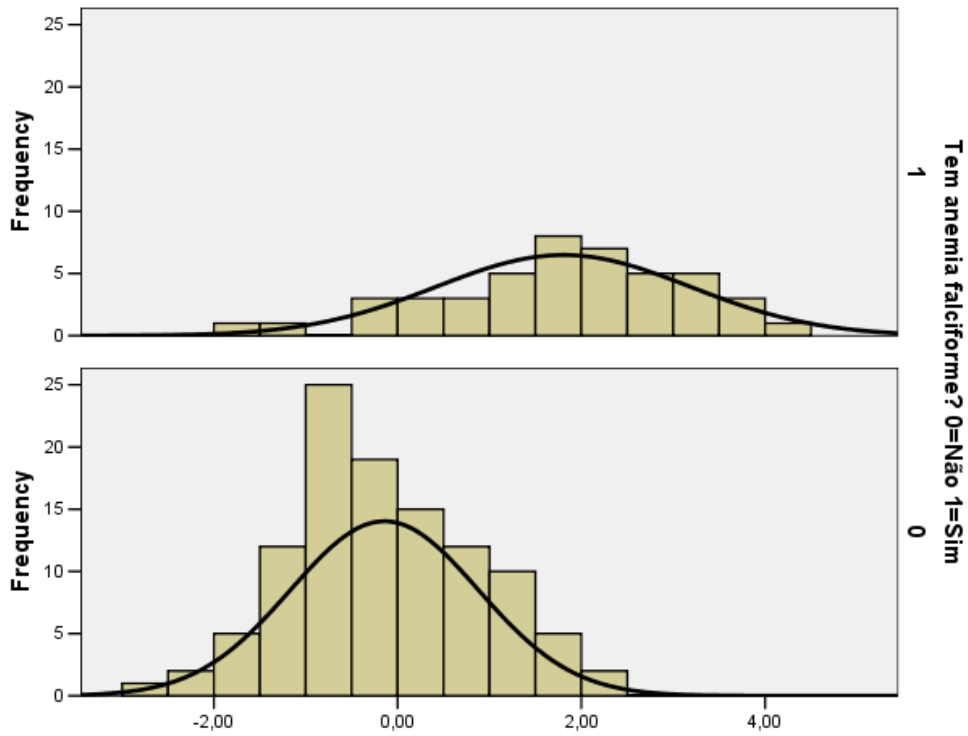


Figura 5- Médias das 3 medidas do z score do ventrículo esquerdo dos pacientes com anemia falciforme e sem anemia falciforme, Rio Branco-AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

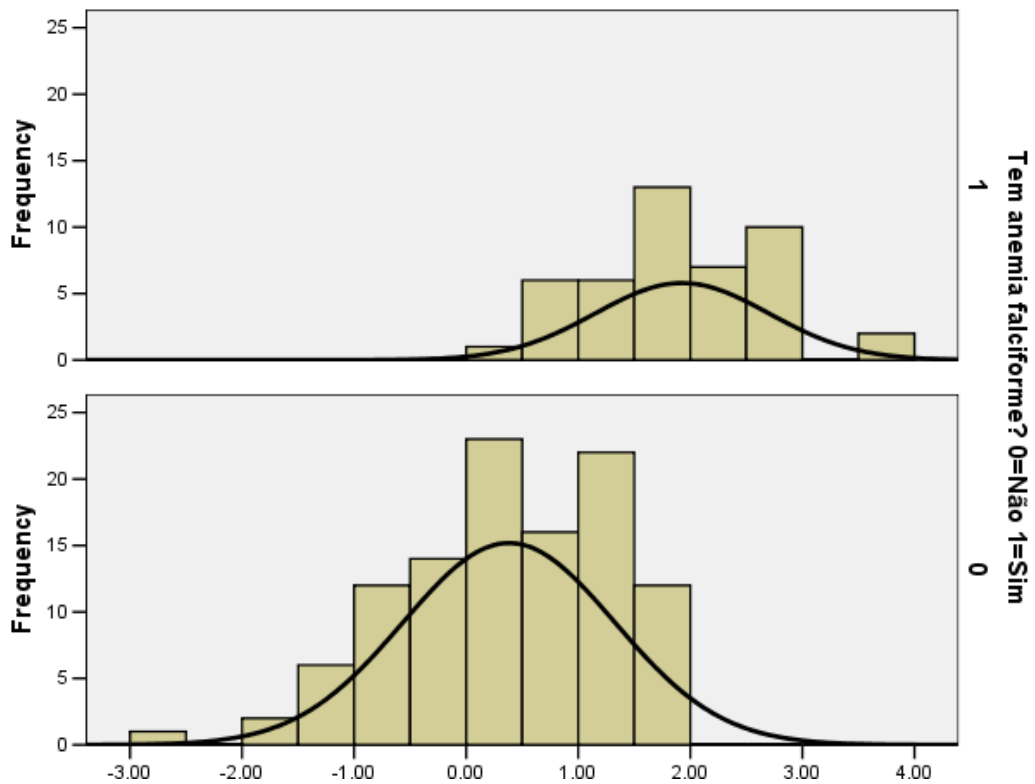


Figura 6- Médias das 3 medidas do z score da parede posterior dos pacientes com anemia falciforme e sem anemia falciforme, Rio Branco-AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

Tabela 5- Prevalência das alterações das medidas ecocardiográficas expressas em z score, pacientes com e sem anemia falciforme, Rio Branco, AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

| Parâmetros | Com AF (n=45) | | Sem AF (n=109) | | p- valor | Razão prevalência das alterações |
|------------|---------------|------------|----------------|-------------|----------|----------------------------------|
| | Alterado | Inalterado | Alterado | Inalterado | | |
| AE | 24 (53,3%) | 21 (46,7%) | 3 (2,8%) | 105 (97,2%) | <0,001 | 19,0 |
| VD | 19 (42,2%) | 26 (57,8%) | 11 (10,2%) | 97 (89,8%) | <0,001 | 4,1 |
| Septo | 35 (77,8%) | 10 (22,2%) | 25 (23,1%) | 83 (76,9%) | <0,001 | 3,4 |
| VE | 21 (46,7%) | 24 (53,3%) | 2 (1,9%) | 106 (98,1%) | <0,001 | 24,6 |
| PP | 20 (44,4%) | 25 (55,6%) | - | 108 (100%) | <0,001 | - |
| Total | 42 (93,3%) | 3 (6,7%) | 36 (33,3%) | 72 (66,7%) | <0,001 | 2,8 |

AF: Anemia Falciforme; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; PP: parede posterior

Tabela 6- Distribuição da hemoglobina em pacientes com anemia falciforme segundo presença de alterações ecocardiográficas, Rio Branco-AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

| Estruturas cardíacas | Média da hemoglobina (g/dL) | | p- valor |
|----------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| | Presença alterações | Ausência alterações | |
| Átrio esquerdo | 8,20 | 8,44 | 0,561 |
| Ventrículo esquerdo | 8,04 | 8,53 | 0,238 |
| Parede Posterior | 8,28 | 8,36 | 0,839 |
| Ventrículo direito | 8,49 | 8,21 | 0,506 |
| Septo | 8,25 | 8,56 | 0,522 |

Tabela 7 – Distribuição das medidas ecocardiográficas (z score) segundo presença de anemia falciforme e idade, Rio Branco, AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

| Z score | Sem AF | N | P valor | Com AF | N | P valor |
|----------------|---------------|----------|----------------|---------------|----------|----------------|
| Z VD | | | | | | |
| ≤8 anos | 0,51 | 82 | 0,027 | 1,17 | 25 | 0,002 |
| >8 anos | 1,05 | 26 | | 2,33 | 20 | |
| Z AE | | | | | | |
| ≤8 anos | 0,41 | 82 | 0,716 | 1,95 | 25 | 0,302 |
| >8 anos | 0,48 | 26 | | 2,24 | 20 | |
| Z septo | | | | | | |
| ≤8 anos | 1,23 | 82 | 0,013 | 2,88 | 25 | 0,487 |
| >8 anos | 1,75 | 26 | | 2,66 | 20 | |
| Z VE | | | | | | |
| ≤8 anos | 0,03 | 82 | 0,001(-)* | 1,88 | 25 | 0,681 |
| >8 anos | -0,69 | 26 | | 1,71 | 20 | |
| Z PP | | | | | | |
| ≤8 anos | 0,28 | 82 | 0,041 | 2,06 | 25 | 0,191 |
| >8 anos | 0,71 | 26 | | 1,76 | 20 | |

AF: Anemia Falciforme; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo;

PP: parede posterior; *: sinal de menos significa correlação negativa

Tabela 8- Análise da mediana das medidas ecocardiográficas expressas em z score de pacientes com anemia falciforme e sua relação com a frequência de internações e transfusões, Rio Branco, AC, janeiro de 2011 a janeiro 2012

| Parâmetros | Mediana do z score | Mediana | >3 internações | >3 transfusões | Categorização por idade | |
|------------|--------------------|----------|----------------|----------------|-------------------------|----------|
| | | | | | ≤ 8 anos | > 8 anos |
| AE | 2,03 | <Mediana | 70,8% | 56,5% | 58,3% | 41,7% |
| | | >Mediana | 81,0% | 66,7% | 52,4% | 47,6% |
| VD | 1,72 | <Mediana | 60,9% | 59,5% | 78,3% | 21,7% |
| | | >Mediana | 90,6% | 68,2% | 31,8% | 68,2% |
| Septo | 3,00 | <Mediana | 69,6% | 50,0% | 56,5% | 43,5% |
| | | >Mediana | 81,8% | 72,7% | 54,5% | 45,5% |
| VE | 1,77 | <Mediana | 60,9% | 45,5% | 52,2% | 47,8% |
| | | >Mediana | 90,9% | 77,3% | 59,1% | 40,9% |
| PP | 1,88 | <Mediana | 69,6% | 47,8% | 52,2% | 47,8% |
| | | >Mediana | 81,8% | 61,4% | 59,1% | 40,9% |

AF: Anemia Falciforme; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo;

PP: parede posterior

Tabela 9- Análise ecocardiográfica nas séries de pacientes com e sem anemia falciforme, Rio Branco, AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

| Variáveis | Série com AF | Série sem AF | P-valor | Teste t |
|--|--------------|--------------|---------|---------|
| Aferição factível da PSVD (%) | 80,0 | 70,6 | - | - |
| Média PSVD mmHg (DP) | 27,1 (4,4) | 22,0 (3,6) | <0,001 | -6,47 |
| Velocidade Jato Regurgitação Tricúspide (m/s) | 2,07 | 1,73 | | |
| PSVD aumentada (> 30 mmHg) % | 19,4 | - | - | - |
| Fração de ejeção (%) | 68,0 | 68,3 | 0,735 | 0,33 |
| Fração de ejeção baixa (%) | 2,2 | - | - | - |
| Média do índice de massa do ventrículo esquerdo (g/m ²) (DP) | 136,6 (35,7) | 82,8 (14,0) | <0,001 | -13,44 |
| Espessura relativa de parede | 0,35 | 0,31 | <0,001 | -3,85 |
| Presença de hipertrofia ventricular (%) | 88,9 | 13,9 | - | - |
| Presença de hipertrofia do tipo excêntrica (%) | 99,5 | 2,8 | - | - |
| Relação septo/parede posterior (DP) | 1,14 (0,2) | 1,19 (0,2) | 0,133 | 1,51 |
| Media Relação E/A (DP) | 1,48 (0,2) | 1,35 (0,2) | <0,001 | -3,71 |
| Media Onda E ventrículo esquerdo (DP) | 1,26 (0,2) | 1,14 (0,2) | 0,001 | -3,37 |
| Media Onda A de ventrículo esquerdo (DP) | 0,50 (0,1) | 0,52 (0,1) | 0,977 | 0,029 |
| Média Índice Performance Miocárdica (DP) | 0,20 (0,1) | 0,24 (0,1) | 0,070 | 1,82 |

DP –desvio padrão

Tabela 10- Comparação das alterações cardíacas nos pacientes com anemia falciforme observadas pelo ecocardiograma, ICT (Índice cardiotorácico) através da radiografia de tórax e sobrecargas cardíacas através do eletrocardiograma, Rio Branco, AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

| Variáveis | | Ecocardiograma Alterado | | Total |
|------------------|-------------------|--------------------------------|------------|--------------|
| ICT | Sobrecarga | Não | Sim | |
| Normal | Não | 1(100%) | 3(42,9%) | 4(50,0%) |
| | Sim | - | 4(57,1%) | 4(50,0%) |
| Total | | 1(100%) | 7(100%) | 8(100%) |
| Alterado | Não | 2(100%) | 10(29,4%) | 12(33,3%) |
| | Sim | - | 24(70,6%) | 24(66,7%) |
| Total | | 2(100%) | 34(100%) | 36(100%) |

Tabela 11 - Prevalência de alterações eletrocardiográficas, radiológicas e ecocardiográficas segundo idade, série de pacientes com anemia falciforme, Rio Branco, AC, janeiro 2011 a janeiro 2012

| Alterações Cardíacas | Radiológicas | | | Eletrocardiográficas | | | Ecocardiográficas | | |
|--------------------------------|--------------|------|------------|----------------------|------|-----------|-------------------|------|-----------|
| | N | % | 95% I.C. | N | % | 95% I.C. | N | % | 95% I.C. |
| 8 anos ou menos (N= 25) | | | | | | | | | |
| Dilatação ventrículo direito | 5 | 20,0 | 7,6-41,3 | 5 | 20,0 | 7,6-41,3 | 5 | 20,0 | 7,6-41,3 |
| Dilatação átrio esquerdo | 13 | 52,0 | 31,7-71,7 | 10 | 40,0 | 21,8-61,1 | 13 | 52,0 | 31,7-71,7 |
| Hipertrofia septo | 20 | 80,0 | 58,7-92,4 | 15 | 60,0 | 38,9-78,2 | 22 | 88,0 | 67,7-96,8 |
| Dilatação ventrículo esquerdo | 12 | 48,0 | 28,3-68,2 | 12 | 48,0 | 28,3-68,2 | 13 | 52,0 | 31,7-71,7 |
| Hipertrofia parede posterior | 11 | 44,0 | 25,0-64,7 | 10 | 40,0 | 21,8-61,1 | 12 | 48,0 | 28,3-68,2 |
| Todas as alterações | 23 | 92,0 | 72,5-98,6 | 17 | 68,0 | 46,4-84,3 | 24 | 96,0 | 77,7-99,8 |
| > 8 anos (N= 19) | | | | | | | | | |
| Dilatação ventrículo direito | 8 | 42,1 | 21,1-66,0 | 10 | 52,6 | 29,5-74,8 | 14 | 73,7 | 48,6-89,9 |
| Dilatação átrio esquerdo | 9 | 47,4 | 25,2-70,5 | 9 | 47,4 | 25,2-70,5 | 11 | 57,9 | 34,0-78,9 |
| Hipertrofia septo | 10 | 52,6 | 29,5-74,8 | 8 | 42,1 | 21,1-66,0 | 13 | 68,4 | 43,5-86,4 |
| Dilatação ventrículo esquerdo | 6 | 31,6 | 13,6-56,5 | 6 | 31,6 | 13,6-56,5 | 8 | 42,1 | 21,1-66,0 |
| Hipertrofia parede posterior | 6 | 31,6 | 13,6-56,5 | 4 | 21,0 | 7,0-46,1 | 8 | 42,1 | 21,1-66,0 |
| Todas as alterações | 13 | 68,4 | 43,5-86,4 | 12 | 63,2 | 38,6-82,8 | 18 | 94,7 | 71,9-99,7 |
| Todas as idades (N= 44) | | | | | | | | | |
| Dilatação ventrículo direito | 13 | 29,6 | 17,3-45,4 | 15 | 34,1 | 20,9-50,0 | 19 | 43,2 | 28,7-58,8 |
| Dilatação átrio esquerdo | 22 | 50,0 | 34,8-65,2 | 19 | 43,2 | 28,7-58,8 | 24 | 54,5 | 39,0-69,3 |
| Hipertrofia septo | 30 | 68,2 | 52,3 -88,9 | 23 | 52,3 | 36,9-67,3 | 35 | 79,5 | 64,2-89,7 |
| Dilatação ventrículo esquerdo | 18 | 40,9 | 26,7-56,7 | 18 | 40,9 | 26,7-56,7 | 21 | 47,7 | 32,7-63,1 |
| Hipertrofia parede posterior | 17 | 38,6 | 24,7-54,5 | 14 | 31,8 | 19,1-47,7 | 20 | 45,4 | 30,7-61,0 |
| Todas as alterações | 36 | 81,8 | 66,8-91,3 | 29 | 65,9 | 50,0-79,1 | 42 | 95,4 | 83,3-99,4 |

Tabela 12- Concordância interobservador (coeficiente Kappa) na avaliação de cardiomegalia pela radiografia de tórax segundo o Índice cardiotorácico (ICT), e nas alterações eletrocardiográficas

| Variáveis | Prevalência (%) | Valor Kappa |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------|
| Cardiomegalia pelo ICT | 81,8 | 90,2 |
| Sobrecarga de cavidades cardíacas | 64,4 | 94,7 |
| Sobrecarga ventricular esquerda | 46,7 | 96,3 |
| Intervalo PR normal | 88,9 | 45,3 |

DISCUSSÃO

De um modo geral, a maioria trabalhos realizados em crianças com anemia falciforme envolvendo análise ecocardiográfica, foram realizados nos Estados Unidos da América. A maioria destes relata a presença de dilatações em ventrículo esquerdo e hipertrofia (LAMERS, 2006, LESTER, 1990). No entanto, em algumas pesquisas, o aumento da espessura do septo e da parede posterior não foi observado (LAMERS, 2006). Em pesquisa realizada por Herdy (1983) com 17 crianças brasileiras, foi observado o aumento do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo em 29,4% dos pacientes e normalidade da espessura da parede posterior em todos os pacientes.

Lester e colaboradores (1990) observaram as alterações ecocardiográficas presentes em crianças de até 18 anos adotando como valores de referencia de normalidade aqueles incluídos na faixa de 2 desvios padrão das medidas observadas em um grupo controle. Naquele trabalho, os aumentos encontrados foram: ventrículo esquerdo (60,9%), átrio esquerdo (50%), ventrículo direito (20,3%), parede posterior (20,3%) e septo (12,5%). Na nossa investigação, verificou-se uma maior frequência de alterações em septo, tanto na série com AF (77,8%) quanto na série sem AF (23,1%), provavelmente devido aos valores utilizados como normais (z score). Nossa pesquisa também evidenciou um aumento significativo no Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo, $IMVE = 136,6 \text{ g/m}^2$, fato igualmente descrito no estudo de Lester e colaboradores ($IMVE = 120,4 \text{ g/m}^2$).

Pesquisas realizadas em adolescentes e adultos jovens também relataram dilatações de ventrículo esquerdo, ventrículo direito, septo e átrio esquerdo (COVITZ, 1995; MARTINS, 1999). Contudo, a diferença quanto à espessura de parede não foi encontrada em todas as pesquisas (COVITZ, 1995).

Embora não tenha sido observada significância estatística, a correlação entre menores níveis de hemoglobina e aumento de ventrículo esquerdo, átrio esquerdo, septo e parede posterior foi encontrada, assim como descrita por Covitz (1995). É interessante notar que em ambas as pesquisas, a correlação da dilatação do ventrículo direito com os níveis de hemoglobina ocorreu de forma direta, ou seja, diferentemente das outras estruturas.

Foi observado nesta investigação que na série sem AF, as medidas ecocardiográficas aumentavam segundo a idade, o que não ocorreu para o ventrículo esquerdo e parede posterior na série com AF.

O padrão de hipertrofia foi essencialmente excêntrica devido à sobrecarga volumétrica, como bem documentou Grossman (1975) em seu estudo sobre o stress de parede e hipertrofia, no qual as hipertrofias por sobrecargas pressóricas eram predominantemente concêntricas e as por sobrecarga volumétrica eram de padrão excêntrico. Este mesmo padrão de hipertrofia também foi descrito em outros trabalhos (MARTINS, 1999).

Com finalidade comparativa com estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos da América com 310 pacientes de até 20 anos (MINNITE, 2009) nossas medições da pressão pulmonar consideraram como ponto de corte a pressão sistólica alta de ventrículo direito 30 mmHg ou uma velocidade de jato de regurgitação tricúspide igual ou acima de 2,5 m/s. No estudo acima mencionado, foi observado que 11 % dos pacientes tinham elevação da pressão arterial pulmonar, com média de jato de regurgitação tricúspide de 2,3 m/s e que a elevação da velocidade $\geq 2,6$ m/s estava significativamente relacionada com maior risco de hemólise, hipóxia, síndrome torácica aguda e necessidade de transfusões (MINNITE, 2009). Em outro grande estudo multicêntrico realizado com 600 crianças foi observado uma prevalência de 30 % de hipertensão pulmonar (KATO, 2007). Em nossa série de casos, 19,4% dos pacientes apresentavam níveis elevados de pressão pulmonar e a média da velocidade de jato foi de 2,07 m/s.

Os valores praticamente normais de fração de ejeção nos dois grupos também foram compatíveis com os dados da literatura (LESTER, 1990; MARTINS 1999; COVITZ, 1995). A presença de sopro cardíaco na ausculta foi compatível com os dados da literatura.

Em relação às doenças relatadas, provavelmente e, baseado na história natural da anemia falciforme, aquelas foram as que mais chamaram a atenção e a recordação dos pais, pois, a maioria destas crianças devem ter sido hospitalizadas por diversas outras doenças tais como pneumonias, IVAS, crises álgicas, febres de origem desconhecida entre outras doenças comuns nestes pacientes.

A indexação das medidas ecocardiográficas de acordo com a superfície corpórea, na forma de z score, possibilitou não só a comparação entre grupos de pacientes distintos quanto a ter ou não AF, mas também eliminou diferenças relativas ao sexo, idade, nutrição e estágio de desenvolvimento, o que é importante em se tratando de crianças com uma doença crônica potencialmente comprometedor do crescimento. Além de ser um método não invasivo, o ecocardiograma possibilitou a determinação nesta investigação de uma maior prevalência de alterações em pacientes com AF, comparativamente com a radiografia de tórax e o eletrocardiograma.

Lamentavelmente, o presente estudo não nos permitiu criar pontos de corte de valores de dilatação de cavidades cardíacas expressos em z-score que possibilitassem a definição de sinais de gravidade a partir dos quais condutas clínicas de intervenção pudessem ser planejadas.

Contudo, a observação criteriosa das incipientes alterações cardíacas bem como da evolução destas alterações auxiliam sobremaneira o cardiologista e o hematologista a atentarem sobre a doença cardíaca e intervirem quando considerarem necessário. É crescente o interesse sobre as alterações cardiovasculares na AF, impondo-se que novos estudos venham a esclarecer ainda muitos aspectos, principalmente àqueles relacionados ao manejo terapêutico e comprometimento diferenciado dos pacientes segundo perfis distintos de polimorfismos genéticos.

CONCLUSÕES

Devido à alta prevalência da anemia falciforme no Brasil e suas frequentes e importantes repercussões cardíacas, a exploração da distribuição destas alterações através do ecocardiograma contribui para uma melhor assistência a estes pacientes.

É relevante destacar a possibilidade de detecção das alterações cardíacas na anemia falciforme em faixa etária precoce, uma vez que as mesmas podem ser graves e interferir na qualidade e morbidade na vida adulta destas crianças.

É válido enfatizar que, como cada vez mais, as crianças portadoras de AF estão conseguindo receber os cuidados profiláticos necessários para que possam sobreviver aos agravos que mais frequentemente são os causadores de morte precoce, sobretudo infecções. Desta maneira, tendo uma maior expectativa de vida, o envelhecimento destas crianças implicará em que se torne cada vez mais imperioso o conhecimento das doenças crônicas a que estarão sujeitas, dentre elas e, de suma importância, as alterações cardiovasculares.

Esta pesquisa salienta a importância das medidas ecocardiográficas serem transformadas em z-score para fins de observação e quantificação das alterações, uma vez que muitas alterações são discretas e passam despercebidas pela simples observação qualitativa. E, como o ecocardiograma é um método diagnóstico dependente do examinador, esta quantificação é importantíssima para que alterações incipientes sejam adequadamente visualizadas. Adicionalmente, a utilização do z-score como medida padronizada também será extremamente útil para fins de comparação e acompanhamento ecocardiográfico do paciente, especialmente a criança, na qual o peso e a estatura são mutáveis e, portanto, medidas cardíacas isoladas aumentadas, podem não explicitar se o aumento é devido a uma piora cardiológica ou parte do crescimento normal do coração.

Com a utilização da indexação das medidas ecocardiográficas na forma de z-score, foi possível identificar alterações em 93,3 % dos pacientes analisados, e quantificar as dimensões significativamente aumentadas do ventrículo esquerdo, ventrículo direito, átrio esquerdo, septo e parede posterior. Também foi significativa a presença de hipertrofia

ventricular esquerda, essencialmente excêntrica e os níveis mais aumentados de pressão pulmonar, indiretamente avaliados pela regurgitação tricúspide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ¹

- Ahmed S., Siddiqui A.K., Sadiq A., Shahid R.K., Patel D.V. and Russo L.A. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease **Am J Hematol** 76 (2004), pp. 195–198.
- Alves A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. Informe Epidemiológico do SUS 1996; 5: 45-53.
- Batra A.S., Acherman R.J., Wong W., Wood J.C., Chan L.S., Ramicone E., Ebrahimi M., Wong P.C. Cardiac Abnormalities in Children With Sickle Cell Anemia **Am J Hematol** , 2002, 70:306-312
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Educação em Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal, Brasília-DF, 2007. Acesso em 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Educação em Saúde. Vol. 2. Linha de cuidado em Doença Falciforme, Brasília-DF, 2009. Acesso em 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.391/GM de 16 de agosto de 2005 disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1391htm>>.
- Briehl R.W. - Nucleation, fiber growth and melting, and domain formation and structure in sickle cell hemoglobin gels. **J Mol Biol** 1995; 245: 710-23.
- Cançado R.D., Jesus J.A. A doença falciforme no Brasil. **Rev bras hematol hemoter**, 2007; 29(3):204-206.
- Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. **Hematol Oncol Clin North Am.** 1996;10(6):1289-303.
- Cecchetti G., Binda A., Piperno A., Nadar F., Fargion S., Fiorelli G. Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic haemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. **Eur Heart J** 1991;12:224-230.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas

- Corrigan J. Hematologic aspects of cardiology. In: Allen H.D., Gutgesell H.P., Clark E.B., Driscoll D.J., editors. Moss and Adams Heart disease in infants, children and adolescents, vol 2. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2001. P 1790.
- Covitz W., Esperland M., Gallagher D., Hellenbrand W., Leff S., Talner N. The heart in sickle cell anemia: the cooperative study of sickle cell disease. **Chest** 1995; 108: 1214-19.
- Covitz W. Cardiac Disease. Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice. In: Embury S.H., Hebbel R.P., Mohandas N., et al., eds. New York: Lippincott-Raven, 1994:725-34.
- Darbari D.S., Kple-Faget P., Kwagyan J., Rana S., Gordeuk and Castro V.R. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients, **Am J Hematol** 81 (2006), pp. 858–863.
- Daubeney, P. E. F.; Blackstone, E. H.; Weintraub, R. G.; Slavik, Z.; Scanlon J. and Webber S. A. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiology in the Young* (1999), 9 , pp 402-410.
- Devereux R.B., Alonso and E.M. Lutas et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings, **Am J Cardiol** 57 (1986), pp. 450–458.
- Di Nuzzo D.V.P., Fonseca S.F. Anemia falciforme e infecções. **J Pediatria** (Rio de Janeiro). 2004; 80:347-54.
- Eidem B.W., Tei C, O’Leary P., Cetta F., Seward J.B. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. **J Am Soc Echocardiogr** 1998;11:849–856.
- Embury S.H. - Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Bennett, J.C., Plum, F., eds - Cecil Textbook of Medicine, 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 882.
- Estrade G., Poitrineau O., Bernasconi F., Garnier D., Donatien Y. Fonction ventriculaire gauche et drépanocytose. **Arch Mal Coeur** 1989; 82: 1975-81.

- Fabry M.E., Kaul D.K. Sickle cell vaso-occlusion. **Hematol/Oncol Clin N Am**. 1991;5:375-98.
- Fernandes A.P., Januário J.N., Cangussu C.B., de Macedo D.L., Viana M.B. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. **J Pediatr (Rio J)**. 2010;86:279-84.
- Figueiredo, M.S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Rev. bras. Hematol. Hemoter.** 2007; 29(3): 215-217.
- Ganau A., Devereux R.B. and Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension, **J Am Coll Cardiol** 19 (1992), pp. 1550–1558.
- Gladwin M.T., Sachdev V., Jison M.L., Shizukuda Y., Plehn J.F., Minter K., et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. **N Engl J Med**. 2004;350(9):886-95.
- Gerry J.L., Bulkley B.H., Hutchins G.M. - Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. **Am J Cardiol** 1978; 42: 211-16.
- Grossman W., Braunwald E., Mann T., McLaurin L.P., Green L.H. Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. **Circulation** 1977; 56: 845-52.
- Grossman, W.; Jones, D.; McLaurin, L. P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin Invest.* 1975, julho, 56(1):56-64.
- Hankins J. Toward high quality medical care for sickle cell disease: are we there yet? **J Pediatr (Rio J)**. 2010;86(4):256-258.
- Haque A.K., Gokhale S., Rampy B.A., Adegboyega P., Duarte A., Saldana M.J. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. **Hum Pathol**. 2002;33(10):1037-43.
- Hassell K.L. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. **Am J Prev Med**. 2010;38:S512-21.
- Herdy G.V.H., Aguas A.F.F., Chedid T.C. - Alterações cardíacas na anemia falciforme. **Arq Bras Cardiol** 1983; 40: 311-15.

- Herrick J.B. - Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Arch Intern Med** 1910; 6: 517-21.
- Hutz M.H. - História natural da anemia falciforme em pacientes da região metropolitana do Rio de Janeiro (Tese Doutorado em Ciências). Porto Alegre, UFRGS, 1981: 275 p.
- Kato G. J., Onyekwere O. C., Gladwin M. T. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatric Hematol Oncol* 2007; 24: 159-70.
- Kaul D.K., Nagel R.L. Sickle cell vasoocclusion: many issues and some answers. **Experientia**. 1993;49:5-15
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology, **J Am Soc Echocardiogr** 18 (2005), pp. 1440–1463.
- Lamers L., Ensing G. and Pignatelli R. et al. Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber shortening relationship. **J Am Coll Cardiol** 47 (2006), pp. 2283–2288.
- Lester L.A., Sodt P.C., Hutcheon N., Arcilla R.A. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. **Chest** 1990; 98: 1169-74.
- Lindsay J.J., Meshel J.C., Patterson H. The cardiovascular manifestations of sickle cell anemia. **Arch Intern Med** 1974; 133: 643-51.
- Louis-Gustave A., Louis-Gustave R. - Signes cardiovasculaires de La drépanocytose. **Arch Mal Coeur** 1977; 70: 135-40.
- Machado, R.F.P. Hipertensão pulmonar associada à anemia falciforme. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 33, n. 5, Oct. 2007.

- Martin C.R., Cobb C., Johnson C., Tatter D., Haywood L.J. - Cardiovascular pathology in sickle cell disease. **Clinical Research** 1983; 31: 13A.
- Martin C.R., Johnson C.S., Cobb C., et al. Myocardial infarction in sickle cell disease. **J Natl Med Assoc** 1996;88:428-32.
- Martins W.A., Mesquita E.T., Cunha D.M., Pinheiro L.A.F., Romêo L.J.M.F., Pareto R.C.Jr. Estudo ecodopplercardiográfico em adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme. **Arq Bras Cardiol**, 1999, 73:6, 463-468.
- Miller S.T., Sleeper L.A., Pegelow C.H., Enos L.E., Wang W.C., Weiner S.J., et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. **N Engl J Med** 2000;342:83-9. Apud Portaria SAS/MS nº 872, de 06 de novembro de 2002.
- Minniti, C. P., Sable C., Campbell A., Rana S. et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica*, 2009; 94:340-347.
- Moffa, P.C.R. S.; Ramires, J.A.F.- Eletrocardiograma: normal e patológico. 7ª. Ed, São Paulo: Ed. Roca, 2001.
- Morris C.R., Kato G.J., Poljakovic M., Wang X., Blackwelder W.C., Sachdev V., et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. **Jama**. 2005;294(1):81-90.
- Naoum P.C. Distribuição geográfica das hemoglobinopatias. In: Naoum PC – Hemoglobinopatias e Talassemias São Paulo: Sarvier, 1997: 137-43.
- NIH Publication. Treatment of acute and chronic complications- Cardiovascular Manifestations. Chapter 15. Health Care Providers- The Management of Sickle Cell Disease, 4th ed. Nº02-2117,2002. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute.<http://scinfo.org/the-management-of-sickle-cell-disease-4th-ed/treatment-of-acute-and-chronic-complications-chapter-15-cardiovascular-manifestations>; Last Updated on Thursday, 10 June 2010 18:55

- Paul L.W., Juhl J.H. Princípio de Interpretação Radiológica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1980. 883p.
- Pegelow C.H., Colangelo L., Steinberg M., et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: Risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. **Am J Med** 1997;102:171-7.
- Platt O.S., Brambilla D.J., Rosse W.F., Milner P.F., Castro O., Steinberg M.H., et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. **N Engl J Med**. 1994;330(23):1639-44.
- Prasad K., Gupta J.B., Kalra J., Lee P., Mantha S.V., Bharadwaj B. Oxidative stress as a mechanism of cardiac failure in chronic volume overload in canine model. **J Mol Cell Cardiol** 1996;28:375-385.
- Quinn C.T., Rogers Z.R., McCavit T.L., Buchanan G.R. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**. 2010;115:3447-52.
- Rodgers G.P., Walker E.C., Podgor M.J. Is "relative" hypertension a risk factor for vaso-occlusive complications in sickle cell disease. **Am J Med Sci** 1993;305:150-6.
- Rother, R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. **Jama**. 2005; 293: 1653-62.
- Sachdev V., Machado R.F., Shizukuda Y., Rao Y.N., Sidenko S., Ernst I., et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. **J Am Coll Cardiol**. 2007;49(4):472-9.
- Serjeant G.R. Sickle cell disease. 2ª edição. Oxford University Press; 1992. p. 631.
- Silva R.B.P., Ramalho A.S., Cassorla R.M.S. - A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. **Rev Saúde Pública** 1993; 27: 54-8.
- Simone G., Devereux R.B., Daniels S.R., Koren M.J., Meyer R.A. and Laragh J.H. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults

and children and their capacity to predict cardiovascular risk, **J Am Coll Cardiol** 25 (1995), pp. 1056–1062.

- Steinberg M.H., Barton F., Castro O., et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **JAMA** 2003; 289:1645-51.
- Steinberg M.H., Adewoye A.H. Modifiers genes and sickle cell anemia. **Curr Opin Hematol.** 2006; 13:131-6.
- Sutton L.L., Castro O., Cross D.J., Spencer J.E., Lewis J.F. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. **Am J Cardiol.** 1994;74(6):626-8.
- Tei C., Nishimura R.A., Seward J.B., Tajik A.J. Non-invasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. **J Am Soc Echocardiogr** 1997;10:169-178.
- Varat M.A., Adolp R.J., Fowler N.O. Cardiovascular effects of anemia. **Am Heart J** 1972;83:415-426.
- Watanabe, A.M. Prevalência de Anemia Falciforme no Estado do Paraná. 2007.122f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.
- Weatherall D.J., Clegg J.B. Inherited hemoglobin disorders: a increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79 (8): 704-712.
- WHO (World Health Organization). *Community control o the World Health Organization*, n.63, p.63-80, 1983.
- Williams R.V., Ritter S., Tani L.Y., Pagoto L.T., Minich L.L. Quantitative assessment of ventricular function in children with single ventricles using the myocardial performance index. **Am J Cardiol** 200;86:1106-1110.
- Wolney A.M., Mesquita E.T., Cunha D.M., Pinheiro L.A.F., Romeo L.J.M.F., Pareto R.C.J. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. **Arq. Bras Cardiol**, vol 73,nº6, 463-468, 1999.

- Zago M.A., Costa F.F. Hereditary hemoglobin disorders in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 79: 385-8.

APÊNDICE A: ROTEIRO DE ENTREVISTA

PREENCHIDO POR MÉDICO COM DADOS RESPONDIDOS PELO RESPONSÁVEL DO PACIENTE

| | |
|----------------------|---------------------|
| Data: | Nº do prontuário: |
| Nome: | |
| Telefones: | |
| End.: | |
| Cidade: | UF: |
| Naturalidade: | Data de nascimento: |
| Nome do responsável: | Grau de parentesco: |

GRUPO A- VARIÁVEIS LIGADAS À CRIANÇA

| |
|---|
| A1. Idade: (anos) (meses) |
| A2. Sexo: (0) fem (1) masc |
| A3. Peso atual: _____ (kg) |
| A4. Estatura: _____ (cm) |
| A5. Vacinação em dia: (0) não (1) sim (3) não sabe/não respondeu |
| A6. Recebeu vacina para pneumococo? (0) não (1) sim (3) não sabe/não respondeu |

GRUPO B – VARIÁVEIS LIGADAS À PATOLOGIA EM ESTUDO

| |
|---|
| B1. Idade dos primeiros sintomas: (anos) (meses) |
| B2. Idade do diagnóstico: (anos) (meses) |
| B3. Internação hospitalar prévia? (0) não (1) sim (3) não sabe/não respondeu |
| B4. Quantas vezes? (1) uma (2) duas (3) três (4) várias vezes (5) não sabe/não respondeu |
| B5. Motivo da internação: (1) crise falcêmica (2) infecção (3) outros (4) não sabe/não respondeu |
| B6. Recebeu transfusão sanguínea? (0) não (1) sim (3) não sabe/não respondeu |
| B7. Se recebeu, quantas vezes? (1) uma (2) duas (3) três (4) várias vezes (5) não sabe/não respondeu |
| B8. Quando foi a última transfusão? (anos) (meses) |
| B9. Já teve alguma reação alérgica a transfusão? (0) não (1) sim |
| B10. Quando foi a última crise de dor ou de infecção? _____ (meses) |

| |
|--|
| (0) nunca teve (1) não sabe/não respondeu |
| B11. Familiar com a mesma patologia? (1) pai (2) mãe (3) irmãos (4) outros (5) não (6) não sabe/não respondeu |
| B12. Patologias prévias? Quais? |
| B13. Faz uso de medicações? (0) não (1) sim |
| B14. Quais medicações? (1) ácido fólico (2) complexo B (3) sulfato ferroso (4) penicilina |
| B15. Cirurgia prévia? (0) não (1) sim |
| B16. Qual cirurgia? |
| B17. O diagnóstico foi pelo teste do pezinho? (0) não (1) sim |
| B18. O diagnóstico foi confirmado pela eletroforese de hemoglobina? (0) não (1) sim |

| |
|--|
| GRUPO C – VARIÁVEIS LIGADAS AOS ASPECTOS CARDÍACOS |
| C1. Tem sopro? (0) não (1) sim |
| C2. Se tem, em qual foco cardíaco? (1) mitral (2) tricúspide (3) pulmonar (4) aórtico |
| C3. Faz uso de medicação cardiológica? (0) não (1) sim |
| C4. Se faz, qual medicação? (1) furosemida (2) captopril (3) espironolactona (4) digoxina (5) outras _____ |
| C5. Já fez uso de medicação cardiológica? (0) não (1) sim |

PREENCHIDO POR MÉDICO COM DADOS OBTIDOS EM PRONTUÁRIO OU POR ANÁLISE DOS EXAMES

| |
|--|
| GRUPO D – VARIÁVEIS LIGADAS AOS EXAMES |
| D1. Hb _____ Data: _____ |
| D2. Ht _____ |
| D3. ICT _____ Data: _____ |
| D4. ICT aumentado (0,55 para < 1 ano e de até 0,5 > 1 ano e adultos)? (0) não (1) sim |
| D5. Radiografia laudada como normal? (0) não (1) sim (3) sem laudo |
| D6. ECG com anormalidades? (0) não (1) sim Data: _____ |

| |
|--|
| D7. Sobrecarga de cavidades? (0) não (1) sim (0.1) SAE (0.2) SAD (0.3) SVD (0.4) SVE |
| D8. Intervalo PR aumentado (6 a 13 anos: 0,13 a 0,18; 14 a 17 anos: 0,14 a 0,19 e > 20 anos: 0,15 a 0,2)? (0) não (1) sim |
| D9. Alteração de condução? (0) não (1) sim |
| D10. Alteração de repolarização? (0) não (1) sim |

| GRUPO E – VARIÁVEIS LIGADAS AO ECOCARDIOGRAMA | |
|---|--|
| E1. Ecocardiograma com anormalidades? (0) não (1) sim Data: _____ | |
| E2. Ao _____ mm | |
| E3. AE _____ mm Z _____ Impressão de aumento? (1) não (1.1) Z>2 (1.2) Z<2 (2) sim (2.1) Z>2 (2.2) Z<2 | |
| E4. Aumento de AD? (0) não (1) sim | |
| E5. VD _____ mm Z _____ Impressão de aumento? (1) não (1.1) Z>2 (1.2) Z<2 (2) sim (2.1) Z>2 (2.2) Z<2 | |
| E6. VE _____ mm Z _____ Impressão de aumento? (1) não (1.1) Z>2 (1.2) Z<2 (2) sim (2.1) Z>2 (2.2) Z<2 | |
| E7. Septo _____ mm Z _____ Hipertrofia? (0) não/ Z<2 (1) sim Z>2 | |
| E8. Parede posterior _____ mm Z _____ Hipertrofia? (0) não/ Z<2 (1) sim Z>2 | |
| E9. Massa aumentada (>51g/m ²)? _____ (0) não (1) sim | |
| E10. Espessura relativa de parede aumentada (ERP >0,41) ? _____ (0) não (excêntrica) (1) sim (concêntrica) | |
| E11. Relação AE/Ao _____ Aumentada (>1,5)? (0) sim (1) não | |
| E12. Função sistólica (FE) _____ % Deprimida (<60%)? (0) sim (1) não | |
| E13. Função sistólica (F enc.) _____ % Deprimida (<30%)? (0) sim (1) não | |
| E14. Relação septo/PP _____ Aumentada (>1,5)? (0) sim (1) não | |
| E15. Volume diastólico final _____ | |
| E16. Relação volume/massa _____ | |
| E17. Anormalidade da função diastólica? (0) não (1) sim | |

| |
|---|
| E18. Anormalidade da função de alguma valvar? (0) não (1) sim |
| E19. Se sim, anormalidade de qual valva? Em qual grau? (1) tricúspide (1.1) mínimo (1.2) leve (1.3) mod. (1.4) acentuado (2) mitral (1.1) mínimo (1.2) leve (1.3) mod. (1.4) acentuado (3) pulmonar (1.1) mínimo (1.2) leve (1.3) mod. (1.4) acentuado (4) aórtica (1.1) mínimo (1.2) leve (1.3) mod. (1.4) acentuado |
| E20. Foi possível estimar a pressão sistólica do ventrículo direito? (0) não (1) sim _____ mmHg |
| E21. A pressão do ventrículo direito está aumentada (PSVD>30mmHg)? (0) não (1) sim |

APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL

Título do projeto de pesquisa: **PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM RIO BRANCO-ACRE**

Durante a leitura do documento abaixo fui informado (a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas, para o meu melhor esclarecimento.

Eu,....., responsável pelo paciente, com idade de, fui procurado (a) pela médica cardiologista pediatra Melissa Chaves Vieira Ribera, para participação do estudo **“Prevalência de alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes com anemia falciforme em Rio Branco, Acre”**.

Fui informado(a) que este projeto de estudo será o tema de dissertação de mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre em parceria com a Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP, Rio de Janeiro), orientado pelo professor Dr. Sérgio Koifman.

Compreendi que o paciente acima foi convocado(a) para participar deste estudo por ter anemia falciforme, ou por não ser portador de anemia falciforme e poder fazer parte de um grupo de comparação com os portadores de anemia falciforme.

A médica informou-me que faria perguntas sobre a doença do paciente e analisaria os exames e as informações contidas no prontuário médico, incluindo os dados do último hemograma realizado. Os exames que serão realizados para avaliação cardiológica são a radiografia de tórax, o eletrocardiograma e o ecocardiograma. Estes exames são realizados na rotina de avaliação cardiológica dos pacientes com anemia falciforme.

As informações obtidas serão analisadas e os resultados desta análise serão publicados em revista médica. Contudo, o paciente jamais poderá ser identificado como participante deste estudo ou ter seus dados informados de forma que possa indentificá-lo. Ou seja, os dados serão publicados na revista médica sem constar o nome do paciente (ou as iniciais). Caso tenha interesse, poderei ter acesso aos resultados finais destas avaliações.

Esta participação não acarretará em riscos que não sejam considerados mínimos, ganho ou perda financeira.

Também fui instruído(a) que posso negar-me a participar do estudo, em qualquer momento, sem prejuízo em relação à assistência prestada ao paciente.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre.

As crianças e adolescentes cujos exames evidenciarem alterações cardíacas e que ainda não estejam realizando acompanhamento cardiológico, serão prontamente encaminhadas ao ambulatório de cardiologia pediátrica do Hospital das Clínicas do Acre para que possam receber a assistência médica adequada.

Estou ciente de que tal estudo contribuirá para ampliar o conhecimento sobre doenças na infância.

Assim, considero-me satisfeito(a) e sem dúvidas em relação às explicações fornecidas e com a leitura deste documento, concordando em participar deste estudo.

Rio Branco,.....de de 2011.

Assinatura do responsável.....

Impressão digital

Testemunha:

NOME:

Para esclarecimentos, entrar em contato com: Dra. Melissa Chaves Vieira Ribera
End.: R. Silvestre Coelho, 490, Bosque, Rio Branco-Acre. Tel. (068)3224-3000
E-mail: vieira_mel@hotmail.com

APÊNDICE C: SIGLAS

| | |
|----------|---|
| AF | Anemia Falciforme |
| CEP | Comissão de Ética em Pesquisa |
| cGMP | Monofosfato de Guanina Cíclica |
| DDVE | Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo. |
| ERP | Espessura Relativa Parede |
| FE | Fração de Ejeção |
| HbS | Hemoglobina S |
| ICT | Índice Cardiorácico |
| IMVE | Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo |
| IPM | Índice de Performance Miocárdica |
| MVE | Massa de Ventrículo Esquerdo |
| NATIVIDA | Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal |
| ONG | Organização Não Governamental |
| PNTN | Programa Nacional de Triagem Neonatal |
| PP | Parede Posterior |
| VDF | Volume Diastólico Final |
| VE | Ventrículo Esquerdo |
| VSF | Volume Sistólico Final |

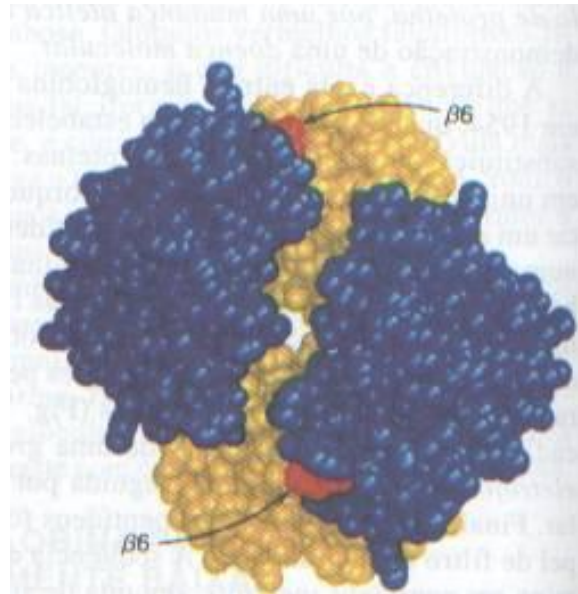
APÊNDICE D: ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1– As posições das mudanças dos aminoácidos na hemoglobina S (glutamato para valina, na posição 6 de cada cadeia β) estão mostradas em vermelho neste modelo da desoxiemoglobina. Note que $\beta 6$ está localizada na superfície da proteína. As cadeias α estão mostradas em amarelo, e as cadeias β em azul.



Ilustração 2 – Micrografia eletrônica de varredura de um ritrócito em forma de foice de um doente com anemia falciforme. 6.500x.



Ilustração 3 – Microscopia eletrônica de varredura de um capilar extremamente delgado, onde o eritrócito se deforma para poder fluir na circulação