



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**TATIANE DA ANUNCIÇÃO FERREIRA**

**ALTERAÇÕES ESPIROMÉTRICAS E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Salvador  
2016**

**TATIANE DA ANUNCIACÃO FERREIRA**

**ALTERAÇÕES ESPIROMÉTRICAS E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia

Coorientadora: Profa. Dra. Regina Terse Trindade Ramos

**Salvador  
2016**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

F383 Ferreira, Tatiane da Anunciação  
Alterações espirométricas e disfunções endotelial em crianças e adolescentes com anemia falciforme. / Tatiane da Anunciação Ferreira. – Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2016.

102 f.

Dissertação (mestrado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.  
Requisito para obtenção de título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientação: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ana Marice Teixeira Ladeia

Co-orientação: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Regina Terse Trindade Ramos

1. Anemia falciforme 2. Espirometria 3. Crianças e adolescentes I. Ladeia, Ana Marice Teixeira II. Ramos, Regina Terse Trindade III. Escola Bahiana de Medicina e Saúde. IV. Título.

CDU:616.155.1

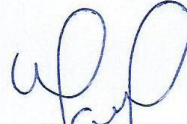
**TATIANE DA ANUNCIAÇÃO FERREIRA**

**“ALTERAÇÕES ESPIROMÉTRICAS E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME”**

Dissertação apresentada a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

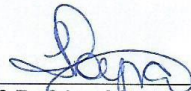
Local, 26 de setembro de 2016.

**BANCA EXAMINADORA**



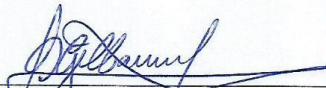
---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Edna Lúcia Santos de Souza  
Doutora em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia, UFBA



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Isa Menezes Lyra  
Doutora em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia, UFBA



---

Prof. Dr. Bruno Gil de Carvalho Lima  
Doutor em Saúde Pública  
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Dedico esse trabalho aos meus pais e à minha  
irmã, minha família: a razão da minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por ter me permitido realizar a construção deste conhecimento.

Agradeço a minha orientadora pela paciência, compreensão, disponibilidade, exemplo de vida pessoal e exemplo de compromisso para realizar descobertas que melhorem a saúde das pessoas.

Agradeço aos pacientes e a seus pais, que tão bravamente lutam contra uma doença tão devastadora.

Agradeço aos estudantes de Medicina: Sullivan Miranda, Vinícius Machado, Renata Barbosa e especialmente Luísa Danielle Souza, tão companheiros, que me ajudaram com a coleta de dados e com a construção do banco de dados.

À equipe de pesquisa, que como eu, aceitaram o compromisso de buscar respostas.

E a minha querida Tia Rege... por TUDO!

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

**EBMSP** - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

**FMB – C - HUPES** - Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia –  
Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos

**HEMOBA** – Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia

**HGRS** – Hospital Geral Roberto Santos

## **FONTE DE FINANCIAMENTO**

**FAPESB** – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia

## RESUMO

**Introdução:** A Anemia Falciforme (AF) pode cursar com declínio precoce da função respiratória na infância, cuja fisiopatogenia ainda não está completamente esclarecida. A AF é considerada uma doença vascular com alterações hematólogicas que ocasionam disfunção endotelial (DE) precoce. Não há dados da literatura sugerindo associação entre alterações espirométricas e DE. **Objetivos:** Testar a hipótese de que existe associação entre alterações espirométricas e DE, bem como com marcadores clínicos e laboratoriais em crianças e adolescentes com AF. **Material e métodos:** Estudo transversal (analítico) com grupo de comparação incluindo 37 crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos, com Hemoglobina SS, estáveis e 33 participantes saudáveis pareados para idade e etnia. Realizada entrevista utilizando questionário estruturado e coletados dados vitais e antropométricos, clínicos e sociodemográficos dos participantes. Realizada espirometria de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. A função endotelial foi avaliada por Vasodilatação Mediada por Fluxo (VMF) com hiperemia reativa através de ultrassonografia (USG) de artéria braquial com Doppler. Coletado sangue para dosagem das variáveis laboratoriais. Para comparar médias, utilizaram testes *t* de student e Mann Whitney *U*; para comparar proporções, utilizou-se teste de Fischer; e para correlações, testes de Pearson e Spearman. Considerado significativo  $p \leq 0,05$ . **Resultados:** Avaliados 37 sujeitos com AF e 33 indivíduos sadios que, respectivamente, caracterizaram-se por média de idade ( $\pm$  DP) de 12,5 anos ( $\pm 3,2$ ) vs. 11,6 anos ( $\pm 3,4$ ), com predomínio do sexo masculino (59% vs. 33,3%), e não brancos (92,3% vs. 87,5%). Os padrões de função pulmonar encontrados foram: distúrbio restritivo (respectivamente entre grupo com AF e grupo comparação 51,4% vs 6,1%), padrão normal (43,2% vs 87,9%) e padrão obstrutivo (5,4% vs 6,1%). Foi considerada anormal a VMF abaixo do percentil 10 dos valores do grupo comparação (8,14%). Apresentaram disfunção endotelial 35,1% dos participantes com AF, com média ( $\pm$  DP) da dilatação da artéria braquial de 11,4% ( $\pm 5,9$ ) vs. 16,4% ( $\pm 8,7$ ) do grupo comparação;  $p < 0,007$ . Não houve associação entre a VMF e índices espirométricos. As variáveis espirométricas apresentaram associações inversas com o número de crises de síndrome torácica aguda (STA) (VEF1 pré broncodilatador  $r: -0,42$ ,  $p=0,01$ ; VEF1 pós broncodilatador:  $r -0,45$ ,  $p=0,005$ ; CVF pré broncodilatador:  $r -0,39$ ,  $p=0,02$ ; CVF pós broncodilatador:  $r -0,44$ ,  $p=0,006$ ). A enzima Lactato Desidrogenase (LDH), marcador laboratorial de hemólise, se mostrou associada inversamente com algumas variáveis espirométricas. Assim como a hemoglobina (Hb) associou-se positivamente. **Conclusão:** Crianças e adolescentes com AF apresentaram alterações espirométricas com declínio de função pulmonar. Não houve associação entre índices espirométricos e DE. Houve associação entre alterações espirométricas e episódios de STA, LDH e Hb.

**Palavras chaves:** Anemia Falciforme. Espirometria. Vasodilatação Mediada por Fluxo. Crianças. Adolescentes.



## ABSTRACT

**Introduction:** Sickle Cell Anemia (SCA) can be associated with early diminished in respiratory function in childhood whose pathogenesis is not yet fully elucidated. SCA is considered a vascular disease with hematological changes leading to an early Endothelial Dysfunction (ED). There is no data in the literature suggesting an association between spirometric changes and ED in children and adolescents with SCA. **Objectives:** To test the hypothesis that there is an association between spirometric parameters and both ED and clinical and laboratory characteristics in children and adolescents with SCA. **Methods:** A cross-sectional study with a comparison group involved 37 HbSS participants aged 6 to 18 years, stable and 33 healthy subjects matched for age and ethnicity. Sociodemographic, clinical, anthropometric data were recorded. Spirometry was performed according the American Thoracic Society and the Brazilian Thoracic Society. Endothelial function was assessed by flow-mediated vasodilation (FMV) to reactive hyperemia with ultrasound (USG) of the brachial artery Doppler. Blood was collected to take the laboratory variables. To compare means, we used test t student and Mann Whitney U; to compare proportions, we used Fisher's exact test; and correlations, Pearson and Spearman tests. There was considered P-value  $\leq 0.05$  as significant. **Results:** Thirty seven subjects with AF and 33 healthy individuals were, respectively, characterized by mean age ( $\pm$ SD) of 12,5 years ( $\pm$ 3,2) vs. 11,6 years ( $\pm$ 3,4), with a predominance of males (59% vs. 33,3%) and nonwhites (92,3% vs. 87,5%). The patterns of lung function found were obstruction (cases and controls, respectively 5,4% vs. 6,1%), restriction (51,4% vs. 6,1%) and normal lung function (43,2% vs. 87,9%). The difference of FMD between cases and controls was statistically significant (mean and SD: 11,4%  $\pm$  5,9% vs. 16,4%  $\pm$  8,7%  $p < 0,007$ ) and 35,1% of cases had ED, with FMV below the 10<sup>th</sup> percentile of the controls values, which was considered normal. There was no association between the VMF and spirometric indices. The spirometric variables showed inversed associations with the number of Acute Chest Syndrome (ACS) (FEV1 before bronchodilator:  $r - 0.42$ ,  $p = 0.01$ ; FEV1 after bronchodilator:  $r -0.45$ ,  $p = 0.005$ ; FVC before bronchodilator:  $r -0.39$ ,  $p = 0.02$ ; FVC after bronchodilator:  $r -0.44$ ,  $p = 0.006$ ). The enzyme Lactate Dehydrogenase (LDH), a laboratory marker of hemolysis, were inversely associated with some spirometric variables. As hemoglobin was positively associated. **Conclusion:** SCA children and adolescents showed spirometric changes with decline in lung function. There was no association between spirometric indices and ED. There was an association between spirometric changes and episodes of ACS, LDH and Hb.

**Key Words:** Sickle Cell Anemia. Spirometry. Flow-mediated vasodilatation. Children. Adolescents.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Frequência do gene S no Brasil.....	21
<b>Figura 2</b> - Mecanismo fisiopatológico básico da anemia falciforme: polimerização da HbS.....	22
<b>Figura 3</b> - Alterações da membrana nas células falcizadas.....	23
<b>Figura 4</b> - Alterações moleculares das hemácias na falcização.....	23
<b>Figura 5</b> - Papel da inflamação na vasoclusão da Anemia Falciforme.....	25
<b>Figura 6</b> - Metabolismo do Óxido Nítrico na Anemia Falciforme.....	26
<b>Figura 7</b> - Mediadores inflamatórios na Doença Falciforme.....	27
<b>Figura 8</b> - Metabolismo dos lipídios e inflamação.....	30
<b>Figura 9</b> - Curvas fluxo-volume e volume-tempo.....	32
<b>Figura 10</b> - Curvas de fluxo-volume antes do uso de broncodilatador (pré).....	33
<b>Figura 11</b> - Curvas de fluxo-volume após uso de broncodilatador (pós).....	33
<b>Figura 12</b> - Relação entre fenômenos fisiopatológicos e manifestações clínicas da Anemia Falciforme.....	34
<b>Figura 13</b> - Fisiopatologia da Síndrome Torácica Aguda.....	36
<b>Figura 14</b> - Determinação do fluxo da artéria braquial no estado basal através do Doppler pulsado.....	46
<b>Figura 15</b> - Determinação do Fluxo da artéria braquial através do Doppler pulsado no período de hiperemia reativa.....	47
<b>Figura 16</b> - Diâmetro da artéria braquial através de ultrassonografia de alta resolução no estado basal.....	47
<b>Figura 17</b> - Diâmetro da artéria braquial através de ultrassonografia de alta resolução no período de hiperemia reativa.....	48
<b>Figura 18</b> - Dilatação mediada por fluxo (%) = (diâmetro B - diâmetro A / diâmetro A) x 100.....	48

## GRÁFICOS

**Gráfico 1** - Comparação entre as médias da Vasodilatação Mediada por Fluxo (VMF) do grupo de crianças e adolescentes com HbSS e grupo comparação.....57

**Gráfico 2** - Correlação entre Vasodilatação Mediada por Fluxo (VMF) e FEF 25-75% pós no grupo de crianças e adolescentes com HbSS  $r = 0,36$ ;  $p = 0,028$ .....59

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características sociodemográficas do grupo HbSS e grupo comparação em Salvador – BA, entre abril de 2014 e setembro de 2015 .....	53
<b>Tabela 2</b> - Características clínicas do grupo de crianças e adolescentes com HbSS em Salvador – BA, entre abril de 2014 e setembro de 2015.....	54
<b>Tabela 3</b> - Características laboratoriais do grupo de crianças e adolescentes com HbSS e grupo comparação em Salvador – BA, entre abril de 2014 e setembro de 2015.....	55
<b>Tabela 4</b> - Índices espirométricos de função pulmonar do grupo de crianças e adolescentes com HbSS e grupo comparação em Salvador – BA, entre abril de 2014 e setembro de 2015.....	56
<b>Tabela 5</b> - Índices espirométricos de função pulmonar do grupo de crianças e adolescentes com HbSS com e sem DE em Salvador – BA, entre abril de 2014 e setembro de 2015.....	58
<b>Tabela 6</b> - Padrão ventilatório do grupo de crianças e adolescentes com HbSS com e sem DE em Salvador – BA, entre abril de 2014 e setembro de 2015.....	58
<b>Tabela 7</b> - Correlação entre índices espirométricos e VMF em crianças e adolescentes com HbSS em Salvador – BA, entre abril de 2014 e setembro de 2015.....	59
<b>Tabela 8</b> - Correlação entre índices espirométricos e características clínicas em crianças e adolescentes com HbSS em Salvador – BA, entre abril de 2014 e setembro de 2015.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AF</b>	Anemia Falciforme
<b>ADAB</b>	Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana
<b>ATP</b>	Trifosfato de Adenosina
<b>AMINB</b>	Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>CVO</b>	Crise Vasoclusiva
<b>CV</b>	Capacidade Vital
<b>CD36</b>	Cluster of Differentiation 36
<b>CPT</b>	Capacidade Pulmonar Total
<b>COX2</b>	Ciclo-oxigenase 2
<b>CYSLT</b>	Leucotrienos Cisteínicos
<b>CVL</b>	Capacidade Vital Lenta
<b>CVF</b>	Capacidade Vital Forçada
<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>DF</b>	Doença Falciforme
<b>DE</b>	Disfunção Endotelial
<b>DVR</b>	Distúrbio Ventilatório Restritivo
<b>DVO</b>	Distúrbio Respiratório Obstrutivo
<b>DVM</b>	Distúrbio Ventilatório Misto
<b>EBMSP</b>	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
<b>eNOS</b>	Óxido nítrico sintetase endotelial
<b>FEF25-75%</b>	Fluxo expiratório intermediário entre 25% e 75%
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HbS</b>	Hemoglobina S
<b>HbC D E</b>	Outros tipos de Hemoglobina: C, D , E
<b>HbF</b>	Hemoglobina fetal
<b>HDL-c</b>	Lipoproteína de alta densidade colesterol
<b>HEMOBA</b>	Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia
<b>HGRS</b>	Hospital Geral Roberto Santos
<b>HUPES</b>	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
<b>HP</b>	Hipertensão Pulmonar

<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>IgE</b>	Imunoglobulina E
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>ICAM – 1</b>	Molécula de adesão intercelular
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IL 4 6 10 1B</b>	Tipos de Interleucina: 4, 6, 10, 1B
<b>LDH</b>	Lactato desidrogenase
<b>LDL-c</b>	Lipoproteína de baixa densidade-colesterol
<b>LIN</b>	Limite Inferior da Normalidade
<b>LT</b>	Leucotrienos
<b>LT A4 B4 C4 D4</b>	Tipos de Leucotrienos: A4, B4, C4, D4
<b>METAHbS</b>	Metemoglobina
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>NOS</b>	Óxido Nítrico Sintetase
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PNTN</b>	Programa Nacional de Triagem Neonatal
<b>PCR as</b>	Proteína C reativa quantitativa de alta sensibilidade
<b>ROS</b>	Espécies Reativas de O <sub>2</sub>
<b>RNOS</b>	Espécies Reativas de Óxido Nítrico
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação periférica da oxihemoglobina
<b>STA</b>	Síndrome torácica aguda
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TG</b>	Triglicérides
<b>TEP</b>	Tromboembolismo Pulmonar
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>USG</b>	Ultrassonografia
<b>VMF</b>	Vasodilatação mediada por fluxo
<b>VEF1</b>	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
<b>VEF1/CVF</b>	Razão entre volume expiratório no 1º segundo e a capacidade vital
<b>VR</b>	Volume Residual
<b>VLA-4</b>	Very Late Antigen 4
<b>VCAM 1</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule 1

## LISTA DE SÍMBOLOS

® - Registrado

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2 OBJETIVO</b> .....	20
<b>3 RACIONAL TEÓRICO</b> .....	21
<b>3.1 Epidemiologia</b> .....	21
<b>3.2 Fisiopatologia da Anemia Falciforme</b> .....	22
<b>3.3 Função Endotelial</b> .....	24
<b>3.4 Avaliação da Função Endotelial através da Dilatação Mediada por Fluxo</b> .....	28
<b>3.5 Função Pulmonar na Anemia Falciforme</b> .....	28
<b>3.6 Medida de Avaliação da Função Pulmonar: Espirometria</b> .....	30
<b>3.7 Quadro Clínico</b> .....	33
3.7.1 Complicações respiratórias.....	34
3.7.1.1 <i>Síndrome Torácica Aguda/Pneumonia</i> .....	35
3.7.1.2 <i>Sibilância</i> .....	36
3.7.1.3 <i>Hipertensão Pulmonar</i> .....	37
3.7.1.4 <i>Tromboembolismo Pulmonar</i> .....	37
<b>4 METODOLOGIA, MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	38
<b>4.1 Delineamento do Estudo</b> .....	38
<b>4.2 Período do Estudo</b> .....	38
<b>4.3 Cenário do Estudo</b> .....	38
<b>4.4 População-Alvo</b> .....	38
<b>4.5 População Acessível</b> .....	38
4.5.1 Grupo caso.....	38
4.5.2 Grupo comparação.....	39
<b>4.6 Amostra</b> .....	39
4.6.1 Técnica de Amostragem .....	39
4.6.2 Cálculo do tamanho amostral .....	39
<b>4.7 Critérios de Elegibilidade</b> .....	40
4.7.1 Critérios de inclusão .....	40
4.7.1.1 <i>Grupo HbSS</i> .....	40
4.7.1.2 <i>Grupo sem HbSS</i> .....	40
4.7.2 Critérios de exclusão .....	40
4.7.2.1 <i>Grupo HbSS</i> .....	40



4.7.2.2 Grupo sem HbSS.....	41
<b>4.8 Definições e Operacionalização das Variáveis .....</b>	<b>41</b>
4.8.1 Variáveis Dependentes .....	41
4.8.2 Variáveis Independentes.....	41
4.8.2.1 Espirometria .....	41
4.8.2.2 Variáveis clínicas e sociodemográficas .....	42
4.8.2.2.1 Definição de eventos clínicos .....	42
4.8.2.3 Variáveis laboratoriais.....	43
<b>4.9 Protocolo de Coleta de Dados .....</b>	<b>43</b>
4.9.1 Avaliação clínica mediante aplicação de formulário estruturado.....	43
4.9.2 Exame físico .....	43
4.9.2.1 Peso .....	43
4.9.2.2 Altura .....	44
4.9.2.3 IMC.....	44
4.9.2.4 Medida da pressão arterial (PA).....	44
4.9.2.5 Oximetria de pulso .....	45
4.9.3 Avaliação da função endotelial.....	45
4.9.4 Espirometria .....	48
4.9.5 Coleta de sangue.....	49
<b>4.10 Análise Estatística.....</b>	<b>50</b>
4.10.1 Estatística Descritiva .....	50
4.10.2 Testes de associações.....	50
<b>4.11 Aspectos Éticos.....</b>	<b>51</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>53</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>61</b>
<b>7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>68</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>82</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é uma doença hereditária autossômica recessiva causada por uma mutação no gene da beta globina que provoca formação de um tipo de hemoglobina mutante, chamada Hemoglobina S (HbS)<sup>1</sup>. É considerada a doença hematológica mais comum no mundo, com maior frequência entre afrodescendentes, porém não exclusiva, devido à intensa miscigenação racial<sup>2</sup>. Provoca elevadas morbidade e mortalidade, além de ser um importante problema de saúde pública<sup>3</sup>. Com a evolução científico-tecnológica e a melhora dos cuidados de saúde, a sobrevivência dos pacientes aumentou, mas houve, em contrapartida, um aumento das complicações em órgãos alvo<sup>4</sup>.

Há grande variabilidade fenotípica da DF, atribuída a inúmeros fatores ambientais e múltiplos modificadores genéticos, ligados ou não ao *locus* do gene da beta globina<sup>1</sup>. Um dos modificadores genéticos é a herança de outros alelos. O indivíduo homocigoto para o alelo da hemoglobina S é portador da Anemia Falciforme (AF), considerada a apresentação com maior gravidade clínica. Inúmeras outras hemoglobinas variantes podem ser co-herdadas com HbS, caracterizando doenças com maior ou menor gravidade. A AF e o conjunto das doenças que geneticamente apresentam heterocigose, na qual o paciente herda a HbS e outra Hb mutante (HbC,  $\beta$  talassemia, HbD, HbE) são classificadas como DF<sup>5</sup>.

Na AF, ocorre a troca de adenina pela globina, provocando a substituição do ácido glutâmico hidrofílico pela valina hidrofóbica, na posição seis, da extremidade N terminal da cadeia da beta globina<sup>1</sup>. Esta modificação propicia a formação de polímeros de HbS, com deformações dos eritrócitos por alterações morfológicas estruturais, causando distorção, rigidez e dano na estrutura da membrana. Isto ocorre em situações de estresse do microambiente vascular, como desidratação celular, hipoxemia, aumento da concentração da hemoglobina corpuscular, diminuição do tempo de trânsito dos eritrócitos na microcirculação e acidose<sup>6</sup>. Essas alterações provocam aumento da expressão de moléculas de adesão, obstrução do fluxo na microvasculatura e promovem hemólise e eventos vaso-oclusivos<sup>2,3,7</sup>. O endotélio vascular tem uma participação direta na fisiopatologia da DF, associada a múltiplas e complexas interações celulares e à ativação celular mediada por inflamação global<sup>8</sup>.

As células falciformes têm sobrevivência muito curta, de 16 a 20 dias, quando comparada aos 120 dias do eritrócito normal<sup>9,10</sup>. Em presença de baixa tensão de oxigênio, ocorre a

polimerização da HbS, que culmina na transformação da clássica forma do eritrócito: de bicôncavo para a de uma foice<sup>11</sup>. Após ser repetidamente submetida a afoiçamentos na microcirculação, a célula pode perder a capacidade de retornar à sua forma discoide bicôncava normal<sup>12</sup>.

A HbS formada na AF, em ambientes de desoxigenação, de elevada concentração e retardo da circulação das hemácias, estrutura-se em polímeros de filamentos duplos que se associam em feixes de cristais dentro das hemácias. Quando se organizam paralelamente, estes feixes deformam as hemácias, e estas assumem formato alongado denominado em foice. Ocorrem inúmeras alterações celulares secundárias à falcização, como perda de cátions, principalmente  $K^+$ , aumento de cálcio intracelular e da membrana, anormalidades das proteínas de membrana, exposição de moléculas de adesão na membrana celular e outras alterações<sup>13</sup>. Ocorre ainda enrijecimento da membrana da hemácia, com morte celular prematura, diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) com vasoconstrição e ativação de inflamação e coagulação. Com as alterações da membrana das hemácias, elas passam a expressar moléculas de adesão que permitem a interação com o endotélio e com outras células, piorando a vasoclusão<sup>6</sup>. Outras células são ativadas e contribuem com a progressão dos fenômenos inflamatórios. Os neutrófilos, plaquetas e células endoteliais expressam moléculas que recrutam outras células, favorecendo a adesão e a lesão vascular<sup>14</sup>.

Além disso, durante os episódios de hipóxia-reoxigenação, são produzidas substâncias oxidantes causadoras de danos em biomoléculas como lipídios, ácidos nucléicos e proteínas. Essas alterações aumentam o risco cardiovascular desses pacientes, inclusive o risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP)<sup>15,16</sup>. A hipóxia-reoxigenação promove alterações endoteliais através do aumento da arginase II, diminuição da biodisponibilidade da óxido nítrico sintetase (NOS) que resultam em disfunção endotelial. Os estudos mostram um estado inflamatório crônico com aumento de fatores pró-inflamatórios como interleucina (IL) tipo 4, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e diminuição de anti-inflamatórios, como IL-10. A via da ciclo-oxigenase 2 (COX2) é superativada, produzindo vasoconstrictores e prostaglandinas inflamatórias que aumentam a adesão plaquetária e disfunção endotelial (DE)<sup>16</sup>.

As doenças respiratórias contribuem na fisiopatologia das complicações da AF<sup>11</sup>. Dentre as doenças respiratórias, a asma é uma comorbidade comum na AF, com prevalência

muito maior do que na população geral, sendo 30% a 70% em pacientes com DF. A asma, em falcêmicos, está associada à elevada morbidade, com aumento da taxa de complicações como síndrome torácica aguda (STA), acidente vascular cerebral (AVC), episódios vaso-oclusivos, além de mortalidade precoce<sup>11</sup>. No entanto, estudos mostram que a resposta à broncoprovocação com metacolina, na AF, independe da história de asma e não demonstram relação entre a hiperreatividade brônquica e caracteres alérgicos, com a resposta positiva à broncoprovocação com metacolina correlacionando-se apenas com aumento de imunoglobulina E<sup>10,11</sup>. A hiperresponsividade brônquica não específica tem uma prevalência de 20% na população pediátrica, enquanto que nas crianças com AF varia entre 40% a 78%. O diagnóstico clínico de asma, por sua vez, tem uma prevalência de 2% a 50% em crianças com AF<sup>17</sup>. Estudos mostram também que o aumento da enzima lactato desidrogenase (LDH), que é um biomarcador de hemólise, está associado à hiperresponsividade de vias aéreas em AF. Esses dados sugerem que a hiperreatividade brônquica encontrada na anemia falciforme tenha outras causas, sobretudo hemólise, e não somente mecanismos alérgicos. Independentemente da asma e da AF serem doenças distintas ou comorbidades superpostas, recomenda-se uma completa e sistemática avaliação da função pulmonar<sup>10</sup>.

Apesar da descrição oficial da DF datar de mais de 100 anos, o interesse pelos efeitos na função pulmonar só ocorreu após as décadas de 60 e 70, do século 20. Já a descrição sistemática da função pulmonar ocorreu nos últimos 10 a 15 anos<sup>18</sup>. Santolli *et al.*, em 1998, mostraram uma frequência elevada de padrão obstrutivo entre pacientes com AF que se associa à recorrência de STA, explicada pela hiperreatividade brônquica<sup>19</sup>. Em 2007, Machado *et al* relataram que o estado pró-inflamatório é o provável responsável pela obstrução das vias aéreas inferiores<sup>20</sup>. Os distúrbios obstrutivos parecem ser mais comuns em pacientes mais jovens, mas os dados são conflitantes, enquanto que em adultos o distúrbio mais encontrado é o padrão restritivo<sup>21</sup>.

Há dados sobre função endotelial em adultos falcêmicos demonstrando DE<sup>22-24</sup>. Porém, poucos estudos realizaram medida de vasodilatação mediada por fluxo (VMF) avaliada mediante ultrassonografia (USG) em crianças e adolescentes com DF. Montlambert *et al.*, em 2007, e Teixeira, em 2015, demonstraram VMF estatisticamente diminuída em indivíduos com AF quando comparadas a indivíduos saudáveis<sup>25,26</sup>. Já Hadeed *et al.*, em 2015, não demonstraram DE nos pacientes com AF estudados<sup>27</sup>.

Justifica-se este estudo pela paucidade de dados na literatura que demonstrem, nos pacientes com AF, uma associação entre o estado pró-inflamatório e a DE com alterações da função pulmonar. Não há dados na Bahia e existem poucos estudos no Brasil que descrevem a função pulmonar em crianças e adolescentes falcêmicos. Na revisão de literatura, não foram encontrados estudos que associem parâmetros espirométricos e DE e há escassez de dados correlacionando dados de espirometria e marcadores biológicos. Certamente, estes conhecimentos permitirão possibilidades diagnósticas, a respeito de função endotelial e função pulmonar, que utilizadas mais precocemente, serão importantes para estabelecermos um melhor manejo terapêutico, implicando assim em melhoria da qualidade de vida e de sobrevida destes pacientes.

## **2 OBJETIVO**

Testar a hipótese, em crianças e adolescentes com AF, de que existe associação entre:

- 1 - alterações espirométricas e DE,
- 2 - alterações espirométricas e marcadores clínicos,
- 3 - alterações espirométricas e marcadores laboratoriais.

### 3 RACIONAL TEÓRICO

#### 3.1 Epidemiologia

Em todo o mundo, cerca de 5% a 7% da população é portadora de um gene codificador de hemoglobina anormal<sup>28</sup>. Nos Estados Unidos, a DF ocorre em um a cada 2.400 nascimentos<sup>2</sup>. Entre afrodescendentes americanos, cerca de um a cada 350-400 nascidos vivos tem DF, com cerca de 72.000 a 100.000 de doentes no total<sup>2,29</sup>. Na África e no Caribe, a AF também é a doença hereditária mais comum, com cerca de 200.000 a 250.000 recém-nascidos doentes ao ano<sup>29</sup>. Segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde, nascem no Brasil 3.500 crianças por ano com DF e 200.000 com traço falciforme. Estima-se que 7.200.000 pessoas sejam portadoras do traço falcêmico (HbAS) e entre 25.000 a 30.000 tenham AF, sendo essa prevalência variável quando consideramos cada estado isoladamente<sup>30</sup>. Na Bahia, estima-se um caso de AF a cada 650 recém-nascidos<sup>30</sup> (Figura 1). A média de idade de óbito entre os falcêmicos está em torno de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres<sup>9</sup>.

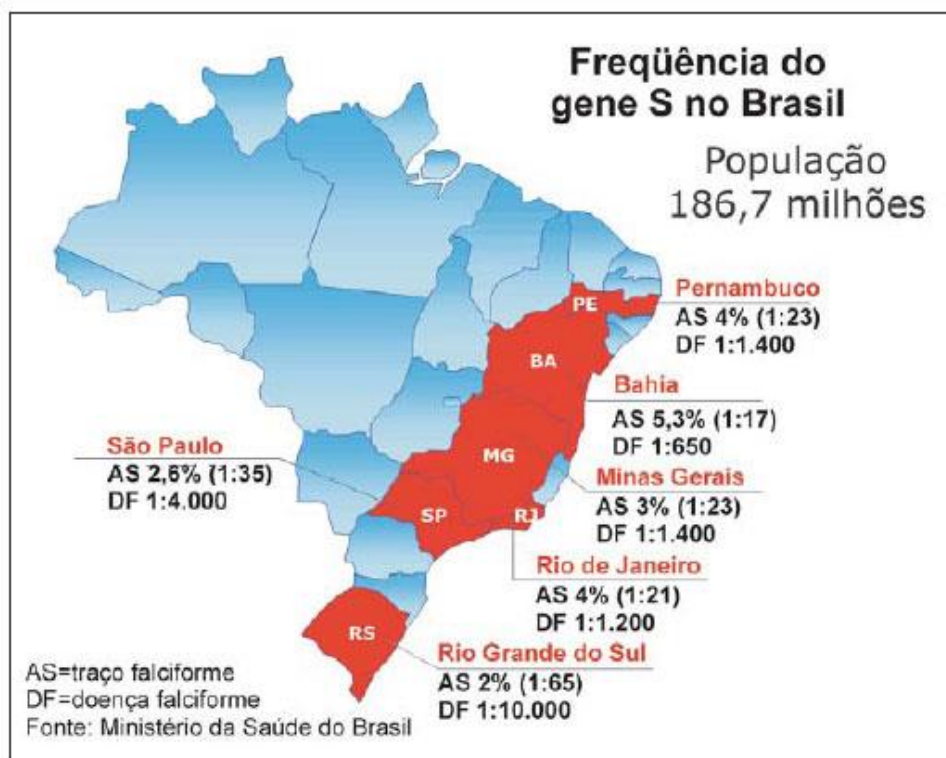


Figura 1 - Frequência do gene S no Brasil

Fonte: Cançado, 2007

### 3.2 Fisiopatologia da Anemia Falciforme

A hemoglobina é uma proteína respiratória estruturada com dois pares de cadeias globínicas, tipo alfa, e dois pares tipo não alfa. Tem formato esférico e liga-se quimicamente a um núcleo prostético de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), com função de ligar e liberar  $O_2$ <sup>31</sup>.

A substituição do ácido glutâmico hidrofílico pela valina hidrofóbica na posição seis da cadeia de beta globina da HbS leva ao estabelecimento de interações com outros resíduos hidrofóbicos, fenilalanina e leucina, e com outras moléculas de HbS desoxigenadas.<sup>8</sup> Ocorre a formação de fibras helicoidais de desoxiemoglobinas, enoveladas entre si, com a formação de uma estrutura multipolimérica, por alongamento e alinhamento de mais fibras que levam a hemácia a assumir o formato característico da célula falciforme<sup>8</sup>.

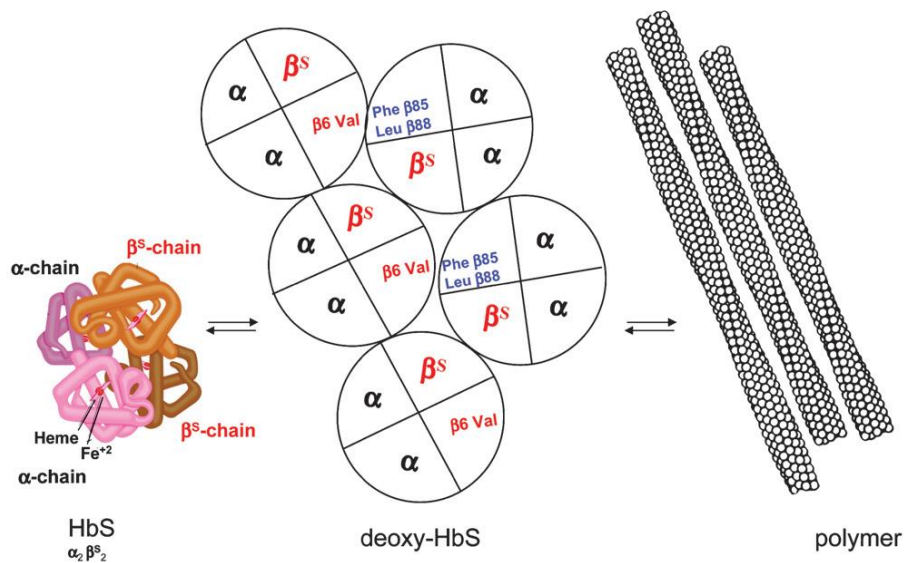


Figura 2 - Mecanismo fisiopatológico básico da anemia falciforme: polimerização da HbS

Fonte: Odyèvre, 2011

Esses eventos requerem um tempo mais prolongado para que ocorram, sendo este tempo menor na presença de uma maior concentração de HbS. A partir dessas anormalidades, ocorre desregulação da homeostase do cálcio, que resulta na ativação de canais de íons, como canal de  $K^+-Cl^-$  e  $Ca^{++}-K^+$ . Com a perda de  $K^+$ , decorrente dessa ativação, ocorre desidratação celular, com aumento da concentração de Hb e polimerização da HbS desoxigenada. Esse



aumento de concentração da Hb leva a um aumento da viscosidade do citoplasma e da rigidez da membrana. A hemácia perde sua flexibilidade e se torna incapaz de atravessar os capilares da microcirculação<sup>8,31</sup>. Com a polimerização da Hb, esta perde sua função de transporte de oxigênio. Forma-se um microambiente oxidativo secundário à perda de heme, com liberação de  $\text{Fe}^{3+}$  e transferência de elétrons para o oxigênio livre, formando espécies ativadas de oxigênio (ROS), os radicais superóxido<sup>8, 14, 31, 32</sup>. Figuras 3 e 4.

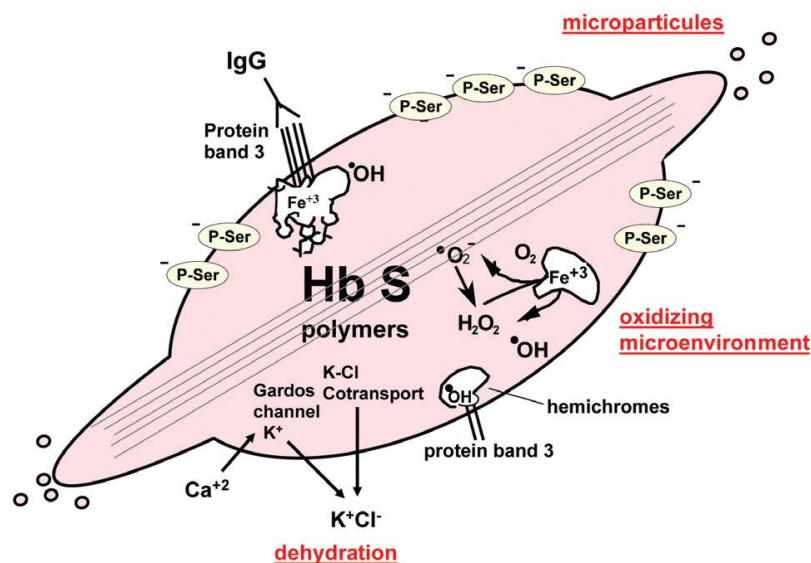


Figura 3 - Alterações da membrana nas células falcizadas

Fonte: Odyèvre, 2011

#### Principais alterações moleculares das hemácias em consequência do fenômeno de falcização

- Aumento do  $\text{Ca}^{++}$  intracelular e de membrana
- Perda de íons monovalentes, especialmente  $\text{K}^+$
- Perda de água (desidratação celular)
- Aumento da densidade dos eritrócitos
- Redução da deformabilidade, fragilidade e vesiculação dos eritrócitos
- Oxidação da Hb: formação de metemoglobina e superóxidos
- Desnaturação da Hb: formação de hemícromos, heme livre e ferro livre
- Anormalidades das proteínas de membrana: anquirina, banda 3, espectrina
- Exposição de fosfatidil-serina na membrana celular
- Aumento da adesão ao endotélio mediada por moléculas plasmáticas, da membrana e do endotélio

Figura 4 - Alterações moleculares das hemácias na falcização

$\text{Ca}^{++}$ : cálcio;  $\text{K}^+$ : potássio; Hb: hemoglobina

Fonte: Zago *et al.*, 2007

Essas espécies reativas destroem fosfolipídios da membrana das hemácias, além de oxidarem a HbS, formando a metemoglobina (metaHbS), que se aglomera e deposita ao longo da membrana, alterando a disposição da proteína de banda três e expondo a fosfatidilserina. Essa molécula aumenta o potencial de adesão dos eritrócitos e está associada à geração de trombina, necessária à formação de fibrina e ativação da cascata de coagulação<sup>8</sup>.

Com a hemólise, reticulócitos deixam prematuramente a medula óssea e expressam moléculas de adesão que mantêm estas células nas vênulas pós-capilares. Com a diminuição da velocidade da circulação dos eritrócitos, ocorre aumento da falcização das hemácias, com irreversibilidade do formato de foice e completa oclusão da microcirculação<sup>8,31</sup>.

### 3.3 Função Endotelial

A expressão de maior número de moléculas de adesão evidencia que o endotélio vascular está anormalmente ativado na AF. A DE é modulada pela interação entre leucócitos, eritrócitos e plaquetas com estruturas moleculares e celulares do endotélio, e os estímulos para essas interações são fatores como a biodisponibilidade diminuída do NO, a hemólise, as ROS e a inflamação. Moléculas da membrana das hemácias como  $\alpha 4\beta 1$  integrina ou *very late antigen-4* (VLA-4) se ligam a *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) da superfície endotelial; receptores como *Cluster of Differentiation 36* (CD36) se ligam a outra molécula CD36 do endotélio através da trombospondina ativando plaquetas. Outras moléculas de adesão como *Intracellular Adhesion molecule-1* (ICAM-1), E-selectina e P-selectina apresentam sua expressão aumentada, tornando os eritrócitos 2,5 vezes mais propensos a aderir ao endotélio<sup>32</sup>.

O dano endotelial expõe estruturas subendoteliais que também participam do processo. A fosfatidilserina exposta na membrana da hemácia e fatores teciduais das células endoteliais participam da ativação do sistema de coagulação e a trombina produzida, associada a lesão de isquemia-reperfusão, resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>8</sup> (Figura 5).

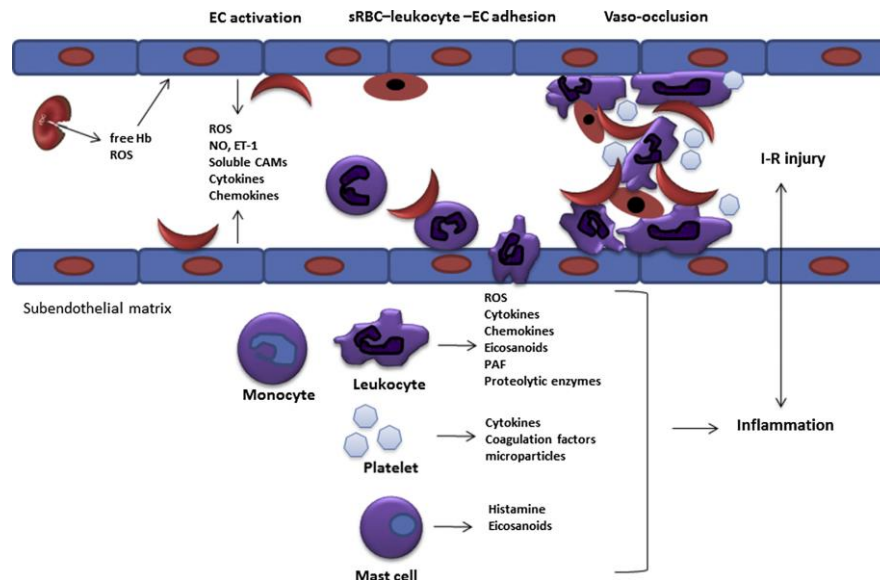


Figura 5 - Papel da inflamação na vasoclusão da Anemia Falciforme

I-R: isquemia reperfusão; sRBC: hemácia falcizada; CAM: moléculas de adesão celular

Fonte: Hope, 2014

A isquemia gerada pela vasoclusão provoca um ambiente que cataboliza o Trifosfato de Adenosina (ATP), formando xantina e hipoxantina. Quando ocorre a reoxigenação, estes metabólitos são convertidos em superóxidos, causando mais lesão tecidual<sup>32</sup>.

A fisiopatologia das complicações na AF está ligada, dentre outros mecanismos, ao metabolismo do NO, substância vasodilatadora liberada do endotélio que participa do equilíbrio do tônus vascular pulmonar, e é produzido a partir da L-arginina metabolizada pela NO sintetase (NOS). A depleção de NO é responsável por estimular o efeito vasoconstrictor da endotelina-1, facilitar a ativação plaquetária e induzir DE por aumento da expressão de moléculas de adesão. Na AF, a hipóxia e os eritrócitos falcizados diminuem a NOS no endotélio, aumentando a resistência vascular<sup>8</sup>.

Newaskar *et al.*, em 2011, explicaram em sua revisão sistemática esses mecanismos. A L-arginina é um aminoácido semiessencial, substrato de duas enzimas, a arginase e a NOS. Esta última produz NO, que é vasodilatador da circulação bronquial e possui características antiinflamatórias. A arginase produz ornitina e ureia, sendo que a arginase I é uma enzima citosólica produzida no fígado e presente nos eritrócitos. A arginase II é mitocondrial e é produzida nos rins, próstata, testículos e intestino delgado. Ambas são encontradas nas vias aéreas. A arginase e NOS podem ser expressas ao mesmo tempo, induzidas por vários estímulos inflamatórios diferentes. Durante a hemólise, ocorre o aumento da liberação de

arginase dos eritrócitos para o plasma, desviando o metabolismo da arginina para a produção de ornitina. Além disso, a ornitina compete com a arginina pelas mesmas proteínas carreadoras para captação celular. Com isso, ocorre diminuição da biodisponibilidade de substrato para produção de NO. A hemoglobina livre, liberada na hemólise, também se liga ao NO, diminuindo sua biodisponibilidade. Reações com radicais livres, como superóxido, ainda produzem espécies de NO reativas (RNOS) como peroxidonitrito. Produtos do metabolismo da ornitina, como poliamina e prolina, com depleção de NO, geram DE, um dos mecanismos responsáveis por dano pulmonar e hipertensão pulmonar (HP)<sup>4,11</sup>. O NO tem a função reguladora do tônus vascular, causando relaxamento da musculatura lisa, e sua bioatividade diminuída na AF provoca aumento da expressão de células de adesão do endotélio e da adesão plaquetária; e esta é uma das maiores causas de aumento da resistência vascular. A distonia da musculatura lisa pulmonar, associada com vasculopatia e DE, a longo prazo, levam à HP<sup>4,11</sup> (Figura 6).

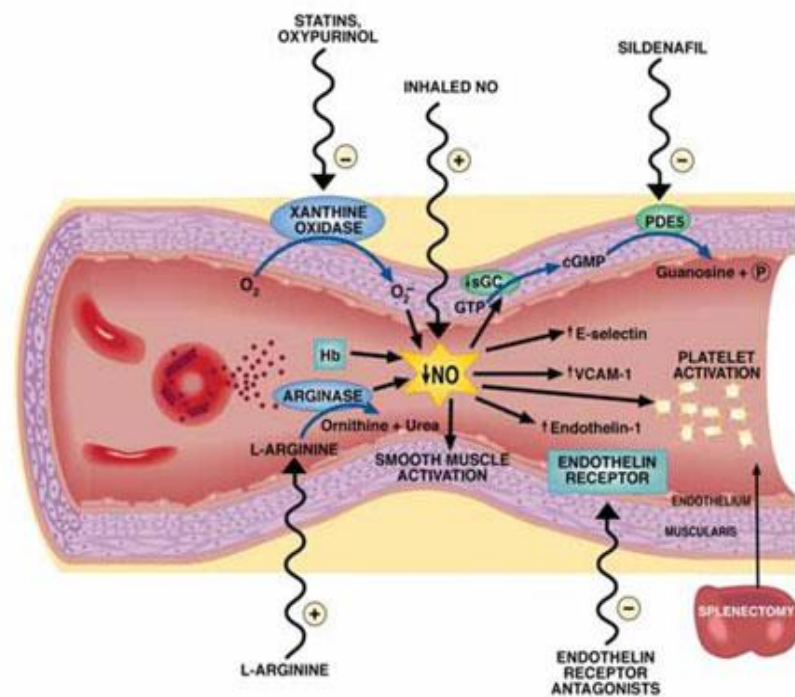


Figura 6 - Metabolismo do Óxido Nítrico na Anemia Falciforme

Fonte: Rees 2010

Além deste mecanismo, a DF é considerada um estado pró-inflamatório, no qual níveis de citocinas como IL-1b, IL-6, interferon (IFN)- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  estão elevados no estado basal, com aumentos significativos durante as agudizações da doença. Infecções virais ou

bacterianas, estímulos alérgicos, hipóxia noturna recorrente, causada por distúrbios do sono, geram um aumento do estado inflamatório, resultando em disfunção pulmonar, e por fim, aumento das complicações. Os leucotrienos também têm papel importante como mediadores inflamatórios. Nas vias aéreas, causam broncoconstrição. Nos vasos, os leucotrienos provocam vasodilatação, além do aumento da expressão de moléculas de adesão, quimiotaxia e ativação de neutrófilos. Estes efeitos, já aumentados no metabolismo basal na DF, crescem ainda mais nos eventos vaso-oclusivos. A hipóxia, associada à falcização, tem efeito sinérgico no aumento da resistência vascular<sup>11</sup>(Figura 7).

MEDIADORES			
TIPO	NOME	CÉLULAS ALVO	PRINCIPAIS EFEITOS
Citocinas	TNF- $\alpha$ , IL-1	CE, monócitos, neutrófilos, mastócitos, plaquetas	Ativação de células endoteliais Adesão de moléculas de expressão Coagulação ( induz trombina, PAF) Permeabilidade vascular
Reagentes de fase aguda	IL-6, CRP	Células Endoteliais	Permeabilidade vascular
Quimiocinas	IL-8	Células Endoteliais, leucócitos, Monócitos, mastócitos	Regulação de TNF- $\alpha$ , IL-1 Ativação de células endoteliais Ativação de leucócitos, quimiotaxia
	PAF	Leucócitos, mastócitos	Adesão de leucócitos, quimiotaxia
Eicosanóides Leucotrienos	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , LTB <sub>4</sub>	Leucócitos, mastócitos	Vasodilatação Adesão SRBC a neutrófilos/células Endoteliais, quimiotaxia de neutrófilos, adesão
	LTE <sub>4</sub>		Broncoconstrição, edema de via aérea
Fosfolipase	sPLA <sub>2</sub>		Quebra de lipídios ( membrana celular), indução de citocinas
Aminas vasoativas	Histamina Serotonina NO	Mastócitos, basófilos Plaquetas CE	Vasodilatação, permeabilidade Agregação plaquetária Vasodilatação Antioxidante (-)Adesão de moléculas de expressão (-) Agregação plaquetária
	ET-1	CE	Vasoconstrição Produção de espécies reativas de oxigênio
Fatores plaquetários	IL-1, CD40LG	Plaquetas	Ativação Células Endoteliais, Adesão SRBC,
	TNFS-14		Adesão de moléculas de expressão de CE
	PF-14		Coagulação, ligação da heparina na superfície da CE

Figura 7 - Mediadores inflamatórios na Doença Falciforme

Fonte: Modificado de Hope 2014

### 3.4 Avaliação da Função Endotelial através da Dilatação Mediada por Fluxo

Por intermédio de alguns exames, inclusive não invasivos, é possível detectar precocemente as alterações da função endotelial. As avaliações podem determinar as características mecânicas das paredes vasculares e dos vasos, realizar a dosagem plasmática de marcadores endoteliais (arginase, endotelina-1, fator de Von Willebrand e outros) e verificar como o endotélio regula o tônus vascular<sup>33,34</sup>.

Com objetivo de verificar a regulação do tônus vascular endotélio-dependente, Celermajer *et al.*, (1992) estabeleceram um novo método não invasivo de avaliação da função endotelial usando ultrassonografia com Doppler de artéria braquial após hiperemia reativa e uso de nitroglicerina, já testada em outras doenças<sup>35</sup>.

Não existem valores de normalidade definidos e globalmente aceitos para VMF em crianças e adolescentes. Estudos sugerem que sejam utilizados como limite inferior da normalidade valores de VMF no percentil 10 de indivíduos saudáveis<sup>36,37</sup>.

Montlambert *et al.*, em 2007, demonstraram, ao estudarem 21 crianças com AF e 23 controles, VMF significativamente menor quando comparada aos valores do grupo de indivíduos sadios, com média ( $\pm$ DP) de 5,6% ( $\pm$  0,2%) vs. 8,0% ( $\pm$  0,2%) e  $p=0,008$ , respectivamente<sup>25</sup>. Teixeira, em 2015, apresentou resultados semelhantes com média  $\pm$  DP da VMF nos pacientes com AF apresentando valores inferiores aos do grupo de comparação (10,4%  $\pm$  5% vs 18,4%  $\pm$  9%;  $p=0,001$ ), estudando 40 crianças com HbSS e 25 sadias<sup>26</sup>. Entretanto, Hadeed *et al.*, realizando um estudo em 2015 com 30 pacientes com AF pareados para idade e gênero com um grupo de crianças normais, não demonstraram diferença estatisticamente significativa no resultado da VMF entre os dois grupos (8,2%  $\pm$  5% vs 9,3%  $\pm$  4,2%;  $p=0,15$ )<sup>27</sup>.

### 3.5 Função Pulmonar na Anemia Falciforme

A disfunção pulmonar na DF tem diversos mecanismos fisiopatológicos. Possivelmente, há mecanismos semelhantes aos da asma com aumento de morbi-mortalidade quando há associação com alergia. Os mecanismos potenciais são a hemólise com inflamação aguda e crônica e a desregulação do metabolismo arginina-óxido nítrico<sup>11,18</sup>.

Inicialmente, os estudos sobre função pulmonar ocorreram em adultos, mostrando progressiva doença restritiva. Wall *et al.*, em 1979, publicaram o primeiro estudo de função pulmonar em crianças com DF e demonstraram função normal<sup>38</sup>.

Fonseca *et al.*, em 2010, demonstraram que adolescentes portadores de AF apresentam mais comumente função pulmonar com predomínio de padrão misto, seguido de padrão restritivo. Este último, encontrado em pacientes adultos com AF, se deve a infartos pulmonares causados por vaso-oclusão e à embolia pulmonar que provocam diminuição da elasticidade pulmonar e da expansão da parede torácica. Também relataram que a patogenia da hiperreatividade brônquica não é completamente compreendida e ainda há controvérsias sobre o uso de broncodilatadores em pacientes com evidências de STA<sup>39</sup>.

Não há comprovação de que a presença ou ausência de hiperresponsividade brônquica esteja relacionada com diagnóstico de asma<sup>40</sup>.

O NO é vasodilatador da circulação bronquial e possui características antiinflamatórias. Sua depleção gera DE, um dos mecanismos responsáveis por dano pulmonar. A lesão da membrana do eritrócito libera fosfolipídios que são quebrados pela fosfolipase A2 secretória em ácido araquidônico. Este é metabolizado pela via da 5-lipoxigenase, produzindo leucotrienos (LTA<sub>4</sub>, CysLT e LTB<sub>4</sub>)<sup>9</sup>. O LTB<sub>4</sub> é um potente quimioatratante de neutrófilos e tem um papel importante na inflamação de vias aéreas. Já os CysLT (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>) provocam broncoconstrição, proliferação de músculo liso, edema de via aérea, produção de muco, vasoconstrição, adesão vascular e *up-regulation* de moléculas de adesão<sup>11</sup>. Esses efeitos causam DE com alterações vasculares pulmonares, hiper-reatividade brônquica e inflamação<sup>11</sup> (Figura 8).

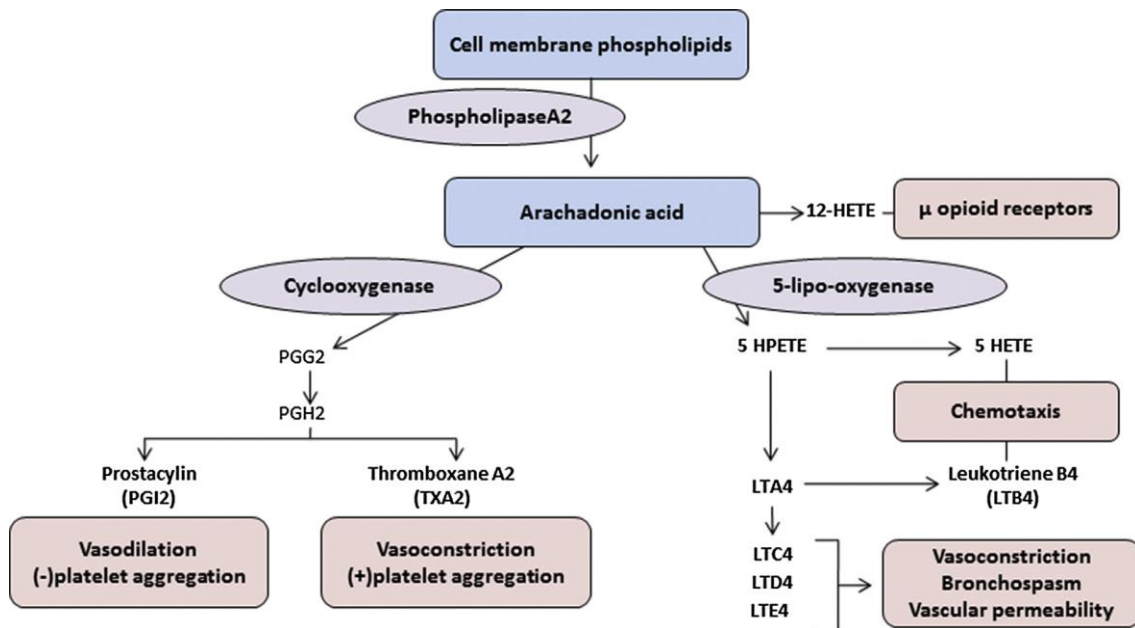


Figura 8 - Metabolismo dos lipídios e inflamação

5HPETE: ácido 5-hidroperoxieicostetraenoico; PG: prostaglandina

Fonte: Hope, 2014

Newascar *et al.*, em 2011, relataram que a disfunção pulmonar, causada dentre outros mecanismos pela ação pró-inflamatória dos leucotrienos, é caracterizada por um padrão obstrutivo que geralmente surge precocemente na evolução da doença pulmonar. A inflamação crônica e os episódios recorrentes de STA culminam em fibrose pulmonar e doença restritiva<sup>11</sup>. Essa perda de função pulmonar é demonstrada pela queda do volume expiratório forçado no 1º minuto (VEF<sub>1</sub>) e da Capacidade Pulmonar Total (CPT) de 2,93% e 2,15% do previsto ao ano, em homens e 2,95% e 2,43% do previsto ao ano, em mulheres<sup>9</sup>.

### 3.6 Medida de Avaliação da Função Pulmonar: Espirometria

A espirometria é um teste de função pulmonar não invasivo, utilizado para medir os volumes de ar inspirado e expirado, assim como os fluxos respiratórios. Com a espirometria, é possível realizar diagnóstico de distúrbios respiratórios, acompanhamento com avaliação da evolução clínica de doenças, avaliação de risco cirúrgico e avaliação da função pulmonar associada à capacidade funcional<sup>41,42</sup>.



A palavra vem do latim *spirare* = respirar e *metrum* = medida. Já existia como medida respiratória em estudos de fisiologia, porém o primeiro estudo como técnica de avaliação clínica é datado de 1846, com Hutchinson. Em 1940, Tiffeneau Gaensler realizou modificações que permitiram o uso da espirometria em laboratórios clínicos. Em 1959, Wyatt et al. introduziram a curva fluxo-volume<sup>43</sup>. Com os avanços tecnológicos e a informatização, atualmente é possível utilizar diversos *softwares* em computadores para realização do exame<sup>41,42</sup>.

Trata-se de um exame que exige compreensão e cooperação do paciente, equipamentos calibrados e uso de técnica padronizada e realizada por equipe treinada. Os valores obtidos devem ser comparados a valores previamente definidos em uma população semelhante quanto à etnia, idade, peso e estatura. A interpretação dos valores encontrados deve considerar dados clínicos e epidemiológicos<sup>41,42</sup>.

Diversos volumes são obtidos com a espirometria. O volume máximo de ar exalado com esforço máximo a partir do ponto de máxima inspiração desde a capacidade pulmonar total (CPT) até o volume residual (VR), é a capacidade vital forçada (CVF). A capacidade vital pode também ser medida lentamente (CV), durante expiração partindo da CPT ou durante a inspiração, a partir do VR. Pode ser obtida através de manobras forçadas (CVF) ou lentas (CVL). A capacidade pulmonar total (CPT) é o volume de ar nos pulmões após uma inspiração máxima; o volume residual (VR) representa a quantidade de ar que permanece nos pulmões após a exalação máxima. CPT e VR são volumes que não podem ser medidos na espirometria. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) é o volume de ar eliminado no primeiro segundo da manobra expiratória forçada, durante a CVF. Relação VEF<sub>1</sub>/CV é a razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital, sendo muito importante para o diagnóstico de um distúrbio obstrutivo. É a medida de função pulmonar mais útil clinicamente. O fluxo expiratório forçado intermediário (FEF<sub>25-75%</sub>) representa o fluxo expiratório forçado médio, obtido durante a manobra de CVF, na faixa intermediária entre 25 e 75% da CVF<sup>41-43</sup>.

Os resultados espirométricos devem ser expressos em gráficos de volume-tempo e fluxo-volume (Figura 9). A curva fluxo-volume é uma análise gráfica do fluxo gerado durante a manobra de CVF desenhado em função da mudança de volume. É essencial que um registro gráfico acompanhe os valores numéricos obtidos no teste<sup>41</sup>.

Após a realização inicial das manobras, o indivíduo inicia a prova de resposta ao uso de broncodilatador. O  $VEF_1$  é comparado antes e após 10 a 20 minutos do uso de broncodilatador administrado por meio de spray dosimetrado. A resposta ao uso de broncodilatador é positiva quando há aumento do  $VEF_1$  acima de 7% do previsto, quando existe padrão obstructivo prévio; ou variação de 10%, quando houver normalidade. Também podemos utilizar o parâmetro do aumento de 12% e 200 ml do valor pré broncodilatador do  $VEF_1$ <sup>41</sup> (Figuras 10 e 11).

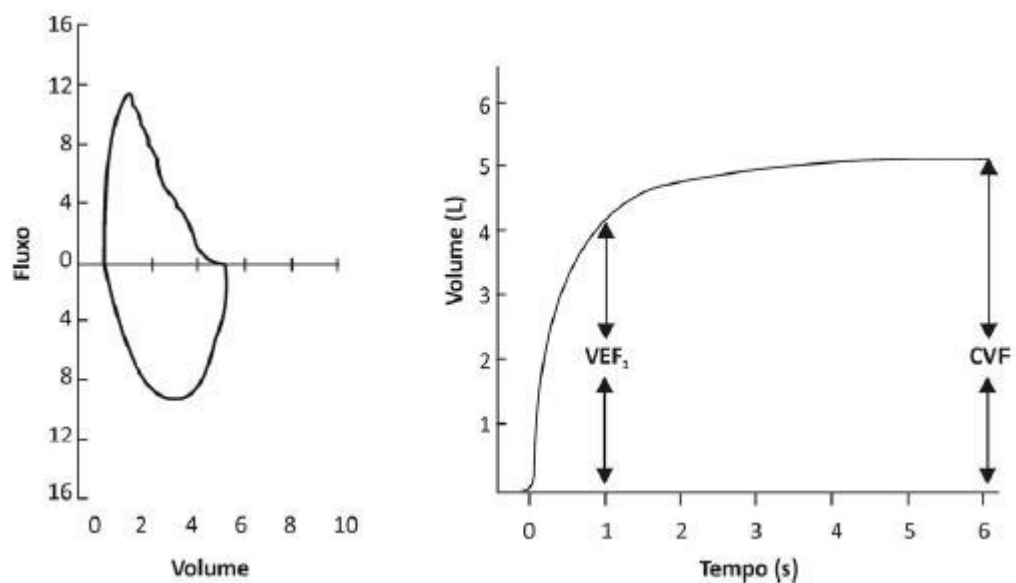


Figura 9 - Curvas fluxo-volume e volume-tempo

Fonte: Pereira, 2002

Distúrbio ventilatório obstructivo (DVO) é caracterizado por redução do fluxo expiratório em relação ao volume pulmonar expirado. O estreitamento das vias aéreas resulta em uma maior redução do  $VEF_1$  em relação à CVF, ocasionando uma relação  $VEF_1 / CVF$  reduzida (abaixo do valor previsto para idade, gênero, etnia, altura e peso ou do limite inferior da normalidade – LIN) ou uma redução no  $VEF_1 / CVL$ . Distúrbio ventilatório restritivo (DVR) é caracterizado por redução da CPT. Pode ser sugerido pelo CVF ou CVL reduzida e sem alteração com a prova broncodilatadora (abaixo do valor previsto para idade, gênero, etnia, altura e peso ou do limite inferior da normalidade – LIN)<sup>41</sup>.

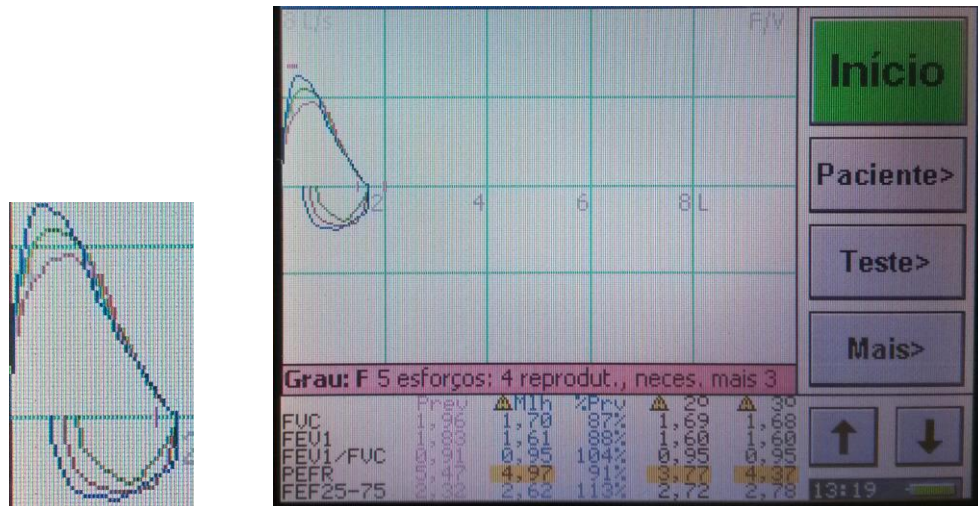


Figura 10 - Curvas de fluxo-volume antes do uso de broncodilatador (pré)

Fonte: Pereira, 2002

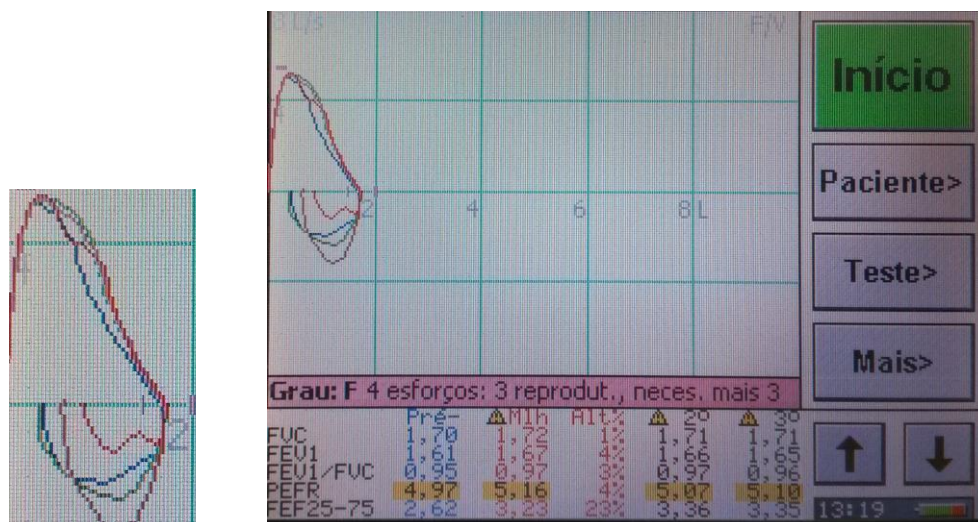


Figura 11 - Curvas de fluxo-volume após uso de broncodilatador (pós)

Fonte: Pereira, 2002

### 3.7 Quadro Clínico

Pacientes com DF apresentam anemia hemolítica com aumento de bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide da medula óssea e elevação dos reticulócitos. Geralmente é uma anemia moderada e crônica, possibilitando aumento da concentração intracelular de 2,3-difosfoglicerato, tornando o ambiente propício à liberação de  $O_2$  nos tecidos e provocando sintomas de variada intensidade, com manifestações clínicas agudas e crônicas. Essa anemia pode levar a consequências como retardo da maturação sexual, insuficiência cardíaca, além de propiciar o aparecimento de úlceras de pernas. Se estes pacientes apresentarem crises

aplásicas, geralmente por infecção por parvovírus, podem evoluir com agravamento da anemia.<sup>14</sup> (Figura 12).

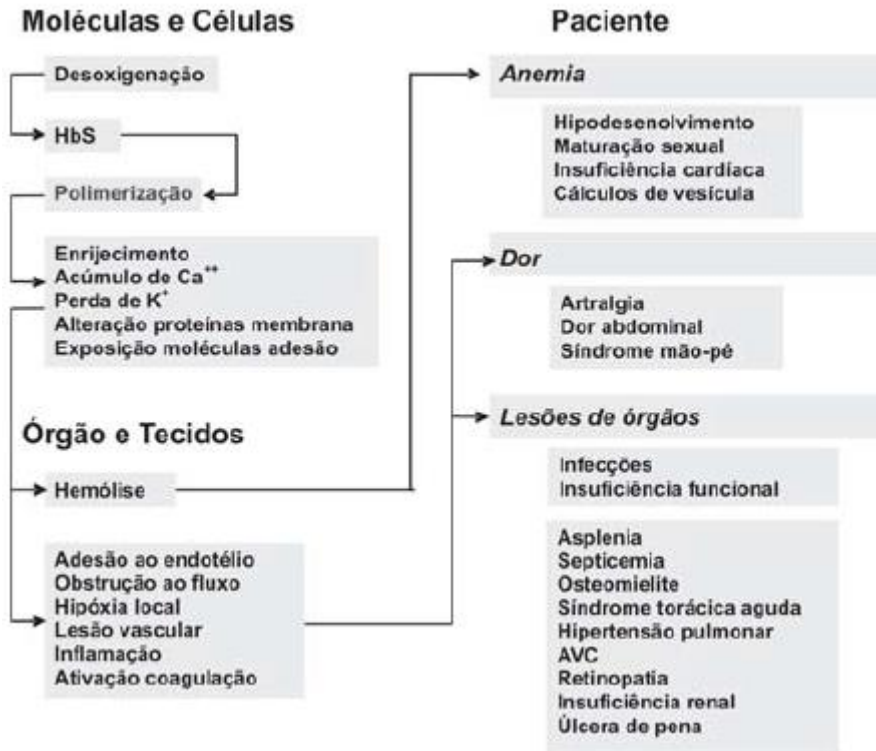


Figura 12 - Relação entre fenômenos fisiopatológicos e manifestações clínicas da Anemia Falciforme

Fonte: Zago, 2007

### 3.7.1 Complicações respiratórias

As lesões da microvasculatura pulmonar provocam alterações que podem culminar com complicações próprias da AF como a STA<sup>44</sup>; ou com complicações associadas com hemólise e baixa biodisponibilidade de NO, presente em anemias hemolíticas, como a HP, que tem uma definição na AF diferente da considerada para indivíduos sem AF. Já doenças pulmonares obstrutivas e restritivas, como asma, síndrome da apnéia obstrutiva do sono e tromboembolismo pulmonar tem fisiopatologia e quadro clínico semelhante entre pacientes com AF e indivíduos não afetados<sup>44</sup>. Porém essas patologias cursam com hipóxia que podem piorar as lesões da microvasculatura pulmonar. O reconhecimento e o diagnóstico diferencial de algumas patologias pode ser difícil<sup>44</sup>.

### 3.7.1.1 Síndrome Torácica Aguda/Pneumonia

É uma afecção aguda caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios acompanhada por um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax.<sup>44</sup>

Quando ocorre infarto pulmonar por vasclusão de microvasculatura ou tromboembolismo, infecções por germes encapsulados ou não (como *Chlamidia*, vírus sincicial respiratório, *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) e embolia gordurosa associada a infarto ósseo de costelas, o paciente pode evoluir com STA.<sup>45,46</sup> A dificuldade em distinguir entre estas patologias pulmonares justifica a denominação geral sem especificação da afecção<sup>44</sup>. Caracteriza-se necessariamente pela presença de novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax e pode estar associada ao surgimento agudo de sintomas como dor torácica, hipoxemia, dispneia, taquipnéia, febre e tosse. Ocorre mais comumente em crianças, porém é mais grave em adultos. Geralmente está associada a crise de dor, que antecede a STA<sup>14,45</sup>. Trata-se de uma das complicações mais graves da AF, sendo a segunda causa mais comum de hospitalização e a maior causa de óbito nestes pacientes. Na crise, há risco de 3% de morte. O óbito ocorre em 14% a 25% dos indivíduos com AF acometidos com STA<sup>46</sup>.

A STA é uma complicação comum da AF e acomete cerca de 50% dos homozigotos SS, com a ocorrência de cerca de um episódio até o final da primeira década de vida<sup>46</sup>.

A maior causa de STA é embolia gordurosa associada a infartos ósseos. Pacientes com HbSS e Hb  $\beta^0$  talassemia, níveis aumentados de Hb, níveis diminuídos de HbF e leucocitose têm um risco aumentado de desenvolver STA. Os episódios de STA também podem decorrer de uma iatrogenia do tratamento para crises dolorosas, com depressão respiratória por uso de opióides e hiperidratação<sup>46</sup> (Figura 13).

A DF cursa com risco aumentado de desenvolver pneumonia, pela imunodeficiência associada à fisiopatologia da doença. As crianças com AF (principalmente as menores) são mais suscetíveis a germes encapsulados; e bactérias atípicas, que em indivíduos normais acometem crianças mais velhas, atingem indivíduos com anemia falciforme mais jovens e causam episódios de pneumonia/STA mais graves e com risco de vida<sup>46</sup>.

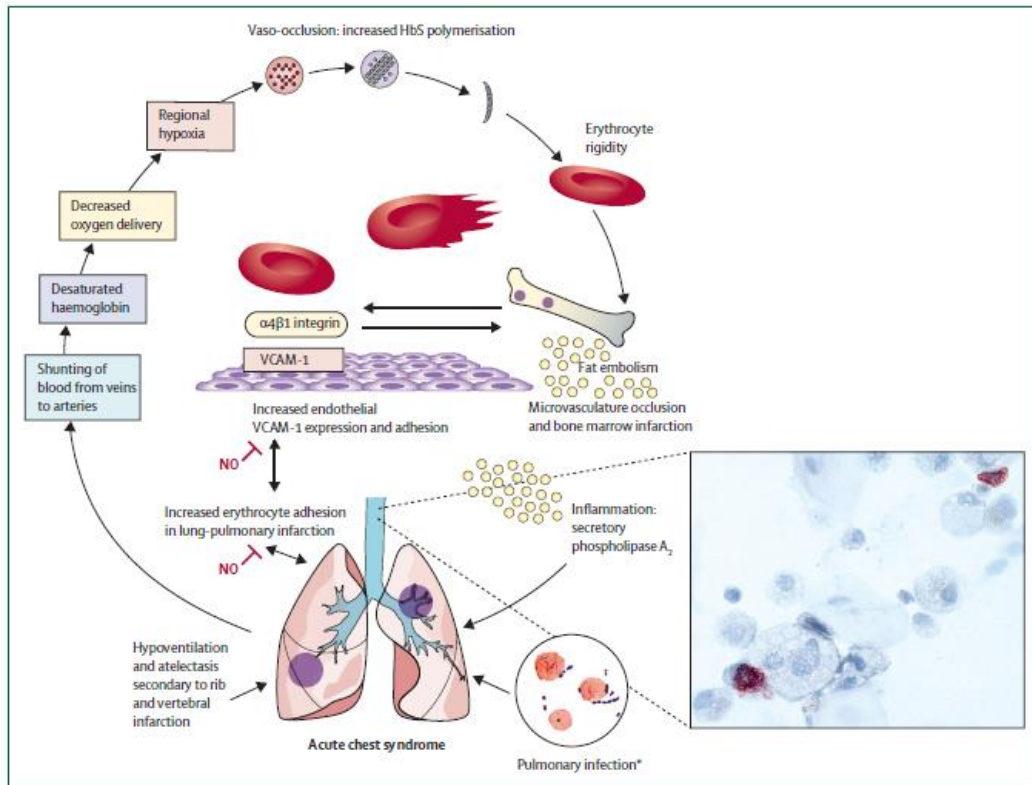


Figura 13 - Fisiopatologia da Síndrome Torácica Aguda

Fonte: Rees, 2010

### 3.7.1.2 Sibilância

Cohen *et al.*, em 2011, relataram que a sibilância pode estar relacionada à fisiopatologia da inflamação na AF, e não à atopia encontrada na asma. Quando o quadro de sibilância é recorrente e grave, está associado a morbidade e mortalidade aumentadas<sup>47</sup>. Koumborlis *et al.*, em 2007 e Vendramini *et al.*, em 2006, indicaram que a prevalência de hiperresponsividade encontrada em pacientes com AF era superior à encontrada na população geral<sup>48,49</sup>. A hiperresponsividade brônquica não específica tem uma prevalência de 20% na população pediátrica, enquanto que nas crianças com AF varia entre 40% a 78%. O diagnóstico clínico de asma, por sua vez, tem uma prevalência de 2% a 50% em crianças com AF<sup>17</sup>. Já Field *et al.*, em 2011, demonstraram a associação da hiperresponsividade com níveis elevados de IgE sérica e com a LDH, mas não com marcadores de atopia<sup>10</sup>.

### 3.7.1.3 Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença vascular do pulmão conhecida por ser a maior complicação crônica e o maior fator de risco para mortalidade em adultos com DF. A pressão sistólica da artéria pulmonar, cujo aumento caracteriza a HP, pode ser estimada através da ecocardiografia com doppler ao medir a velocidade de regurgitação tricúspide, sendo considerada anormal quando está acima de 2,5 m/s<sup>44</sup>. A HP, encontrada nos pacientes com AF, está associada a uma série de fatores fisiopatológicos, incluindo proliferação de músculo liso vascular, diminuição da biodisponibilidade de NO, estresse oxidativo causado por hemólise intravascular, DE, aumento dos inibidores de NOS, ativação plaquetária e trombose. E geralmente evolui para doença pulmonar crônica da AF<sup>50,51</sup>. Cerca de 40% dos adultos com AF apresentam HP com aumento de seis a 10 vezes o risco de mortalidade quando comparado a pacientes com AF e sem HP.<sup>44</sup> A HP é definida por PSAP acima de 25 mmHg em repouso e acima de 30 mmHg no exercício, avaliada pelo cateterismo cardíaco.<sup>44</sup>

### 3.7.1.4 Tromboembolismo Pulmonar

Pacientes com AF possuem estado de hipercoagulabilidade que aumenta o risco de tromboembolismo pulmonar (TEP). O TEP pode ser uma complicação de STA ou pode ser uma quadro diretamente relacionado à fisiopatologia da DF, com sintomas semelhantes a STA. Há uma diminuição de substâncias anticoagulantes (proteína S, proteína C e antitrombina III), além de ativação da coagulação pelo aumento de produção de trombina e aumento da atividade plaquetária<sup>52</sup>. A DE presente na DF também contribui para a formação de trombos *in loco* na vasculatura pulmonar<sup>53</sup>. A exata prevalência e incidência do TEP em crianças é desconhecida<sup>52</sup>.

## **4 METODOLOGIA, MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do Estudo**

Estudo de corte transversal analítico com grupo de comparação sadio.

### **4.2 Período do Estudo**

A coleta de dados foi realizada entre abril de 2014 e setembro de 2015, quando foi alcançado o número de participantes programado com o cálculo do tamanho amostral.

### **4.3 Cenário do Estudo**

O presente estudo faz parte e está vinculado a um projeto mais amplo denominado: “Avaliação das Alterações Cardiovasculares e Respiratórias em Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme” com objetivo de identificar mecanismos de agressão aos diversos sistemas orgânicos e comorbidades associadas à Anemia Falciforme nas áreas de pneumologia, cardiologia, otorrinolaringologia, hematologia e fonoaudiologia.

### **4.4 População-Alvo**

Crianças e adolescentes com anemia falciforme.

### **4.5 População Acessível**

4.5.1 Grupo caso: crianças e adolescentes de seis a 18 anos de idade, com diagnóstico de hemoglobinopatia SS, matriculadas e acompanhadas no Ambulatório de Hematologia do Ambulatório Magalhães Neto – Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia (UFBA) ou na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA), centros de referência no atendimento e no tratamento de doenças hematológicas com clientela semelhante e, com exceção do HEMOBA, todos ambulatórios de ensino didático-assistenciais.



4.5.2 Grupo comparação: crianças e adolescentes da mesma faixa etária, sem doença falciforme e sem outras doenças agudas ou crônicas, matriculadas no ambulatório docente-assistencial de pediatria geral do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) / Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e/ou no ambulatório de Hebiatra do Ambulatório Magalhães Neto – Complexo HUPES da Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA e nos ambulatórios de pediatria geral e/ou hebiatria do Ambulatório Materno Infantil Professor Nelson Barros (AMNIB) – Faculdade de Medicina da UFBA. Todos acima citados são ambulatórios de ensino didáticos-assistenciais com clientela com nível sócio-econômico semelhante.

A faixa etária do estudo foi selecionada por razões técnicas para a realização do teste de função endotelial e do exame de espirometria com prova broncodilatadora.

## **4.6 Amostra**

### **4.6.1 Técnica de Amostragem**

Foi obtida amostra não probabilística de crianças e adolescentes nos ambulatórios de acompanhamento e que preenchiam os critérios de elegibilidade. A estratégia de seleção utilizada foi técnica consecutiva, selecionando participantes de acordo com a ordem de chegada dos mesmos nos ambulatórios.

### **4.6.2 Cálculo do tamanho amostral**

O tamanho da amostra foi calculado para encontrar um coeficiente de correlação de 0.5 entre alterações espirométricas e disfunção endotelial com poder de 80% e erro tipo alfa de 5%, sendo necessário um total de 30 indivíduos. Considerando dificuldades técnicas com a faixa etária pediátrica, foram incluídos mais três pacientes, por possíveis perdas. Sendo assim, consideramos um total de 66 pacientes: 33 participantes com anemia falciforme e 33 participantes do grupo de comparação. O cálculo do tamanho amostral foi executado por intermédio do programa WinPepi®.

## 4.7 Critérios de Elegibilidade

### 4.7.1 Critérios de inclusão

#### 4.7.1.1 Grupo HbSS

- Faixa etária de 6 anos a 18 anos
- Hb SS diagnosticado por eletroforese de Hb e/ou cromatografia líquida de alta performance
- Ausência de eventos agudos há um mês
- Ausência de quadros infecciosos no último mês
- Indicador IMC/idade entre o escore Z +2 e Z -2, segundo curva da OMS
- Assinatura do TCLE, indicando concordância em participar do estudo

#### 4.7.1.2 Grupo sem HbSS

- Faixa etária de 6 a 18 anos
- Ausência de hemoglobinopatias
- Aparentemente saudáveis, sem diagnósticos de doenças agudas ou crônicas
- Ausência de quadros infecciosos no último mês
- Indicador IMC/idade entre o escore Z +2 e Z -2, segundo curva da OMS
- Assinatura do TCLE, indicando concordância em participar do estudo

### 4.7.2 Critérios de exclusão

#### 4.7.2.1 Grupo HbSS

- Acidente vascular encefálico prévio
- Transfusão sanguínea há menos de 3 meses
- Dislipidemia
- Doenças crônicas (incluindo asma, diagnóstico de Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono)

#### 4.7.2.2 Grupo sem HbSS

- Quadros infecciosos agudos, durante o processo de realização de exames.
- Doenças crônicas (incluindo asma, diagnóstico de Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono)
- Dislipidemia

### 4.8 Definições e Operacionalização das Variáveis

#### 4.8.1 Variáveis Dependentes

Vasodilatação mediada por fluxo (%), descrita como contínua, e disfunção endotelial, descrita como dicotômica e definida como VMF abaixo do 10º percentil do grupo saudável, conforme as referências Järvisalo *et al.*, 2004<sup>54</sup> e Andrade *et al.*, 2005<sup>37</sup>. Como a amostra estudada é composta por crianças, que estão em fase de crescimento, a normalidade pode variar dentro de uma faixa de valores. A definição de normalidade usando percentil é muito utilizada na descrição de características de crianças.

#### 4.8.2 Variáveis Independentes

##### 4.8.2.1 Espirometria

A espirometria foi realizada de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, estudando os seguintes parâmetros: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e Fluxo Expiratório Forçado entre os 25% e 75% da curva da CVF (FEF<sub>25-75%</sub>), cujos valores foram apresentados em percentual do previsto para sexo, idade e altura, descritos como variáveis contínuas e avaliadas antes e após inalação com broncodilatador. Posteriormente, foram definidos os tipos de padrões ventilatórios encontrados, descritos como variáveis categóricas.

Valores acima de 80% foram considerado normais para CVF, VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF e acima de 70% para FEF<sub>25-75%</sub>. O distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) foi caracterizado por redução desproporcional dos fluxos máximos com relação ao volume que pode ser eliminado. Os índices utilizados para a caracterização do DVO foram o VEF<sub>1</sub> e a razão VEF<sub>1</sub>/CVF. Quando o FEF<sub>25-75%</sub> foi o único parâmetro alterado, o distúrbio foi considerado leve, independentemente do grau de redução. O distúrbio ventilatório restritivo (DVR) foi inferido por CV e a CVF reduzidas na presença de razão VEF<sub>1</sub>/CVF normal ou elevada. Já o distúrbio ventilatório misto caracterizou-se pela presença de obstrução e restrição simultaneamente<sup>55</sup>.

#### 4.8.2.2 Variáveis clínicas e sociodemográficas

Foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo (M, F), idade (anos), cor autodeclarada (branco e não branco), índice de massa corpórea (Kg/m<sup>2</sup>), saturação periférica de oxihemoglobina medida por oxímetro de pulso (SpO<sub>2</sub>) (%), pressão arterial sistólica e diastólica (mm Hg), parâmetros clínicos no último ano -número de crises vasclusivas (CVO), número de atendimentos em unidade de urgência-emergência por CVO, número de internações por CVO, episódios de síndrome torácica aguda (STA), episódios de pneumonias, número de transfusões, tempo de internamento por STA (dias), número de transfusões até o momento do estudo, uso ou não de hidroxiuréia. As variáveis clínicas referem-se ao grupo caso e os dados foram verificados na revisão de prontuário.

##### 4.8.2.2.1 Definição de eventos clínicos

*Crise vasclusiva*: manifestação dolorosa com necessidade de analgesia.

*Síndrome Torácica Aguda*: infiltrado pulmonar novo envolvendo pelo menos um segmento do pulmão, afastado diagnóstico de atelectasia, com uma ou mais das seguintes manifestações: dor torácica, taquipnéia, tosse, sibilância, aumento do trabalho respiratório e/ou hipoxemia (paO<sub>2</sub> < 60 mmHg ou SpO<sub>2</sub> abaixo de 2% do basal).

#### 4.8.2.3 Variáveis laboratoriais

Foram avaliadas: hematócrito (%), hemoglobina (g/dl), leucograma ( $\times 10^3/L$ ), contagem de reticulócitos (%), lactato desidrogenase (U/L), transaminases (U/L), bilirrubinas totais (mg/dl), bilirrubina indireta (mg/dl), bilirrubina direta (mg/dl), colesterol total (mg/dl), LDL-c (mg/dl), HDL-c (mg/dl), triglicérides (mg/dl), proteína C reativa quantitativa de alta sensibilidade (mg/L). Foi utilizado como valor de corte para inflamação sistêmica e exclusão do estudo PCR maior e igual a 10 mg/L. Os resultados das variáveis laboratoriais avaliadas foram coletadas até um mês antes ou após a seleção dos pacientes.

### 4.9 Protocolo de Coleta de Dados

Após a inclusão do paciente no estudo, o preenchimento do formulário e a coleta dos dados vitais e antropométricos foram realizados pelo mesmo acadêmico de medicina para cada participante. Após essa etapa, o participante realizou a espirometria e, dentro de uma semana, a USG de artéria braquial foi efetuada, juntamente com a coleta de sangue.

#### 4.9.1 Avaliação clínica mediante aplicação de formulário estruturado

Os pacientes foram avaliados, no momento da visita aos ambulatórios de acompanhamento, por acadêmicos de medicina treinados, após ser confirmado o preenchimento dos critérios de elegibilidade e depois que o representante legal e o paciente anuíram ao consentimento livre e informado. Um formulário padrão foi utilizado para obtenção de dados clínicos e sociodemográficos complementados com as informações do prontuário (Apêndice 1).

#### 4.9.2 Exame físico

##### 4.9.2.1 Peso

Para verificação do peso, o participante usou o mínimo de roupa possível, retirou o calçado e ficou em pé no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo. Foi usada

balança Welmy, modelo R-110, que faz leitura em quilogramas, calibrada com capacidade mínima de 2 e máxima de 150 e com precisão de 100 gramas. A mensuração foi realizada por acadêmicos de medicina previamente treinados.

#### *4.9.2.2 Altura*

Foi utilizado estadiômetro portátil com limite de precisão de 0,5 cm, por acadêmicos de medicina previamente treinados. O participante removeu os sapatos e os acessórios de cabelo que pudessem interferir na medida, feita em centímetros. O mesmo permanecia de costas, em posição ereta, com os pés paralelos, calcanhares unidos. A cabeça, ombros e a região escapular permaneciam encostados na base vertical do estadiômetro. A cabeça ficava no plano horizontal era realizada apnéia, no momento da medida.

#### *4.9.2.3 IMC*

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula de Quetelet: quociente do peso pelo quadrado da altura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Os pacientes foram classificados segundo referência da OMS (2007) para faixa etária de 6 a 19 anos, como magreza acentuada com escore z menor que três; magreza com escore z entre menos três e menos dois; eutrófico com escore z entre menos 2 e mais um; sobrepeso com escore z entre mais um e mais dois; obesidade com escore z entre mais dois e mais três; e obesidade grave com escore z acima de mais três<sup>56</sup>.

#### *4.9.2.4 Medida da pressão arterial (PA)*

Foi realizada por acadêmicos de medicina treinados, após 5 minutos de repouso, na posição sentada. Foram utilizados manguitos nos tamanhos 12 e 14 cm de largura e 36 e 53 cm de extensão, a depender do comprimento e circunferência do braço. A largura do manguito ocupou 40% do comprimento do braço, medida no ponto médio entre o cotovelo e o acrômio, e o comprimento, 80 a 100% desta medida. O manômetro utilizado foi de coluna de mercúrio. A medida da pressão arterial foi realizada com a campânula do estetoscópio colocada 02 cm acima da fossa cubital direita, sobre o pulso braquial, identificado por palpação digital, com o membro apoiado à altura do coração. A pressão arterial sistólica

(PAS) foi medida quando do aparecimento dos sons cardíacos (fase I de Koroktoff) e a pressão arterial diastólica (PAD) quando do seu desaparecimento (fase V); o valor final da PA representou a média de três medidas consecutivas, medidas com intervalos de 60 segundos.

#### 4.9.2.5 Oximetria de pulso

A saturação arterial da oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) em repouso foi avaliada por acadêmicos de medicina previamente treinados, utilizando um oxímetro de pulso, oxi-pulse®, Smiths Medical PM Inc., Waukesha, WI USA, logo após a chegada da criança ao serviço, no dia da sua inclusão no estudo, estando a mesma tranquila, sentada, com os dedos aquecidos e sem esmaltes e as mãos descansando à nível do coração, durante cerca de 30 segundos após estabilização da leitura do aparelho.

#### 4.9.3 Avaliação da função endotelial

Para avaliação da função endotelial, empregamos protocolo estabelecido segundo diretrizes para a avaliação ultrassonográfica da artéria braquial<sup>57</sup>. Os exames foram realizados no Laboratório de Pesquisa Cardiovascular – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública após agendamento prévio, em equipamento VIVID 3 *General Eletric Company* - Israel, com transdutor multifrequencial de 7 a 12 MHz. A função vasomotora dependente do endotélio foi avaliada por dilatação mediada pelo fluxo com hiperemia reativa. Os exames foram realizados com os pacientes em jejum de no mínimo 4 horas, após repouso de 30 minutos, com temperatura da sala controlada para 20 a 25°C. Para evitar variações circadianas, todos os exames foram realizados no período matutino. Os pacientes foram examinados em decúbito dorsal, com o braço esquerdo posicionado ergonomicamente, eletrocardiograma sincronizado. Houve verificação da frequência cardíaca e pressão arterial antes, durante e após o exame. A braçadeira do esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, exercendo a função de um torniquete pneumático, envolveu o braço direito acima da prega do cotovelo; a artéria braquial foi identificada em secção longitudinal e, posteriormente, identificados a luz, o centro e a interface lúmen-íntima da parede anterior e posterior do vaso. A amostra de doppler foi posicionada em ângulo de 60° com adequação de controles da escala de cinza, profundidade, filtro e escala do doppler. O aumento do fluxo foi induzido pela insuflação do torniquete ao

redor do braço até 250 mmHg, por quatro minutos, com monitorização contínua da imagem da artéria seguida de desinsuflação do torniquete, levando à hiperemia reativa. Na sequência, houve a monitorização dos primeiros cinco fluxos (mensuração da velocidade máxima doppler) e do diâmetro da artéria, durante 120 segundos (para medida do diâmetro ao final de 60 segundos)<sup>58-60</sup>. O exame foi muito bem tolerado pelos participantes, não havendo referência de qualquer desconforto que tenha levado a interrupção do teste. Os exames foram realizados por um único médico com treinamento específico para realização do exame e com comprovada experiência na técnica. O mesmo era cego em relação à alocação dos indivíduos nos grupos de estudo, durante a realização do exame em cada indivíduo e, após 3 meses, no cálculo do percentual de VMF<sup>57-59</sup>. Como não existem valores de normalidade definidos e globalmente aceitos para VMF em crianças e adolescentes, foram utilizados como limite inferior da normalidade, valores de VMF no percentil 10 de indivíduos saudáveis<sup>36,37</sup>. Nas figuras abaixo, estão apresentadas as principais etapas da avaliação da função endotelial:

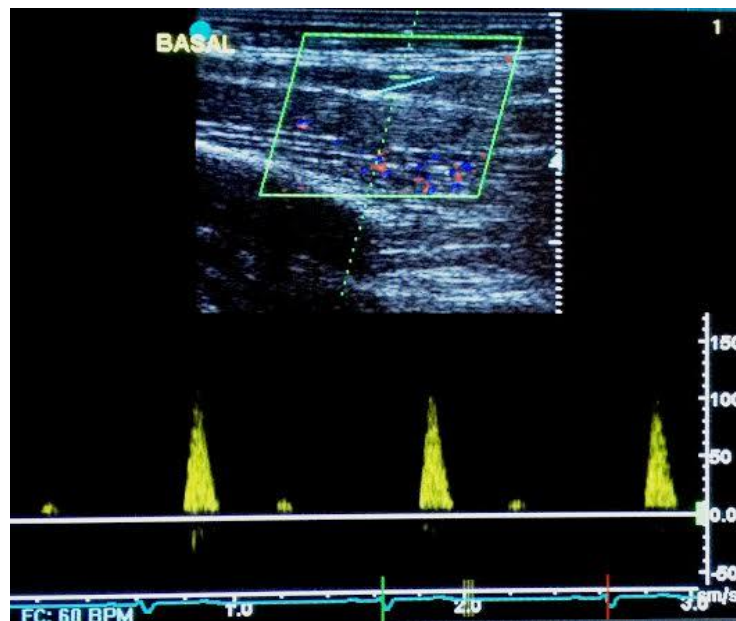


Figura 14 - Determinação do fluxo da artéria braquial no estado basal através do Doppler pulsado

Fonte: Própria autora



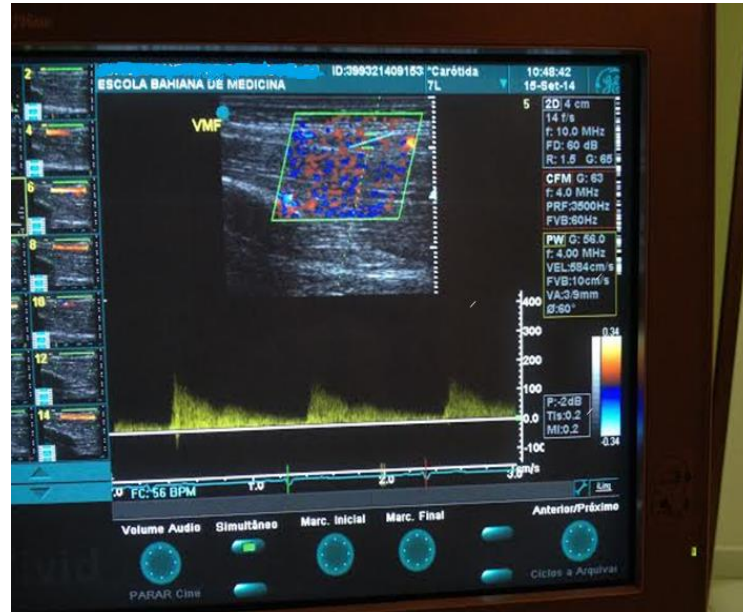


Figura 15 - Determinação do Fluxo da artéria braquial através do Doppler pulsado no período de hiperemia reativa.  
Fonte: Própria autora



Figura 16 - Diâmetro da artéria braquial através de ultrassonografia de alta resolução no estado basal.  
Fonte: Própria autora



Figura 17 - Diâmetro da artéria braquial através de ultrassonografia de alta resolução no período de hiperemia reativa  
Fonte: Própria autora

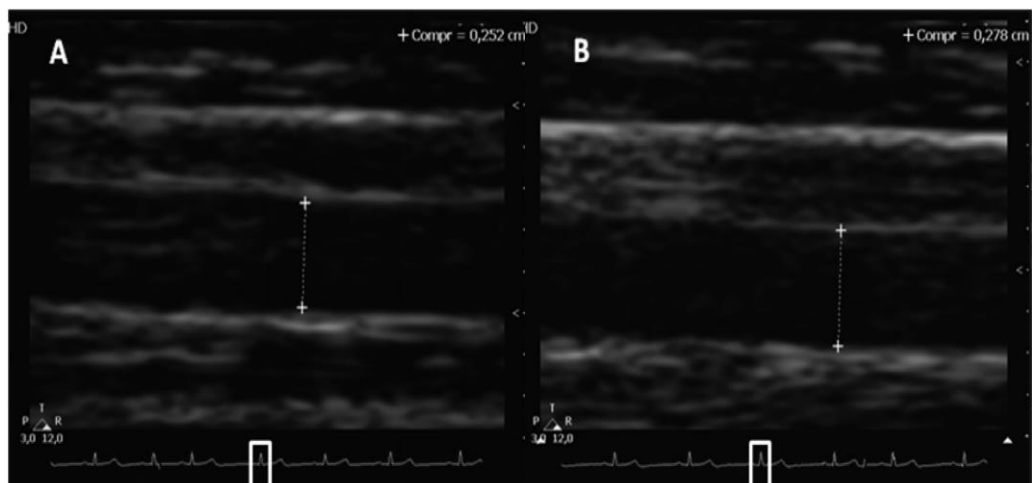


Figura 18 - Dilatação mediada por fluxo (%) =  $(\text{diâmetro B} - \text{diâmetro A} / \text{diâmetro A}) \times 100$ .

Fonte: Costa *et al*, 2012

#### 4.9.4 Espirometria

As espirometrias foram realizadas de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*<sup>61</sup> e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>62</sup>, nos pacientes com idade igual ou superior a 6 anos, no Serviço de Pneumologia Pediátrica no Ambulatório Magalhães Neto, Complexo HUPES, por um único técnico treinado em realização de função pulmonar. O

instrumento utilizado foi o espirômetro modelo Koko® Legend, nSpire Health, Inc., Longmont, CO 80501 USA, calibrado para *Body Temperature and Pressure Saturated* (BTPS), usando equações de referência de Pereira. Os parâmetros estudados foram: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e Fluxo Expiratório Forçado entre os 25% e 75% (FEF<sub>25-75%</sub>), cujos valores foram apresentados em percentual do previsto para sexo, idade e altura e também avaliadas após inalação com broncodilatador.

Os participantes repousaram cinco a 10 minutos antes do teste, sempre no turno vespertino, em ambiente calmo, estando com roupas leves, bem alimentados, mas sem refeições volumosas, sem fazer uso de antihistamínicos, broncodilatadores, anticolinérgicos e antileucotrienos. Ficavam na posição sentada usando um clip nasal. O procedimento foi descrito e demonstrado cuidadosamente pelo técnico, com ênfase na necessidade de evitar vazamentos em torno da peça bucal e da necessidade de inspiração máxima até a CPT, seguida de expiração rápida, forçada e sustentada até que o técnico ordenasse a interrupção. As manobras foram repetidas até serem obtidas três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis, com máximo de oito curvas, sendo escolhidos os três melhores testes. Posteriormente, foi realizada a prova de broncodilatação (com 400 mcg de salbutamol spray). Foram selecionados os testes de qualidade aceitável, sendo escolhidos os maiores valores de CVF e VEF<sub>1</sub> das curvas com valores de PFE aceitáveis, podendo ser de curvas diferentes. Os fluxos instantâneos foram selecionados da curva com maior soma de CVF e VEF<sub>1</sub>, obedecido o critério anterior. Os exames foram interpretados por uma equipe de pneumologia pediátrica do Complexo HUPES – UFBA, treinada e experiente em função pulmonar, composta por dois pneumologistas pediátricos que desconheciam se o participante fazia parte do grupo caso ou do grupo comparação.

#### 4.9.5 Coleta de sangue

Realizada por técnico habilitado e com experiência comprovada, em local reservado, no Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana (ADAB) - EBMSP, com material descartável e estéril. Cerca de 10 ml de sangue foram colhidos por punção venosa, de cada participante, após jejum mínimo de 12 horas, em frascos secos para as dosagens bioquímicas e frasco com EDTA para realização de hemograma. Após centrifugação, o soro foi

armazenado em freezer, a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Foram dosados: Colesterol total (CT), Lipoproteína de alta densidade (HDL-C), triglicérides (TG). As dosagens do CT, HDL-C e TG foram realizadas por métodos enzimáticos, em laboratório de referência. A lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), foi calculado pela fórmula Friedwald:  $\text{LDL-c} = [ (\text{CT} - \text{HDL-c}) - \text{TG}/5 ]$ , com TG  $<400\text{mg/dl}$ . Proteína C Reativa (PCR) quantitativa de alta sensibilidade foi mensurada pelo método de turbidimetria. Os exames foram realizados por um laboratório credenciado pela Sociedade de Patologia. Os demais exames laboratoriais de acompanhamento clínico e hematológico realizados eram solicitados pelo Sistema Único de Saúde e foram realizados em diferentes ambulatórios credenciados, fazendo parte da avaliação habitual dos participantes. Foram aceitos exames realizados até 1 mês após a inclusão do participante no estudo, ou se já houvesse exames até 1 mês antes.

#### **4.10 Análise Estatística**

##### 4.10.1 Estatística Descritiva

Para a construção do banco de dados e realização dos cálculos estatísticos foi utilizado software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* ( SPSS®, Chicago, IL, EUA) versão 20.0.

As variáveis contínuas foram descritas mediante medidas de tendência central e dispersão com média e desvio padrão para variáveis normais e mediana e intervalo interquartil para variáveis não normais. As variáveis categóricas foram descritas com cálculo de frequência e porcentagem.

##### 4.10.2 Testes de associações

Foram utilizados teste *t* de student, para amostras independentes paramétricas e *Mann Whitney U* para as não paramétricas quando comparadas as médias / medianas das variáveis contínuas estudadas entre participantes falcêmicos e sadios.

Testes qui-quadrado ou exato de Fischer foram utilizados na análise bivariada para estudar as variáveis categóricas, comparando proporções.

Os testes de correlação de Pearson, para variáveis paramétricas, ou Spearman, para variáveis não paramétricas, foram utilizados para calcular as associações entre variáveis espirométricas e aquelas referentes à disfunção endotelial, clínicas e laboratoriais.

Para todos os testes estatísticos foram apresentados os valores calculados de “p”, sendo considerados estatisticamente significantes quando  $p \leq 0,05$ .

#### **4.11 Aspectos Éticos**

Todos os procedimentos realizados neste estudo seguiram as premissas estabelecidas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012) sobre Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da EBMSP, parecer nº 568.913 /2014 e CAAE – 17663913.2.0000 5544 (Anexo 1). O acesso aos dados de registro foi autorizado pelas diretorias do HGRS, do HEMOBA e da FMB – UFBA (Anexos 2, 3 e 4).

Todos os participantes acima de 12 anos e seus responsáveis assinaram, respectivamente, o Termo de Assentimento e Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2) em duas vias de igual conteúdo, no qual a natureza e proposta deste estudo, suas finalidades e metodologia foram explicadas com clareza, antes do início de qualquer procedimento.

Quanto aos riscos aos quais os pacientes foram submetidos, consta a exposição dos dados de registros de atendimentos, tendo os autores se comprometido a manter absoluto sigilo sobre as informações. Os exames laboratoriais e a espirometria fazem parte da avaliação rotineira dos pacientes falcêmicos, porém para o grupo comparação, foi um desconforto a que se submeteram. A USG de artéria braquial para medida de VMF não faz parte da avaliação de rotina de nenhum dos grupos, e ambos foram expostos a este

procedimento, que foi bem suportado. Os riscos foram mínimos e os participantes foram informados previamente sobre os mesmos.

Os pacientes e controles que apresentaram alterações na espirometria foram convidados a realizar acompanhamento no ambulatório de pneumologia pediátrica do HUPES. Quando detectado qualquer problema na anamnese, o participante foi encaminhado para consultas com especialistas do HUPES. Os resultados dos exames ficaram disponíveis para todos os participantes.

## 5 RESULTADOS

Entre abril de 2014 e setembro de 2015, em Salvador, Bahia, foram avaliados 70 participantes, sendo 37 crianças e adolescentes com HbSS e 33 pacientes aparentemente saudáveis, na mesma faixa etária, compondo o grupo de comparação. As características sociodemográficas demonstram que a média ( $\pm$  desvio padrão) da idade dos casos e do grupo de comparação foram 12,5 ( $\pm$ 3,2) anos *versus* 11,6 ( $\pm$  3,4) anos, respectivamente;  $p < 0,3$ . No grupo de pacientes, a maioria era do sexo masculino ( $n=22$ ; 59,5%) e no grupo comparação, do sexo feminino ( $n=22$ ; 66,7%); ( $p < 0,03$ ). Quanto à cor, 91,9 % ( $n=34$ ) dos pacientes se auto declararam não brancos, assim como 87,5 % ( $n=28$ ) do grupo comparação. Em relação à classificação de IMC, 82,8% ( $n=24$ ) dos casos eram eutróficos, 13,8% ( $n=4$ ) foram classificados como magreza e 3,4% ( $n=1$ ) como magreza acentuada. Entre os controles, 60,9 % ( $n=14$ ) eram eutróficos, 26,1% ( $n=6$ ) sobrepeso e 13% ( $n=3$ ) tinham magreza; ( $p < 0,03$ ) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas do grupo HbSS e grupo comparação em Salvador – Ba, entre abril de 2014 e setembro de 2015

Variáveis sociodemográficas	Grupo HbSS (n = 37)	Grupo comparação (n = 33)	Valor de p
Idade (anos) (média $\pm$ DP)*	12,5 ( $\pm$ 3,2)	11,6( $\pm$ 3,4)	0,3
Masculino (n/%) <sup>+</sup>	59	33,3	0,03
Cor autodeclarada não branco (n/%) <sup>+</sup>	92,3	87,5	0,5
IMC(Kg/m <sup>2</sup> ) (média $\pm$ DP)*	16,4( $\pm$ 2,0)	18,7( $\pm$ 3,9)	0,004
Escore z IMC (mediana/IIQ) <sup>§</sup>	-1,2 (-1,7; - 1,2)	-0,2(-1,3; +1,1)	0,007
SpO <sub>2</sub> (média $\pm$ DP)*	97,4% ( $\pm$ 1,0%)	93,9% ( $\pm$ 4,2%)	p=0,000

**DP:** Desvio Padrão; **IMC:** Índice de Massa Corpórea; **IIQ:** Intervalo Interquartil\*teste *t* de student; <sup>+</sup> Teste Qui-quadrado; <sup>§</sup>Mann-Whitney U test

Os pacientes com anemia falciforme encontravam-se em fase de estabilidade clínica e apresentavam poucos relatos de complicações agudas, sendo que 14/37 (37,8%) estavam em uso de hidroxiuréia. A estabilidade clínica pode ser constatada pelo pequeno número de

intercorrências no último ano: número de crises vaso-oclusivas (CVO), número de idas à emergência por CVO, número de internações por CVO, número de episódios de STA, número de pneumonias, número de transfusões. O tempo de internação por STA e número total de transfusões apresentaram uma maior variação (Tabela 2). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os participantes com anemia falciforme em uso ou não de hidroxiuréia quanto às características clínicas.

A SpO<sub>2</sub> dos controles foi estatisticamente mais elevada do que os casos, respectivamente 97,4% ( $\pm$  1,0%) versus 93,9% ( $\pm$  4,2%) ( $p=0,000$ ). Os casos em uso de hidroxiuréia, apresentavam SpO<sub>2</sub> 95,9% ( $\pm$  1,9%), valores estatisticamente mais elevados do que em indivíduos sem uso de hidroxiuréia 92,4% ( $\pm$  4,8%) ( $p=0,011$ ).

Tabela 2 - Características clínicas do grupo de crianças e adolescentes com HbSS em Salvador – Ba, entre abril de 2014 e setembro de 2015.

Variáveis clínicas	Grupo HbSS (n=37)
Uso de hidroxiuréia* (n/ %)	14 ( 37,8)
Número de CVO no último ano <sup>+</sup>	1 ( 0 - 4)
Número de idas à emergência por CVO no último ano <sup>+</sup>	1 ( 0 - 3)
Número de internamentos por CVO no último ano <sup>+</sup>	1 ( 0 - 2)
Tempo de internamento (dias) por STA <sup>+</sup>	8 ( 0-20,5)
Número de crises por STA no último ano <sup>+</sup>	0 ( 0 - 1)
Número de episódios de Pneumonia no último ano <sup>+</sup>	0 ( 0 - 0)
Número de transfusões no último ano <sup>+</sup>	0 ( 0 - 1)
Total de transfusões <sup>+</sup>	3 ( 2 – 11,5)

**CVO:** Crise vasoclusiva; **STA:** Síndrome torácica aguda; <sup>+</sup> Mediana/IIQ

Os dados referentes às características laboratoriais dos pacientes estudados são apresentados na Tabela 3, chamando atenção para os menores níveis de HDL-c e maiores de triglicérides no grupo com AF.



Tabela 3 - Características laboratoriais do grupo de crianças e adolescentes com HbSS e do grupo comparação em Salvador – Ba, entre abril de 2014 e setembro de 2015

Variáveis laboratoriais	Grupo HbSS (n=37)	Grupo comparação (n=33)	Valor de p
Hemoglobina* (mg/dl)	8,1 ( $\pm$ 0,9)	13,1 ( $\pm$ 1,1)	0,0001
Contagem de Leucócitos* ( $\times 10^3/L$ )	11 774 ( $\pm$ 4 019)	7 211 ( $\pm$ 1 665)	0,0001
Reticulócitos <sup>+</sup> (%)	7,8 (4,2-11,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,0001
LDH <sup>+</sup> (U/L)	1 122 (671-1 647)	366 (354-413)	0,0001
Bilirrubina Total <sup>+</sup> (mg/dl)	2,7 (2,05-3,8)	0,37 (0,2-0,7)	0,0001
Bilirrubina indireta <sup>+</sup> (mg/dl)	1,8 (1,4-3,2)	0,28 (0,2-0,5)	0,0001
TGO <sup>+</sup> (mg/dl)	49 (32-61)	20 (15,8-27,3)	0,0001
TGP <sup>+</sup> (mg/dl)	19 (16-30)	13 (11-17,4)	0,006
Colesterol Total*(mg/dl)	122,8 ( $\pm$ 23,0)	149,1 ( $\pm$ 22,3)	0,0001
HDL-c*(mg/dl)	32,2 ( $\pm$ 7,5)	46,7 ( $\pm$ 12)	0,0001
LDL-c*(mg/dl)	70,9 ( $\pm$ 21,1)	86,7 ( $\pm$ 18,9)	0,002
Triglicéridas <sup>+</sup> (mg/dl)	94,35 (70,65-119,65)	67,30 (48,90-85,40)	0,0001
PCR Ultrassensível <sup>+</sup> (mg/dl)	2,04 (0,85-3,58)	0,42 (0,19-1,13)	0,0001

**LDH:** Desidrogenase Láctica; **TGO:** Transaminase Oxalacética; **TGP:** Transaminase Pirúvica; **HDL-c:** Lipoproteína de alta densidade; **LDL-c:** Lipoproteína de baixa densidade; **PCR:** Proteína C Reativa; **DP:** Desvio Padrão; **IQ:** Intervalo Interquartil \* teste *T* de student; <sup>+</sup> Mann-Whitney U test

Ao compararmos os dados espirométricos entre grupo de casos e grupo comparação, observaram-se menores valores para os indivíduos com anemia falciforme para todos os índices, exceto para VEF1/CVF pré broncodilatador (pré) e pós broncodilatador (pós), que foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Índices espirométricos de função pulmonar do grupo de crianças e adolescentes com HbSS e do grupo comparação em Salvador – Ba, entre abril de 2014 e setembro de 2015

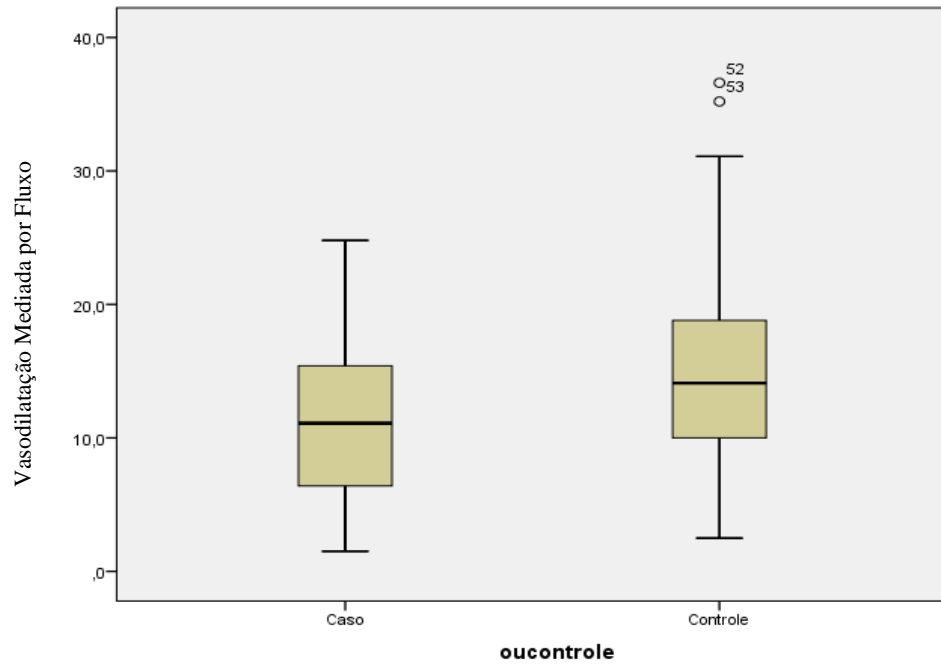
<b>Variáveis espirométricas</b>	<b>Grupo HbSS (n=37) (média ± DP)</b>	<b>Grupo comparação (n=33) (média ± DP)</b>	<b>Valor de p</b>
VEF <sub>1</sub> PRÉ*	80,2 (±14,1 )	96,2 (±13,3)	0,0001
VEF <sub>1</sub> PÓS*	82,4 (±16,4)	99,30 (±13,87)	0,0001
CVF PRÉ*	78,6 (±13,9)	92,85 (±14,27)	0,0001
CVF PÓS*	79,9 (±15,1)	95,11 (± 14,80)	0,0001
VEF <sub>1</sub> /CVFPRÉ*	102,5 (±4,3)	104,28 (±4,62)	0,1
VEF <sub>1</sub> /CVF PÓS*	103,1 (±8,2 )	104,60 (± 6,15)	0,4
FEF <sub>25-75%</sub> PRÉ*	92,2 (± 20,8)	103,61 (±19,66)	0,02
FEF <sub>25-75%</sub> PÓS*	99,7 (±25,8)	115,53 (±27,32)	0,02

**VEF**: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; **CVF**: Capacidade Vital Forçada; **FEF** 25-75%: Fluxo Expiratório Forçado 25-75%; **DP**: Desvio Padrão; Valores expressos como percentual do previsto comparados pelo teste \**T* de student

Foi observado entre os casos um predomínio de padrão restritivo (n=19; 51,4%) seguido de padrão normal (n=16; 43,2%) e distúrbio obstrutivo leve (n=2; 5,4%). Já entre os controles, a maioria (n=29; 87,9%) apresentava espirometria normal seguida de padrão restritivo (n=2; 6,1%) e padrão obstrutivo (n=2; 6,1%). A resposta à prova broncodilatadora ocorreu em 5,4 % dos casos (n=2) e em 24,2 % dos participantes sadios (n=8); p=0,025.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com HbSS com padrão ventilatório normal, DVO e DVR quanto ao gênero, cor, uso de hidroxiuréia, resposta à prova broncodilatadora e média de idade.

Os valores da VMF foram inferiores e estatisticamente significantes entre os participantes com HbSS quando comparados ao grupo controle, 11,4% (± 5,9%) versus 16,4% (± 8,7%) (p=0,007) (Gráfico 1).



Casos e grupo comparação

Gráfico 1 - Comparação entre as médias da Vasodilatação Mediada por Fluxo (VMF) do grupo de crianças e adolescentes com HbSS e grupo comparação

Foi considerada como DE valores inferiores ao percentil 10 da medida da VMF no grupo de comparação (valor de 8,14%). Quando comparados em relação à DE, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos caso e comparação (35,1% vs 9,1%;  $p=0,01$ ).

As variáveis espirométricas foram semelhantes entre participantes com e sem DE (Tabela 5).

Tabela 5 - Índices espirométricos de função pulmonar do grupo de crianças e adolescentes com HbSS com e sem DE em Salvador – Ba, entre abril de 2014 e setembro de 2015

Variáveis espirométricas	Grupo com DE (n = 13) (média ± DP)	Grupo sem DE (n = 24) (média ± DP)	Valor de p
VEF <sub>1</sub> PRÉ	77 (±12)	82 (±15)	0,2
VEF <sub>1</sub> PÓS	76 (±17)	86 (±15)	0,07
CVF PRÉ	74 (±12)	81 (±15)	0,2
CVF PÓS	75 (±14)	83 (±15)	0,1
VEF <sub>1</sub> /CVF PRÉ	103 (±5)	102 (±4)	0,8
VEF <sub>1</sub> /CVF PÓS	100 (±13)	105 (±2)	0,2
FEF <sub>25-75%</sub> PRÉ	92 (±24)	92 (±20)	0,9
FEF <sub>25-75%</sub> PÓS	90 (±29)	105 (±23)	0,08

**VEF**: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; **CVF**: Capacidade Vital Forçada; **FEF 25-75%**: Fluxo Expiratório Forçado 25-75%; **DP**: Desvio Padrão; \* Valores expressos como percentual do previsto e comparados pelo teste *T* de student

Não houve diferença estatística significativa entre os padrões respiratórios dos casos com e sem DE (Tabela 6).

Tabela 6 - Padrão ventilatório do grupo de crianças e adolescentes com HbSS com e sem DE em Salvador – Ba, entre abril de 2014 e setembro de 2015

Variáveis	Grupo com DE n(%) n=13	Grupo sem DE n(%) n=24
NORMAL	4 (30,8)	12 (50)
RESTRITIVO	8 (61,5)	11 (45,8)
OBSTRUTIVO LEVE	1 (7,7)	1 (4,2)

**DE**: Disfunção Endotelial; Teste qui quadrado **P=0,5**

Foi encontrada associação positiva apenas entre a VMF e FEF<sub>25-75%</sub> pós ( $r_s = 0,36$ ;  $p = 0,028$ ) (Tabela 7 e Gráfico 2).

Tabela 7 - Correlação entre índices espirométricos e VMF em crianças e adolescentes com HbSS em Salvador – Ba, entre abril de 2014 e setembro de 2015

Variáveis espirométricas	Coefficiente de correlação ( $r_s$ )	Valor de p
VEF <sub>1</sub> PRÉ	0,1	0,40
VEF <sub>1</sub> PÓS	0,2	0,31
CVF PRÉ	0,2	0,38
CVF PÓS	0,1	0,49
VEF <sub>1</sub> /CVF PRÉ	-0,0	0,90
VEF <sub>1</sub> /CVF PÓS	0,2	0,14
FEF <sub>25-75%</sub> PRÉ	0,1	0,49
FEF <sub>25-75%</sub> PÓS	0,4	0,03*

**VEF**: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; **CVF**: Capacidade Vital Forçada; **FEF 25-75%**: Fluxo Expiratório Forçado 25-75%; **PRÉ**: pré broncodilatador; **PÓS**: pós broncodilatador;  **$r_s$** : coeficiente de correlação Correlação de Pearson \*Correlação estatisticamente significativa.

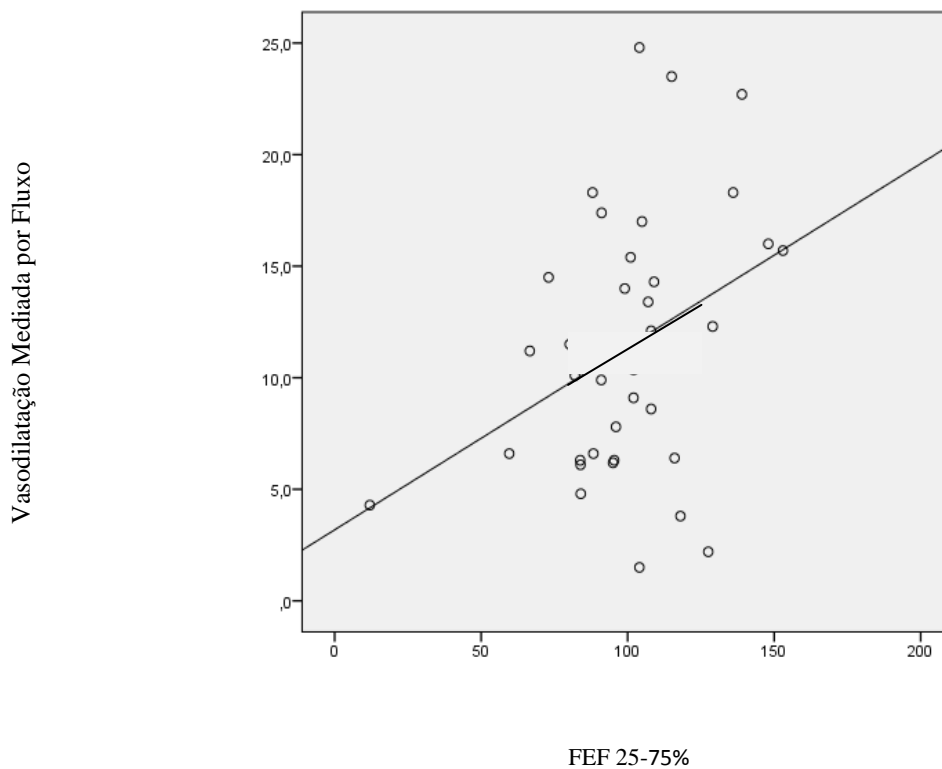


Gráfico 2 - Correlação entre Vasodilatação Mediada por Fluxo (VMF) e FEF 25-75% pós no grupo de crianças e adolescentes com HbSS  $r_s = 0,4$ ;  $p = 0,03$

Ao realizar a análise de correlação, foram encontradas associações entre o número de crises de STA, o número de transfusões no último ano e o total de transfusões com algumas variáveis espirométricas (Tabela 8).

Tabela 8 - Correlação entre Índices espirométricos e características clínicas em crianças e adolescentes com HbSS em Salvador – Ba, entre abril de 2014 e setembro de 2015

Variáveis espirométricas	Crises de STA	Número de transfusões no último ano	Total de transfusões
VEF <sub>1</sub> PRÉ	$r_s=-0,42$ ; $p=0,01^*$	$r_s=-0,25$ ; $p=0,1$	$r_s=-0,11$ ; $p=0,5$
VEF <sub>1</sub> PÓS	$r_s=-0,45$ ; $p=0,005^*$	$r_s=-0,04$ ; $p=0,8$	$r_s=0,09$ ; $p=0,6$
CVF PRÉ	$r_s=-0,40$ ; $p=0,02^*$	$r_s=-0,21$ ; $p=0,2$	$r_s=-0,4$ ; $p=0,8$
CVF PÓS	$r_s=-0,44$ ; $p=0,006^*$	$r_s=0,03$ ; $p=0,9$	$r_s=0,12$ ; $p=0,5$
VEF <sub>1</sub> /CVF PRÉ	$r_s=-0,14$ ; $p=0,4$	$r_s=0,09$ ; $p=0,6$	$r_s=0,06$ ; $p=0,7$
VEF <sub>1</sub> /CVF PÓS	$r_s=-0,07$ ; $p=0,7$	$r_s=-0,10$ ; $p=0,6$	$r_s=-0,07$ ; $p=0,7$
FEF 25-75% PRÉ	$r_s=-0,06$ ; $p=0,8$	$r_s=-0,08$ ; $p=0,6$	$r_s=-0,17$ ; $p=0,3$
FEF <sub>25-75%</sub> PÓS	$r_s=-0,19$ ; $p=0,3$	$r_s=-0,34$ ; $p=0,04^*$	$r_s=-0,40$ ; $p=0,02^*$

**VEF**: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; **CVF**: Capacidade Vital Forçada; **FEF 25-75%**: Fluxo Expiratório Forçado 25-75%; **Pré**: pré broncodilatador; **pós**: pós broncodilatador; **STA**: Síndrome Torácica Aguda;  $r_s$ : coeficiente de correlação de Spearman

Foram encontradas associações negativas também entre LDH e algumas variáveis espirométricas citadas a seguir: VEF<sub>1</sub> pré ( $r_s=-0,41$ ;  $p=0,03$ ); CVF pré ( $r_s=-0,40$ ;  $p=0,04$ ); CVF pós ( $r_s=-0,40$ ;  $p=0,04$ ); FEF<sub>25-75%</sub> pós ( $r_s=-0,46$ ;  $p=0,01$ ).

A hemoglobina teve associação positiva com as seguintes variáveis espirométricas: VEF<sub>1</sub> pós ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,01$ ); CVF pré ( $r_s = 0,36$ ;  $p=0,04$ ); CVF pós ( $r_s = 0,47$ ;  $p = 0,006$ ); FEF<sub>25-75%</sub> pós ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,02$ ).

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a média dos índices espirométricos analisados foram normais, porém apresentava valores significativamente menores em crianças e adolescentes com AF, quando comparados ao grupo controle, exceto pelos valores de CVF pré e pós, que não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa dos valores dos índices espirométricos entre indivíduos com AF em uso ou não de hidroxiuréia. Foi encontrado predomínio de DVR, seguido de padrão de função normal e DVO. Atualmente, há um reconhecimento geral de que a AF não está associada a um padrão de função pulmonar único<sup>18</sup>. Diferente dos adultos, cujos estudos demonstram, na maioria das vezes, predomínio de padrão ventilatório restritivo, os estudos com crianças são conflitantes<sup>18</sup>. Dentre os estudos brasileiros, dois são concordantes com nossos achados. Rocha, em 2011, avaliando 125 portadores de AF com média de idade de 14,3 anos, observou que 56 (44,8%) casos apresentaram-se com DVR, 53 (42,4%) com função pulmonar normal, 13 (10,4%) com DVO e 3 (2,4%) com DVM<sup>63</sup>. Vieira, em 2014, estudou 64 pacientes entre 8 e 15 anos, com espirometria e encontrou 30 pacientes (46,9%) com prova de função respiratória alterada. Nestes, em 29,7% foi observado DVR e, em 17,2%, DVO<sup>64</sup>. Já Fonseca *et al.*, em 2011, ao estudarem 51 pacientes falcêmicos com espirometria, demonstraram que 50% dos pacientes apresentavam distúrbios mistos, 32,5% DVR e 17,5% DVO<sup>39</sup>. Souza *et al.*, em 2007, estudando 50 indivíduos com AF entre 10 e 18 anos, encontrou média dos valores espirométricos dentro da normalidade para faixa etária; além da espirometria, realizaram medida de volumes pulmonares pela técnica de diluição do gás hélio. Dos pacientes avaliados, 57% apresentavam padrão ventilatório normal, 8% com padrão restritivo, 29% com padrão obstrutivo e 6% com CVF diminuída e VR aumentado e sem obstrução<sup>65</sup>.

Os estudos internacionais também são conflitantes em relação aos padrões ventilatórios das crianças e adolescentes com DF<sup>48</sup>. Alguns estudos demonstram predomínio de padrão obstrutivo. Em 2007, Koumborlis *et al.*, analisaram a função pulmonar e o crescimento somático de 45 crianças com HbSS, em dois momentos diferentes e em um intervalo de  $42,3 \pm 23,3$  meses, através de espirometria e pletismografia. No primeiro momento, encontraram 56% dos pacientes com padrão normal, 22% com padrão restritivo e 22% com padrão obstrutivo. No segundo momento, demonstraram um declínio significativo da função pulmonar naqueles que não tinham distúrbio, evoluindo para DVO, caracterizando

assim aparecimento de novas alterações funcionais, sem piora das que já existiam<sup>48</sup>. Leong *et al.*, em 1997, demonstraram hiperreatividade brônquica em 73% das crianças, com diferença estatisticamente significativa em relação aos controles sadios<sup>66</sup>. A reatividade das vias aéreas é importante fator na fisiopatologia da obstrução de vias aéreas inferiores encontrada na AF<sup>67</sup>. Field *et al.*, em 2009, utilizando espirometria em crianças com HbSS e controles sadios, demonstraram diminuição da função pulmonar de 79 crianças entre 6 e 19 anos do grupo caso, em comparação a crianças saudáveis com predomínio do padrão obstrutivo<sup>40</sup>. Lunt *et al.*, 2016, estudaram duas coortes de crianças com AF, recrutadas e pareadas de acordo com a idade e etnia. Todos realizaram espirometria e pletismografia. A coorte número um foi composta por 47 crianças com AF e 26 controles, com idade média de 8,8 anos cujo acompanhamento foi de dois anos; evoluíram com declínio dos DVO de 34% para 23,4% ( $p=0,021$ ); aumento dos DVR de 2% para 15% ( $p=0,034$ ); e surgimento de DVM (4,3%;  $p=0,495$ ). A segunda coorte foi composta por 45 pacientes com AF e 26 controles, com média de idade 10,2 anos e acompanhamento de 10 anos. Demonstraram 24% das crianças com AF apresentando DVO e 65% tinham função normal. Com o seguimento, houve aumento de DVR de 11% para 44% dos pacientes, sendo esta a única alteração significativa ( $p=0,0008$ )<sup>68</sup>. Outros trabalhos são concordantes com os achados deste estudo que mostra maior prevalência de DVR. MacLean *et al.*, em 2008, realizaram espirometria e medida de volume pulmonar em 413 pacientes com HbSS entre 8 e 18 anos, e demonstraram que 96,5% dos pacientes apresentavam-se com função pulmonar normal, 0,9% com DVO e 2,6% com DVR. Avaliando retrospectivamente as medidas de função pulmonar já existentes, demonstraram declínio de VEF<sub>1</sub> e Capacidade Pulmonar Total de 2,93 e 2,15% do previsto ao ano em homens e 2,95 e 2,43% em mulheres<sup>69</sup>. Por outro lado, Tassel *et al.*, 2011, em uma coorte com 184 falcêmicos com média de idade de 12,6 anos na qual analisaram retrospectivamente dados de prontuário, além de realizarem testes de função pulmonar através das técnicas de diluição do hélio e capacidade de difusão do CO, identificaram que 13% dos pacientes apresentavam padrão restritivo, e 5%, padrão obstrutivo<sup>29</sup>. Em 2004, Sylvester *et al.* analisaram 64 pacientes com HbSS de 5 a 16 anos, comparando-os a controles sadios através de pletismografia e técnica de diluição de gás hélio, identificaram poucos pacientes com alterações, entretanto, a maioria apresentava distúrbio restritivo<sup>70</sup>.

Poucos indivíduos com AF apresentaram resposta à prova broncodilatadora, em menor número e estatisticamente significante quando comparada à resposta do grupo sadio. Dos dois indivíduos que tiveram resposta, um estava em uso de hidroxiuréia e outro não, o que torna



improvável a associação entre o uso de hidroxiuréia e menor taxa de hiperresponsividade brônquica. Como estes pacientes encontravam-se em estabilidade clínica, é possível que houvesse menor hiperresponsividade brônquica, provocando menos obstrução de vias aéreas inferiores<sup>67</sup>.

Para a caracterização dos padrões ventilatórios, utilizamos critérios para obstrução de via aérea inferior que se baseiam em valores de corte fixos de VEF<sub>1</sub> e de VEF<sub>1</sub>/CVF baixos, ao invés do limite inferior da normalidade para idade. Sendo assim, é possível que no presente estudo tenha se subestimado a prevalência dos distúrbios obstrutivos encontrada neste estudo. Existe uma hipótese que sugere que o aumento de volume capilar pulmonar seria a causa da obstrução de vias aéreas inferiores nas crianças falcêmicas<sup>71</sup>. O fato da amostra apresentar um fenótipo aparentemente menos grave, devido a exclusão de paciente instáveis e com quadros mais graves, com menor número de transfusões sanguíneas, também poderia justificar a baixa prevalência de DVO.

A média de idade dos pacientes do presente estudo foi, comparativamente, mais elevada (média de 12,5 anos) que a de outros, quando na sua maioria foram avaliados adolescentes cuja função pulmonar seria semelhante a dos adultos. Estes dados podem explicar a maior frequência de padrão restritivo, semelhante ao encontrado em estudos com adultos. A presença de distúrbios restritivos pode ser sugerida pela diminuição da CVF na espirometria, mas só pode ser confirmada por medidas de volume pulmonar, técnicas que não foram disponíveis para os pacientes estudados. Também é possível que a prevalência tão elevada de distúrbios restritivos decorra de uma superestimação. A fisiopatologia das alterações restritivas em crianças não é tão bem compreendida quanto em adultos. Possivelmente, oclusões vasculares subclínicas repetidas contribuem para obstrução da microcirculação com declínio da função pulmonar e surgimento de padrão restritivo<sup>29</sup>. A presença de inflamação crônica e episódios recorrentes de STA contribuem para alterações fibróticas que resultam em doença restritiva a longo prazo<sup>11</sup>. Tassel *et al.* (2011) demonstraram correlação positiva entre idade e declínio dos volumes pulmonares, sugerindo que há perda de função pulmonar precoce e progressiva, independente de lesão pulmonar prévia<sup>29</sup>. Os valores diminuídos dos índices que determinam a função pulmonar podem ser atribuídos ao fato dos pacientes com AF terem um tórax relativamente pequeno em relação ao corpo, assim como diâmetro látero-lateral menor quando comparados aos controles da mesma etnia<sup>72</sup>. Há um estudo que sugere que o meio ambiente também tenha um papel sobre a

progressão da doença pulmonar, ocasionando evolução para padrões restritivos mais precocemente<sup>73</sup>.

As alterações moleculares e celulares que se refletem na membrana dos eritrócitos levam a disfunção endotelial, caracterizando a AF como uma doença multifatorial, de caráter vascular, com manifestações como HP, AVC, úlceras de pernas e priapismo. Identificamos apenas dois estudos que avaliaram a função endotelial de crianças e adolescentes com AF através da técnica de DMF. Montlambert *et al.*, em 2007, demonstraram diferença significativa entre crianças com AF e controles sadios ( $5,6\% \pm 0,2\%$  vs  $8,0\% \pm 0,2\%$ ;  $p = 0,008$ )<sup>25</sup>. Hadeed *et al.*, em 2014, não demonstraram diferenças significantes na VMF entre grupo HbSS vs grupo de comparação ( $8,2 \pm 5,0\%$  vs  $9,3 \pm 4,2\%$ ;  $p = 0,15$ ), o que poderia ser explicado pelo fato dos indivíduos com AF daquele estudo apresentarem doença mais leve<sup>27</sup>. No presente estudo, demonstramos diferença estatisticamente significativa com valores da média ( $\pm$  DP) da VMF de  $11,4\%$  ( $\pm 5,9\%$ ) para o grupo HbSS vs  $16,4\%$  ( $\pm 8,7\%$ ) para o grupo comparação ( $p=0,007$ ), sugerindo menor capacidade de vasodilatação decorrente do comprometimento da função endotelial. O presente estudo sugere que a DE acontece muito precocemente na infância, na AF. Não foram encontrados estudos na literatura que correlacionem VMF com os parâmetros ventilatórios medidos na espirometria, assim sendo, esse estudo é pioneiro.

A presença de DE foi considerada quando os valores de VMF foram inferiores ao percentil 10 da medida no grupo de comparação (valor de  $8,14\%$ ). No grupo de pacientes com falcemia,  $35,1\%$  dos participantes apresentaram DE, diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo comparação. Contudo, não foi observada diferença nos índices espirométricos e nos padrões ventilatórios entre pacientes com AF com e sem DE. Apesar da ausência de diferença entre os grupos, é importante notar que os parâmetros  $VEF_1$  e CVF pré e pós tinham valores médios menores e abaixo do normal para idade nos indivíduos com AF com DE. É possível que o número pequeno de casos analisados não tenha permitido demonstrar que pacientes com DE apresentam alterações de função pulmonar estatisticamente significativa. Mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio são produzidas durante uma exacerbação de asma nestes pacientes, e assim podem aumentar a expressão de moléculas de adesão endoteliais e também promover a adesão de eritrócitos para o endotélio vascular<sup>50</sup>, o que pode justificar estes achados.

A queda de FEF<sub>25-75%</sub> é um importante marcador de obstrução ao fluxo de vias aéreas periféricas, e consiste em uma das alterações mais precoces encontradas nos distúrbios ventilatórios obstrutivos<sup>74</sup>. Ao associar-se positivamente com a VMF ( $r=0,36$ ;  $p=0,028$ ), pode sugerir que a DE, lesão inicial da agressão vascular, está associada a alterações espirométricas iniciais. Porém o número de falcêmicos que apresentaram resposta à prova broncodilatadora foi muito pequeno, ou seja, não houve aumento importante entre os valores pré broncodilatador e pós broncodilatador. Esse aspecto dificulta a interpretação da associação encontrada. Além disso, foram avaliadas oito variáveis espirométricas, sendo possível que tenha ocorrido uma associação por conta das diversas comparações realizadas. Assim, vale salientar que a associação entre VMF exclusivamente com índices espirométricos pós broncodilatador não permite definir o seu valor dentro do contexto fisiopatológico.

O grupo de participantes com HbSS do presente estudo foi avaliado em um momento de estabilidade clínica, com poucas complicações no último ano, inferindo-se um acompanhamento clínico regular, prolongado e eficiente com controle da doença. Esses dados podem sugerir que esses pacientes apresentem um fenótipo de gravidade mais leve. Apenas três pacientes apresentavam critérios de gravidade com eventos de STA maior ou igual a dois por ano e somente 10 pacientes apresentaram critérios de gravidade com eventos de CVO com necessidade de idas à emergência com número maior ou igual a três eventos ao ano. Em 2009, Boyd *et al.* realizaram estudo no qual foram incluídas 102 crianças, com média de idade de 12 anos com acompanhamento de 3,8 anos. As crianças com obstrução das vias aéreas inferiores tinham o dobro da taxa de morbidade em comparação com crianças com função pulmonar normal (2,5 vs 1,2 hospitalizações por dor ou STA)<sup>75</sup>. Outros estudos revelam que episódios recorrentes de STA em crianças estão associados com redução de função pulmonar<sup>76,77</sup>. Lunt *et al.*, em 2016, demonstraram que episódios de STA foram os únicos preditores independentes de maior declínio dos volumes pulmonares<sup>68</sup>. Estes dados da literatura corroboram os achados deste estudo que demonstram associação entre número de crises de STA e redução dos parâmetros espirométricos.

Ao examinarmos a relação entre transfusões sanguíneas com os valores espirométricos, o número de transfusões sanguíneas no último ano e o número total das mesmas, correlacionaram-se negativamente com FEF<sub>25-75%</sub> pós-broncodilatador. Lunt *et al.*, em 2016, em um estudo com 18 crianças com DF, no qual realizou-se medida de resistência pulmonar, capacidade de difusão de monóxido de carbono e óxido nítrico e espirometria,

demonstraram que a resistência pulmonar aumentou de 127,4% para 141,3% do previsto após transfusão sanguínea ( $p < 0,0001$ ). Já o volume sanguíneo capilar pulmonar teve aumento de 39.7 para 64.1 ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ) e queda do VEF<sub>1</sub> ( $p = 0,0056$ ) e CVF ( $p = 0,0008$ )<sup>78</sup>. Estes achados sugerem que o volume capilar pulmonar aumentado pode em parte explicar as anormalidades da função pulmonar em crianças com AF. Por outro lado, os pacientes desse estudo que foram transfundidos cronicamente geralmente eram pacientes mais graves, que no momento da pesquisa encontravam-se em estabilidade clínica e que, pela gravidade anterior, poderiam apresentar pior função pulmonar.

No presente estudo, alguns marcadores laboratoriais relacionados com hemólise estavam associados negativamente com algumas variáveis espirométricas: LDH com VEF<sub>1</sub> pré, CVF pré e pós e FEF<sub>25-75%</sub> pós. A hemoglobina associou-se positivamente com VEF<sub>1</sub> pós, CVF pré e pós e FEF<sub>25-75%</sub> pós. Isto indica que este fenótipo, associado à hiperhemólise, pode estar associado a padrões ventilatórios alterados. A hemólise está associada à disfunção endotelial com vasculopatia pulmonar, sendo a provável responsável pelas alterações espirométricas. O aumento de LDH está associado a eritropoiese por morte prematura de hemácias e a eventos ligados a apoptose<sup>79</sup>. Não se sabe se ela está ligada especificamente a AF ou é consequência da anemia, inespecificamente.

Em relação aos níveis de lipídios, os valores médios de colesterol total, HDL-c e LDL-c foram significativamente mais baixos entre os casos de HbSS quando comparados aos controles. Existe a hipótese de que alguns pacientes com AF teriam um subfenótipo dislipidêmico específico caracterizado por hipocolesterolemia, hipertrigliceridemia com VLDL elevado e HDL diminuído com associação com biomarcadores, inclusive inflamatórios<sup>80</sup>. Porém, as bases fisiopatológicas dessas alterações ainda não estão totalmente elucidadas. Uma hipótese para explicar a hipocolesterolemia seria a utilização do colesterol durante a eritropoiese aumentada na hiperhemólise<sup>51</sup>. Além das diferenças de valores entre os grupos HbSS e comparação, neste estudo, os níveis de HDL e colesterol total estavam associados positivamente a algumas variáveis espirométricas (o HDL com VEF<sub>1</sub> pré e pós e CVF pré e pós; e o colesterol total com FEF<sub>25-75%</sub> pós). O HDL-c pode funcionar como marcador prognóstico de hemólise intravascular e DE, devido a sua atividade anti-inflamatória, anti-oxidativa, anti-agregante, anti-coagulante e pro-fibrinolítica<sup>80</sup>.

Com relação aos estudos nacionais, Vieira *et al.*, em 2014, não demonstraram associação estatisticamente significativa entre os parâmetros espirométricos e as variáveis hemoglobina, leucócitos, reticulócitos, LDH, saturação de O<sub>2</sub>, STA, CVO e uso de hidroxiureia. Nenhuma associação significativa foi encontrada quando os pacientes foram estratificados segundo o laudo da espirometria (normal, DVO, DVR)<sup>64</sup>. Fonseca *et al.*, em 2011, também não demonstraram nenhuma diferença relevante; exceto quando as crianças e os adolescentes foram divididos de acordo com o nível de leucócitos, com o ponto de corte de 15 mil/mm<sup>3</sup>, com FEF<sub>25-75%</sub> pós-broncodilatador apresentando valores menores com níveis mais elevados de leucócitos<sup>39</sup>. No presente estudo, não foram encontradas associações entre nível de leucócitos e os parâmetros espirométricos. Pode-se justificar esse achado pelos níveis mais baixos das médias de valores dos glóbulos brancos (11.774 /mm<sup>3</sup>) encontrados nesse estudo do que as médias geralmente associadas a alterações de padrão ventilatório na AF.

## 7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

A espirometria é uma técnica de avaliação de função pulmonar de baixo custo, facilmente disponível, indicada pelo Ministério da Saúde como exame de escolha para acompanhar alterações pulmonares, com relativa facilidade de execução por pacientes a partir da idade escolar. Porém, é uma técnica com limitações, pois não permite confirmar a presença de DVR, já que não mede volumes pulmonares. Como na nossa região não tivemos acesso a nenhuma técnica de medida de volume pulmonar, não foi possível confirmar a presença de DVR.

Diversos estudos mais recentes utilizam o limite inferior da normalidade para idade como ponto de corte dos parâmetros espirométricos. Neste estudo foi optado por utilizar os critérios da *American Thoracic Society*<sup>61</sup> e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>62</sup>, utilizando valores de corte fixo para as variáveis estudadas, critérios já consolidados. Com isso, alguns resultados não puderam ser comparados aos deste estudo.

Este estudo é um dos poucos que avalia a DE em crianças e adolescentes com AF utilizando a técnica de medida de VMF através de USG<sup>25,27</sup>. Este é um método de baixo custo, seguro, facilmente realizável em portadores de AF de menor idade e com resultados precisos e reprodutíveis, se realizado por profissional experiente, o que ocorreu no presente estudo.

Neste estudo, não foi conseguido pareamento por sexo entre os grupos, porém não houve diferença significativa da VMF entre os sexos masculino e feminino, como também não houve diferença significativa entre indivíduos com escore  $z \leq +1$  e  $> +1$  do IMC.

Foram demonstradas alterações espirométricas no grupo de indivíduos com HbSS, assim como encontramos DE através de exame de imagem não invasivo (USG com doppler). Não houve associação significativa entre disfunção endotelial e índices espirométricos. Não foi possível demonstrar que os distúrbios respiratórios, nessa amostra, contribuem para piora do estado inflamatório próprio da AF ou que a presença de DE leva a alterações de parâmetros espirométricos. Dados preliminares, com amostras pequenas, não permitiram associar definitivamente alterações espirométricas e DE. São necessários estudos longitudinais prospectivos, com tamanho amostral maior para avaliar o crescimento pulmonar, a evolução da função pulmonar e sua influência na função endotelial, assim como

nos marcadores clínicos e bioquímicos para melhor compreender e conduzir a AF e suas complicações pulmonares.

## **8 CONCLUSÕES**

Esta população de crianças e adolescentes com Anemia Falciforme:

1 - Apresenta alterações espirométricas com declínio de função pulmonar.

2 - Não apresenta associação entre índices espirométricos e disfunção endotelial.

3 - Apresenta alterações espirométricas que se mostram associadas a critérios de gravidade de AF tais como episódios de STA, bem como com parâmetros laboratoriais de hemólise como LDH e Hb.



## REFERÊNCIAS

1. Adegoke SA, Adeodu OO, Adekile AD. Sickle cell disease clinical phenotypes in children from South-Western, Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2015;18:95-101.
2. Santos JL, Chin CM. Anemia Falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. *Quim Nova* 2012;35(4):783-90.
3. Ferraz ST. Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde. *Rev Med Minas Gerais* 2012;22(3):315-20.
4. Gualandro SFM, Fonseca GHH, Gualandro DM. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):291-8.
5. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell Disease. *Lancet* 2010; 376:2018-31.
6. Fattori A, Oliveira DC, Castilho RF, Coelho OR. Sickle-cell Anemia and Latent Diastolic Dysfunction: Echocardiographic Alterations. *Arq Bras Cardiol* 2015 Apr;104(4):e30-3.
7. Moreira GA. Repercussões respiratórias da anemia falciforme. *J Bras Pneumol* 2007;33(3):XVIII-XX.
8. Odièvre MH, Verger E, Silva-Pinto AC, Elion J. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res* 2011;134:532-7.
9. Adeniyi AF, Saminu KS. Local incentive spirometry improves peak expiratory flow rate in teenage sickle cell anaemia patients: a randomized pilot trial. *Afr Health Sci* 2011 Sep;11(3):303-8.
10. Field JJ, Stocks J, Kirkham FJ, Rosen CL, Dietzen DJ, Semon T, Kirkby J, Bates P, Seicean S, DeBaun MR, Redline S, Strunk RC. Airway hyperresponsiveness in children with sickle cell anemia. *Chest* 2011;139, 563-8.
11. Newaskar M, Hardy KA, Morris CR. Asthma in Sickle Cell Disease. *Sci World J* 2011;11:1138-1152.
12. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SB. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010;32(3):203-8.
13. Kato JG, Gladwin TM, and Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007 Jan; 21(1): 37-47.
14. Zago MA, Pinto AC. The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29:207-14.
15. Mancuso M, Bonanni E, LoGerfo A, Orsucci D, Maestri M, Chico L, DiCoscio E, Fabbri M, Siciliano G, Murri L. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2012;13:632-6.

16. Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1327-35.
17. Hassell KL. Pulmonary hypertension, tricuspid regurgitant velocity screening, and the nitric oxide pathway. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:419-26.
18. Koumbourlis AC. Lung function in sickle cell disease. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:33-37.
19. Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:1124-9.
20. Machado RFP. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme. *J Bras Pneumol* 2007;33(5):583-91.
21. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. Endotélio e aterosclerose. *Rev SOCERJ* 2004;17(1):26-32.
22. Raghuwanshi PK, & Raghuwanshi SS. Vascular endothelial dysfunction in sickle cell disease by brachial artery flow mediated dilatation. *Asian J Med Sci* 2014;5(3):105-7.
23. Zawar S, Vyawahare M, Nerkar M et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in sickle cell disease by Doppler ultrasonography. *J Assoc Physicians India* 2005;53:677-80.
24. Belhassen L, Pelle G, Sediame S, Bachir D, Carville C, Bucherer C, et al. Endothelial dysfunction in patients with sickle cell disease is related to selective impairment of shear stress-mediated vasodilation. *Blood* 2001;97(6):1584-9.
25. Montalembert M, Aggoun Y, Niakate A, Szezepanski I, Bonnet D. Endothelial-dependent vasodilation is impaired in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2007; 92:1709-10.
26. Teixeira RS. Função Endotelial e sua associação com manifestações clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com Anemia Falciforme. 2015. 100 f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde Humana) – Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia. 2015.
27. Hadeed K, Hascoet S, Castex M-P. Endothelial Function and Vascular Properties in Children with Sickle Cell Disease. *Echocardiography* 2015 Aug;32(8):1285-90.
28. Adewoyin AS. Management of Sickle Cell Disease: A review for Physician Education in Nigeria (Sub-Saharan Africa). *Anemia* 2015; 2015:791498.
29. Tassel C, Arnaud C, Kulpa M, Florence E, Kandem A, Madhi F. Leukocytosis is a risk factor for lung function deterioration in children with sickle cell disease. *Respir Med*. 2011;105(5):788–95.

30. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):204-6.
31. Galiza Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol Med Lab* 2003;39(1):51-6.
32. Chirico EN, Pialoux V. Role of oxidative stress in the pathogenesis of sickle cell disease. *IUBMB Life* 2012;64(1):72-80.
33. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
34. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1-5.
35. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
36. Jarvisalo MJ, Rönnemaa T, Volanen I, et al. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H87-92.
37. Andrade ZM, Carvalhaes JTA, Taddei JAAC, Christofalo DMJ, Ajzen AS. Função endotelial de adolescentes normotensos sem fatores de risco para hipertensão arterial. *J Pediatr* 2005;81(5):395-9.
38. Wall MA, Platt OS, Strieder DJ. Lung function in children with sickle cell anemia. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:210-4.
39. Fonseca CS, Araújo-Melo CA, de Carvalho RM, Barreto-Neto J, Araújo JG, Cicolotti R. Lung function in patients with sickle cell anemia. *Rev Paul Pediatr* 2011;29:85-90.
40. Field JJ, DeBaun MR. Asthma and sickle cell disease: two distinct diseases or part of the same process? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:45-53.
41. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol* 2002;28(Supl 3):S1-82.
42. Costa D, Jamami M. Bases fundamentais da espirometria. *Rev Bras Fisioter* 2001;5(2):95-102.
43. Silva LCC, Rubin AS, Silva LMC et al. Espirometria na prática médica. *Rev AMRIGS* 2005;49:183-94.
44. Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010;85:6-13.
45. Iughetti L, Bigi E, Venturelli D. Novel insights in the management of sickle cell disease in childhood. *World J Clin Pediatr* 2016 Feb 8;5(1):25-34.

46. Knight-Madden JM, Hambleton IR. Inhaled bronchodilators for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD003733.
47. Cohen RT, Madadi A, Blinder MA, DeBaun MR, Strunk RC, Field JJ. Recurrent, severe wheezing is associated with morbidity and mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2011;86(9):756-61.
48. Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Longitudinal changes in lung function and somatic growth in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 2007 Jun;42(6):483-8.
49. Vendramini EC, Vianna EO, De Lucena Angulo I, et al. Lung function and airway hyperresponsiveness in adult patients with sickle cell disease. *Am J Med Sci* 2006;332:68-72.
50. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2008;359(21):2254-65.
51. Zorca S, Freeman L, Hildesheim M, Allen D, Remaley AT, Taylor JGt, Kato GJ. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2010;149:436-45.
52. Villanueva H, Kuril S, Krajewski J, Sedrak A. Pulmonary thromboembolism in a child with sickle cell hemoglobin d disease in the setting of acute chest syndrome. *Case Rep Pediatr* 2013;2013:1-3.
53. Novelli, E.M., Huynh, C., Gladwin, M.T., Moore, C.G. & Ragni, M.V. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012 May;10(5):760-6.
54. Järvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children Role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation* 2004;109:2885-9.
55. Trindade AM, Sousa TLF, Albuquerque ALP. A interpretação da espirometria na prática pneumológica: até onde podemos avançar com o uso dos seus parâmetros? *Pulmão RJ* 2015;24(1):3-7.
56. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-7.
57. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
58. Ladeia AM, Ladeia-Frota C, Pinho L, Stefanelli E, and Adan L. Endothelial dysfunction is correlated with microalbuminuria in children with short-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(8):2048-50.

59. Sampaio RR, Ladeia AM, Meneses RB *et al.* C-reactive protein does not correlate with endothelial dysfunction in women with overweight and obese. *J Clin Med Res* 2013 ; 5(4):294-9.
60. Ladeia AM , Sampaio RR , Hita MC and Adan LF. Prognostic value of endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 1. *World J Diabetes* 2014;5(5):601-5.
61. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
62. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002;28 Suppl 3:S1-S238.
63. Rocha NAF. Distúrbios Ventilatórios em Portadores de Anemia Falciforme. 2011. 61 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Sergipe, Aracaju. 2011.
64. Vieira AK. Avaliação da função pulmonar, da saturação basal de oxigênio e pico de fluxo inspiratório nasal em crianças e adolescentes com doença falciforme em Belo Horizonte/ MG. 2014. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2014.
65. Souza LCNA, Viegas CAA. Qualidade de sono e função pulmonar em adolescentes portadores de anemia falciforme clinicamente estáveis. *J Bras Pneumol* 2007;33(3):275-81.
66. Leong MA, Dampier C, Varlotta L, Allen JL. Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1997;131(2):278-83.
67. Koumbourlis AC, Zar HJ, Hurler-Jensen A, Goldberg MR. Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2001;138(2):188-92.
68. Lunt A, McGhee E, Sylvester K, Rafferty G, Dick M, Rees D, Height S, Thein SL, Greenough A. Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(7):717-23.
69. MacLean JE, Atenafu E, Kirby-Allen M, et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1055-9.
70. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax* 2004;59:67-70.
71. Wedderburn CJ, Rees D, Height S, Dick M, Rafferty GF, Lunt A, et al. Airways obstruction and pulmonary capillary blood volume in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(7):716-22.

72. Onadeko BO, Iyun AO, Sofowora EO, Adamu SO. Peak expiratory flow rate in normal Nigerian children. *Afr J Med Med Sci* 1984 Mar-Jun;13(1-2):25-32.
73. Cook J, Jefferis O, Matchere P, Mbale E, Rylance J. Sick cell disease in Malawian children is associated with restrictive spirometry: a cross sectional survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013 September; 17(9): 1-9.
74. Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Jul;82(1):19-22.
75. Boyd JH, DeBaun MR, Morgan WJ, et al. Lower airway obstruction is associated with increased morbidity in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:290–6.
76. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Rafferty GF, Broughton S, Rees D, Thein SL, Greenough A. Impact of acute chest syndrome on lung function of children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2006 Jul;149(1):17-22.
77. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax* 2005;60(3):206-10.
78. Lunt A, McGhee E, Robinson P, Rees D, Height S, Greenough A. Lung function, transfusion, pulmonary capillary blood volume and sickle cell disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2016 Feb 1;222:6-10.
79. Kato GJ, McGowan VR, Machado RF, Little JA, Taylor VJ, Morris CR, et al. Lactate lactate dehydrogenase a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 2006; 107:2279-85.
80. Seixas MO, Rocha LC, Carvalho MB, Menezes JF, Lyra IM, Nascimento VM, Couto RD, Atta AM, Reis MG, Goncalves MS. Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease. *Lipids Health Dis* 2010;9:91.

## APÊNDICES

### Apêndice 1 - QUESTIONÁRIO PADRÃO

Nº DO PRONTUÁRIO \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_

Data de nascimento \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Responsável \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Telefones \_\_\_\_\_

Naturalidade \_\_\_\_\_ Procedência \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Teste do Pezinho \_\_\_\_\_ Eletroforese de HB \_\_\_\_\_

Início do acompanhamento com especialista \_\_\_\_\_

#### DADOS ANTROPOMÉTRICOS E DADOS VITAIS

Peso \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ escore Z \_\_\_\_\_ Classificação \_\_\_\_\_

Estágio de Tanner \_\_\_\_\_ Menarca \_\_\_\_\_

SAT \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_ Cincunf. Abdom \_\_\_\_\_

#### CRISES ÁLGICAS (no último ano - anterior à data atual)

1. Último episódio de crise álgica \_\_\_\_\_
2. Tratamento utilizado \_\_\_\_\_
3. Número de crises no último ano \_\_\_\_\_
4. Uso de opióide sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_
5. Atendimento em emergência sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_ Número de vezes \_\_\_\_\_
6. Internamento sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_ Número de vezes \_\_\_\_\_
7. Incapacidade para realização das atividades \_\_\_\_\_

#### SÍNDROME TORÁCICA AGUDA ( RX com infiltrado novo e sinais ou sintomas respiratórios)

1. Último episódio \_\_\_\_\_
2. Tempo de internamento \_\_\_\_\_
3. Uso de oxigênio sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_
4. Necessidade de Transfusão sanguínea sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_
5. Número de crises no último ano \_\_\_\_\_

**OSTEOMIELITE** Sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_

#### TRANFUSÕES SANGUÍNEAS

1. Sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_ Último episódio \_\_\_\_\_
2. Número de transfusões (no último ano) \_\_\_\_\_
3. Reações transfusionais sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_

4. Total de transfusões até o momento \_\_\_\_\_

**PRIAPISMO** Sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_

**SEQUESTRO ESPLÊNICO** Sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_

**ESPLENECTOMIA** Sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_

Dispneia aos esforços sim \_\_\_ não \_\_\_ Habituais \_\_\_\_\_ Não Habituais \_\_\_\_\_

1. Síncope sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_

2. Enurese sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_

**DADOS LABORATORIAIS (Colocar valores de referência e data)**

HB \_\_\_\_\_ HTC \_\_\_\_\_ Eritrócitos \_\_\_\_\_

VGM \_\_\_\_\_ CHCM \_\_\_\_\_ RDW \_\_\_\_\_

Global de leucócitos \_\_\_\_\_ (%)N ou SEG \_\_\_\_\_ BASO \_\_\_\_\_

BT \_\_\_\_\_ EO \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_ L ATÍPICOS \_\_\_\_\_ Monócitos \_\_\_\_\_

Plaquetas \_\_\_\_\_ (Data \_\_\_\_\_)

RET \_\_\_\_\_ LDH \_\_\_\_\_ Colest Total \_\_\_\_\_ TGC \_\_\_\_\_

LDL \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ VLDL \_\_\_\_\_ TGO \_\_\_\_\_ TGP \_\_\_\_\_ BBT

\_\_\_\_\_ BD \_\_\_\_\_ BI \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_ GLICEMIA \_\_\_\_\_

**DOPPLER TRANSCRANIANO** \_\_\_\_\_

Data da realização \_\_\_\_\_

**MEDICAMENTOS**

Usa Hidroxiuréia sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_ Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Uso de antibiótico nos últimos três meses sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_ Quais \_\_\_\_\_

**LISTA DE PROBLEMAS (Colelitíase, nefropatia, alterações oftálmicas, asma, rinite alérgica etc).**

---



---

**O QUE PREDOMINA EM SEU QUADRO CLÍNICO? (CRISE VASOCLUSIVA, INFECÇÕES, PNEUMONIAS ETC).**

---



---

(responsável pela coleta de dados)

---

(Supervisor)



## Apêndice 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O seu filho \_\_\_\_\_ está sendo convidado a participar da pesquisa “**Avaliação das Alterações Cardiovasculares e Respiratórias em Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme**”. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar se esta população apresenta mais dificuldades para respirar à noite, problemas nos pulmões que favorecerão a dificuldades respiratórias na vida adulta, inflamação nos vasos sanguíneos, problemas no coração. Para isso precisamos comparar com outras crianças e adolescentes sem Anemia Falciforme. Esta pesquisa conta com a participação de Dra. Ana Marice Ladeia, coordenadora da pesquisa e cardiologista, Dra. Regina Terse Ramos, pneumologista pediátrica, Dra. Rozana Teixeira, pediatra e pesquisadora assistente, Dra. Cristina, Otorrinolaringologista e Dra. Isabel Guimarães, cardiologista pediátrica, Dra Tatiane da Anunciação Ferreira, pneumologista pediátrica.

Seu filho realizará as seguintes avaliações: Peso, altura, medida da pressão arterial e medida na oxigenação do sangue através de um sensor colocado do dedo da mão ou do pé que fará a leitura do oxigênio no sangue que será feita no dia do atendimento do seu ambulatório. Neste dia responderá a um questionário sobre identificação (idade, local de nascimento), se tem tido crises de dor, se tomou muitas transfusões. **Posteriormente será realizado um questionário que permitirá compreender melhor o ritmo sono-vigília de sua criança e avaliar se existem problemas para iniciar o sono, se tem medo, pesadelos, se ronca, se para de respirar enquanto dorme e como é o comportamento do seu filho no dia a dia.** Fará uma avaliação com Otorrinolaringologista para ver se apresenta adenoide (carne no nariz), e outras deformações no nariz que possam dificultar a respiração.

Fará um exame chamado espirometria, onde soprará em um aparelho com bocal descartável. Este aparelho vai medir a força com que ele respira e se apresenta estreitamentos nos brônquios ou problemas nos pulmões. Durante o exame será dado um remédio inalatório “bombinha” que dilata o brônquio e avalia se melhora o desempenho depois deste remédio, pois algumas crianças podem ter Asma e não saber. Este remédio poderá aumentar um pouco a frequência do coração, mas costuma ser bem tolerado e esse efeito passa rapidamente. Para estudar se os vasos estão sem dilatar quando o organismo precisa, fará um exame onde precisará de 4 horas de jejum. Será colocado no braço um aparelho de medir pressão que será insuflado por 3 a 4 minutos e depois de esvaziado, o fluxo de sangue na artéria do braço será medido com ultrassom. Esse exame não causa dor e pode causar uma leve sensação de formigamento enquanto o aparelho de pressão estiver preso no braço. Realizará um

Ecocardiógrafa, que também é um exame de ultrassom para verificar o tamanho do coração e se ele está funcionando normalmente. A polissonografia, estudo do sono, será realizada em um laboratório da Universidade Federal da Bahia. A criança e o adolescente dormirão lá com seu acompanhante e um técnico, sob condições de segurança e ambiente semelhante ao seu domicílio. Neste momento responderá a algumas perguntas sobre o sono e respiração. Em nenhuma destas etapas serão utilizados sedativos. Serão coletados exames de sangue em amostra única, que precisarão de 12 horas de jejum. Serão hemograma, colesterol e triglicérides (gordura do sangue), exames que avaliam inflamação no sangue, no fígado e a taxa de renovação das células vermelhas do sangue.

Todos estes exames não terão nenhum custo para as crianças participantes e será fornecido lanche para crianças após os exames que exijam jejum superior a quatro horas.

Estamos oferecendo ao seu filho (a) uma avaliação ampla de saúde, cujos resultados estarão disponíveis e além disso estarão ajudando outras crianças a se beneficiarem de medidas futuras que esta pesquisa poderá esclarecer. Esclarecemos ainda que os responsáveis receberão cópias dos laudos de todos os exames realizados durante a pesquisa, bem como que terão assistência médica gratuita em caso de se identificar alguma patologia durante a realização desses exames.

Diante então do exposto acima, autorizo a participação do mesmo nesta pesquisa médica, ciente de que não trará malefícios para sua saúde. Entendo também que eu tenho permissão para a qualquer momento revogar o meu consentimento e retirar o paciente do estudo sem sofrer nenhuma punição ou perda de direitos. Entretanto, o paciente poderá ser solicitado a realizar exames, caso o médico que o assiste, julgue-os necessários para a sua saúde e bem estar. Minha recusa em permitir que meu filho ou tutelado participe do estudo não resultará em punições ou perda de benefícios a que ele/ela tenha direito.

Esclarecemos ainda que o Sr (a) assinará duas cópias deste documento, uma delas devendo ficar em seu poder para esclarecimentos em qualquer momento que julgar necessário e a outra fará parte do arquivo de protocolos e documentos da pesquisa.

Assinatura do responsável pelo paciente

\_\_\_\_\_

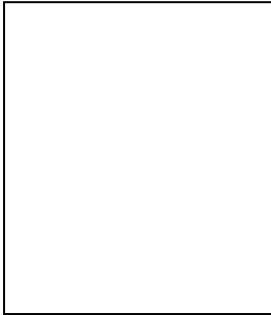
Endereço: \_\_\_\_\_

Número de identidade: \_\_\_\_\_.

Número no estudo: \_\_\_\_\_.

Salvador-BA, \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_.

Paciente (menor de idade)



Impressão

---

Assinatura do Pesquisador Assistente

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

Para maiores esclarecimentos e/ou dúvidas durante a pesquisa o senhor poderá entrar em contato com a Pesquisadora Assistente: Dra. Rozana dos Santos Teixeira, telefone (71)9204-4844 residente na Avenida Orlando Gomes, Vilage Piatã, Rua C, casa 12, Bairro Piatã. Salvador-BA ou Dra. Ana Marice Ladeia, telefone (071) 99642420 ou (071) 32768265, na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, na Avenida Dom João VI, nº 275, Brotas. CEP 40.290-000.

Em caso de dúvida ou denúncia o Sr (a) poderá procurar o Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, na Rua Frei Henrique nº 8, Nazaré. CEP 40.050- 420. Fone: (71) 2101-2944 / e-mail: [cep@bahiana.edu.br](mailto:cep@bahiana.edu.br)

## ANEXOS

### Anexo 1 - Termo de Anuência da EBMSP



www.bahiana.edu.br

Salvador, 22 de julho de 2013

#### TERMO DE ANUÊNCIA

O Ambulatório Docente-Assistencial de Brotas (ADAB) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, sob o CNPJ 13.927.934.0001-15 concorda com a "Proposição de anuência" referente ao projeto: "AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME".

Trata-se de um pedido relevante para o desenvolvimento de nossas atividades conjuntas. Ressaltamos ainda que possuímos a infraestrutura física e de pessoal necessária à realização das atividades previstas no escopo do Projeto.

Profª Drª. Eliana de Paula

Coordenadora do Ambulatório Docente-Assistencial de Brotas (ADAB)  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

## Anexo 2 - Termo de Anuência do Hospital Roberto Santos

Salvador, 22 de julho de 2013

### TERMO DE ANUÊNCIA

O Hospital Geral Roberto Santos concorda com a "Proposição de anuência" referente ao projeto: "AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME".

Trata-se de um pedido relevante para o desenvolvimento de nossas atividades conjuntas. Ressaltamos ainda que possuímos a infraestrutura física e de pessoal necessária à realização das atividades previstas no escopo do Projeto.

  
Prof. Dr. Marcos Antônio Almeida Matos

Diretor de Ensino e Pesquisa do Hospital Geral Roberto Santos

### Anexo 3 - Carta de Anuência da Faculdade de Medicina da Bahia



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
 Faculdade de Medicina da Bahia  
**DIRETORIA**  
 Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico  
 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil.  
 Tel.: 55 71 3283.5577 | Fax: 55 71 3283.5567  
 www.medicina.ufba.br | medicina@ufba.br




Salvador, 24 de julho de 2013

#### TERMO DE ANUÊNCIA

A Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia sob o número do CNPJ no: 15180714/0001-04 concorda com a "Proposição de anuência" referente ao projeto: "AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME".

Trata-se de um pedido relevante para o desenvolvimento de nossas atividades conjuntas. Ressaltamos ainda que possuímos a infraestrutura física e de pessoal necessária à realização das atividades previstas no escopo do Projeto, as quais serão desenvolvidas no CIUCP (Centro de Integração Universidade-Comunidade do Pelourinho), nesta Faculdade.

Cordialmente,

  
 Prof. Dr. Luís Fernando Fernandes Adan



Representante Legal da Instituição

Diretor, em exercício, da Faculdade de Medicina da Bahia

Universidade Federal da Bahia

Dr. Luís Fernando Fernandes Adan  
 Vice-Diretor  
 Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA

**Anexo 4 – Carta de Anuência do Ambulatório Docente-Assistencial de Hematologia  
Pediátrica - Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos**

 <p><b>UFBA</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA</p>	<p><b>Universidade Federal da Bahia</b> Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgar Santos Rua Augusto Viana, s/, Canela, CEP:40110-060, Salvador-BA. Tel: (71) 3283-8333 E-mail: med09@ufba.br</p>	 <p><b>Complexo HUPES</b></p>
--	---	--

Salvador, 25 de julho de 2013.

**TERMO DE ANUÊNCIA**

Pelo presente informo que o ambulatório docente-assistencial de Hematologia Pediátrica do Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira, pertencente ao Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia, CNPJ no: 15180714/0001-04, concorda com a "Proposição de anuência" referente ao projeto: "AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME".

Trata-se de um pedido relevante para o desenvolvimento de nossas atividades conjuntas. Ressaltamos ainda que possuímos a infraestrutura física e de pessoal necessária à realização das atividades previstas no escopo do Projeto.

*Prof. Hugo Ribeiro Júnior*  
Diretor Geral do Complexo Hupes

Prof. Dr. Hugo da Costa Ribeiro Júnior  
Diretor Geral do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos

1

## Anexo 5 – Carta da Anuência do HEMOBA



Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia – HEMOBA

Salvador, 01 de Setembro de 2014

### CARTA DE ANUÊNCIA

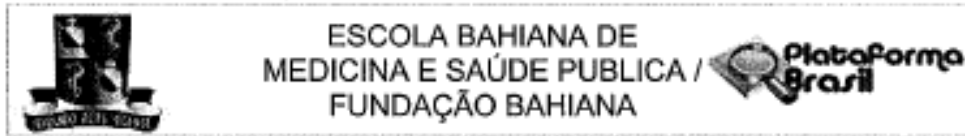
A Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia, representada pelo Diretor Geral Dr. José Raimundo Mota de Jesus, está ciente dos termos do trabalho e concorda com a realização da pesquisa intitulada: Avaliação das Alterações Cardiovasculares e Respiratórias em Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme desenvolvido por Rozana dos Santos Teixeira e pela professora e orientadora Ana Marice Teixeira Ladeia que faz parte de um projeto mais amplo do Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana Coordenado por Ana Maria Teixeira Ladeia.

José Raimundo Mota de Jesus

Diretor Geral



## Anexo 6 – Parecer Consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação das Alterações Cardiovasculares e Respiratórias em Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme

**Pesquisador:** ANA MARICE TEXEIRA LADEIA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 17863913.2.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

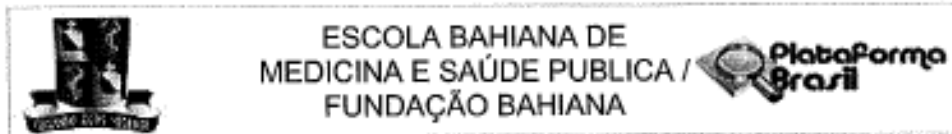
**Número do Parecer:** 588.913

**Data da Relatoria:** 19/02/2014

#### Apresentação do Projeto:

Anemia Falciforme (AF) é uma das doenças hereditárias, monogênicas mais prevalentes em todo o mundo e a mais frequente no Brasil. A Bahia é o estado brasileiro com a maior incidência, com proporção de 1:650 nascidos vivos. É uma doença multissistêmica associada a episódios de adocimento agudo e dano orgânico progressivo. Nas últimas décadas estudos experimentais e clínicos ampliaram a compreensão da fisiopatologia da AF demonstrando que repetidos fenômenos isquêmicos levam a lesão de hipóxia reperfusão, dano ao endotélio vascular e resposta inflamatória. Hoje a AF caracteriza-se por marcada disfunção endotelial, processo inflamatório crônico e hipercoagulabilidade sanguínea. Indivíduos com AF representam um grupo de risco para alterações cardiovasculares em virtude da anemia crônica e de complicações pulmonares.

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 06.  
 Bairro: NAZARÉ CEP: 40.050-420  
 UF: BA Município: SALVADOR E-mail: osp@bahiana.edu.br  
 Telefone: (71)2101-2944



Continuação do Parecer: 568.913

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

1. Demonstrar que crianças e adolescentes com Anemia Falciforme apresentam maior frequência de disfunção endotelial quando comparadas a um grupo controle sem hemoglobinopatia. 2. Demonstrar que os pacientes com Anemia Falciforme apresentam maior frequência de hipertensão pulmonar e dilatação de câmaras cardíacas. 3. Demonstrar que existem outras crianças com Anemia Falciforme, quando comparado a crianças sem Anemia Falciforme. 4. Demonstrar que pacientes com AF cursam com alterações respiratórias relacionadas ao sono (hipoxemia, SAOS, dessaturações) quando comparado à crianças sem AF.

**Objetivo Secundário:**

1. Avaliar o estado nutricional das crianças e adolescentes com Anemia Falciforme e disfunção endotelial. 2. Correlacionar disfunção endotelial com hemólise e vasoclusão. 3. Correlacionar a avaliação da disfunção endotelial através do método de imagem (vasodilatação da artéria braquial medida por fluxo) e dosagem de arginase e marcadores inflamatórios e reações espirométricas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não se aplica

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa já aprovada por este CEP sendo agora solicitado pela Pesquisadora responsável a inclusão de mais um instrumento de coleta de dados. O referido instrumento irá dar mais especificidade aos objetivos já traçados, sem implicar em novos riscos ou procedimentos aos participantes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

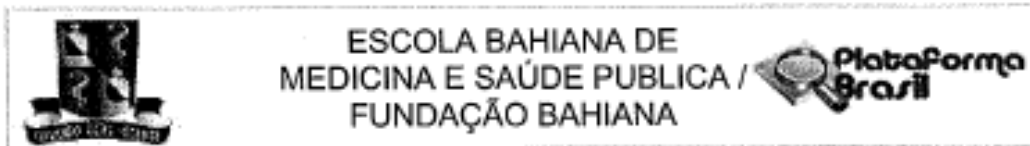
Adequadamente apresentados.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Solicitação de inclusão de questionário aprovada por não implicar em riscos ou alteração do curso da pesquisa.

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 66. CEP: 40.050-420  
 Bairro: NAZARÉ  
 UF: BA Município: SALVADOR E-mail: osp@bahiana.edu.br  
 Telefone: (71)2101-2944



Continuação do Parecer: 555.913

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador. Tendo sido sanadas as pendências anteriormente assinaladas e, estando de acordo com a Res. 466/12 do CNS o projeto encontra-se exequível.


**XI 2 DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

SALVADOR, 26 de Março de 2014

  
 Assinado por:  
**Roseny Ferreira**  
 (Coordenador)

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.  
 Bairro: NAZARÉ CEP: 40.050-420  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)2101-2344 E-mail: csp@bahiana.edu.br

## **Anexo 7 - Participação no 37º Congresso Brasileiro de Pediatria – Poster Simples – P-870**

### **AValiação DAS ALTERAÇÕES ESPIROMÉTRICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME E SUA ASSOCIAÇÃO COM DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE HEMATOLOGIA DA BAHIA**

Tatiane da Anunciação Ferreira, médica pneumologista pediátrica do Serviço de Pneumologia Infantil do Complexo - Hospital Universitário Professor Edgard Santos-Universidade Federal da Bahia, mestranda da Pós graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Regina Terse Trindade Ramos, Doutora em Medicina e Saúde Humana, Chefe do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Professora Adjunta de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Luísa Danielle Alves de Souza Santos, estudante de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Sullivan Souza, estudante de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Renata M. P. Barbosa, estudante de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Rozana Teixeira, Pediatra do Hospital Central Roberto Santos, Professora de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, mestranda da Pós graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Vinícius Ramos Machado, estudante da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Ana Marice Teixeira Ladeia, Doutora em Medicina e Saúde Humana, Professora Adjunta de da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Bahia.

Objetivos:descrever perfil sociodemográfico, clínico e espirométrico e analisar a associação entre variáveis espirométricas e disfunção endotelial em crianças e adolescentes com anemia falciforme em um serviço de referência da Bahia. Material: Incluídos 32 participantes entre 6 e 18 anos, com diagnóstico de anemia falciforme acompanhados em um ambulatório de referência de hematologia da Bahia. Métodos:estudo transversal prospectivo, descritivo e analítico. Foram coletados dados antropométricos, clínicos, sociodemográficos dos participantes e realizada espirometria de acordo com os critérios da American Thoracic Society e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e avaliação de função vasomotora dependente do endotélio por dilatação mediada pelo fluxo com hiperemia reativa através de ultrassonografia(USG) de artéria braquial com Doppler. Estatística:correlações de Pearson entre dados funcionais e demais parâmetros ( $p<0,05$ ) Resultados:Avaliados 32 pacientes, idade média:12,1 anos( $\pm 2,9$ ), com predomínio do sexo masculino(53,1%) e não brancos(96,7%).Cerca de75% eram eutróficos e 9,4% foram classificados com magreza. As doenças respiratórias foram prevalentes:71% dos participantes tiveram pneumonia e 64,5% Síndrome torácica aguda. Outras afecções foram menos comuns:3,2% com Acidente Vascular Cerebral e 25,8% com sequestro esplênico. Apresentavam disfunção endotelial59,4% dos participantes, com média da dilatação da artéria braquial 9,96%( $\pm 5,35$ ). Anormalidades espirométricas foram observadas em 53,1% dos casos, sendo restrição31,3%, obstrução leve12,5% e distúrbio misto9,4% com resposta a prova broncodilatadora em 9,4% dos participantes. Não evidenciamos associação entre alterações funcionais e disfunção endotelial Conclusão:Este estudo evidencia que precocemente a falcemia já evolui com quadro inflamatório que pode ser demonstrado através da USG de artéria braquial-exame não invasivo; e a função pulmonar também apresenta alterações com predomínio de distúrbios restritivos. Esses dados estão em conformidade com grande número de episódios de acometimento respiratório. Dados preliminares com amostra pequena não permitem associar alterações espirométricas e disfunção endotelial. São necessários estudos com tamanho amostral maior e de coorte para avaliar a evolução da função pulmonar.



37º CONGRESSO BRASILEIRO DE  
**PEDIATRIA**

# CERTIFICADO

Certificamos que

TATIANE DA ANUNCIÇÃO FERREIRA; REGINA TERSE TRINDADE RAMOS; ROZANA TEIXEIRA; ISA LYRA; LUISA DANIELLE ALVES DE SOUZA SANTOS; SULLIVAN HENRIQUE DE SOUSA MIRANDA; RENATA MARIA PEREIRA VIEIRA BARBOSA; VINÍCIUS RAMOS MACHADO; ANA MARICE TEIXEIRA LADEIA

Protocolo CNA  
nº 112739  
Complemento: 112742



Participaram do 37º CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, realizado no período de 13 a 16 de outubro de 2015 no Rio de Janeiro - RJ.

na qualidade de autores do Pôster: *AVALIAÇÃO FUNCIONAL ESPIROMÉTRICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME E SUA ASSOCIAÇÃO COM DISFUNÇÃO ENDOTELIAL*

Promoção:



Realização:



Rio de Janeiro, 16 de outubro de 2015

*Eduardo de Alencar Velloso*  
Eduardo de Alencar Velloso  
Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria

*Edson Ferreira Liberal*  
Edson Ferreira Liberal  
Presidente do 37º Congresso Brasileiro de Pediatria

## Anexo 8 - Participação no 37º Congresso Brasileiro de Pediatria – Poster Simples – P-870

### QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME SOB ÓTICA DOS PAIS E PACIENTES EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

**OBJETIVO:** Descrever e comparar a qualidade de vida de crianças e adolescentes saudáveis e com anemia falciforme.

**MÉTODO:** Estudo de corte transversal, com base descritiva e grupo de comparação, desenvolvido em hospital universitário com pacientes entre 06 e 18 anos falcêmicos sem comorbidades. Dados sociodemográficos coletados através de entrevista estruturada, com questionários incluindo informações clínicas e de qualidade de vida (QV) subjetiva, além do *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQLTM4.0), desenhado para avaliar QV pela classificação física, mental, social, educacional e psicossocial, bem como a QV global. Para análise de dados foi utilizado o software *Statistical Package for the Social Sciences* para *Windows* 17.0, estatística descritiva e análises de correlação ( $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS:** Avaliadas 50 crianças com anemia falciforme e 14 controles. Nos falcêmicos, a idade média foi 12,2( $\pm 3,2$ ) anos, 94% não-brancos e 60% do sexo masculino; no grupo comparação, foi 11,6( $\pm 3,5$ ) anos, 92,9% não-brancos e 57,1% meninos. *Desempenho escolar foi considerado bom por 85,7% dos pais no grupo comparação e 58% nos casos.* O Índice de Massa Corpórea médio da população de crianças falcêmicas foi 16,6( $\pm 2,2$ ) Kg/m<sup>2</sup> enquanto no grupo controle foi 18,7( $\pm 3,5$ )kg/m<sup>2</sup>. Escores obtidos no PedsQL4.0 mostram que: única dimensão que o grupo de comparação obteve escore menor que casos foi a emocional do relato da criança/adolescente (média 66,4 vs. 70,9 dos falcêmicos). A comparação do relato dos pais com o das crianças/adolescentes mostrou escores maiores em todas as dimensões do primeiro, exceto pela física no caso dos falcêmicos (média 69,9 vs. 71,7 das crianças/adolescentes).

**CONCLUSÃO:** Em consonância com a literatura, este estudo sugere que crianças saudáveis têm melhor QV global quando comparadas às falcêmicas, possivelmente por não sofrerem acometimentos clínicos comuns à doença, que influenciam na percepção de bem estar sob ótica parental e dos pacientes. São necessários outros estudos e amostras maiores para comparações mais significativas da qualidade de vida.



37º CONGRESSO BRASILEIRO DE  
**PEDIATRIA**

# CERTIFICADO

Certificamos que

LUISA DANIELLE ALVES DE SOUZA SANTOS; REGINA TERSE TRINDADE RAMOS; TATIANE DA ANUNCIACÃO FERREIRA; ROZANA TEIXEIRA; ISA LYRA; SÚLVIAN HENRIQUE DE SOUSA MIRANDA; RENATA MARIA PEREIRA VIEIRA BARBOSA; VINÍCIUS RAMOS MACHADO; ANA MARICE TEIXEIRA LADEIA

Protocolo CNA  
nº 112739  
Complemento: 112742



Participaram do 37º CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, realizado no período de 13 a 16 de outubro de 2015 no Rio de Janeiro - RJ.

na qualidade de autores do Pôster: *QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME SOB ÓTICA DOS PAIS E PACIENTES EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO*

Promoção:




Rio de Janeiro, 16 de outubro de 2015

Realização:



  
Eduardo da Silva Ves  
Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria

  
Edson Ferreira Liberal  
Presidente do 37º Congresso Brasileiro de Pediatria

**Anexo 9 - Participação no XI SOLANEP - Congreso de La Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica / XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística / XV Congresso Brasileiro De Pneumologia Pediátrica – Poster Simples – 109**

**SPIROMETRIC CHANGES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL DISEASE**

Tatiane da Anunciação Ferreira, médica pneumologista pediátrica do Serviço de Pneumologia Infantil do Complexo - Hospital Universitário Professor Edgard Santos-Universidade Federal da Bahia, mestranda da Pós graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Regina Terse Trindade Ramos, Doutora em Medicina e Saúde Humana, professora Adjunta de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Luísa Danielle Alves de Souza Santos, estudante de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Sullivan Souza, estudante de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Renata M. P. Barbosa, estudante de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Ana Marice Teixeira Ladeia, 1 -Doutora em Medicina e Saúde Humana 2 - Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública- Bahia-Brazil 3- Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Bahia-Bahia-Brazil

Objective: to describe spirometric indices and lung function patterns of children and adolescents with Sickle Cell Disease(SCD). Material: this study involved 58 HbSS participants, aged between 6 and 10 years old, and 42 healthy patients as comparison group. Spirometry was performed according the American Thoracic Society and the Brazilian Thoracic Society and pulmonary impairment was classified as mild( $FEV_{160-79}\%$ predicted), moderate( $FEV_{141-59}\%$  predicted) or severe( $FEV_{1}\leq 40\%$ predicted) Methods: cross-sectional study; patients were recruited from three SCD outpatient clinics. Demographic and clinical data were recorded. Data analysis was performed in SPSS version 21.0; Pearson correlation were done and considered  $P\text{-value}<0.05$  as the significance. Results: children with SCD were 62,1% males, 94,8% nonwhites and aged  $12,47\pm 3,12$  years while controls were 33,3% males, 85,4% nonwhites and aged  $11,33\pm 3,19$  years. Body Mass Index were normal in 87,2% of cases and 61,5% of controls, while 12,9% of cases had slimness and 26,9% of controls were overweighted. All spirometric indices had mean within normal range, but children with SCD had smaller parameters compared with controls. Cases and controls, respectively: Forced expiratory volumes ( $FEV_1$ )  $pré 81,22\pm 16,19$  vs.  $98,81\pm 13,41$  ( $p<0,0001$ ); Forced vital capacity (FVC)  $pré 79,71\pm 16,68$  vs.  $95,29\pm 14,19$  ( $p<0,0001$ );  $FEV_1/FVC$   $pré 102,48\pm 4,91$  vs.  $104,50\pm 4,37$  ( $p<0,036$ ). When we separated cases into children between 6 and 9 years and 10 and 18 years, the older had smaller indices :  $FEV_1/FVC$   $pré 105,17\pm 2,58$  vs.  $101,78\pm 5,14$ ; ( $p<0,003$ ); ( $FEF_{25-75}$ )  $114,42\pm 37,18$  vs.  $94,98\pm 22,07$ ; ( $p<0,023$ ). Results of spirometry were classified as obstruction (cases and controls, respectively 8,6% x 0%), restriction (37,9% x 9,5%), and normal lung function (43,1% x 85,7%). Conclusion: The majority of cases has abnormal lung function and children and adolescents with SCD have smaller indices spirometrics compared to comparison group.



# Certificado



**XI CONGRESO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**XV CONGRESO LATINOAMERICANO DE  
FIBROSIS QUÍSTICA**  
**XV CONGRESO BRASILEIRO DE  
PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA**

**13 a 16 de abril de 2016**  
CIE – Centro Internacional de Eventos  
Santinho – Florianópolis/SC – Brasil

Certificamos que o trabalho *SPIROMETRIC CHANGES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL DISEASE* de autoria de TATIANE DA ANUNCIÇÃO FERREIRA; REGINA TERSE-RAMOS; LUÍSA DANIELLE ALVES DE SOUZA SANTOS; SULIVAN HENRIQUE DE SOUZA MIRANDA; RENATA MARIA PEREIRA VIEIRA BARBOSA; ANA MARICE TEIXEIRA LADEIA foi aprovado como *PÓSTER SIMPLES* durante o XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica, XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística e XV Congreso Brasileiro de Pneumología Pediátrica realizado no período de 13 a 16 de abril de 2016, em Florianópolis.



Promoção:

SOLANEP



Dr. Norberto Ludwig Neto  
Presidente do XV Congreso Latinoamericano  
de Fibrosis Quística e  
XV Congreso Brasileiro de Pneumología Pediátrica

Dr. Gilberto Bueno Fischer  
Presidente da SOLANEP

Presidente do XI Congreso de la  
Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica



## Anexo 10 – Resumo apresentado em Congresso

109

### SPIROMETRIC CHANGES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

*Tatiane da Anunciação Ferreira (Serviço de Pneumologia Pediátrica – Hospital Universitário Professor Edgard Santos-Universidade Federal da Bahia); Regina Terse-Ramos (Curso de Pós graduação de Medicina e Saúde Humana – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências); Luísa Danielle Alves de Souza Santos (Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia); Sulivan Henrique de Souza Miranda (Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia); Renata Maria Pereira Vieira Barbosa (Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia); Ana Marice Teixeira Ladeia (Doutora em Medicina e Saúde Humana, Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública*

Objective: To describe spirometric indices and lung function patterns of children and adolescents with Sickle Cell Disease (SCD). Material: this study involved 58 HbSS participants, aged between 6 and 10 years old, and 42 healthy patients as comparison group. Spirometry was performed according the American Thoracic Society and the Brazilian Thoracic Society and pulmonary impairment was classified as mild (FEV1 60–79% predicted), moderate (FEV1 41–59% predicted) or severe (FEV1 < 40% predicted) Methods: cross-sectional study; patients were recruited from three SCD outpatient clinics. Demographic and clinical data were recorded. Data analysis was performed in SPSS version 21.0; Pearson correlation were done and considered P-value < 0.05 as the significance. Results: children with SCD were 62,1% males, 94,8% nonwhites and aged  $12,47 \pm 3,12$  years while controls were 33,3% males, 85,4% nonwhites and aged  $11,33 \pm 3,19$  years. Body Mass Index were normal in 87,2% of cases and 61,5% of controls, while 12,9% of cases had slimness and 26,9% of controls were overweighted. All spirometric indices had mean within normal range, but children with SCD had smaller parameters compared with controls. Cases and controls, respectively: Forced expiratory volumes (FEV1)  $81,22 \pm 16,19$  vs.  $98,81 \pm 13,41$  ( $p < 0,0001$ ); Forced Vitalcapacity (FVC)  $79,71 \pm 16,68$  vs.  $95,29 \pm 14,19$  ( $p < 0,0001$ ); FEV1/FVC  $102,48 \pm 4,91$  vs.  $104,50 \pm 4,37$  ( $p < 0,036$ ). When we separated cases into children between 6 and 9 years and 10 and 18 years, the older had smaller indices (cases 6 a 9 anos e cases 10 a 18 anos, respectively: FEV1/FVC  $105,17 \pm 2,58$  vs.  $101,78 \pm 5,14$ ;  $p < 0,003$ ); (FEF 25-75%)  $114,42 \pm 37,18$  vs.  $94,98 \pm 22,07$ ;  $p < 0,023$ ). Results of spirometry were classified as obstruction (cases and controls, respectively 8,6% x 0%), restriction (37,9% x 9,5%), and normal lung function (43,1% x 85,7%). Conclusion: The majority of cases has abnormal lung function and children and adolescents with SCD have smaller indices spirometrics compared to comparison group.

**Anexo 11 - Participação no XI SOLANEP - Congreso de La Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica / XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística / XV Congresso Brasileiro De Pneumologia Pediátrica – Poster Simples – 077**

**CORRELATION BETWEEN SPIROMETRIC VALUES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL DISEASE**

Tatiane da Anunciação Ferreira, médica pneumologista pediátrica do Serviço de Pneumologia Infantil do Complexo - Hospital Universitário Professor Edgard Santos-Universidade Federal da Bahia, mestranda da Pós graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Regina Terse Trindade Ramos, Doutora em Medicina e Saúde Humana, Chefe do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Professora Adjunta de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.; Rozana Teixeira, 1 -Pediatra do Hospital Central Roberto Santos 2- Professora Assistente de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia – Bahia-Brazil 3- Mestre pela Pós graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Bahia-Brazil; Isa Menezes Lyra, Chefe do Serviço de Hematologia da Universidade Federal da Bahia; Vinícius Ramos Machado, estudante da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Ana Marice Teixeira Ladeia, Doutora em Medicina e Saúde Humana, Professora Adjunta de da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e da Faculdade de Medicina da Bahia.

**Objectives:** to analyze the relationship between spirometric parameters and endothelial dysfunction (ED) in children and adolescents with sickle cell disease(SCD).**Material:** this study involved 46 HbSS participants, aged between 6 and 10 years old, and 36 healthy patients as comparison group. Spirometry was performed according the American Thoracic Society and the Brazilian Thoracic Society and pulmonary impairment was classified as mild (FEV1 60-79% predicted), moderate(FEV1 41-59% predicted) or severe(FEV1 $\leq$ 40%predicted). Endothelial function was assessed by flow-mediated vasodilation(FMV) with doppler ultrasound(USG) of the brachial artery. **Methods:** cross-sectional study; patients were recruited from three SCD outpatient clinics. Demographic and clinical data were recorded. Means and standard deviations and percentages were calculated. Data analysis was performed in SPSS version 21.0; Mann-whitney, X<sup>2</sup> and Spearman correlation were done and considered P-value<0.05 as the significance.**Results:** Evaluated 46 cases and 36 controls, respectively characterized by, mean age 12.24years( $\pm$ 3,26)vs.11.50years( $\pm$ 3,25), with a predominance of nonwhites(93,3%vs.88,6%)and males(63%vs.31%).The pattern of lung function were obstruction(cases and controls, respectively8,7%vs.0%), restriction(39,1%vs.11,1%) and normal lung function(45,7%vs.83,3%).The difference of FMD between cases and controls were statistically significant(10,73IIQ6,37-14,5vs.13,70 IIQ9,77-21,5;p<0,005)and 34%of cases had ED, with FMD below the 10<sup>th</sup> percentile of the controls'values, which was considered normal. There wasn't correlation between spirometric parameters and FMD, but the spirometric indices of the cases with DE were smaller than that of normal FMD(respectively, VEF1 pós 74,51% $\pm$ 18,39vs.89,59% $\pm$ 15,83;p<0,006/FEF25-75% pós 88,66% $\pm$ 27,92vs.108,75% $\pm$ 22,24;p<0,011). **Conclusion:** No correlation was found between spirometric values and endothelial dysfunction.



# Certificado



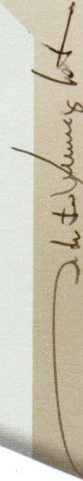
**XI CONGRESO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**XV CONGRESO LATINOAMERICANO DE  
FIBROSIS QUIÍSTICA**  
**XV CONGRESO BRASILEIRO DE  
PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA**

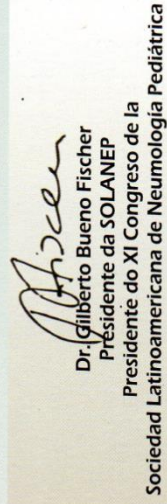
13 a 16 de abril de 2016  
CIE – Centro Internacional de Eventos  
Santinho – Florianópolis/SC – Brasil

Certificamos que o trabalho *CORRELATION BETWEEN SPIROMETRIC VALUES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL DISEASE* de autoria de TATIANE DA ANUNCIÇÃO FERREIRA; REGINA TERSE-RAMOS; VINÍCIUS RAMOS-MACHADO; ISA MENEZES LYRA; ROZANA DOS SANTOS TEIXEIRA; ANA MARICE TEIXEIRA LADEIA foi aprovado como *PÓSTER SIMPLES* durante o XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica, XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística e XV Congreso Brasileiro de Pneumología Pediátrica realizado no período de 13 a 16 de abril de 2016, em Florianópolis.



Promoção:

  
Dr. Norberto Ludwig Neto  
Presidente do XV Congreso Latinoamericano  
de Fibrosis Quística e  
XV Congreso Brasileiro de Pneumología Pediátrica

  
Dr. Gilberto Bueno Fischer  
Presidente da SOLANEP  
Presidente do XI Congreso de la  
Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica



## Anexo 12 – Resumo apresentado em Congresso

077

### CORRELATION BETWEEN SPIROMETRIC VALUES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

*Tatiane da Anunciação Ferreira (Serviço de Pneumologia Pediátrica – C-Hospital Universitário Professor Edgard Santos-Universidade); Regina Terse-Ramos (Curso de Pós graduação de Medicina e Saúde Humana – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Cidades); Vinícius Ramos-Machado (Acadêmico da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Humana –*

*Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Cidades); Isa Menezes Lyra (Chefe do Serviço de Hematologia da Universidade Federal da Bahia-Bahia-Brazil); Rozana dos Santos Teixeira (Pediatra do Hospital Central Roberto Santos 2- Professora Assistente de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia); Ana Marice Teixeira Ladeia (Doutora em Medicina e Saúde Humana, Professora Adjunta de da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública)*

Objectives: to analyze the relationship between spirometric parameters and endothelial dysfunction (ED) in children and adolescents with sickle cell disease (SCD). Material: this study involved 46 HbSS participants, aged between 6 and 10 years old, and 36 healthy patients as comparison group. Spirometry was performed according the American Thoracic Society and the Brazilian Thoracic Society and pulmonary impairment was classified as mild (FEV1 60–79% predicted), moderate (FEV1 41–59% predicted) or severe (FEV1 < 40% predicted). Endothelial function was assessed by flow-mediated vasodilation (FMV) with doppler ultrasound (USG) of the brachial artery. Methods: cross-sectional study; patients were recruited from three SCD outpatient clinics. Demographic and clinical data were recorded. Means and standard deviations and percentages were calculated. Data analysis was performed in SPSS version 21.0; Mann-whitney,  $X^2$  and Spearman correlation were done and considered P-value < 0.05 as the significance. Results: Evaluated 46 cases and 36 controls, respectively characterized by, mean age 12.24 years ( $\pm 3,26$ ) vs. 11.50 years ( $\pm 3,25$ ), with a predominance of nonwhites (93,3% vs. 88,6%) and males (63% vs. 31%). The pattern of lung function were obstruction (cases and controls, respectively 8,7% vs. 0%), restriction (39,1% vs. 11,1%) and normal lung function (45,7% vs. 83,3%). The difference of FMD between cases and controls were statistically significant (10,73 IIQ 6,37–14,5 vs. 13,70 IIQ 9,77–21,5;  $p < 0,005$ ) and 34% of cases had ED, with FMV below the 10th percentile of the controls' values, which was considered normal. There wasn't correlation between spirometric parameters and FMV, but the spirometrics indices of the cases with DE were smaller than that of normal FMV (respectively, VEF1 pós 74,51%  $\pm$  18,39 vs. 89,59%  $\pm$  15,83;  $p < 0,006$ /FEF 25-75% pós 88,66%  $\pm$  27, 92 vs. 108,75%  $\pm$  22,24;  $p < 0,011$ ). Conclusion: No correlation was found between spirometric values and endothelial dysfunction.

## Anexo 13 – Resumo apresentado no XI Congresso de La Sociedad Latinoamericana de Neumologia Pediátrica

### RESUMO

#### Sintomas relacionados a distúrbios do sono em crianças com anemia falciforme e sua associação com disfunção endotelial

**Objetivos:** Descrever os sintomas associados às desordens do sono e avaliar associação destes com disfunção endotelial em crianças com anemia falciforme (AF). **Material:** Pacientes entre 6 e 18 anos com o diagnóstico confirmado de AF que concordaram em participar do estudo. Os pacientes responderam a um questionário contendo variáveis demográficas e clínicas; *Sleep Disturbance Scale for Children* (SDSC); escala de sonolência diurna de Epworth; e avaliação da função endotelial por vasodilatação mediada por fluxo (VMF) da artéria braquial. **Métodos:** estudo transversal, envolvendo crianças com HbSS e um grupo comparação de crianças híidas, recrutadas em ambulatório de referência de AF em um centro terciário. **Resultados:** O estudo envolveu 59 crianças com AF e 62 saudáveis. A média(dp) da idade dos casos e comparação foi 12,6(3,1) anos *versus*. 11,6(3,0);  $p=0,10$ , respectivamente, com predomínio do sexo masculino nos casos ( $p=0,01$ ); houve predomínio dos não-brancos em ambos grupos ( $p=0,13$ ). A média(dp) da VMF do grupo caso *vs.* comparação apresentou-se menor (10,7%(5,3) *vs.* 16,2%(8,4);  $p=0,001$ ), respectivamente. A média(dp) do escore total da escala SDSC entre os grupos caso e comparação foram respectivamente 44,7(11,5) *vs.* 45,6(12,7);  $p = 0,76$ ; nas subescalas específicas, o distúrbio de sonolência excessiva (DOES) prevaleceu nas crianças híidas 9,1(3,2) *vs.* 7,1(3,2),  $p = 0,02$ ; enquanto o distúrbio respiratório do sono (SDB) obteve maiores valores no grupo caso 6,7(3,4) *vs.* 5,2(2,7),  $p=0,04$ , respectivamente. Quando considerado escores patológicos, as crianças com AF, em uso de hidroxiureia apresentaram valores significativamente maiores de SDB, quando comparadas àquelas com AF que não utilizavam e às crianças híidas, em relação à média(dp), a saber: 12,6(2,4) *vs.* 10,4(1,8) *vs.* 10,6(1,5),  $p=0,01$  respectivamente. Não foi encontrada associação entre as subescalas SDSC e o percentual de VMF. **Conclusão:** O grupo caso obteve maiores valores de SDB quando comparadas ao grupo comparação; entretanto, as crianças híidas apresentaram mais DOES. Crianças com AF apresentaram menores valores de VMF. O grupo em uso de hidroxiureia apresentou valores patológicos maiores na escala SDB.

**Palavras-chave:** anemia falciforme; disfunção endotelial; sono; crianças.



# Certificado



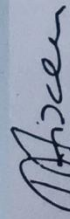
**XI CONGRESO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA  
XV CONGRESO LATINOAMERICANO DE  
FIBROSIS QUIÍSTICA  
XV CONGRESO BRASILEIRO DE  
PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA**

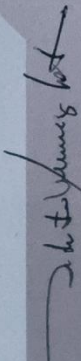
**13 a 16 de abril de 2016**  
CIE – Centro Internacional de Eventos  
Santinho – Florianópolis/SC – Brasil



Promoção:

Certificamos que o trabalho *SLEEP DISTURBANCES SYMPTOMS IN CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE AND ITS ASSOCIATION WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION* de autoria de REGINA TERSE- RAMOS; VINÍCIUS RAMOS- MACHADO; ROZANA TEIXEIRA; LUISA DANIELLE ALVES DE SOUZA SANTOS; TATIANE ANUNCIACÃO FERREIRA; ANA MARICE LADEIA foi aprovado como **TEMA LIVRE** e classificado em **3º lugar** durante o XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica, XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística e XV Congreso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica realizado no período de 13 a 16 de abril de 2016, em Florianópolis.

  
Dr. Gilberto Bueno Fischer  
Presidente da SOLANEP

  
Dr. Norberto Ludwig Neto  
Presidente do XV Congreso Latinoamericano  
de Fibrosis Quística e  
XV Congreso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica

Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica

SOLANEP

SOLANEP

SOLANEP

## Anexo 14 – Resumo apresentado em Congresso

003

### SLEEP DISTURBANCES SYMPTOMS IN CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE AND ITS ASSOCIATION WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

*Regina Terse-Ramos (Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública); Ana Marice Ladeia – (Curso Pós-Graduação em Medicina e Saúde – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências); Rozana Teixeira (Departamento de Pediatria – Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA); Luisa Danielle Alves de Souza Santos (Faculdade De Medicina da Bahia – UFBA); Tatiane Anunciação Ferreira (Serviço De Pneumologia Pediátrica – Hospital Universitário Professor Edgar Santos – UFBA).*

**Aim:** To describe the symptoms associated with sleep disorders and to evaluate its relationship with endothelial dysfunction in sickle cell disease (SCD). **Material:** Patients aged 6–18 years old with confirmed HbSS. Sleep disturbance was evaluated using the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) and daytime Sleepiness Epworth Scale (ESS); and endothelial function by flow-mediated vasodilation (FMV) of the brachial artery. **Methods:** Cross-sectional study involving case group and healthy comparison group recruited from the SCD outpatient clinic. Means and standard deviations and percentages were calculated; the Mann–Whitney U test and Spearman Correlation were used;  $p < 0.05$  indicated statistical significance. **Results:** The study involved 59 SCD and 62 healthy patients. Mean(sd) age of case and comparison groups were 12,6(3,1) vs. 11,6(3,0);  $p = 0,10$ , respectively; most

were males in the SCD group ( $p = 0.01$ ); non-white children were the major composition in both groups ( $p = 0.13$ ). The case group vs. comparison exhibited lower percentage of FMV ( $10.7\% \pm 5,3$  vs.  $16.2\% \pm 8,4$ ;  $p = 0.001$ ) respectively. The mean(sd) of the overall score of the SDSC scale between the case and comparison groups were  $44,7 \pm 11,5$  vs.  $45,6 \pm 12,7$ ;  $p = 0.76$ ; in the specific subscales, the excessive sleepiness disorder (DOES) and the sleep breathing disorder (SBD) prevailed in the SCD group:  $7,1(3,2)$  vs.  $9,1(3,2)$ ,  $p = 0.02$ ; and  $6,7(3,4)$  vs.  $5,2(2,7)$ ,  $p = 0,04$  respectively. When considered pathologic scores, children using hydroxyurea presented statistically significant higher mean(sd) values of SBD versus those who did not use and to healthy children:  $12,6(2,4)$  vs.  $10,4(1,8)$  vs.  $10,6(1,5)$ ,  $p = 0,01$  respectively. No correlation was found between SDSC subscales and percentage of FMV. **Conclusion:** SCD group had higher values of DOES and SBD comparing to the healthy group; children with sickle cell disease had lower values of FMV. Patients using hydroxyurea presented higher pathological scores in SBD scale.