



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA *JÚLIO DE MESQUITA FILHO*

FACULDADE DE MEDICINA

VITOR VASQUEZ DOS SANTOS

**Semi-quantificação cintilográfica de defeitos perfusionais
em portadores de Doença Falciforme. Comparação com
sintomas clínicos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Sonia Marta Moriguchi

Coorientador: Prof. Dr. Newton Key Hokama

Botucatu

2019

VITOR VASQUEZ DOS SANTOS

**Semi-quantificação cintilográfica de defeitos perfusionais
em portadores de Doença Falciforme. Comparação com
sintomas clínicos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Sonia Marta Moriguchi

Coorientador: Prof. Dr. Newton Key Hokama

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Santos, Vitor Vasquez dos.

Semi-quantificação cintilográfica de defeitos
perfusionais em portadores de Doença Falciforme :
comparação com sintomas clínicos / Vitor Vasquez dos
Santos. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Sonia Marta Moriguchi
Coorientador: Newton Key Hokama
Capes: 40101053

1. Anemia falciforme. 2. Técnicas de diagnóstico por
radioisótopos. 3. Infarto pulmonar.

Palavras-chave: técnicas de diagnóstico por radioisótopo;
Anemia Falciforme; infarto pulmonar.

Dedicatória

Dedico

*Aos meus pais Cleide Gomez Vasquez e Jose Luiz dos Santos (in
memorian) pelo amor incondicional e genuíno*

À minha irmã Priscila Vasquez Toregiani pelo apoio e confiança

*À minha noiva Nina pela paciência, auxílio e compreensão
durante a realização desse trabalho*

*Aos pacientes pelo carinho e oportunidade em nos fazer
melhores médicos e seres humanos*

Agradecimentos

*Agradeço à orientadora Profa. Ass. Dra.
Sonia Marta Moriguchi pela paciência e
dedicação para a realização desse Mestrado*

*Agradeço ao Prof. Dr. Newton Key
Hokama por estimular o conhecimento em
Hematologia e o carinho pelos doentes
falciformes*

*Agradeço ao físico Eduardo Tinóis pelo
auxílio estatístico e científico*

*Agradeço à Profa. Ass. Dra. Katia
Hiramoto Koga pelo apoio e confiança*

*Agradeço à equipe do Serviço de Medicina
Nuclear, em especial, ao Ângelo Oliveira
Bitencourt*

*Agradeço aos funcionários do Ambulatório
de Hematologia pelo carinho e empenho com
nossos doentes*

*Agradeço aos indivíduos de Bem do Mundo
que permitem melhorias técnico-científicas e
sociais à Humanidade*

Epígrafe

A virtude está toda no esforço

Anatole France

Resumo

RESUMO

SANTOS, V.V. **Semi-quantificação cintilográfica de defeitos perfusionais em portadores de Doença Falciforme. Comparação com sintomas clínicos.** 2019. 88f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

Introdução: A doença falciforme (DF) é a doença monogênica herdada mais comum no mundo. Acometimentos cardiopulmonares de caráter progressivo associados à vaso oclusão e fenômenos embólicos assim como, as exacerbações de sintomas respiratórios são causas recorrentes de internações nessa população. A cintilografia de perfusão é método de imagem sensível e consagrado para avaliação hipoperfusão pulmonar, notadamente em processos embólicos. A semi-quantificação da porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF) apresenta relação segura com a angiografia. **Objetivo:** 1) Verificar a correlação entre os sintomas clínicos (Classes funcionais) *versus* Porcentagem de defeitos perfusionais (POVF%) em portadores de DF e 2) Verificar a associação entre POVF% e espirometria, avaliada pela porcentagem da capacidade vital forçada do predito (CVF%). **Casuística e Metodologia** Trata-se de estudo transversal observacional descritivo de 22 portadores de Doença Falciforme (DF), com coleta retrospectiva de dados clínicos e de espirometria, no período de 2017-2019 e semi-quantificação da cintilografia de perfusão pulmonar (POVF%), CF de I a IV e CVF%. Análise estatística descritiva e inferenciais (Coeficiente de correlação – CC), com nível de significância com $p < 0,05$. **Resultados:** Foram observados cinco subtipos de DF: SS (n=13), BSB0 (n=04), SS+alfatalasemia (n=02), SS+ fetal elevada (n=02) e SC (n=1). A cintilografia de perfusão pulmonar foi sensível identificando defeitos perfusionais em 91% da amostra. Amostra analisada: 14 pacientes com características homogêneas. Não se observou associação entre CF e POVF% (0,287, $p=0,320$) e entre POVF% e CVF% (- 0,386, $p=0,173$). Houve correlação significativa entre CF e CVF% (-0,766, $p=0,001$) **Conclusão:** Não existe associação entre CF e POVF% e entre POVF% e CVF%

Palavras chave: Anemia Falciforme, técnicas de diagnóstico por radioisótopo, infarto pulmonar

Abstract

ABSTRACT

SANTOS, V.V. **Scintigraphic semi-quantification of perfusion defects in patients with Sickle Cell Disease. Comparison with clinical symptoms.** 2019. 88f. Dissertation (Master) - Botucatu Medical School – Sao Paulo State University, Botucatu, 2018

INTRODUCTION: Sickle cell disease (SCD) is the most common inherited monogenic disease in the world. Cardiopulmonary complications of a progressive character, associated with vessel occlusion and embolic phenomena, such as, exacerbations of respiratory symptoms are recurrent causes of hospitalization in this population. Perfusion scintigraphy is a sensitive and conspicuous imaging method for evaluating pulmonary hypoperfusion, especially in embolic processes. The semi-quantification of the percentage of vascular perfusion obstruction (POVF) presents a safe relationship with angiography. **Objective:** 1) To verify the correlation between clinical symptoms (functional classes- FC) *versus* percentage of perfusion defects (POVF%) in patients with SCD and 2) to verify the association between POVF% and spirometry, evaluated by the percentage of forced vital capacity predicted (VCF%). **MATERIALS AND METHODOLOGY** This was a descriptive, observational cross-sectional study of 22 patients with SCD, with retrospective collection of clinical data and spirometry data for the period 2017-2019 and semi-quantification of pulmonary perfusion scintigraphy (POVF%) , FC from I to IV and VCF% Descriptive and inferential statistical analysis (Coefficient of correlation - CC), with level of significance with $p < 0.05$. **Results:** Five subtypes of SCD: SS (n = 13), BSB0 (n = 04), SS + alphas-thalassemia (n = 02), high fetal SS + (n = 02) and SC (n = 1) were observed. Pulmonary perfusion scintigraphy was sensitive by identifying perfusion defects in 91% of the sample. Sample analyzed: 14 patients with homogeneous characteristics. There was no association between FC and POVF% (0.287, $p = 0.320$) and between POVF% and FVC% (- 0.386, $p = 0.173$). There was a significant correlation between CF and FVC% (-0.766, $p = 0.001$) **Conclusion:** There is no association between FC and POVF% and between POVF% and FVC%

Keywords: Anemia Sickle Cell, radioisotope, radionuclide imaging, pulmonary infarction

Lista de Ilustrações

LISTA DE ILSTRAÇÕES

Figura 1.	NYHA – Classe funcional e descrição dos sintomas	22
Figura 2.	Espirômetro modelo koko	30
Figura 3	Câmara à cintilação computadorizada (Discovery 630, <i>General Eletric</i> , Israel) com dois detectores retangulares	31
Figura 4.	Cintilografia de perfusão pulmonar e mapa de referência topográfica fornecido pelo fabricante para análise qualitativa. A. Pulmão direito. B. Pulmão esquerdo	32
Figura 5.	Resumo do cálculo da porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF%)	34
Figura 6.	Figura 6. Cintilografia de perfusão pulmonar normal	38
Figura 7.	Cintilografia de perfusão pulmonar alterada, com 56,50% de defeito perfusional pela quantificação	38

Lista de tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estatística descritiva da distribuição dos subtipos de Doença Falciforme de 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.....	36
Tabela 2. Estatística descritiva da distribuição dos sintomas respiratórios classificados de acordo com classe funcional nos subtipos dos 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.....	37
Tabela 3. Distribuição dos defeitos perfusionais (POVF%) distribuídos de acordo com classe funcional nos subtipos dos 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.....	39
Tabela 4. Estatística descritiva dos defeitos perfusionais (POVF%) e espirometria (CPV%) distribuídos de acordo com classe funcional no agrupamento dos subtipos SS+ β SS0, portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.....	40

Lista de abreviaturas e siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α Alfa

α -Tal Alfa talassemia

AAG Lisina

AHA *American Heart Association*

ATS *American Thoracic Society*

AF Anemia Falciforme

β Beta

CF Classe Funcional

CD 36 *Cluster of differentiation*

CO Óxido de Carbono

CPT Capacidade pulmonar total

CVF Capacidade vital forçada

DF Doença Falciforme

DNA Ácido Desoxirribonucleico

DVR Distúrbio ventilatório restritivo

Distúrbio ventilatório restritivo sem resposta ao
DVRSRBD broncodilatador

ESPIRO Espirometria

EQC Escore de quantificação de perfusão

FSPF	Fluxo sanguíneo pulmonar padrão
HP	Hipertensão pulmonar
HU	Hidroxiureia
HPLC	Cromatografia líquida de alta resolução
GAG	Ácido Glutâmico
GAG-GTG	Glu-Val
GpIV	Glicoproteína IV
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
Hb β^0	Hemoglobina Beta Zero
Hb β^+	Hemoglobina Beta
HbC	Hemoglobina C
HbD	Hemoglobina D
HbS	Hemoglobina S
HF	Hemoglobina Fetal
HCFMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
HbS α -Tal	Coexistência hemoglobina S e alfa talassemia
HP	Hipertensão Pulmonar
HU	Hidroxiureia
HPLC	Cromatografia líquida de alta resolução

IEF	Isoeletrofocalização
IL	Interleucina
LEHR	Baixa energia e alta resolução
KeV	quilo-eletro volt
MAA- ^{99m} Tc	Macroagregado de albumina marcado com tecnécio 99 metaestável
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
MS	Ministério da Saúde
SMN	Serviço de Medicina Nuclear
OMS	Organização Mundial da Saúde
POVF	Porcentagem de obstrução vascular de perfusão
PGT	Perfusão global total
P2	Valva Pulmonar
pH	Potencial Hidrogeniônico
RF	Radiofármaco
REDS	<i>Retrovirus Epidemiology Donor Study</i>
SCLD	<i>Sickle cell lung disease</i>
STA	Síndrome torácica aguda
TLCE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TEP	Tromboembolismo Pulmonar

TEPCH Tromboembolia Pulmonar crônica hipertensiva

VCAM 1 *Vascular Cell adhesion protein 1*

VEF1 Volume expiratório forçado no primeiro segundo

POVF% Porcentagem de obstrução vascular de perfusão

Sumário

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
	1.1. Doença Falciforme	16
	1.2. Medicina Nuclear	24
2.	OBJETIVOS	27
3.	CASUÍSTICA E METODOLOGIA	28
	3.1. Desenho do Estudo.....	28
	3.2. Casuística.....	28
	3.3. Metodologia.....	29
	3.6. Análise estatística.....	35
4.	RESULTADOS	36
5.	DISCUSSÃO	42
6.	CONCLUSÃO	46
7.	REFERÊNCIAS	47
8.	APENDICES	53
9.	ANEXOS	54
10.	ARTIGO EM FORMATO PARA PUBLICAÇÃO	61

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença Falciforme

A doença falciforme (DF) é uma das doenças hematológicas herdadas mais comuns em todo o mundo. Descrita em 1910, pelo médico James B. Herrick, a doença originou-se na África, estendeu-se para a Península Arábica, sul da Itália e Índia, chegando às Américas pela imigração forçada de cerca de três a quatro milhões de escravos africanos. É a enfermidade monogênica mais comum no Brasil, representada pela mutação pontual GAG>GTG, que desencadeia a substituição de um ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia beta (β) da hemoglobina (Hb). O número estimado de indivíduos com traço falciforme é de 7.200.000, com prevalência na população geral entre 2% e 8%. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no mundo, haja cerca de 275.000 nascimentos com DF por ano e, aproximadamente, 2.500 nascem no Brasil, sendo considerada uma das doenças hereditárias mais comuns no país.^{1,2} O impacto econômico é estimado em até 1,1 bilhões de dólares ao ano.³

Doença falciforme é o termo genérico utilizado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas por predomínio da hemoglobina S (HbS). Essas alterações incluem a anemia falciforme (AF), as duplas heterozigoses, caracterizadas como as associações de HbS com outras variantes de Hb, tais como Hemoglobina C (HbC), Hemoglobina D (HbD) e as interações com talassemias, caracterizadas por deficiência quantitativa da produção de cadeias de globinas. Os genótipos da DF mais comuns em nosso meio são: HbSS, HbSC, HbS β^+ , HbS β^0 , HbSD e HbS α talassemia. Todas essas doenças têm manifestações clínicas semelhantes, porém com graus variados de gravidade.^{1,2}

As HbS β apresentam vasta heterogeneidade de mutações gênicas causadoras da doença e, em consequência, denotam uma miríade de manifestações clínicas. Em geral, a forma HbS β^0 se apresenta clinicamente indistinguível da forma HbSS, já que

a hemoglobina A (HbA), composta por duas cadeias alfa e duas cadeias beta, encontra-se praticamente abolida, secundária à deficiência de produção quantitativa de cadeias beta, devido à quantidade de HbS e heterozigose para talassemia β . Os subtipos de HbS β^+ apresentam níveis variados de HbA e, portanto, desencadeiam quadros moderados de hemólise.⁴ A associação de HbS com alfa talassemia (HbS α -tal) e persistência de hemoglobina Fetal (HbF) determina fenótipos menos agressivos da DF caracterizando-se por menores índices de hemólise e polimerização.⁵ A HbC é definida pela substituição da GAG (ácido glutâmico) por AAG (lisina) na cadeia beta da globina. A associação dessa variante de Hb com a HbS desencadeia o aparecimento do subgrupo HbSC tipificado por apresentar menor incidência de crises dolorosas, infecções e anemia. Por outro lado, é a vertente com maiores riscos de eventos tromboembólicos, necrose papilar renal e retinopatia. Essa entidade ainda é caracterizada por preservar o baço, mesmo em paciente adultos e, por isso, susceptível à eventos envolvendo esse órgão.⁶

Há mais de 30 anos as sociedades, em especial dos afrodescendentes, reivindicam programas e estratégias para diagnóstico precoce da DF. De acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal, de 2004 a 2017 ocorreu aumento significativo da cobertura aos recém-nascidos, com mediana de idade para o diagnóstico da doença de 48 dias.^{1,7}

O diagnóstico da DF pode ser realizado no período neonatal ou após os seis meses de idade, a partir de múltiplos métodos e contextos clínico e familiar do paciente. Desde 2001, a Portaria nº 822/2001 do Ministério da Saúde (MS) tornou obrigatório o teste de DF na triagem neonatal, também conhecida como *Teste do Pezinho*.^{1,8} Os métodos diagnósticos utilizados são a isoeletrofocalização (IEF) e/ou cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). A partir dos seis meses de idade, naquelas crianças que não foram submetidas ao teste de triagem neonatal, devem-se considerar aspectos clínicos e familiares para o diagnóstico da DF. Eletroforese de hemoglobina em pH alcalino e ácido, teste de solubilidade (ITANO), hemograma completo, análise morfológica do sangue periférico e estudo do sangue dos pais, são

alguns exemplos de exames que podem ser utilizados para o diagnóstico nessa fase.^{2,3,8}

Manifestações clínicas importantes podem surgir já no início da vida desses pacientes. Fenômenos vaso-oclusivos representam os eventos fisiopatológicos determinantes dessa doença, causando isquemia, disfunção endotelial, proliferação vascular, inflamação e estresse oxidativo. Esses mecanismos resultam em vasculopatia proliferativa, que pode acometer as circulações cerebral, renal e pulmonar. Adultos com DF com função pulmonar comprometida apresentam, em especial, o padrão de distúrbio ventilatório restritivo (DVR). Esse achado é representado por diminuição da capacidade pulmonar total (CPT), que não pode ser mensurada na espirometria, contudo, na prática, a redução da capacidade vital forçada (CVF) é utilizada como indicador de DVR. No entanto, o diagnóstico de certeza deve ser realizado com medidas dos volumes pulmonares, diluição com hélio ou pletismografia, de difícil realização na prática clínica diária. A implicação do padrão, principalmente restritivo, nos pacientes portadores de DF se deve, provavelmente, aos frequentes episódios vaso-oclusivos, infecção e embolia gordurosa.⁹

A DF também está associada ao risco elevado de tromboembolismo pulmonar (TEP), quando a doença apresenta condição de hipercoagulabilidade por geração de marcadores de trombina e mediadores inflamatórios. A doença pulmonar foi a causa mais incidente de mortalidade, sendo responsável por 28% de todas as mortes. A tromboembolia pulmonar crônica hipertensiva (TEPCH) ocorre em 3 a 4% entre os pacientes com história prévia de TEP.^{1,10,11}

Polimerização e eventos trombóticos

A polimerização da HbS é o processo que desencadeia a mudança conformacional do eritrócito ocasionando a formação de hemácias em forma de foice e, por isso, a denominação Anemia Falciforme. Esse evento é crucial para a explicação fisiopatológica da doença, assim como importante alvo terapêutico e fonte de pesquisa de novas drogas que têm o intuito de reduzir ou prevenir sua progressão.¹⁰ Hemácias com alta concentração de HbS e desoxigenadas podem

sofrer processo de mudança estrutural na membrana eritrocitária e, através de um mecanismo complexo de interação das fibras intermoleculares, também eventos bioquímicos e estocásticos. No início, essa alteração conformacional das hemácias é transitória, mas com alto potencial de se tornar perene. A reconfiguração da hemácia, agora denominada drepanócito, de sobrevida curta, é favorável ao desencadeamento de sub oclusões vasculares e persistência de processos hemolíticos.¹²

A vaso-oclusão não controlada e cronicamente ativa é fator de risco independente para evolução de quadros clínicos como hipertensão pulmonar (HP) e vasculopatia sistêmica. A disfunção endotelial facilita a manutenção de eventos trombóticos. Essa é gerada e mediada por baixas concentrações de óxido nítrico, hiperexpressão de moléculas de adesão e aumento da pressão de cisalhamento nos vasos.¹⁰⁻¹²

Faixa etária e complicações

Até meados dos anos 1990, a sobrevivência dos pacientes portadores de AF era raramente contemplada acima da 4ª década de vida. Após a evolução técnico científica e desenvolvimento de novas terapias e protocolos de manejo desses indivíduos, alcançou-se até 90% de sobrevivência na fase adulta, fato esse ocorrido, especialmente, em países desenvolvidos como Estados Unidos e Reino Unido, nos quais as políticas de saúde possibilitaram patamares de sobrevida acima de 55 anos para portadores de homozigose SS e até 66 anos nos portadores HbSC.^{10,13}

Complicações pulmonares comuns em quaisquer etapas da AF/DF apresentam particularidades durante a infância e a fase adulta. É determinado que a incidência de síndrome torácica aguda (STA) ocorra em menor proporção na vida adulta do que nas crianças, visto que os eventos tromboembólicos e a doença pulmonar crônica da AF são mais evidentes em adultos. Convém ressaltar que, a despeito da STA e dos eventos tromboembólicos desencadearem a maioria das complicações pulmonares, existem outras manifestações clínicas como a hipertensão pulmonar (HP), a Síndrome

de apnéia, a hipopnéia do sono e a hipoxemia do sono que são também importantes diagnósticos diferenciais nessa população.^{11,14,15}

As taxas de eventos tromboembólicos são galopantes nas primeiras quatro décadas de vida. É postulado que ocorram 5,2 eventos por pessoa aos 15 anos, aumentando para até 11,3 eventos por pessoa aos 40 anos. A determinação de indivíduos com alto risco tromboembólico e passíveis de anticoagulação é importante na prática clínica e manejo da AF/DF, uma vez que medidas terapêuticas podem reduzir a morbidade implicada nas complicações tromboembólicas, reduzindo o risco de óbito.¹⁵

Os programas de acompanhamento e diretrizes de cuidados à AF/DF, compostos por equipes multiprofissionais, têm mudado o paradigma da doença.^{1,7,8,14} A avaliação rotineira e organizada de lesões pulmonares, sobrecarga de ferro, sorologias, fundoscopia, avaliação hepática, avaliação renal e prevenção de úlceras favorecem aumento da sobrevida.¹⁶⁻¹⁷ Exemplo dessa política é o programa conhecido como REDS – *Retrovirus Epidemiology Donor Study*, coorte desenvolvida para melhorar a segurança e os aspectos transfusionais.¹⁸

Sintomas respiratórios

Em geral, as manifestações pulmonares são divididas em agudas e crônicas, representadas pela STA e a doença crônica pulmonar da AF (*Sickle Cell Lung Disease* - SCLD), respectivamente. Há ainda outros acometimentos menos comuns, mas de grande importância diagnóstica, como o aumento da reatividade brônquica, a qual pode gerar padrões de obstrução em exames espirométricos; a dessaturação noturna da oxihemoglobina; o tromboembolismo pulmonar e a hipoventilação secundária ao uso de opióides.^{11,19}

Os principais sintomas relacionados à SCLD e com o TEP são a dispnéia aos pequenos esforços e o cansaço fácil, sintomas esses, presentes em até 2/3 dos pacientes portadores de AF/DF.²⁰ Os sintomas citados também são recorrentes em quadros hemolíticos crônicos, pois as hemácias dos portadores de AF/DF após

processo de polimerização e consequente mudança conformacional perene têm sobrevida média reduzida em comparação aos eritrócitos de indivíduos hígidos, sobrevivendo na circulação corpórea por 10-20 dias *versus* 120 dias no adulto saudável.^{12,20}

Somando-se, a deficiência relativa de ácido fólico secundária à intensa eritropoese medular reflexa à demanda hemodinâmica e à hipoxemia crônica, conclui-se que a anemia na AF/DF é multifatorial.¹ O aumento da taxa metabólica e o incremento do débito cardíaco secundários à anemia podem ser refletidos clinicamente por frequências cardíacas elevadas ao repouso e baixa tolerância aos exercícios e atividades diárias do cotidiano.⁶

Dentre os sinais clínicos predominantes destacam-se o edema de membros inferiores, a estase jugular, a ascite, a hiperfonese de P2 e os episódios esporádicos de angina. Esse último, indica a investigação de possível HP vigente, uma vez que é elemento com potencial correlacionado aos eventos microtromboembólicos.²¹⁻²³ Testes de triagem para determinar pacientes com possíveis complicações cardiopulmonares têm sido aplicados na prática clínica. O teste de caminhada por seis minutos é um método ambulatorial viável e factível para avaliação inicial dessa população.²⁴

Outra importante ferramenta para avaliação de sintomas e funcionalidade dos pacientes com doença crônica é a utilizada pela *New York Heart Association* (NYHA), a qual classifica os pacientes em uma escala de I a IV, de acordo com a gravidade dos sintomas, conforme apresentado na figura abaixo (Figura 1):^{25,26}

NYHA: Classes funcionais	
Classe	Descrição
Sem correspondência	
I	Sem limitação para atividades físicas. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço ou palpitações.
II	Discreta limitação para atividades físicas. Atividades habituais causam dispneia, cansaço ou palpitações.
III	Importante limitação para atividades físicas. Atividades com intensidades inferiores às habituais causam dispneia, cansaço ou palpitações.
IV	Limitação para qualquer tipo de atividade física. Sintomas de IC em repouso.

Figura 1: NYHA - Classes funcionais e descrição dos sintomas.

A miríade de complicações clínicas em portadores de AF/DF impacta, de modo significativo, na qualidade de vida. Elevadas taxas de distúrbios psicológicos podem incrementar a somatização dos sintomas diretamente relacionados ao processo fisiopatológico da doença, causando piora progressiva física e mental, inclusive dificultando a quantificação e qualificação de sintomas clínicos de forma particularizada.²⁴⁻²⁶

Espirometria

Testes de função pulmonar são fundamentais para avaliação e rastreamento das condições clínicas respiratórias na AF/DF. A espirometria (ESPIRO) é um exame amplamente utilizado para essa finalidade, pois confere relativa facilidade operacional e interação com paciente, além do baixo custo de sua aplicação.²⁷

O método avalia inúmeras grandezas funcionais gerando dados que podem classificar os distúrbios em restritivo, obstrutivo, obstrutivo com capacidade vital reduzida, misto ou inespecífico.²⁸⁻³⁰ Classicamente, o distúrbio restritivo é o achado espirométrico mais prevalente na AF/DF. Tal achado é definido como a redução da CPT e manutenção da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela CVF (VEF1/CVF). A classificação e gravidade restritivas são

caracterizadas pela porcentagem da CVF, ou seja, valores entre 80 a 66% correlacionam aos distúrbios leves e porcentagens menores que 50% do CVF previsto denotam quadros restritivos mais graves, estando os moderados entre 65 a 50% do CVF predito. Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam além da restrição, uma diminuição da capacidade de difusão de óxido de carbono (CO) e, somente 3% dos pacientes apresentam distúrbios do tipo obstrutivo, caracterizados por redução do fluxo expiratório/volume pulmonar expirado resultando na relação VEF1/CVF reduzida. Esse distúrbio espirométrico ocorre mais no período da infância comparado à população adulta.³⁰

Danos pulmonares repetidos secundários aos múltiplos eventos vaso-oclusivos são os principais desencadeantes do padrão restritivo. Apesar da importância e uso rotineiro da espirometria, há de se lembrar que tal método não fornece informações plenas sobre toda a fisiologia pulmonar, por exemplo, está aquém de avaliar a perfusão.³⁰

Terapias medicamentosas

Ao passo que a evolução elucidativa sobre mecanismos fisiopatológicos envolvidos na AF/DF ocorre, ao mesmo tempo, há o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para os cuidados e manejo ao paciente falciforme. A abordagem multifatorial tem ganhado espaço desde a descoberta dos benefícios do uso da hidroxiuréia (HU), em especial, em relação à redução de mortalidade.³¹ A HU apresenta inúmeras frentes de ação no controle da doença, atuando no aumento de Hemoglobina Fetal(HbF) e na redução da adesividade reticulocitária e de moléculas de adesão endotelial, favorecendo adequado controle das crises vaso-oclusivas, inclusive com redução significativa da hospitalização dessa população.³¹⁻³⁴ De acordo com Manual MS–HU a dose máxima recomendada de HU é de 35mg/kg/dia, dependente da tolerabilidade do paciente.³⁴

O entendimento molecular da doença conduziu ao aparecimento de novas terapias que variam desde intervenções em pontos chave à terapia-alvo da fisiopatologia. Por exemplo, o uso de L-Glutamina favorece a concentração adequada de óxido nítrico endotelial e plasmático.³⁴ Por outro lado, as terapias gênicas promovem a redução da formação da HbS quando utilizam vetores virais que são incorporados ao DNA do receptor falciforme e transcrevem proteínas sem a mutação específica da AF/DF.³⁵ Apesar do avanço em terapia gênica, o transplante alogênico de medula óssea continua sendo a terapia curativa mais utilizada atualmente.^{36,37}

A intervenção medicamentosa para controle dos efeitos adversos e colaterais do regime crônico transfusional é de suma importância no paciente AF/DF adulto, sendo o deferassirox, droga quelante do ferro, importante arsenal terapêutico no controle do balanço do ferro, uma vez que, apesar da importância do uso regular HU no manejo da AF/DF, alguns casos específicos de pacientes pós acidente vascular cerebral, o regime transfusional é mais eficiente em evitar novos episódios isquêmicos cerebrais do que o uso isolado da HU.³⁷

1.2. Medicina Nuclear e Avaliação de Perfusão Pulmonar

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza radioisótopos para a realização de exames e terapia. A cintilografia é um exame complementar por imagem que fornece informações funcionais de diferentes órgãos e estruturas do corpo humano, sendo essa característica, a principal diferença dos exames radiológicos, que fornece informações anatômicas e estruturais, sendo assim, esses exames se complementam. Com a evolução galopante da informática e da tecnologia, os equipamentos utilizados evoluíram rapidamente, com surgimento de metodologias híbridas, permitindo a fusão de imagens funcionais e anatômicas e a quantificação de função de órgãos, propiciando além da avaliação qualitativa, também a avaliação quantitativa e a localização mais acurada das alterações. Na investigação de embolia pulmonar, a cintilografia com realização de estudo perfusão (sistema vascular) e de inalação pulmonar (sistema traqueobrônquico) é considerada método padrão de

rastreamento, sendo a angiografia indicada para casos inconclusivos nesse método. A grande vantagem da cintilografia é a alta acurácia na presença de embolia e o alto valor preditivo negativo, com baixas doses de radiação e pouco alergogênico, podendo ser utilizada em gestantes com segurança.³⁸

A cintilografia de perfusão é utilizada para identificar defeitos perfusionais nos campos pulmonares. O radiofármaco (RF) utilizado para esse exame é denominado macroagregado de albumina marcado com tecnécio 99 metaestável (MAA-^{99m}Tc). O RF é administrado por via endovenosa, em posição supina, com inspirações profundas para que esse material se difunda em todo o campo pulmonar. Após a injeção, o MAA-^{99m}Tc alcança os vasos sanguíneos pulmonares causando bloqueio mecânico em arteríolas pré-capilares, numa proporção segura de 1/1000, formando uma imagem homogênea dos campos pulmonares normais. Naqueles locais em que existe obstrução embólica ou vaso-oclusão, a passagem do RF é bloqueada, causando defeitos de perfusão.

Esses defeitos são habitualmente classificados qualitativamente em pequenos (<25%), moderados (25-75%) e grandes (>75%) do segmento pulmonar, identificando, de forma segura, o segmento hipoperfundido, servindo de base para a classificação de probabilidade de TEP. Outra utilidade, bem estabelecida, é a avaliação da extensão da hipoperfusão pulmonar para conduta cirúrgica.³⁸

Meyer e cols.³⁹ conduziram um estudo interessante com proposta de quantificação da extensão de defeitos perfusionais à cintilografia e sua relação com obstrução vascular observada na angiografia em portadores de tromboembolismo crônico de causa embólica. Os autores propuseram o cálculo da porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF%), considerando a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar padrão dos pulmões e dos segmentos, em porcentagem, e o *escore* de quantificação de perfusão para cada lobo classificados de zero a 1, escalonados a cada 0,25. O total de perfusão global foi obtido pela somatória da perfusão global de todos os lobos, multiplicando-se a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar padrão pelo *escore* de quantificação de perfusão em cada lobo. A porcentagem de obstrução vascular de perfusão foi obtida subtraindo-se a perfusão

global de um. Os autores observaram relação entre a porcentagem de defeitos perfusionais e o grau de obstrução vascular nesse grupo de pacientes, indicando que esse método de semi-quantificação pode ser uma ferramenta segura nesse contexto.

Não identificamos na literatura, estudos utilizando cintilografia pulmonar perfusional com essa ferramenta de semi-quantificação de hipoperfusão em portadores de DF.

Essa metodologia será testada, de forma inédita, em portadores de DF. Espera-se que esse estudo possa identificar e quantificar de forma precoce as alterações perfusionais cintilográficas e a relação com sintomas clínicos e resultados de espirometria em portadores de DF. Tal fato poderá direcionar terapia precoces para prevenção de hipertensão pulmonar. A cintilografia de perfusão pulmonar positiva em pacientes assintomáticos também poderá sugerir fator de risco para ter TEP no futuro.⁴⁰⁻⁴²

Objetivos

2. OBJETIVOS

1. Verificar a correlação entre sintomas, baseando-se em classificação funcional (CF) em portadores de DF e os defeitos cintilográficos perfusionais utilizando método semi-quantitativo (POVF%).

2. Verificar a associação entre a porcentagem de defeitos perfusionais obtidos pelo método semi-quantitativo da cintilografia (POVF) com espirometria (CVF% previsto).

Casuística e Metodologia

3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal observacional descritivo, com coleta retrospectiva de dados de prontuários de pacientes maiores de 18 anos. com diagnóstico confirmado de DF e reanálise das cintilografias de perfusão pulmonar, utilizando a ferramenta de semi-quantificação. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp sob o número 3.055.000, em 04 de dezembro de 2018 (Anexo 1).

3.2. Casuística

Vinte e dois pacientes (n=22) foram incluídos nesse estudo. Trata-se de uma amostra de conveniência.

Um levantamento de prontuários realizado no período de agosto de 2017 a janeiro 2019 identificou 37 pacientes elegíveis para esse estudo, com diagnóstico de DF confirmado por *Teste do Pezinho* utilizando eletroforese por focalização isoeletrica (IEF) e/ou cromatografia líquida de alta resolução no período neonatal ou eletroforese de hemoglobina em pH alcalino e ácido e teste de solubilidade (ITANO), após os seis meses de idade. No entanto, apenas 22 pacientes realizaram cintilografia de perfusão pulmonar, embora tivesse sido solicitado. O Serviço de Medicina Nuclear estava em reforma e não funcionou durante o período de fevereiro a novembro de 2018.

A seleção dos pacientes ocorreu no Ambulatório Especializado de Hemoglobinopatias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (HCFMB), quando tais pacientes retornavam em consulta. Esse projeto de pesquisa foi apresentado e esclarecido aos pacientes e, após concordarem livremente com a utilização de dados de seu prontuário e reanálise das imagens, foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

Foram excluídos aqueles pacientes fumantes e com histórico prévio de doenças pulmonares não relacionadas à DF.

3.3. Metodologia

Coleta de dados

Informações demográficas, de sintomas clínicos baseados na classe funcional (CF) e dados de espirometria foram coletados do prontuário.

3.3.1. Sintomas clínicos

Os sintomas clínicos respiratórios foram obtidos das consultas padrão de rotina desses pacientes e classificados de acordo com a escala funcional preconizada pela *AHA NYHA* em estágio I, II, III e IV, respectivamente.^{25,26}

3.3.2. Espirometria

Os exames foram realizados no Setor de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp. A espirometria foi efetuada em sistema portátil computadorizado de função pulmonar (Ferraris KOKO Louisville, CO, EUA) de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (ATS) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2002),⁴⁵ respeitando os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade. Para a realização desse exame, o paciente foi sentado confortavelmente e solicitado a promover expirações forçadas no mínimo três vezes. Foram medidas a Capacidade Vital Forçada (CVF) em litro (L) e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) em litros (L) e calculada a razão entre as duas medidas (VEF1/CVF). A maior VEF1 foi selecionada. As medidas foram obtidas antes e 20 minutos após o uso de 400mcg de salbutamol, dosimetrado como medicação broncodilatadora. Os valores de CVF e VEF1 também foram expressos em porcentagem dos valores de referência.⁶⁴ A DRV foi sugerida a partir da redução da Capacidade Vital Forçada (CVF) e manutenção da relação VEF1/CVF normal ou

aumentada. A quantificação e gravidade se deu a partir da porcentagem do CVF previsto pré broncodilatador. A análise final e laudo oficial foi realizada por pneumologistas treinados e experientes do HC–Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

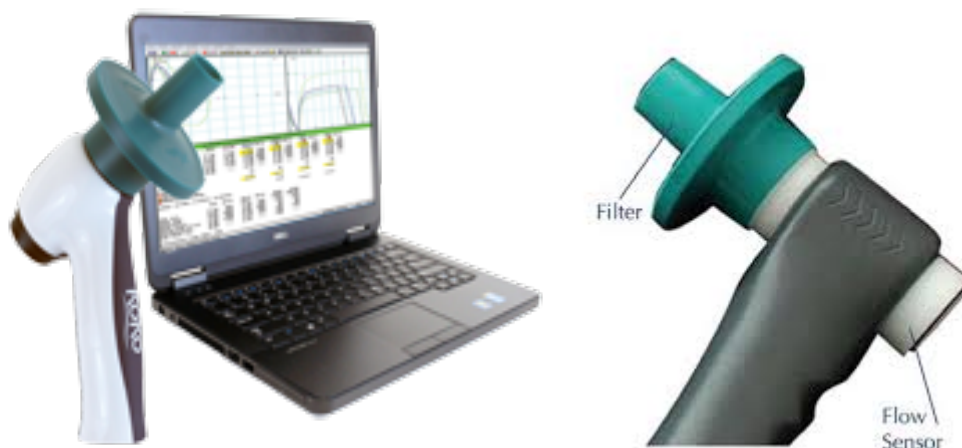


Figura 2: Espirômetro modelo KoKo.

3.3.3. Cintilografia de perfusão pulmonar

As cintilografias de perfusão pulmonar foram realizadas de acordo com protocolo padronizado no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp (SMN). Com o paciente em posição supina e inspirações profundas foi administrado $\text{MAA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, na atividade de 185MBq (5mCi) em 100.000 a 300.000 partículas (PUL-TEC macrosalbe- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, Ipen, Brasil). A aquisição das imagens foi realizada em câmara à cintilação computadorizada (Discovery 630, *General Electric*, Israel) com dois detectores retangulares, de baixa energia e alta resolução (LEHR) imediatamente após a injeção (Figura 3).



Figura 3: Câmara à cintilação computadorizada (Discovery 630, *General Eletric*, Israel) com dois detectores retangulares.

Foram realizadas oito imagens estáticas dos pulmões, por contagens, nas projeções anterior, posterior, laterais, oblíquas posteriores e oblíquas anteriores, com fotopico centrado em 140 KeV, janela de 20% e matriz 128 X 128. As imagens foram apresentadas em preto e branco para interpretação qualitativa, com descrição de tamanho e topografia dos defeitos perfusionais segmentares e subsegmentares nos pulmões, com auxílio de mapas de referência topográfica, fornecido pelo fabricante do equipamento (Figura 4). Os defeitos subsegmentares foram classificados em pequeno, moderado e grande, quando acometiam respectivamente 25%, 25 a 75% e maior que 75%, dos segmentos, respectivamente.⁶¹ As cintilografias foram classificadas e normais ou alteradas (presença de defeitos perfusionais), sendo que essas alterações serviram de referência para classificar os escores da semiquantificação.

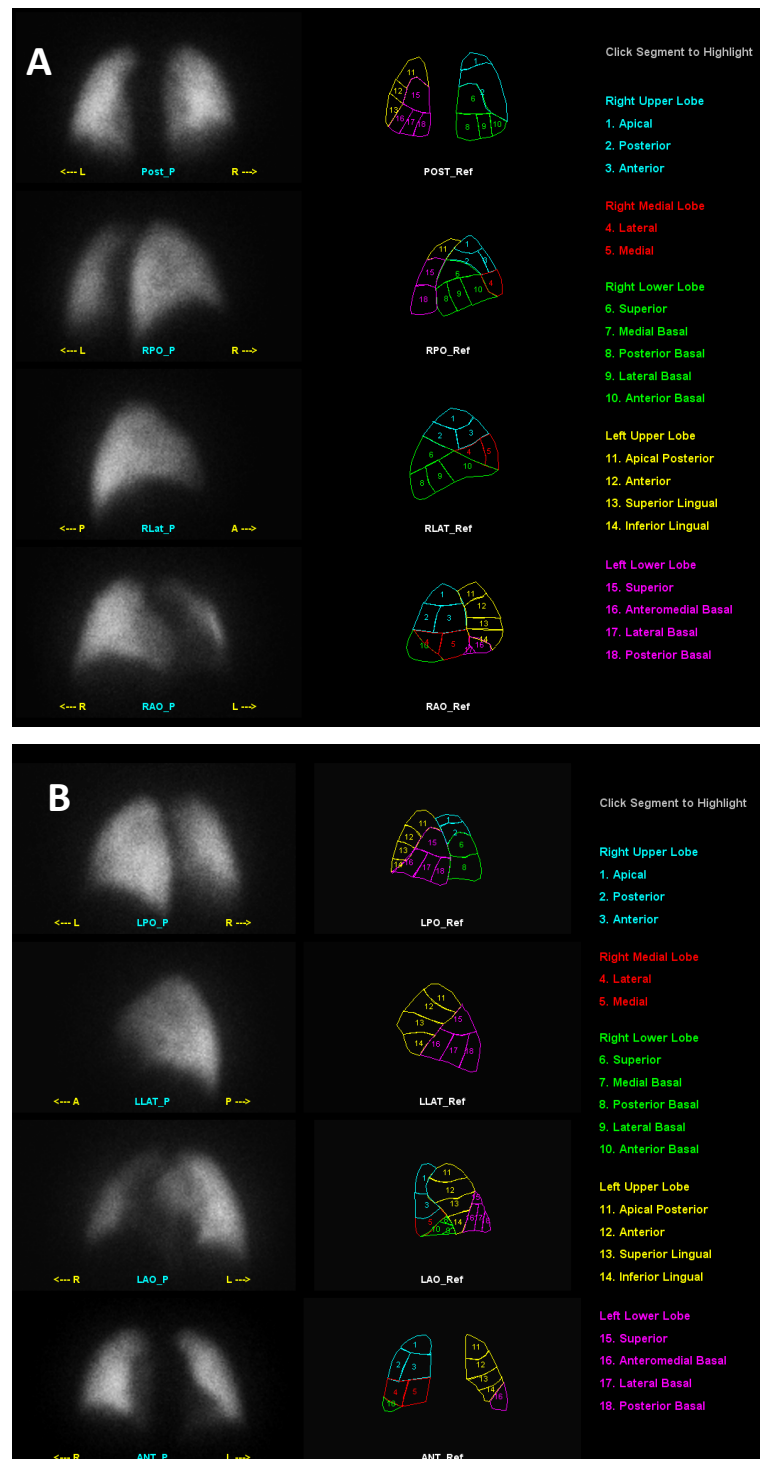


Figura 4. Cintilografia de perfusão pulmonar e mapa de referência topográfica fornecido pelo fabricante para análise qualitativa. A. Pulmão direito. B. Pulmão esquerdo.

3.3.4. Análise semi-quantitativa

As cintilografias de perfusão pulmonar foram restauradas do banco de dados (Sistema PACS) e reanalisadas por duas médicas nucleares experientes, de modo cego, baseado no método semi-quantitativo proposto por Meyer e cols.³⁹ Na presença de discordância, a concordância foi por consenso.

O cálculo da porcentagem de obstrução vascular de perfusão, considerou os itens:

a. Distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar padrão (FSPP)

- Pulmão direito = 55%: lobo superior = 18%, lobo médio = 12%, lobo inferior = 25%
- Pulmão esquerdo = 45%: lobo superior = 13%, lobo médio = 12%, lobo inferior = 20%

b. Escore de quantificação de perfusão (EQC)

Os escores foram aplicados para cada lobo e foram classificados de zero a 1, escalonados a cada 0,25:

- Escore 1 = normal, sem defeito perfusional
- Escore 0,75 = defeito perfusional em 25% do lobo
- Escore 0,5 = defeito perfusional em 50% do lobo (metade do lobo)
- Escore 0,25 = defeito perfusional em 75% do lobo
- Escore 0 = defeito em 100% do lobo (todo o lobo)

c. Perfusão global total (PGT)

Foi obtida pela somatória da perfusão global de todos os lobos, multiplicando-se a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar padrão pelo escore de quantificação de perfusão ($PGT = FSPP \times EQC$) em cada lobo.

d. Porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF)

Foi calculada pela fórmula: $POVF = (1 - PGT)$

O resumo dessas informações de semi-quantificação está apresentado na figura 5.

NOME PACIENTE: _____ RH: _____

Data exame Perfusão _____ Examinador: (____)1 (____)2

DISTRIBUIÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO PULMONAR PADRÃO

PULMÃO DIREITO		PULMAO ESQUERDO	
Lobo superior	18%	Lobo superior	13%
Lobo médio	12%	Lobo médio	12%
Lobo inferior	25%	Lobo inferior	20%
TOTAL	55%	TOTAL	45%

SCORE DE QUANTIFICAÇÃO DE PERFUSÃO PARA CADA LOBO: ☐

SCORE	PERFUSÃO
0	Defeito em todo o lobo
0,25	
0,5	Defeito em metade do lobo
0,75	
1	Normal, sem defeito

ANÁLISE DE IMAGENS ANTERIOR, POSTERIOR E OBLÍQUAS

INTERPRETAÇÃO:

PULMÃO DIREITO				PULMAO ESQUERDO			
	%	SCORE	(%) X (SCORE)		%	SCORE	(%) X (SCORE)
Lobo superior	18%			Lobo superior	13%		
Lobo médio	12%			Lobo médio	12%		
Lobo inferior	25%			Lobo inferior	20%		
TOTAL D				TOTAL E			

TOTAL GLOBAL DE PERFUSÃO(%X SCORE) DO PULMÃO D e E (TGP):

PORCENTAGEM DE OBSTRUÇÃO VASCULAR DE PERFUSÃO (POVF) = (1-TGP) =

Figura 5. Resumo do cálculo da porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF).

3.4. Análise Estatística

3.4.1. Análise descritiva

A análise descritiva foi realizada para as variáveis:

- Sintomas clínicos = espaço amostral: Classes funcionais: I, II, III, IV
- Espirometria = % Capacidade Vital Forçada (CVF) do predito (CVF); Espaço amostral: [0% a 100%];
- Porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF); (Espaço Amostral: [0% a 100%])

3.4.2. Análises inferenciais

- A análise de correlação entre a variável ESPIROMETRIA (CFV) e a POVf, variáveis de razão intervalar, a partir de análise de Coeficiente de Correlação de Pearson.
- A análise de correlação entre a variável CLASSE FUNCIONAL (CF), variável categórica, e a POVf, variável de razão intervalar, a partir do Coeficiente de Correlação de Bisserial de Spearman

O nível de significância foi considerado quando $p < 0,05$

Resultados

4. RESULTADOS

A amostra final foi composta de 22 pacientes adultos, com idade média de 32,5 $\pm$ 9,022 anos (20 a 54 anos), sendo 12 (54,5%) do sexo masculino e 10 (45,5%) do sexo feminino.

Foram identificados cinco subtipos da DF, com predominância do subtipo SS, seguida do subtipo $\beta S\beta^0$ apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estatística descritiva da distribuição dos subtipos de Doença Falciforme de 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.

Subtipos	N	(%)
SS	13	59,1%
$\beta S\beta^0$	04	18,2%
SS + alfa talassemia	02	9,1%
SS + fetal elevada	02	9,1%
HbSC	01	4,5%
Total	22	100%

Em relação à CF, a mais frequente foi a CF II, seguida de CF IV, apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Estatística descritiva da distribuição dos sintomas respiratórios classificados de acordo com classe funcional nos subtipos dos 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.

Classe funcional	Subtipos					Total
	SS	$\beta S\beta^0$	SS + alfa talassemia	SS + fetal elevada	HbSC	
I	0	0	01	02	0	03
II	05	03	01	0	01	10
III	03	0	0	0	0	03
IV	05	01	0	0	0	06
Total	13	04	02	02	01	22

A cintilografia de perfusão pulmonar mostrou ser um método sensível na identificação de defeitos perfusionais estando alterada em 20 pacientes (91%).

A análise qualitativa evidenciou 106 defeitos perfusionais subsegmentares em segmentos pulmonares, sendo 45 de pequena extensão (42,5%), 27 de moderada extensão (25,5%) e 34 de grande extensão (32,0%). Houve discreto predomínio de defeitos perfusionais em pulmão direito (n=63, 59%) comparados ao esquerdo (n = 43, 41%). Houve distribuição equilibrada dos defeitos perfusionais nos lobos. No pulmão direito, a distribuição foi: 21 em lobo superior, 23 em lobo médio e 19 em lobo inferior e, no pulmão esquerdo foi: 13 em lobo superior, 14 em lobo médio e 16 em lobo inferior. O maior número de defeitos perfusionais subsegmentares foi observado em portadores de subtipos SS e de SS+fetal elevada. Tais achados foram utilizados para a semiquantificação.

A análise semi-quantitativa da cintilografia mostrou porcentagens de defeitos perfusionais (POVF) de zero (Figura 6) a 56,50% (Figura 7). A distribuição em subtipos está apresentada na tabela 3.

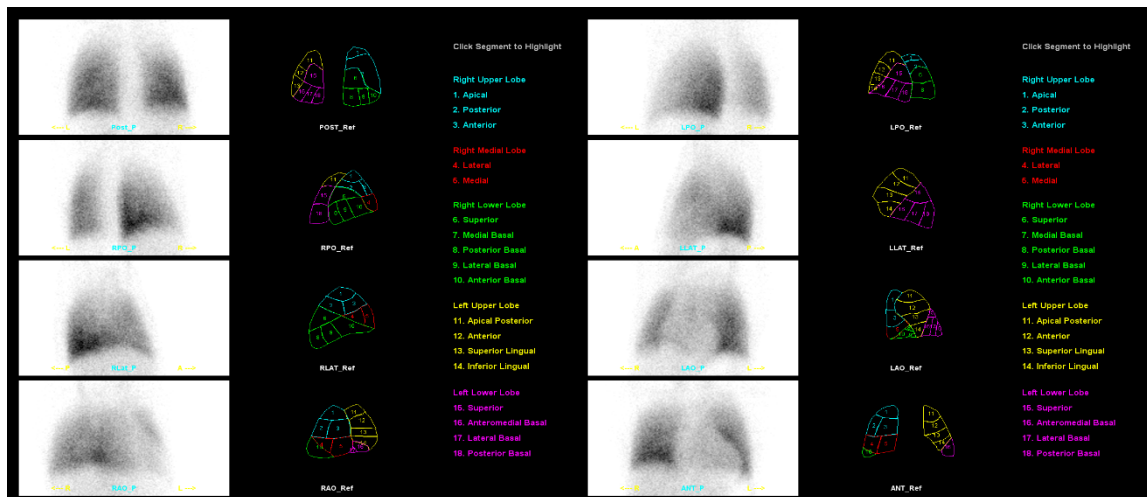


Figura 6. Cintilografia de perfusão pulmonar normal.

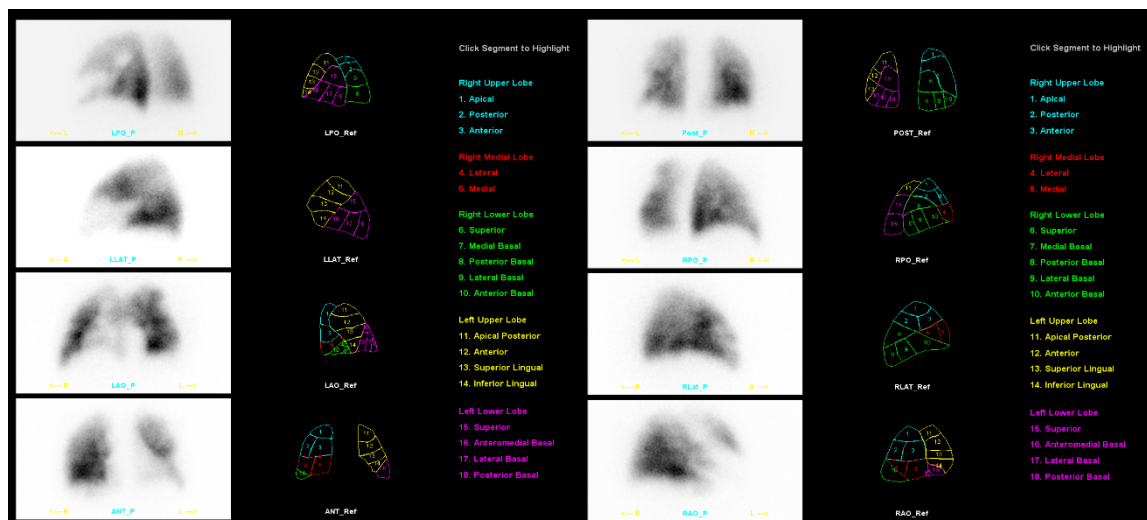


Figura 7. Cintilografia de perfusão pulmonar alterada, com 56,50% de defeito perfusional pela quantificação.

Tabela 3. Distribuição dos defeitos perfusionais (POVF%), distribuídos de acordo com classe funcional nos subtipos dos 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.

Subtipos	N	POVF (%)	
		Média (DP)	Min-Max (%)
HbSS	13	24,27 (16,67)	3,25 – 56,50
BSB0	04	8,50 (8,96)	0,00 – 20,00
SS + alfa talassemia	02	15,5 (2,12)	14,00 -17,00
SS + fetal elevada	02	25,13 (35,53)	0,00 – 52,25
HbSC	01	10,50	
Amostra Total	22	20,06 (16,61)	0,0 – 56,50

Como os subtipos SS (n=13) e β S β 0 (n=04) se apresentam clinicamente indistinguível, ou seja, com manifestações clínicas semelhantes, foram agrupados (n=17), que denominaremos SS+ β S β 0, para avaliar a correlação dos sintomas clínicos com a espirometria e com a POVf. Devido à heterogeneidade da amostra e comportamentos clínicos diferentes, só avaliaremos a associação desses subgrupos (SS+ β S β 0).

Em relação à espirometria, foram observados cinco pacientes com resultados normal (n=05), um com distúrbio obstrutivo (n=01), nove com distúrbio restritivo (n=09) e dois pacientes não apresentaram critérios para a interpretação (n=02) e foram excluídos dessa amostra. Para a análise de correlação, foram também excluídos

dessa amostra, aquele com distúrbio obstrutivo, totalizando 14 pacientes. Essa foi a amostra utilizada para as análises.

A tabela 4 apresenta a descrição resultados referentes à POVf% e CVF% relacionados às classes funcionais, que serão utilizados para verificar a correlação dessas variáveis.

Tabela 4. Estatística descritiva dos defeitos perfusionais (POVf%) e espirometria (CVF%) distribuídos de acordo com classe funcional no agrupamento dos subtipos SS+ β S β O portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.

Classe funcional	N	POVf%		CVF%	
		Média(DP)	Min-Max	Média(DP)	Min-Max
II	06	15,83(14,1)	0,00 - 33,75	84,00(15,25)	66,0 – 107,0
III	02	15,00(16,62)	3,25 – 26,75	67,50(10,6)	60,0 – 75,0
IV	06	27,50(21,4)	3,00 – 56,50	62,67(5,4)	56,0 – 71,0
Total	14	20,71(17,64)	0,00 - 56,50	72,50 (14,8)	56,0 – 107,0

Análises Estatísticas:

1. Análise de correlação da classe funcional (CF) versus POVf% em 14 pacientes (SS+ β S β O)

A análise de correlação entre a variável CLASSE FUNCIONAL (CF), variável categórica, e a POVf%, variável de razão intervalar, apontou coeficiente de correlação 0,287 (o qual é compatível com correlação fraca – entre 0,2 e 0,4) e **não**

significativo ao nível de significância de 0,05, pois p-Value associado ao Coeficiente de Correlação de Bisserial de Spearman foi de 0,320.

2. Análise de correlação entre espirometria (CFV%) *versus* defeitos perfusionais (POVF%) em 14 pacientes (SS+ BSß0)

A análise de correlação entre a variável ESPIROMETRIA (CFV) e a POVF, variáveis de razão intervalar, apontou coeficiente de correlação -0,386 (o qual é compatível com correlação fraca – entre 0,2 e 0,4) e **não significativo** ao nível de significância de 0,05, pois p-Value associado ao Coeficiente de Correlação de Pearson foi de 0,173.

3. Análise de correlação da classe funcional (CF) *versus* espirometria (CFV%) em 14 pacientes (SS+ BSß0)

A análise de correlação entre a variável CLASSE FUNCIONAL (CF), variável categórica, e a ESPIROMETRIA (CVF), variável de razão intervalar, apontou coeficiente de correlação -0,766 (o qual é compatível com correlação FORTE – entre 0,6 e 0,8) e **significativo** ao nível de significância de 0,05, pois p-Value associado ao Coeficiente de Correlação de Bisserial de Spearman foi de 0,001.

Discussão

5. DISCUSSÃO

A DF promove múltiplas lesões em diversos sistemas e órgãos durante a vida de seus portadores.¹ Os sintomas respiratórios são prevalentes nessa população e conferem piora da funcionalidade e impacto direto na qualidade de vida.

O início dos sintomas correlacionados à AF/DF ocorre predominantemente após o 5º mês, uma vez que, a concentração de HbF nos eritrócitos confere proteção frente à polimerização e crises vaso-oclusivas. Ao passo que essa concentração se reduz e o envelhecimento desses doentes ocorre verificam-se maiores incidências de eventos cardiovasculares e tromboembólicos e por isso, de acordo com Powars e cols.²¹ pacientes acima de 40 anos apresentam altas taxas de regurgitação tricúspide pelo ecocardiograma, doença renal crônica, sobrecarga de ferro e úlceras crônicas em membros inferiores. Nossa população estudada apresentou média de idade $32,5 \pm 9,022$ anos, sendo 54,5% do sexo masculino e 45,5% do sexo feminino. Os pacientes com idade acima da média da amostra, correspondiam a 50% da população total estudada e apresentaram média de obstrução vascular pela cintilografia de 23,29% corroborando que o avanço da idade nessa população confere também altas taxas de déficit perfusional na cintilografia, possivelmente devido ao acúmulo de crises vasooclusivas ao longo da vida.

Os subgrupos de multifacetados fenótipos da AF/DF implicam em diferentes médias de sobrevida. Classicamente, os grupos HbSS e HbS β^0 apresentam maiores complicações clínicas em relação aos demais fenótipos (HbSC, Hb β^+ S, HbS-tal). Em geral a sobrevida média dos HbSS é em torno de 58 anos, sendo maior no subgrupo HbSC em torno de 67 anos.¹⁰

Dados da literatura¹⁴ demonstram que até 67% dos pacientes são homozigóticos para doença. Nosso estudo encontrou subtipos da DF, havendo predominância do subtipo SS 59,1%, seguida do subtipo β^0 S β^0 com 18,2%. Baseando-

se na totalidade de pacientes AF/DF do ambulatório de Hemoglobinopatias do HC Unesp Botucatu e desconsiderando as abstenções e dificuldade de realização das cintilografias, verificou-se que a porcentagem entre homozigotos (HbSS) e demais fenótipos é semelhante ao encontrado na população falciforme do Brasil, ou seja, em torno de 60% Hb SS, em concordância com a literatura.

Conforme a literatura¹⁷ aponta, os pacientes falciformes apresentam piores escores de fadiga em relação à população saudável. A gênese desse sintoma é multifatorial e está associada a quadros depressivos, estresse emocional, qualidade do sono e subgrupo fenotípico da doença. Há ainda de se considerar que o nível de hemoglobina desses pacientes é também fundamental para ocorrência de sintomas na AF/DF, muitos desses, correlacionados com a hipóxia crônica muscular, representados por fadiga ou cansaço.

Dentro desse contexto, os sintomas respiratórios também estão presentes nessa população e frente a subjetividade de avaliação desse parâmetro prevalente e de suma importância para manejo clínico, optou-se por utilizar uma divisão classificatória de funcionalidade. Já de uso difundido na Cardiologia, as classes funcionais da *American Heart Association NYHA* são ferramentas poderosas e simples para quantificação e subdivisão de doentes.

Na análise desse estudo, verificou-se que somente 13,6 % dos pacientes da amostra apresentavam classe funcional I, ou seja, assintomáticos. Aproximadamente 45% dos pacientes da amostra foram classificados como CF II. De acordo com Voskaridou e cols.⁴³ é proposto que mesmo classes funcionais baixas podem apresentar alterações cardiovasculares importantes e precoces.

A média de obstrução vascular nos pacientes portadores de HbSS e classe funcional II foi de 18,35%. Somente um paciente, portador de HbSS apresentou classe

funcional I e defeito perfusional de 50,25%. Esse apresentava com hemoglobina fetal elevada, podendo ser um motivo de não ter sintomas respiratórios.

A partir da análise de correlação da classe funcional (CF) *versus* POVf analisando todos os subgrupos envolvidos no estudo, notou-se correlação fraca e ausência de significância do ponto vista estatístico, com $p=0,287$, mesmo com a homogeneização da população avaliada, utilizando-se somente os subgrupos SS e $\beta\beta^0$. Há de se notar, que o resgate de informações baseou-se em histórico de prontuário e a temporalidade e fugacidade de alguns sintomas, incluindo o respiratório, podem ter dificultado a correlação matemática na associação entre POVf e CF. Pacientes com DF podem apresentar piora súbita clínica com piora de CF, assim como, recuperações satisfatórias após intervenções medicamentosas e manejo clínico adequado.¹

A espirometria é um método conhecido, relativamente de baixo custo e difundido no acompanhamento da função pulmonar nos pacientes falciformes fornecendo importantes informações sobre a funcionalidade desses doentes.^{42,43} Sylvester e cols.⁴⁴ relataram que com o avanço da idade, o padrão restritivo se torna mais proeminente. A correlação inversa significativa entre CF e CVF% mostra que esse é um bom método para avaliar os danos causados pela DF.

A despeito da importância em classificar os sintomas clínicos de acordo com a CF, ainda assim, ocorre certo grau de subjetividade. A comparação da POVf% com espirometria, visou eliminar o fator subjetividade e volatilidade dos sintomas clínicos. Há de se reportar que a cintilografia de perfusão se mostrou muito sensível na identificação dos defeitos perfusionais, estando alterada em 91% da amostra total. Já está bem estabelecido o seu papel na identificação precoce de embolias pulmonares e a correlação com a angiogramia quando a ferramenta semi-quantitativa foi utilizada.

A correlação fraca pode se dever a alguns fatores como: temporalidade entre coleta de dados dos sintomas classificados pela CF e a realização do exame

cintilografico; a fugacidade e dinâmica das crises vasooclusivas, assim como, adaptação crônica desses pacientes frente aos insultos perfusionais e possível compensação de funcionalidade pulmonar em locais não acometidos.

A espirometria a despeito da importância de avaliação pulmonar desses doentes, não é capaz de avaliar a taxa perfusional e, portanto, apesar de boa correlação com CF não poderia predizer ou auxiliar no manejo e decisão terapêutica, por exemplo, da introdução de anticoagulantes naqueles pacientes com taxas de perfusão maior que 10%, conforme a literatura sugere. Há de se frisar ainda, que o exame espirométrico demanda ação voluntária direta do paciente, o qual por vezes, não consegue atingir critérios mínimos para posterior interpretação do exame, conforme verificado em dois pacientes da nossa amostra.

Embora a literatura sugira que a cintilografia de perfusão pulmonar, em especial com análise quantitativa, é um método muito sensível na identificação de defeitos perfusionais, esse método não mostrou correlação com sintomas clínicos em portadores de DF. Pode ser que pequenos defeitos perfusionais não desencadeiam sintomas clínicos. Novos estudos prospectivos, com maior casuística e classificação simultânea dos sintomas clínicos devem ser conduzidos.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

Não existe associação entre sintomas clínicos (CF) e porcentagem de defeitos perfusionais (POVF%) obtido por ferramenta de semi-quantificação de cintilografia de perfusão pulmonar na amostra estudada de portadores de DF.

Não existe associação entre a porcentagem de defeitos perfusionais obtidos pelo método semi-quantitativo da cintilografia (POVF%) com espirometria (CVF% previsto).

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciformes. Brasília: ANVISA; 2002.
2. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):218-22.
3. Mozeleski BM, Al-Rubaish A, Al-Ali A, Romero J. Perspective: a novel prognostic for sickle cell disease. *Saudi J Med Med Sci.* 2018;6(3):133-6.
4. Figueiredo MS. The compound state: Hb S/beta-thalassemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(3):150-2.
5. Tome-Alves R, Marchi-Salvador DP, Orlando GM, Palharini LA, Imperial RE, Naoum PC, et al. Hemoglobinas AS/Alfa talassemia: importância diagnóstica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2000;22(3):388-94.
6. Cajado C, Barbosa CG, Adorno EV, Menezes JV, Reis MG, Gonçalves MS. Sickle cell disease SC in northeast of Brazil: a clinical and molecular characterization. *Gaz Méd Bahia.* 2010;80(3):20-3.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Especializada. Manual de educação em saúde: autocuidado na doença falciforme. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. (Série A. Normas e manuais técnicos).

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença falciforme [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 4 Abr 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-Falciforme.fev.2018.pdf>.
9. Shyu S, Rubin M, Drachenberg CB. Fatal unsuspected fat embolism syndrome in a sickle cell patient. Case reports. Hum Pathol. 2017;8:62-4.
10. Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle cell disease in the older adult. Pathology. 2017;49(1):1-9.
11. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. Postgrad Med J. 2003;79(933):384-90.
12. Eaton WA, Bunn HF. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. Blood. 2017;129(20):2719–26.
13. Hankins JS, Estep JH, Hodges JR, Villavicencio MA, Robison LL, Weiss MJ, et al. Sickle cell clinical research and intervention program (SCCRIP): a lifespan cohort study for sickle cell disease progression from the pediatric stage into adulthood. Pediatr Blood Cancer. 2018;65:e27228.
14. National Health Service (NHS) choices. Sickle cell anaemia. London: NHS; 2016 [citado 27 Mar 2019]. Disponível em: www.nhs.uk/conditions/Sickle-cell-anaemia/Pages/Introduction.aspx.

15. Machado R, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol*. 2005;129:449-64. Review.

16. United States. National Institutes of Health. The management of sickle cell disease [Internet]. 4th ed. Bethesda: NIH; 2002 [citado 28 Mar 2019]. (NIH Publication; n. 02-2117). Disponível em: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/sc_mngt.pdf.

17. Freitas SLF, Ivo ML, Figueiredo MS, Gerk MAS, Nunes CB, Monteiro FF. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Rev Bras de Enferm*. 2018;71(1):207-17.

18. Almeida-Neto PLC, Proietti ABC, Capuanie L, Gonzalez TT, Oliveira CL, Leão SC et al. Contribution of the Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) to research on blood transfusion safety in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(2):152-8.

19. Francis Jr RB, Johnson CS. Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. *J Am Soc Hematol*. 1991;77(7):1405-14.

20. Bensinger TA, Gillette PN. Hemolysis in sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1974;133(4):624-31.

21. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(1):66-76.

22. Roberts MZ, Gaskill GE, Kanter-Washko J, Kyle TR, Jones BC, Bohm NM. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(4):512-5.
23. Guimarães JI, Lopes AA. Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. São Paulo: Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP; 2005.
24. Ohara DG, Ruas G, Walsh IAP, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(1):79-87.
25. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett ZI, Manisty C. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93: 476-82.
26. Di Naso FC, Juliana Pereira JS, Beatricci SZ, Bianchi RG. The relationship between NYHA class and the functional condition and quality of life in heart failure. *Fisioterapia e Pesquisa* 2011; 18:157-63.
27. Fonseca CS, Araújo-Melo CA, Carvalho RM, Barreto-Neto J, Araújo JG, Cipolotti R. Lung function in patients with sickle cell anemia. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(1):85-90.
28. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1264-9.

29. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Dick M, Rafferty GF, Rees D, et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax*. 2004; 59:67-70.
30. Pereira CAC, Neder JA, editores. Diretrizes para testes de função pulmonar - Espirometria. Diretrizes. *J Bras Pneumol*. 28(3):S1-238.
31. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood*. 2012;120(23):4304-10.
32. Kapoor S, Little JA, Pecker LH. Advances in the treatment of sickle cell disease. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(12):1810-24.
33. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Orringer E, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289(13):1645-51.
34. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A phase 3 Trial of L-Glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2018;379(3):226-35.
35. Matte A, Zorzi F, Mazzi F, Federti E, Olivieri O, De Franceschi L, et al. New therapeutic options for the treatment of sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;1(11):e2019002.
36. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. Gene therapy for sickle cell disease: an update. *Cytotherapy*. 2018;20(7):899-910.

37. Vichinsky E, Torres M, Minniti CP, Barrette S, Habr D, Zhang Z, et al. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: Two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1068-73.
38. Parker JA, Coleman RE, Siegel BA, H. Sostman D, McKusick KA. Procedure guideline for lung scintigraphy: 1.0. *J Nucl Med*. 1996;37(11):1906-10.
39. Meyer G, Collignon MA, Guinet F, Jeffrey AA, Barritault L, Sors H. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 1990;17(6-8):31-9.
40. Mehari A, Igbineweka N, Allen D, Nichols J, Thein SL, Weir NA. Abnormal ventilation–perfusion scan is associated with pulmonary hypertension in sickle cell adults. *J Nucl Med*. 2019;60(1):86-92.
41. Lisbona R, Derbekyan V, Novales-Diaz JA. Scintigraphic evidence of pulmonary vascular occlusion in sickle cell disease. *J Nucl Med*. 1997;38(7):1151-3.
42. Tivnan P, Freeman LM, Haramati LB, Billett HH. Ventilation-perfusion scintigraphy is comparable to ct pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism in sickle cell disease: a 16-year experience. *Blood*. 2017;130:3550.
43. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. *British Journal of Haematology* 2012; 157: 664-73.

Appendice

8. APENDICE

1. Dados da Amostra

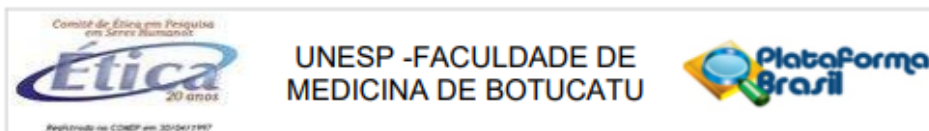
PACIENTE	IDADE	SEXO	DIAGN SUBTIPO	CF	%OBSTRUÇÃO	cvf	cvf	vuf	cvf/vuf1	ESPIRO CLASSIFICACAO	
1	45	M	SS	II	13,75	94	leve	96	103	0 = normal	
2	34	F	SS	II	32	66	leve	70	105	DVRSRBD	
3	20	F	ss	II	7,75	83	leve	83	93	IPOLSRBD	obstrutivo
4	50	F	SS	II	4,5	72	leve	72	101	DVRSRBD	
5	34	M	SS	IV	42,5	71	leve	69	98	DVRSRBD	
6	35	F	SS	III	31,75					99	
7	36	F	SS	IV	15	65	leve	65	94	DVRSRBD	
8	27	M	SS	IV	9	61	leve	70	103	DVRSRBD	
9	54	F	SS	II	33,75	77	leve	75	98	DVRSRBD	
10	25	F	SS	IV	39	56	mod	51	91	DVRSRBD	
11	31	M	SS	III	26,75	60	leve	68	94	DVRSRBD	
12	26	M	SS	IV	56,5	65	leve	64	98	DVRSRBD	
13	40	M	ss	III	3,25	75	leve	80	106	0= normal	
14	29	M	BSB0	II	11	88	leve	95	107	0 = normal	
15	24	F	BetaSbeta0 (BSB0)	IV	3	58	mod	55	90	0 = normal	
16	21	M	BSB0	II	0	107	leve	106	96	0 = normal	
17	34	M	bsb0	II	20					99	
18	25	M	SS + alfa talassemia	I	14	72	leve	69	92	DVRSRBD	
19	27	M	SS + alfa talassemia	II	17	55	mod	52	95	DVRSRBD	
20	25	F	SS fetal alta	I	0	74	leve	79	107	DVRSRBD	
21	40	M	SS fetal elevada	I	50,25	102		98	98	IPOLSRBD	obstrutivo
22	33	F	bsbc	II	10,5	78	leve	80	105	0 = normal	

Aneros

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

 Comitê de Ética em Pesquisa em São Carlos Ética 20 anos Registrado no CONEP em 30/04/1997	UNESP - FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU													
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Semi-quantificação cintilográfica de defeitos perfusionais em portadores de Doença Falciforme. Comparação com sintomas clínicos Pesquisador: SONIA MARTA MORIGUCHI Área Temática: Versão: 1 CAAE: 03045618.5.0000.5411 Instituição Proponente: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem Patrocinador Principal: Financiamento Próprio DADOS DO PARECER Número do Parecer: 3.055.000 Apresentação do Projeto: O pesquisador descreve que A doença falciforme (DF) é uma das doenças hematológicas herdadas mais comuns em todo o mundo. É a enfermidade monogênica mais comum no Brasil. Doença falciforme é um termo genérico usado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio da hemoglobina S (HbS). Essas alterações incluem a anemia falciforme, as duplas heterozigoses, ou seja, as associações de HbS com outras variantes de Hb, tais como HbD, HbC, e as interações com talassemias. O diagnóstico da DF pode ser realizado no período neonatal ou procedido após os seis meses de idade a partir de múltiplos métodos e contexto clínico e familiar do paciente. Desde 2001, a portaria nº 822/2001 do Ministério da Saúde tornou obrigatório o teste de doença falciforme na triagem neonatal, também conhecida como Teste do Pezinho. Manifestações clínicas importantes podem surgir já no início da vida desses pacientes. Fenômenos vasoclusivos representam o evento fisiopatológico determinante dessa doença, causando isquemia, disfunção endotelial, proliferação vascular, inflamação e estresse oxidativo. Esses mecanismos resultam em vasculopatia proliferativa, que pode acometer as circulações cerebral, renal e pulmonar. A cintilografia é um exame complementar por imagem que fornece informações funcionais de diferentes órgãos e estruturas do corpo humano. A cintilografia de perfusão é utilizada para identificar defeitos perfusionais nos campos pulmonares. Trata-se de um estudo transversal observacional descritivo, com coleta retrospectiva de dados de														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%;">Endereço: Chácara Butignolli, s/n</td> <td style="width: 20%;">CEP: 18.618-970</td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td>Bairro: Rubião Junior</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: BOTUCATU</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (14)3880-1609</td> <td>E-mail: cep@fmb.unesp.br</td> <td></td> </tr> </table>			Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970		Bairro: Rubião Junior			UF: SP	Município: BOTUCATU		Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br	
Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970													
Bairro: Rubião Junior														
UF: SP	Município: BOTUCATU													
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br													



Continuação do Parecer: 3.055.000

prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de DF e reanálise das cintilografias de perfusão pulmonar, utilizando a ferramenta de semiquantificação. Com base no número de pacientes atendidos no ambulatório especializado de Hemoglobinopatias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (HCFMB), espera-se incluir 30 pacientes.

Os critérios de inclusão consistirão da identificação de pacientes com diagnóstico de DF confirmado por Teste do Pezinho utilizando eletroforese por focalização isoeletrica (IEF) e/ou cromatografia líquida de alta resolução no período neonatal ou eletroforese de hemoglobina em pH alcalino e ácido e teste de solubilidade (ITANO), após os seis meses de idade e que realizaram cintilografia de perfusão pulmonar. Serão excluídos do estudo pacientes fumantes e com histórico prévio de doenças pulmonares não relacionadas à DF.

A análise semi-quantitativa refere-se a restauração das cintilografias de perfusão pulmonar do banco de dados do Serviço de Medicina Nuclear e reanalisadas por duas médicas nucleares experientes, de modo cego, baseado no método semiquantitativo. Caso haja discordância, a concordância será por consenso. Para análise dos dados será utilizada a estatística descritiva e analítica.

Objetivo da Pesquisa:

Testar a associação dos sintomas respiratórios em portadores de Doenças Falciforme com os defeitos cintilográficos perfusionais utilizando método semi-quantitativo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

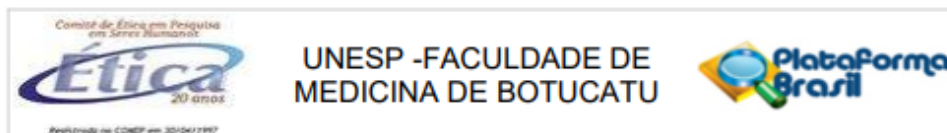
Os autores referem não haver riscos aos pacientes, pois trata-se de coleta retrospectiva de dados de prontuário e quantificação de defeitos perfusionais em cintilografia pulmonar já adquirida no passado e restauradas para reanálise.

Quanto aos benefícios referem que caso a hipótese se comprove, poder-se-á identificar e quantificar de forma precoce as alterações perfusionais cintilográficas e a relação com sintomas clínicos e resultados de espirometria em portadores de Doenças Falciforme. Tal fato poderá direcionar terapia precoces para prevenção de hipertensão pulmonar. A cintilografia de perfusão pulmonar positiva em pacientes assintomáticos também poderá sugerir fator de risco para ter TEP no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa adequadamente elaborada, com temática relevante, em especial para portadores de Doenças Falciforme. Refere que haverá um custo, estimado em R\$ 3.000,00, que será para a publicação do artigo com recursos próprios.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.055.000

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todas as documentações obrigatórias foram apresentadas.

Recomendações:

Recomenda-se iniciar a pesquisa somente após a aprovação do CEP e apresentar no final da pesquisa os resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em reunião ordinária, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 03 de dezembro de 2018, o projeto analisado encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	anuencia_hc.Pdf	14/11/2018 11:24:27	GRAZIELA NOGUEIRA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1256149.pdf	13/11/2018 18:01:50		Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	13/11/2018 18:01:17	SONIA MARTA MORIGUCHI	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	13/11/2018 18:00:41	SONIA MARTA MORIGUCHI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	consentimento.pdf	12/11/2018 22:30:06	SONIA MARTA MORIGUCHI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	moriguchi.pdf	12/11/2018 22:29:41	SONIA MARTA MORIGUCHI	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

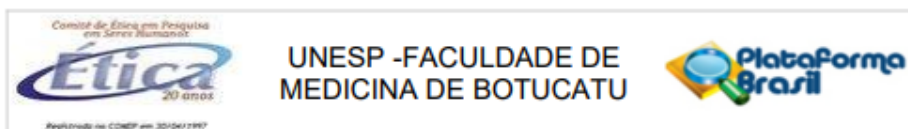
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.055.000

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 04 de Dezembro de 2018

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 38801608/3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/2012

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do Projeto de Pesquisa chamado *Semi-quantificação cintilográfica de defeitos perfusionais em portadores de Doença Falciforme. Comparação com sintomas clínicos*, que será desenvolvido por mim, Vitor Vasquez dos Santos, como pesquisador e médico residente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp e pela pesquisadora principal, Sonia Marta Moriguchi, médica Nuclear, Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu Unesp. Nesse estudo, coletaremos dados do seu prontuário, descritos em consulta médica no Ambulatório Especializado de Hemoglobinopatias (queixas pulmonares), e, se tiver, dados de espirometria. A sua cintilografia pulmonar será restaurada do banco de dados, reprocessada e reanalisada, com semiquantificação. Então as suas queixas pulmonares, se existirem, serão comparadas com a semiquantificação da cintilografia. Caso tenha a espirometria, os resultados também serão comparados com a semiquantificação. Você não terá nenhum benefício direto dos resultados dessa Pesquisa. No entanto, se esse estudo mostrar que essa quantificação é fiel para mostrar os defeitos perfusionais na sua doença e a associação com os sintomas clínicos, essa ferramenta, poderá ser aplicada aos pacientes com a mesma doença que você e possivelmente indicar tratamentos preventivos precoces de doenças pulmonares. Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de do tratamento. O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar desse estudo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é elaborado em duas vias de igual teor, o qual uma via será entregue a(o) Senhor(a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de cinco anos após o término da pesquisa, no Serviço de Medicina Nuclear do HCFMB, Unesp, Botucatu, onde será desenvolvida a pesquisa.



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 38801608/3880-1609
e-mail secretária: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Solicito o seu consentimento para consultar seu prontuário médico, para coletar outras informações lá contidas da sua doença e tratamento, e para reanalisar a cintilografia de perfusão pulmonar, conforme explicado anteriormente.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci todas as minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O(A) médico(a) _____ certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Responsável	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 38801608/3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Investigador

Nome: Vitor Vasquez dos Santos

Departamento de Clínica Médica - Hematologia

Telefone: 17997698366

Email: vasquez.vitor@yahoo.com.br

Investigadora Principal

Nome: Sonia Marta Moriguchi

Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Telefone: 14 3811 6133

Email: soniamoriguchi@gmail.com

Publicação

10. PUBLICAÇÃO

Existe correlação entre classe funcional e semi-quantificação cintilográfica de defeitos perfusionais em portadores de Doença Falciforme?

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma das doenças hematológicas herdadas mais comuns em todo o mundo. É a enfermidade monogênica mais comum no Brasil, representada pela mutação pontual GAG>GTG, que desencadeia a substituição de um ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia beta (β) da hemoglobina (Hb). O número estimado de indivíduos com traço falciforme é de 7.200.000, com prevalência na população geral entre 2% e 8%. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no mundo, haja cerca de 275.000 nascimentos com DF por ano e, aproximadamente, 2.500 nascem no Brasil, sendo considerada uma das doenças hereditárias mais comuns no país.^{1,2} O impacto econômico é estimado em até 1,1 bilhões de dólares ao ano.³

Doença falciforme é o termo genérico utilizado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas por predomínio da hemoglobina S (HbS). Essas alterações incluem a anemia falciforme (AF), as duplas heterozigoses, caracterizadas como as associações de HbS com outras variantes de Hb, tais como Hemoglobina C (HbC), Hemoglobina D (HbD) e as interações com talassemias, caracterizadas por deficiência quantitativa da produção de cadeias de globinas. Os genótipos da DF mais comuns em nosso meio são: HbSS, HbSC, HbS β^+ , HbS β^0 , HbSD e HbS α talassemia. Todas essas doenças têm manifestações clínicas semelhantes, porém com graus variados de gravidade.^{1,2}

As HbS β apresentam vasta heterogeneidade de mutações gênicas causadoras da doença e, em consequência, denotam uma miríade de manifestações clínicas. Em geral, a forma HbS β^0 se apresenta clinicamente indistinguível da forma HbSS. Os subtipos de HbS β^+ apresentam níveis variados de HbA e, portanto, desencadeiam

quadros moderados de hemólise.⁴ A associação de HbS com alfa talassemia (HbS α -tal) e persistência de hemoglobina Fetal (HbF) determina fenótipos menos agressivos da DF caracterizando-se por menores índices de hemólise e polimerização.⁵ A associação de HbC com a HbS desencadeia o aparecimento do subgrupo HbSC tipificado por apresentar menor incidência de crises dolorosas, infecções e anemia. Por outro lado, é a vertente com maiores riscos de eventos tromboembólicos, necrose papilar renal e retinopatia. Essa entidade ainda é caracterizada por preservar o baço, mesmo em paciente adultos e, por isso, susceptível à eventos envolvendo esse órgão.⁶

De acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal, de 2004 a 2017 ocorreu aumento significativo da cobertura aos recém-nascidos, com mediana de idade para o diagnóstico da doença de 48 dias.^{1,7}

Desde 2001, a Portaria nº 822/2001 do Ministério da Saúde (MS) tornou obrigatório o teste de DF na triagem neonatal, também conhecida como *Teste do Pezinho*.^{1,8} Os métodos diagnósticos utilizados são a isoeletrofocalização (IEF) e/ou cromatografia líquida de alta resolução (HPLC).

Manifestações clínicas importantes podem surgir já no início da vida desses pacientes. Fenômenos vaso-oclusivos representam os eventos fisiopatológicos determinantes dessa doença, causando isquemia, disfunção endotelial, proliferação vascular, inflamação e estresse oxidativo. Esses mecanismos resultam em vasculopatia proliferativa, que pode acometer as circulações cerebral, renal e pulmonar.⁹

A DF também está associada ao risco elevado de tromboembolismo pulmonar (TEP), quando a doença apresenta condição de hipercoagulabilidade por geração de marcadores de trombina e mediadores inflamatórios. A doença pulmonar foi a causa mais incidente de mortalidade, sendo responsável por 28% de todas as mortes.^{1,10,11}

A polimerização da HbS é o processo que desencadeia a mudança conformacional do eritrócito ocasionando a formação de hemácias em forma de foice e, por isso, a denominação Anemia Falciforme. Esse evento é crucial para a explicação fisiopatológica da doença, assim como importante alvo terapêutico e fonte de pesquisa de novas drogas que têm o intuito de reduzir ou prevenir sua

progressão.¹⁰ A reconfiguração da hemácia, agora denominada drepanócito, de sobrevida curta, é favorável ao desencadeamento de sub oclusões vasculares e persistência de processos hemolíticos.¹¹⁻¹²

A vaso-oclusão não controlada e cronicamente ativa é fator de risco independente para evolução de quadros clínicos como hipertensão pulmonar (HP) e vasculopatia sistêmica. A disfunção endotelial facilita a manutenção de eventos trombóticos. Essa é gerada e mediada por baixas concentrações de óxido nítrico, hiperexpressão de moléculas de adesão e aumento da pressão de cisalhamento nos vasos.¹⁰⁻¹²

Até meados dos anos 1990, a sobrevivência dos pacientes portadores de AF era raramente contemplada acima da 4ª década de vida. Após a evolução técnico científica e desenvolvimento de novas terapias e protocolos de manejo desses indivíduos, alcançou-se até 90% de sobrevivência na fase adulta, fato esse, ocorrido, em especial, nos países desenvolvidos.^{10,13}

Complicações pulmonares comuns em quaisquer etapas da AF/DF apresentam particularidades durante a infância e a fase adulta. É determinado que a incidência de síndrome torácica aguda (STA) ocorra em menor proporção na vida adulta do que nas crianças, visto que os eventos tromboembólicos e a doença pulmonar crônica da AF são mais evidentes em adultos.¹⁴

As taxas de eventos tromboembólicos são galopantes nas primeiras quatro décadas de vida. É postulado que ocorram 5,2 eventos por pessoa aos 15 anos, aumentando para até 11,3 eventos por pessoa aos 40 anos.¹⁵

Os programas de acompanhamento e diretrizes de cuidados à AF/DF, compostos por equipes multiprofissionais, têm mudado o paradigma da doença.^{1,7,8,14} A avaliação rotineira e organizada de lesões pulmonares, sobrecarga de ferro, sorologias, fundoscopia, avaliação hepática, avaliação renal e prevenção de úlceras favorecem aumento da sobrevida.¹⁶⁻¹⁸

Em geral, as manifestações pulmonares são divididas em agudas e crônicas, representadas pela STA e a doença crônica pulmonar da AF (*Sickle Cell Lung Disease* - SCLD), respectivamente. Há ainda outros acometimentos menos comuns, mas de

grande importância diagnóstica, como o aumento da reatividade brônquica, a qual pode gerar padrões de obstrução em exames espirométricos; a dessaturação noturna da oxihemoglobina; o tromboembolismo pulmonar e a hipoventilação secundária ao uso de opióides.^{11,19}

Os principais sintomas relacionados à SCLD e com o TEP são a dispnéia aos pequenos esforços e o cansaço fácil, sintomas esses, presentes em até 2/3 dos pacientes portadores de AF/DF.²⁰

Somando-se, a deficiência relativa de ácido fólico secundária à intensa eritropoese medular reflexa à demanda hemodinâmica e à hipoxemia crônica, conclui-se que a anemia na AF/DF é multifatorial.¹ O aumento da taxa metabólica e o incremento do débito cardíaco secundários à anemia crônica podem ser refletidos clinicamente por frequências cardíacas elevadas ao repouso e baixa tolerância aos exercícios e atividades diárias do cotidiano.⁶

Dentre os sinais clínicos predominantes destacam-se o edema de membros inferiores, a estase jugular, a ascite, a hiperfonese de P2 e os episódios esporádicos de angina. Esse último, indica a investigação de possível HP vigente, uma vez que é elemento com potencial correlacionado aos eventos microtromboembólicos.²¹⁻²³ Testes de triagem para determinar pacientes com possíveis complicações cardiopulmonares têm sido aplicados na prática clínica. O teste de caminhada por seis minutos é um método ambulatorial viável e factível para avaliação inicial dessa população.²⁴

Outra importante ferramenta para avaliação de sintomas e funcionalidade dos pacientes com doença crônica é a utilizada pela *New York Heart Association*, a qual classifica os pacientes em uma escala de I a IV, de acordo com a gravidade dos sintomas:^{25,26}

A miríade de complicações clínicas em portadores de AF/DF impacta, de modo significativo, na qualidade de vida. Elevadas taxas de distúrbios psicológicos podem incrementar a somatização dos sintomas diretamente relacionados ao processo fisiopatológico da doença, causando piora progressiva física e mental, inclusive dificultando a quantificação e qualificação de sintomas clínicos de forma particularizada.²⁴⁻²⁶

Testes de função pulmonar são fundamentais para avaliação e rastreio das condições clínicas respiratórias na AF/DF. A espirometria (ESPIRO) é um exame amplamente utilizado para essa finalidade, pois confere relativa facilidade operacional e interação com paciente, além do baixo custo de sua aplicação.²⁷

O método avalia inúmeras grandezas funcionais gerando dados que podem classificar os distúrbios em restritivo, obstrutivo, obstrutivo com capacidade vital reduzida, misto ou inespecífico.²⁸⁻³⁰ Classicamente, o distúrbio restritivo é o achado espirométrico mais prevalente na AF/DF. Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam além da restrição, uma diminuição da capacidade de difusão de óxido de carbono (CO) e, somente 3% dos pacientes apresentam distúrbios do tipo obstrutivo, caracterizados por redução do fluxo expiratório/volume pulmonar expirado resultando na relação VEF1/CVF reduzida. Esse distúrbio espirométrico ocorre mais no período da infância comparado à população adulta.³⁰

Danos pulmonares repetidos secundários aos múltiplos eventos vaso-oclusivos são os principais desencadeantes do padrão restritivo. Apesar da importância e uso rotineiro da espirometria, há de se lembrar que tal método não fornece informações plenas sobre toda a fisiologia pulmonar, por exemplo, está aquém de avaliar a perfusão.³⁰

Ao passo que a evolução elucidativa sobre mecanismos fisiopatológicos envolvidos na AF/DF ocorre, ao mesmo tempo, há o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para os cuidados e manejo ao paciente falciforme. A abordagem multifatorial tem ganhado espaço desde a descoberta dos benefícios do uso da hidroxiuréia (HU), em especial, em relação à redução de mortalidade.³¹ A HU apresenta inúmeras frentes de ação no controle da doença, atuando no aumento de Hemoglobina Fetal(HbF) e na redução da adesividade reticulocitária e de moléculas de adesão endotelial, favorecendo adequado controle das crises vaso-oclusivas, inclusive com redução significativa da hospitalização dessa população.³¹⁻³⁴

O entendimento molecular da doença conduziu ao aparecimento de novas terapias que variam desde intervenções em pontos chave à terapia-alvo da fisiopatologia. Por exemplo, o uso de L-Glutamina favorece a concentração adequada de óxido nítrico endotelial e plasmático.³⁴ Por outro lado, as terapias gênicas promovem a redução da formação da HbS quando utilizam vetores virais que são incorporados ao DNA do receptor falciforme e transcrevem proteínas sem a mutação específica da AF/DF.³⁵ Apesar do avanço em terapia gênica, o transplante alogênico de medula óssea continua sendo a terapia curativa mais utilizada atualmente.^{36,37}

A intervenção medicamentosa para controle dos efeitos adversos e colaterais do regime crônico transfusional é de suma importância no paciente AF/DF adulto, sendo o deferassirox, droga quelante do ferro, importante arsenal terapêutico no controle do balanço do ferro.³⁷

A cintilografia é um exame complementar por imagem que fornece informações funcionais de diferentes órgãos e estruturas do corpo humano, sendo essa característica, a principal diferença dos exames radiológicos, que fornece informações anatômicas e estruturais, sendo assim, esses exames se complementam. Na investigação de embolia pulmonar, a cintilografia com realização de estudo perfusão (sistema vascular) e de inalação pulmonar (sistema traqueobrônquico) é considerada método padrão de rastreamento, sendo a angiografia indicada para casos inconclusivos nesse método. A grande vantagem da cintilografia é a alta acurácia na presença de embolia e o alto valor preditivo negativo, com baixas doses de radiação e pouco alergogênico, podendo ser utilizada em gestantes com segurança.³⁸

A cintilografia de perfusão é utilizada para identificar defeitos perfusionais nos campos pulmonares. O radiofármaco (RF) utilizado para esse exame é denominado macroagregado de albumina marcado com tecnécio 99 metaestável (MAA-^{99m}Tc). O RF é administrado por via endovenosa, em posição supina, com inspirações profundas para que esse material se difunda em todo o campo pulmonar. Após a injeção, o MAA-^{99m}Tc alcança os vasos sanguíneos pulmonares causando bloqueio mecânico em arteríolas pré-capilares, numa proporção segura de 1/1000, formando

uma imagem homogênea dos campos pulmonares normais. Naqueles locais em que existe obstrução embólica ou vaso-oclusão, a passagem do RF é bloqueada, causando defeitos de perfusão.

Esses defeitos são habitualmente classificados qualitativamente em pequenos (<25%), moderados (25-75%) e grandes (>75%) do segmento pulmonar, identificando, de forma segura, o segmento hipoperfundido, servindo de base para a classificação de probabilidade de TEP. Outra utilidade, bem estabelecida, é a avaliação da extensão da hipoperfusão pulmonar para conduta cirúrgica.³⁸

Meyer e cols.³⁹ conduziram um estudo interessante com proposta de quantificação da extensão de defeitos perfusionais à cintilografia e sua relação com obstrução vascular observada na angiografia em portadores de tromboembolismo crônico de causa embólica. Os autores propuseram o cálculo da porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF), considerando a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar padrão dos pulmões e dos segmentos, em porcentagem, e o *escore* de quantificação de perfusão para cada lobo classificados de zero a 1, escalonados a cada 0,25. O total de perfusão global foi obtido pela somatória da perfusão global de todos os lobos, multiplicando-se a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar padrão pelo *escore* de quantificação de perfusão em cada lobo. A porcentagem de obstrução vascular de perfusão foi obtida subtraindo-se a perfusão global de um. Os autores observaram relação entre a porcentagem de defeitos perfusionais e o grau de obstrução vascular nesse grupo de pacientes, indicando que esse método de semi-quantificação pode ser uma ferramenta segura nesse contexto.

Não identificamos na literatura, estudos utilizando cintilografia pulmonar perfusional com essa ferramenta de semi-quantificação de hipoperfusão em portadores de DF. Essa metodologia será testada, de forma inédita, em portadores de DF. Espera-se que esse estudo possa identificar e quantificar de forma precoce as alterações perfusionais cintilográficas e a relação com sintomas clínicos e resultados de espirometria em portadores de DF. Tal fato poderá direcionar terapia precoces para prevenção de hipertensão pulmonar. A cintilografia de perfusão pulmonar positiva em pacientes assintomáticos também poderá sugerir fator de risco para ter TEP no futuro.⁴⁰⁻⁴²

OBJETIVOS

1. Verificar a correlação entre sintomas, baseando-se em classificação funcional (CF) em portadores de DF e os defeitos cintilográficos perfusionais utilizando método semi-quantitativo (POVF%).
2. Verificar a associação entre a porcentagem de defeitos perfusionais obtidos pelo método semi-quantitativo da cintilografia (POVF%) com espirometria (CVF% previsto).

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal observacional descritivo, com coleta retrospectiva de dados de prontuários de pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico confirmado de DF e reanálise das cintilografias de perfusão pulmonar, utilizando a ferramenta de semi-quantificação. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Vinte e dois pacientes (n=22) com diagnóstico confirmado de DF e em acompanhamento no período de 2017 a 2019 foram incluídos nesse estudo. Trata-se de uma amostra de conveniência. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre a pesquisa e concordaram em participar assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos aqueles pacientes fumantes e com histórico prévio de doenças pulmonares não relacionadas à DF.

Os sintomas clínicos respiratórios foram obtidos das consultas padrão de rotina desses pacientes e classificados de acordo com a escala funcional preconizada pela *AHA NYHA* em estágio I, II, III e IV, respectivamente.^{25,26}

A espirometria foi efetuada em sistema portátil computadorizado de função pulmonar (Ferraris KOKO Louisville, CO, EUA) de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (ATS) e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e

Tisiologia (2002),⁴⁵ respeitando os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade. Para a realização desse exame, o paciente foi sentado confortavelmente e solicitado a promover expirações forçadas no mínimo três vezes. Foram medidas a Capacidade Vital Forçada (CVF) em litro (L) e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) em litros (L) e calculada a razão entre as duas medidas (VEF1/CVF). A maior VEF1 foi selecionada. As medidas foram obtidas antes e 20 minutos após o uso de 400mcg de salbutamol, dosimetrado como medicação broncodilatadora. Os valores de CVF e VEF1 também foram expressos em porcentagem dos valores de referência.⁶⁴ A DRV foi sugerida a partir da redução da Capacidade Vital Forçada (CVF) e manutenção da relação VEF1/CVF normal ou aumentada. A quantificação e gravidade se deu a partir da porcentagem do CVF previsto pré broncodilatador. A análise final e laudo oficial foi realizada por pneumologistas treinados e experientes.

A cintilografia de perfusão pulmonar foi realizada com o paciente em posição supina e inspirações profundas foi administrado MAA-^{99m}Tc, na atividade de 185MBq (5mCi) em 100.000 a 300.000 partículas (PUL-TEC macrosalbe-^{99m}Tc, Ipen, Brasil). A aquisição das imagens foi realizada em câmara à cintilação computadorizada (Discovery 630, *General Eletric*, Israel) com dois detectores retangulares, de baixa energia e alta resolução (LEHR) imediatamente após a injeção. Foram realizadas oito imagens estáticas dos pulmões, por contagens, nas projeções anterior, posterior, laterais, oblíquas posteriores e oblíquas anteriores, com fotopico centrado em 140 KeV, janela de 20% e matriz 128 X 128. As imagens foram apresentadas em preto e branco para interpretação qualitativa, com descrição de tamanho e topografia dos defeitos perfusionais segmentares e subsegmentares nos pulmões, com auxílio de mapas de referência topográfica, fornecido pelo fabricante do equipamento (Figura 1). Os defeitos subsegmentares foram classificados em pequeno, moderado e grande, quando acometiam respectivamente 25%, 25 a 75% e maior que 75%, dos segmentos, respectivamente.⁶¹ As cintilografias foram classificadas e normais ou alteradas (presença de defeitos perfusionais), sendo que essas alterações serviram de referência para classificar os escores da semiquantificação.

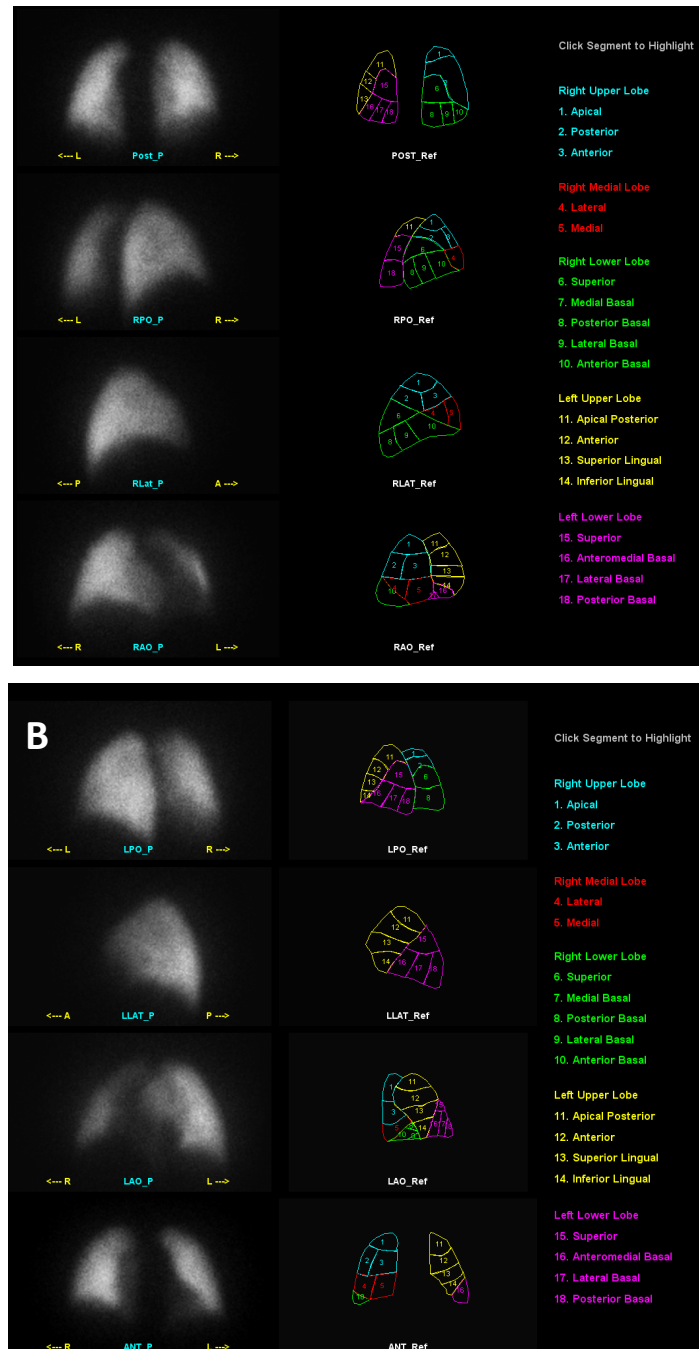


Figura 1. Cintilografia de perfusão pulmonar e mapa de referência topográfica fornecido pelo fabricante para análise qualitativa. A. Pulmão direito. B. Pulmão esquerdo.

As cintilografias de perfusão pulmonar foram restauradas do banco de dados (Sistema PACS) e reanalisadas por duas médicas nucleares experientes, de modo cego, baseado no método semi-quantitativo proposto por Meyer e cols.³⁹ Na presença de discordância, a concordância foi por consenso.

O cálculo da porcentagem de obstrução vascular de perfusão, considerou os itens:

a. Distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar padrão (FSPP)

- Pulmão direito = 55%: lobo superior = 18%, lobo médio = 12%, lobo inferior = 25%
- Pulmão esquerdo = 45%: lobo superior = 13%, lobo médio = 12%, lobo inferior = 20%

b. Escore de quantificação de perfusão (EQC)

Os escores foram aplicados para cada lobo e foram classificados de zero a 1, escalonados a cada 0,25:

- Escore 1 = normal, sem defeito perfusional
- Escore 0,75 = defeito perfusional em 25% do lobo
- Escore 0,5 = defeito perfusional em 50% do lobo (metade do lobo)
- Escore 0,25 = defeito perfusional em 75% do lobo
- Escore 0 = defeito em 100% do lobo (todo o lobo)

c. Perfusão global total (PGT)

Foi obtida pela somatória da perfusão global de todos os lobos, multiplicando-se a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar padrão pelo escore de quantificação de perfusão ($PGT = FSPP \times EQC$) em cada lobo.

d. Porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF)

Foi calculada pela fórmula: $POVF = (1 - PGT)$

ANALISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva foi realizada para as variáveis:

- Sintomas clínicos = espaço amostral: Classes funcionais: I, II, III, IV

- Espirometria = % Capacidade Vital Forçada (CVF) do predito (CVF)); Espaço amostral: [0% a 100%]);
- Porcentagem de obstrução vascular de perfusão (POVF); (Espaço Amostral: [0% a 100%])

Análises inferenciais:

- A análise de correlação entre a variável ESPIROMETRIA (CFV) e a POVF, variáveis de razão intervalar, a partir de análise de Coeficiente de Correlação de Pearson.
- A análise de correlação entre a variável CLASSE FUNCIONAL (CF), variável categórica, e a POVF, variável de razão intervalar, a partir do Coeficiente de Correlação de Bisserial de Spearman

O nível de significância foi considerado quando $p < 0,05$

RESULTADOS

A amostra final foi composta de 22 pacientes adultos, com idade média de 32,5 $\pm$ 9,022 anos (20 a 54 anos), sendo 12 (54,5%) do sexo masculino e 10 (45,5%) do sexo feminino.

Foram identificados cinco subtipos da DF, com predominância do subtipo SS, seguida do subtipo $\beta S \beta^0$ apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estatística descritiva da distribuição dos subtipos de Doença Falciforme de 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.

Subtipos	N	(%)
SS	13	59,1%
$\beta\text{S}\beta^0$	04	18,2%
SS + alfa talassemia	02	9,1%
SS + fetal elevada	02	9,1%
HbSC	01	4,5%
Total	22	100%

Em relação à CF, a mais frequente foi a CF II, seguida de CF IV, apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Estatística descritiva da distribuição dos sintomas respiratórios classificados de acordo com classe funcional nos subtipos dos 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.

Classe funcional	Subtipos					Total
	SS	$\beta S\beta^0$	SS + alfa talassemia	SS + fetal elevada	HbSC	
I	0	0	01	02	0	03
II	05	03	01	0	01	10
III	03	0	0	0	0	03
IV	05	01	0	0	0	06
Total	13	04	02	02	01	22

A cintilografia de perfusão pulmonar mostrou ser um método sensível na identificação de defeitos perfusionais estando alterada em 20 pacientes (91%).

A análise qualitativa evidenciou 106 defeitos perfusionais subsegmentares em segmentos pulmonares, sendo 45 de pequena extensão (42,5%), 27 de moderada extensão (25,5%) e 34 de grande extensão (32,0%). Houve discreto predomínio de defeitos perfusionais em pulmão direito (n=63, 59%) comparados ao esquerdo (n = 43, 41%). Houve distribuição equilibrada dos defeitos perfusionais nos lobos. No pulmão direito, a distribuição foi: 21 em lobo superior, 23 em lobo médio e 19 em lobo inferior e, no pulmão esquerdo foi: 13 em lobo superior, 14 em lobo médio e 16 em lobo inferior. O maior número de defeitos perfusionais subsegmentares foi observado em portadores de subtipos SS e de SS+fetal elevada. Tais achados foram utilizados para a semiquantificação.

A análise semi-quantitativa da cintilografia mostrou porcentagens de defeitos perfusionais (POVF) de zero (Figura 2) a 56,50% (Figura 3). A distribuição em subtipos está apresentada na tabela 3.

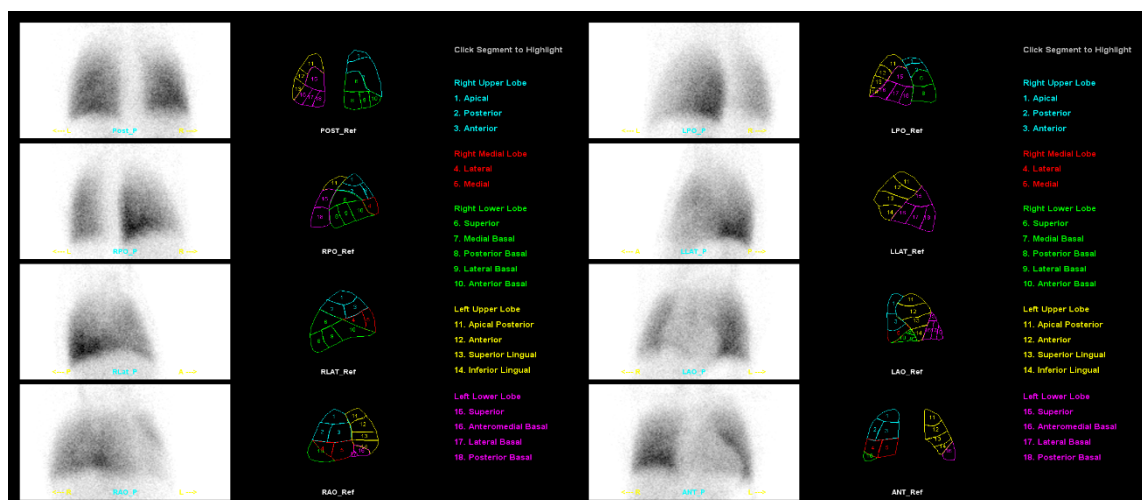


Figura 2. Cintilografia de perfusão pulmonar normal.

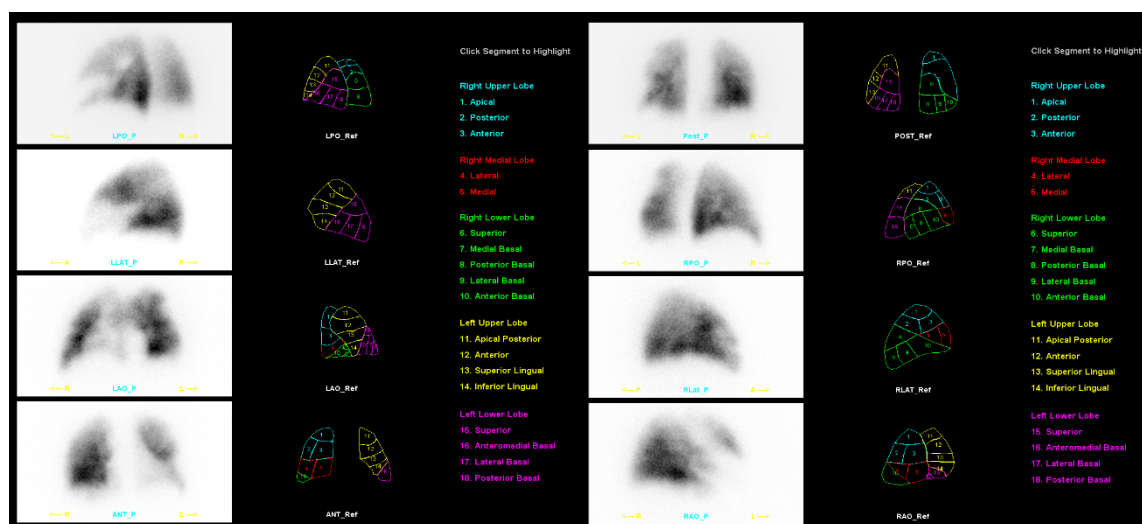


Figura 3. Cintilografia de perfusão pulmonar alterada, com 56,50% de defeito perfusional pela quantificação.

Tabela 3. Distribuição dos defeitos perfusionais (POVF%), distribuídos de acordo com classe funcional nos subtipos dos 22 portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.

Subtipos	N	POVF (%)	
		Média (DP)	Min-Max (%)
HbSS	13	24,27 (16,67)	3,25 – 56,50
BSB0	04	8,50 (8,96)	0,00 – 20,00
SS + alfa talassemia	02	15,5 (2,12)	14,00 -17,00
SS + fetal elevada	02	25,13 (35,53)	0,00 – 52,25
HbSC	01	10,50	
Amostra Total	22	20,06 (16,61)	0,0 – 56,50

Como os subtipos SS (n=13) e β S β 0 (n=04) se apresentam clinicamente indistinguível, ou seja, com manifestações clínicas semelhantes, foram agrupados (n=17), que denominaremos SS+ β S β 0, para avaliar a correlação dos sintomas clínicos com a espirometria e com a POVf. Devido à heterogeneidade da amostra e comportamentos clínicos diferentes, só avaliaremos a associação desses subgrupos (SS+ β S β 0).

Em relação à espirometria, foram observados cinco pacientes com resultados normal (n=05), um com distúrbio obstrutivo (n=01), nove com distúrbio restritivo (n=09) e dois pacientes não apresentaram critérios para a interpretação (n=02) e foram excluídos dessa amostra. Para a análise de correlação, foram também excluídos

dessa amostra, aquele com distúrbio obstrutivo, totalizando 14 pacientes. Essa foi a amostra utilizada para as análises.

A tabela 4 apresenta a descrição resultados referentes à POVF% e CVF% relacionados às classes funcionais, que serão utilizados para verificar a correlação dessas variáveis.

Tabela 4. Estatística descritiva dos defeitos perfusionais (POVF%) e espirometria (CVF%) distribuídos de acordo com classe funcional no agrupamento dos subtipos SS+ β S β O portadores de Doença Falciforme, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2019.

Classe funcional	N	POVF%		CVF%	
		Média(DP)	Min-Max	Média(DP)	Min-Max
II	06	15,83(14,1)	0,00 - 33,75	84,00(15,25)	66,0 – 107,0
III	02	15,00(16,62)	3,25 – 26,75	67,50(10,6)	60,0 – 75,0
IV	06	27,50(21,4)	3,00 – 56,50	62,67(5,4)	56,0 – 71,0
Total	14	20,71(17,64)	0,00 - 56,50	72,50 (14,8)	56,0 – 107,0

Análises Estatísticas:

1. Análise de correlação da classe funcional (CF) versus POVF% em 14 pacientes (SS+ β S β O)

A análise de correlação entre a variável CLASSE FUNCIONAL (CF), variável categórica, e a POVF%, variável de razão intervalar, apontou coeficiente de correlação 0,287 (o qual é compatível com correlação fraca – entre 0,2 e 0,4) e **não**

significativo ao nível de significância de 0,05, pois p-Value associado ao Coeficiente de Correlação de Bisserial de Spearman foi de 0,320.

2. Análise de correlação entre espirometria (CVF%) *versus* defeitos perfusionais (POVF%) em 14 pacientes (SS+ BSß0)

A análise de correlação entre a variável ESPIROMETRIA (CVF) e a POVF, variáveis de razão intervalar, apontou coeficiente de correlação -0,386 (o qual é compatível com correlação fraca – entre 0,2 e 0,4) e **não significativo** ao nível de significância de 0,05, pois p-Value associado ao Coeficiente de Correlação de Pearson foi de 0,173.

3. Análise de correlação da classe funcional (CF) *versus* espirometria (CVF%) em 14 pacientes (SS+ BSß0)

A análise de correlação entre a variável CLASSE FUNCIONAL (CF), variável categórica, e a ESPIROMETRIA (CVF), variável de razão intervalar, apontou coeficiente de correlação 0,766 (o qual é compatível com correlação FORTE – entre 0,6 e 0,8) e **significativo** ao nível de significância de 0,05, pois p-Value associado ao Coeficiente de Correlação de Bisserial de Spearman foi de 0,001.

DISCUSSÃO

A DF promove múltiplas lesões em diversos sistemas e órgãos durante a vida de seus portadores.¹ Os sintomas respiratórios são prevalentes nessa população e conferem piora da funcionalidade e impacto direto na qualidade de vida.

O início dos sintomas correlacionados à AF/DF ocorre predominantemente após o 5º mês, uma vez que, a concentração de HbF nos eritrócitos confere proteção frente à polimerização e crises vaso-oclusivas. Ao passo que essa concentração se reduz e o envelhecimento desses doentes ocorre verificam-se maiores incidências de eventos cardiovasculares e tromboembólicos e por isso, de acordo com Powars e cols.²¹ pacientes acima de 40 anos apresentam altas taxas de regurgitação tricúspide

pelo ecocardiograma, doença renal crônica, sobrecarga de ferro e úlceras crônicas em membros inferiores. Nossa população estudada apresentou média de idade $32,5 \pm 9,022$ anos, sendo 54,5% do sexo masculino e 45,5% do sexo feminino. Os pacientes com idade acima da média da amostra, correspondiam a 50% da população total estudada e apresentaram média de obstrução vascular pela cintilografia de 23,29% corroborando que o avanço da idade nessa população confere também altas taxas de déficit perfusional na cintilografia, possivelmente devido ao acúmulo de crises vasooclusivas ao longo da vida.

Os subgrupos de multifacetados fenótipos da AF/DF implicam em diferentes médias de sobrevida. Classicamente, os grupos HbSS e HbS β^0 apresentam maiores complicações clínicas em relação aos demais fenótipos (HbSC, Hb β S+, HbS-tal). Em geral a sobrevida média dos HbSS é em torno de 58 anos, sendo maior no subgrupo HbSC em torno de 67 anos.¹⁰

Dados da literatura¹⁴ demonstram que até 67% dos pacientes são homozigóticos para doença. Nosso estudo encontrou subtipos da DF, havendo predominância do subtipo SS 59,1%, seguida do subtipo β S β^0 com 18,2%. Baseando-se na totalidade de pacientes AF/DF do ambulatório de Hemoglobinopatias do HC Unesp Botucatu e desconsiderando as abstenções e dificuldade de realização das cintilografias, verificou-se que a porcentagem entre homozigotos (HbSS) e demais fenótipos é semelhante ao encontrado na população falciforme do Brasil, ou seja, em torno de 60% Hb SS, em concordância com a literatura.

Conforme a literatura¹⁷ aponta, os pacientes falciformes apresentam piores escores de fadiga em relação à população saudável. A gênese desse sintoma é multifatorial e está associada a quadros depressivos, estresse emocional, qualidade do sono e subgrupo fenotípico da doença. Há ainda de se considerar que o nível de hemoglobina desses pacientes é também fundamental para ocorrência de sintomas na AF/DF, muitos desses, correlacionados com a hipóxia crônica muscular, representados por fadiga ou cansaço.

Dentro desse contexto, os sintomas respiratórios também estão presentes nessa população e frente a subjetividade de avaliação desse parâmetro prevalente e

de suma importância para manejo clínico, optou-se por utilizar uma divisão classificatória de funcionalidade. Já de uso difundido na Cardiologia, as classes funcionais da *American Heart Association NYHA* são ferramentas poderosas e simples para quantificação e subdivisão de doentes.

Na análise desse estudo, verificou-se que somente 13,6 % dos pacientes da amostra apresentavam classe funcional I, ou seja, assintomáticos. Aproximadamente 45% dos pacientes da amostra foram classificados como CF II. De acordo com Voskaridou e cols.⁴³ é proposto que mesmo classes funcionais baixas podem apresentar alterações cardiovasculares importantes e precoces.

A média de obstrução vascular nos pacientes portadores de HbSS e classe funcional II foi de 18,35%. Somente um paciente, portador de HbSS apresentou classe funcional I e defeito perfusional de 50,25%. Esse apresentava com hemoglobina fetal elevada, podendo ser um motivo de não ter sintomas respiratórios.

A partir da análise de correlação da classe funcional (CF) *versus* POVf analisando todos os subgrupos envolvidos no estudo, notou-se correlação fraca e ausência de significância do ponto vista estatístico, com $p=0,169$, mesmo com a homogeneização da população avaliada, utilizando-se somente os subgrupos SS e $\beta\text{S}\beta^0$. Há de se notar, que o resgate de informações baseou-se em histórico de prontuário e a temporalidade e fugacidade de alguns sintomas, incluindo o respiratório, podem ter dificultado a correlação matemática na associação entre POVf e CF. Pacientes com DF podem apresentar piora súbita clínica com piora de CF, assim como, recuperações satisfatórias após intervenções medicamentosas e manejo clínico adequado.¹

A espirometria é um método conhecido, relativamente de baixo custo e difundido no acompanhamento da função pulmonar nos pacientes falciformes fornecendo importantes informações sobre a funcionalidade desses doentes.^{42,43} Sylvester e cols.⁴⁴ relataram que com o avanço da idade o padrão restritivo se torna mais proeminente. A correlação inversa significativa entre CF e CVF% mostra que esse é um bom método para avaliar os danos causados pela DF.

A despeito da importância em classificar os sintomas clínicos de acordo com a CF, ainda assim, ocorre certo grau de subjetividade. A comparação da POVf% com

espirometria, visou eliminar o fator subjetividade e volatilidade dos sintomas clínicos. Há de se reportar que a cintilografia de perfusão se mostrou muito sensível na identificação dos defeitos perfusionais, estando alterada em 91% da amostra total. Já está bem estabelecido o seu papel na identificação precoce de embolias pulmonares e a correlação com a angiotomografia quando a ferramenta semi-quantitativa foi utilizada.

A correlação fraca pode se dever a alguns fatores como: temporalidade entre coleta de dados dos sintomas classificados pela CF e a realização do exame cintilografico; a fugacidade e dinâmica das crises vasooclusivas, assim como, adaptação crônica desses pacientes frente aos insultos perfusionais e possível compensação de funcionalidade pulmonar em locais não acometidos.

A espirometria a despeito da importância de avaliação pulmonar desses doentes, não é capaz de avaliar a taxa perfusional e, portanto, apesar de boa correlação com CF não poderia prever ou auxiliar no manejo e decisão terapêutica, por exemplo, da introdução de anticoagulantes naqueles pacientes com taxas de perfusão maior que 10%, conforme a literatura sugere. Há de se frisar ainda, que o exame espirométrico demanda ação voluntária direta do paciente, o qual por vezes, não consegue atingir critérios mínimos para posterior interpretação do exame, conforme verificado em 2 pacientes da nossa amostra.

Embora a literatura sugere que a cintilografia de perfusão pulmonar, em especial com análise quantitativa, é um método muito sensível na identificação de defeitos perfusionais, esse método não mostrou correlação com sintomas clínicos em portadores de DF. Presume-se que pequenos defeitos perfusionais não desencadeiam sintomas clínicos. Novos estudos prospectivos, com maior casuística e classificação simultânea dos sintomas clínicos devem ser conduzidos.

CONCLUSÃO

Não existe associação entre sintomas clínicos (CF) e porcentagem de defeitos perfusionais (POVF%) obtido por ferramenta de semi-quantificação de cintilografia de perfusão pulmonar na amostra estudada de portadores de DF.

Não houve associação entre a porcentagem de defeitos perfusionais obtidos pelo método semi-quantitativo da cintilografia (POVF%) com espirometria (CVF% previsto).

REFERENCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciformes. Brasília: ANVISA; 2002.
2. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(3):218-22.
3. Mozeleski BM, Al-Rubaish A, Al-Ali A, Romero J. Perspective: a novel prognostic for sickle cell disease. Saudi J Med Med Sci. 2018;6(3):133-6.
4. Figueiredo MS. The compound state: Hb S/beta-thalassemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(3):150-2.
5. Tome-Alves R, Marchi-Salvador DP, Orlando GM, Palharini LA, Imperial RE, Naoum PC, et al. Hemoglobinas AS/Alfa talassemia: importância diagnóstica. Rev Bras Hematol Hemoter. 2000;22(3):388-94.
6. Cajado C, Barbosa CG, Adorno EV, Menezes JV, Reis MG, Gonçalves MS. Sickle cell disease SC in northeast of Brazil: a clinical and molecular characterization. Gaz Méd Bahia. 2010;80(3):20-3.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Especializada. Manual de educação em saúde: autocuidado na doença falciforme. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. (Série A. Normas e manuais técnicos).

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença falciforme [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 4 Abr 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-Falciforme.fev.2018.pdf>.

9. Shyu S, Rubin M, Drachenberg CB. Fatal unsuspected fat embolism syndrome in a sickle cell patient. Case reports. Hum Pathol. 2017;8:62-4.

10. Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle cell disease in the older adult. Pathology. 2017;49(1):1-9.

11. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. Postgrad Med J. 2003;79(933):384-90.

12. Eaton WA, Bunn HF. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. Blood. 2017;129(20):2719–26.

13. Hankins JS, Estep JH, Hodges JR, Villavicencio MA, Robison LL, Weiss MJ, et al. Sickle cell clinical research and intervention program (SCCRIP): a

lifespan cohort study for sickle cell disease progression from the pediatric stage into adulthood. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27228.

14. National Health Service (NHS) choices. Sickle cell anaemia. London: NHS; 2016 [citado 27 Mar 2019]. Disponível em: www.nhs.uk/conditions/Sickle-cell-anaemia/Pages/Introduction.aspx.
15. Machado R, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol*. 2005;129:449-64. Review.
16. United States. National Institutes of Health. The management of sickle cell disease [Internet]. 4th ed. Bethesda: NIH; 2002 [citado 28 Mar 2019]. (NIH Publication; n. 02-2117). Disponível em: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/sc_mngt.pdf.
17. Freitas SLF, Ivo ML, Figueiredo MS, Gerk MAS, Nunes CB, Monteiro FF. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Rev Bras de Enferm*. 2018;71(1):207-17.
18. Almeida-Neto PLC, Proietti ABC, Capuanie L, Gonzalez TT, Oliveira CL, Leão SC et al. Contribution of the Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) to research on blood transfusion safety in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(2):152-8.
19. Francis Jr RB, Johnson CS. Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. *J Am Soc Hematol*. 1991;77(7):1405-14.

20. Bensinger TA, Gillette PN. Hemolysis in sickle cell disease. *Arch Intern Med.* 1974;133(4):624-31.
21. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(1):66-76.
22. Roberts MZ, Gaskill GE, Kanter-Washko J, Kyle TR, Jones BC, Bohm NM. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(4):512-5.
23. Guimarães JI, Lopes AA. Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. São Paulo: Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP; 2005.
24. Ohara DG, Ruas G, Walsh IAP, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(1):79-87.
25. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett ZI, Manisty C. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93: 476-82.
26. Di Naso FC, Juliana Pereira JS, Beatricci SZ, Bianchi RG. The relationship between NYHA class and the functional condition and quality of life in heart failure. *Fisioterapia e Pesquisa* 2011; 18:157-63.
27. Fonseca CS, Araújo-Melo CA, Carvalho RM, Barreto-Neto J, Araújo JG, Cipolotti R. Lung function in patients with sickle cell anemia. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(1):85-90.

28. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1264-9.
29. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Dick M, Rafferty GF, Rees D, et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax*. 2004; 59:67-70.
30. Pereira CAC, Neder JA, editores. Diretrizes para testes de função pulmonar - Espirometria. Diretrizes. *J Bras Pneumol*. 28(3):S1-238.
31. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpathi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood*. 2012;120(23):4304-10.
32. Kapoor S, Little JA, Pecker LH. Advances in the treatment of sickle cell disease. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(12):1810-24.
33. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Orringer E, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289(13):1645-51.
34. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A phase 3 Trial of L-Glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2018;379(3):226-35.

35. Matte A, Zorzi F, Mazzi F, Federti E, Olivieri O, De Franceschi L, et al. New therapeutic options for the treatment of sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;1(11):e2019002.
36. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. Gene therapy for sickle cell disease: an update. *Cytotherapy.* 2018;20(7):899-910.
37. Vichinsky E, Torres M, Minniti CP, Barrette S, Habr D, Zhang Z, et al. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: Two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. *Am J Hematol.* 2013;88(12):1068-73.
38. Parker JA, Coleman RE, Siegel BA, H. Sostman D, McKusick KA. Procedure guideline for lung scintigraphy: 1.0. *J Nucl Med.* 1996;37(11):1906-10.
39. Meyer G, Collignon MA, Guinet F, Jeffrey AA, Barritault L, Sors H. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med.* 1990;17(6-8):31-9.
40. Mehari A, Igbineweka N, Allen D, Nichols J, Thein SL, Weir NA. Abnormal ventilation–perfusion scan is associated with pulmonary hypertension in sickle cell adults. *J Nucl Med.* 2019;60(1):86-92.
41. Lisbona R, Derbekyan V, Novales-Diaz JA. Scintigraphic evidence of pulmonary vascular occlusion in sickle cell disease. *J Nucl Med.* 1997;38(7):1151-3.

42. Tivnan P, Freeman LM, Haramati LB, Billett HH. Ventilation-perfusion scintigraphy is comparable to ct pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism in sickle cell disease: a 16-year experience. *Blood*. 2017;130:3550.
43. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. *British Journal of Haematology* 2012; 157: 664-73.