Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Modulação autonômica cardíaca em crianças e
adolescentes com anemia falciforme**

Melissa Chaves Vieira Ribera

São Paulo
2017

Modulação autonômica cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Melissa Chaves Vieira Ribera

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública, na forma de turma especial Doutorado Interinstitucional (Dinter) da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal do Acre, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Saúde, Ciclos de Vida e Sociedade.
Orientador: Prof. Dr. Paulo Rogério Gallo
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Joicey Melo da Costa

Versão Revisada

São Paulo

2017

Agradecimentos

A minha vida tal qual ela é, incluindo minhas conquistas pessoais, intelectuais e profissionais, só ocorrem graças à vontade de Deus.

A Ele agradeço por tudo, inclusive por ter me permitido ter ao lado pais tão amados e a oportunidade de conviver com uma pessoa especialmente harmônica como o César. Tê-los próximos não foi apenas um alento, mas também fundamental uma vez que eles se fizeram muito presentes na vida dos meus pequenos filhos, cuidando deles nos vários momentos em que eu estive ausente.

Aos meus irmãos, tios, primos, cunhados, sobrinhos, compadres, afilhados, queridos D. Benilde e Sr. Hernan Ribera, à Sônia Silva, Joel Sena e amigos por sempre me incentivarem e me ajudarem em tudo o que eu faço.

Ao meu amado esposo Dr. Ricardo Ribera que, ao longo dos anos, sempre me apoiou nas decisões de aperfeiçoamento profissional. Eu reconheço e sou grata por todas as vezes que ele necessitou se desdobrar para suprir as lacunas acarretadas pela minha dedicação aos estudos, tenham sido estas lacunas nas esferas do trabalho ou mesmo familiar.

Agradeço especialmente à minha mãe Dr.^a Simone Chaves, à tia madrinha Prof.^a Dr.^a Silvane Chaves, à tia avó Neli Cruz, à avó Risoleta Chaves e às recordações do meu avô professor Audenor Chaves (*in memorian*) por serem as pessoas que mais me inspiram a continuar crescendo, seja por eu ver nelas o entusiasmo e a alegria com as minhas conquistas ou porque cada um deles me inspira a sempre continuar em desenvolvimento.

Agradeço à amiga Dr.^a Ana Rita, hematologista pediatra, pela parceria e por termos o mesmo sonho de poder contribuir com a melhoria da vida dos pacientes com anemia falciforme.

Ao companheiro de pesquisa Fernando de Oliveira que se disponibilizou a vir ao Acre ensinar-me, na prática, a utilização do frequencímetro de pulso.

Ao amigo professor Thiago de Araújo por estar sempre disponível para tirar minhas inúmeras dúvidas estatísticas.

À amiga professora Patrícia Martinelli pelas dicas valiosas sobre design de slides.

Aos pacientes com anemia falciforme agradeço não apenas por participarem da pesquisa mas também por me inspirarem a ser uma pesquisadora em prol de informações que visem a melhoria da vida deles.

Ao professor Dr. Paulo Gallo por ser um orientador não apenas de teses mas de cultura geral e de vida.

Aos colegas do grupo de pesquisa GEMA e, especialmente, ao querido professor Vicente Sarubbi por todas as maravilhosas conversas.

Ao querido Augusto Amaral pelas sábias palavras de incentivo e cumplicidade nos momentos difíceis.

À minha coorientadora professora Dr.^a Joice Costa por sempre estar disponível e pelas importantes e imprescindíveis sugestões.

Ao professor Dr. Luiz Carlos Abreu por ter lançado tão entusiasticamente a sugestão do estudo de variabilidade da frequência cardíaca na anemia falciforme o que fez com que eu abraçasse este desafio.

Aos professores, coordenadores e secretários do doutorado assim como aos professores de mestrado, de faculdade e de escola por todos os ensinamentos.

À Secretaria de Saúde do Acre pelo convênio realizado com as Universidades de São Paulo e a do Acre possibilitando-me realizar grande parte do doutorado no Acre.

Aos amigos do doutorado pela amizade, tanto daqueles que conseguiram concluir como dos que optaram por descontinuar o curso. A convivência com cada um de vocês me trouxe algo de bom, deixando saudades e um desejo de que todos se realizem profissionalmente.

Aos colegas de trabalho da Secretaria de Saúde, da Universidade Federal do Acre e aos meus pacientes tanto da Cardiobaby quanto da rede pública por me permitirem ser tão feliz realizando meu trabalho.

Por fim, agradeço aos meus encantadores filhos, Daniel e Levi, que, inocentemente e ainda sem ter a plena noção, tanto me motivam a querer ser alguém sempre melhor, para eles e para a sociedade. A partir do momento em que eles nasceram já não me apresento primeiro como a médica ou como a professora, mas como a mãe destas lindas preciosidades.

“ Se pude ver mais longe que os outros, foi por estar apoiado sobre os ombros de
gigantes.”

(Isaac Newton)

RIBERA, M. C. V. **Modulação autonômica cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme** - tese de doutorado. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2017.

RESUMO

Introdução - Alterações cardíacas na anemia falciforme (AF) são frequentes e iniciam-se precocemente. Há evidências de que exista também disfunção na regulação do sistema nervoso autônomo o que pode contribuir com eventos de morbidade. **Objetivos** – Analisar a modulação autonômica cardíaca por meio da variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme. **Método** - Estudo analítico no qual foi realizada uma comparação da variabilidade da frequência cardíaca em 45 crianças e adolescentes, menores de 20 anos, com anemia falciforme, com um grupo de comparação pareado um a um por idade e sexo. A frequência cardíaca foi obtida pelo frequencímetro de pulso e analisada, batimento a batimento. Estes pacientes são usuários do ambulatório de hematologia pediátrica do Sistema Único de Saúde. Esta pesquisa está em consonância com a resolução 466/2012 do Ministério da Saúde. **Resultados** - Observamos diferença significativa nos índices do domínio da frequência (VLF, LF, HF e LF/HF). **Conclusão** - Existe uma disfunção autonômica na AF que ocorre desde a infância, podendo estar relacionada a uma menor modulação do simpático e uma maior modulação do parassimpático. Esta diferença não foi observada em pacientes em uso de hidroxiureia.

Descritores: Anemia Falciforme; Frequência Cardíaca; Crianças; Doenças do Sistema Nervoso Autônomo; Variabilidade da Frequência Cardíaca; Sistema Nervoso Parassimpático; Hidroxiureia.

RIBERA, M. C. V. **Cardiac autonomic modulation in children and adolescents with sickle cell anemia**- doctoral thesis. São Paulo: USP School of Public Health; 2017.

ABSTRACT

Introduction - Cardiac changes in sickle cell disease (AF) are frequent and begin early. There is evidence that there is also dysfunction in the regulation of the autonomic nervous system, which may contribute to morbidity events. **Objectives** - To evaluate the autonomic cardiac modulation by heart rate variability in children and adolescents with sickle cell anemia. **Method** - An analytical study comparing the heart rate variability of 45 children and adolescents, younger than 20 years, with sickle cell anemia, with a control group matched one by one by age and sex. The heart rate was obtained by pulse frequency and analyzed, beat by beat. These patients are attending the pediatric hematology outpatient of the National Health System. The results of this study are in agreement with resolution 466/2012 of the Ministry of Health of Brazil. **Results** - We observed a significant difference in the frequency domain indexes (VLF, LF, HF and LF / HF). **Conclusion** - There is an autonomic dysfunction in AF that occurs from childhood, and may be related to a lower modulation of the sympathetic and greater modulation of the parasympathetic. This difference was not observed in patients taking hydroxyurea.

Keywords: Sickle cell anemia; Heart Rate; Children; Autonomic Nervous System Diseases; Heart Rate Variability; Parasympathetic Nervous System; Hydroxyurea.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	09
Lista de figuras e quadros	10
Lista de Siglas.....	11
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA NA POPULAÇÃO	16
1.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME ..	17
1.3 ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES.....	19
1.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	21
1.5 MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR NA ANEMIA FALCIFORME.....	28
2 OBJETIVOS.....	31
2.1 GERAL.....	31
2.2 ESPECÍFICOS	31
3 MÉTODOS.....	32
3.1 TIPO, LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO	32
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA PESQUISA	32
3.3 MENSURAÇÃO DO PESO, DA ESTATURA E DOS DADOS VITAIS.....	33
3.4 AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	34
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	36
3.2 ASPECTOS ÉTICOS	36
4 RESULTADOS	37
5 DISCUSSÃO	45
6 CONCLUSÃO.....	50
7 REFERÊNCIAS	52
APÊNDICES	64
Apêndice 1: ROTEIRO DE ENTREVISTA	64
Apêndice 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL.....	66
Apêndice 3- TERMO DE ASSSENTIMENTO PARA O ADOLESCENTE	68
Apêndice 4- BLOXPLOT DE ÍNDICES DE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA	70
ANEXO	74
Anexo 1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	74
CURRICULO LATTES	75

Lista de Tabelas

Tabela 1	Descrição das variáveis físicas e de exames do grupo de crianças e adolescentes com anemia falciforme (n=45), Rio Branco, Acre, 2015-2016.....	35
Tabela 2	Descrição do uso de medicações pelos indivíduos com anemia falciforme (n=45), Rio Branco, Acre, 2015-2016.....	36
Tabela 3	Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca das crianças e adolescentes com Anemia Falciforme (n=45) comparado com controles pareados por sexo e idade, Rio Branco, Acre, 2015-2016.....	37
Tabela 4	Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca das crianças com anemia falciforme com idade ≤ 10 anos (n=25), comparados com controles pareados por sexo e idade, Rio Branco, Acre, 2015-2016.....	38
Tabela 5	Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes com anemia falciforme com idade > 10 anos (n=20), comparados com controles pareados por sexo e idade, Rio Branco, Acre, 2015-2016.....	39
Tabela 6	Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciformes, segundo o uso de espironolactona, pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.....	40
Tabela 7	Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme, segundo o uso de hidroxiureia, sem medicações cardiológicas, pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.....	41
Tabela 8	Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme, que não usam hidroxiureia, captopril ou espironolactona, pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.....	42

Lista de figuras e quadros

Figura 1	Organograma dos métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).....	21
Figura 2	Histograma do intervalo RR obtido de gravação de Holter de 24 horas. O índice triangular é calculado dividindo-se o número total de intervalos RR, que corresponde à área do triângulo (x), pelo número de intervalos RR com frequência modal (y), que corresponde à altura do triângulo.....	23
Figura 3	Exemplo de Plot de Poincaré de indivíduo saudável com 13 anos de vida.....	24
Figura 4	Exemplo de análise espectral de indivíduo saudável de 13 anos de idade, com visualização do tacograma da variação dos intervalos entre batimentos e a separação dos componentes de acordo com os espectros de energia.....	25
Quadro 1	Índices estatísticos de variabilidade da frequência cardíaca.....	22
Quadro 2	Índices geométricos da variabilidade da frequência cardíaca.....	23
Quadro 3	Índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência.....	26

Lista de Siglas

AE - Átrio Esquerdo

AF - Anemia Falciforme

BPM - Batimentos por minuto

CNS - Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde

DDVE - Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

DF - Doença Falciforme

DP - Desvio Padrão

FC - Frequência Cardíaca

HbF - Concentração da Hemoglobina Fetal

HF - *High Frequency*

HU- Hidroxiureia

IECA- Inibidores de enzimas conversoras de Angiotensina

IRNN - Interpolarização Triangular

LF - *Low Frequency*

LF/HF - Razão Entre a Baixa e a Alta Frequência

MS - Ministério da Saúde

NATIVIDA - Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal

NN50 - número de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior do que 50 ms

OMS - Organização Mundial de Saúde

pNN50 - Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms

PA – Pressão Arterial

Pnn50 - Porcentagem intervalos RR adjacentes maiores que 50 ms

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

RMSSD - Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes

RR - Intervalo entre batimentos cardíacos

RRtri - Índice Triangular

SD1 - Desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento

SD2 - Desvio-padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos

SDANN - Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais

SDNN - Desvio padrão de todos os intervalos RR normais

SDNNi - Média do desvio padrão dos intervalos RR normais

SESACRE - Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Acre

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

SNP - Sistema Nervoso Parassimpático

SNS - Sistema Nervoso Simpático

SpO² - Saturação periférica de Oxigênio

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TINN - Interpolação dos intervalos RR normais

USB - Universal Serial Bus

VCM - volume corpuscular médio

VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

VLF - *Very Low Frequency*

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária que, em estado homozigótico, recebe a denominação de Anemia Falciforme (AF). Ela ocorre devido a uma única mutação no gene da hemoglobina beta resultando na modificação da sua estrutura, fazendo com que a hemácia, que é constituída por milhares de hemoglobinas, adquira forma de foice (BRIEHL, 1995; EMBURY, 1996 ; STEINBERG e ADEWOYE, 2006).

A anemia falciforme cursa, além da anemia crônica, com numerosas alterações que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas, com expressiva morbidade; redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. O quadro clínico é variável, podendo ocorrer episódios de dores osteoarticulares, dores abdominais, infecções e infartos pulmonares, retardo do crescimento e maturação sexual, acidente vascular encefálico e comprometimento crônico de múltiplos órgãos, principalmente do coração, baço e rins.

Os indivíduos com AF apresentam alta morbidade (frequentes hospitalizações, crises de dor e necessidade de transfusões) além de mortalidade precoce (HUTZ, 1981; PLATT *et al.*, 1994), levando a uma expectativa média de vida de 16,4 ($\pm$ 12,1) anos (De PAIVA E SILVA, RAMALHO E CASSORLA, 1993). Na década de 90, estimava-se que 78,6% dos óbitos ocorreriam até os 29 anos e que 37,5% destes óbitos ocorreriam em menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença (ALVES, 1996).

Nos últimos anos, houve uma redução nas taxas de mortalidade, principalmente nos primeiros cinco anos de vida e verificou-se a ocorrência de uma mortalidade mais tardia (HASSELL, 2010). Essa melhora na sobrevida pode ser atribuída a medidas simples como o diagnóstico precoce por meio dos programas de triagem neonatal, a orientação precoce, o tratamento profilático com penicilina e vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Meningococcus meningitidis* (HANKINS, 2010), além do uso da hidroxiureia (STEINBERG *et al.*, 2003), de avanços no controle dos hemoderivados, das terapias de quelação de ferro além da triagem do risco de acidente vascular encefálico pelo Doppler Transcraniano (ADAMS, 1998). Em estudo de coorte no Texas, Estados Unidos, foi relatada uma sobrevida de 99% em crianças com até cinco anos de idade (QUINN *et al.*, 2010) e uma sobrevida de 89,4% em um estudo de coorte em realizado em Minas Gerais, Brasil, nesta mesma faixa etária (FERNANDES *et al.*, 2010).

Em passado recente, quando as infecções eram as grandes responsáveis pela mortalidade precoce das crianças, o conhecimento sobre as alterações do sistema nervoso autônomo era relegado a um plano secundário. Este cenário vem se modificando e, atualmente, as crianças estão conseguindo alcançar a idade adulta, tornando relevante a busca de maior e melhor compreensão sobre as disfunção deste importante regulador da homeostase.

1.1 DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA NA POPULAÇÃO

Há evidências de que a anemia falciforme seja originária nos povos africanos mas hoje está presente em todos os continentes devido às migrações (WEATHERALL e CLEGG, 2001). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 5% da população mundial seja portadora do gene para hemoglobinopatias (OMS, 1983; WATANABE, 2008).

A AF é reconhecidamente uma doença de alta prevalência no Brasil (PARRA., 2003; CANÇADO e JESUS, 2007) sendo a de maior prevalência entre as doenças hereditárias (ZAGO e COSTA, 1985; De PAIVA E SILVA, RAMALHO e CASSORLA, 1993; NAOUM, 1997), acometendo 0,1% a 0,3% da população de afro descendentes (DI NUZZO e FONSECA, 2004; WATANABE *et al.*, 2008). No Brasil, a maior prevalência de heterozigotos ocorre nas regiões norte e nordeste atingindo 6 a 10% da população e 2 a 3% nas regiões sul e sudeste (CANÇADO e JESUS, 2007).

O Ministério da Saúde (MS) estima que existam 30.000 indivíduos com AF no país e que, tendo como base o banco de dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), ocorra o nascimento anual de 3.000 crianças com AF (BRASIL, 2015). Ainda segundo o PNTN, um em cada 1000 nascidos vivos tem AF e um em cada 200 nascidos vivos é portador do traço falciforme (BRASIL, 2015).

No estado do Acre a estimativa é de um indivíduo com AF para cada 3.480 nascidos vivos (BRASIL, 2009).

1.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

O tratamento, de um modo geral, visa à prevenção e ao controle das complicações da doença. As pioras clínicas podem estar relacionadas às crises álgicas, sequestro esplênico, infecções, síndrome torácica aguda, úlceras de perna, necrose óssea, priapismo, acidente cerebral encefálico e ao comprometimento crônico de múltiplos órgãos tais como rins, baço, coração, cérebro, fígado e pulmões. Deve ser realizado com o apoio de uma equipe multidisciplinar envolvendo pais orientados e participativos quanto aos sinais de alerta da doença, enfermagem, odontologia, nutricionista, assistente social, psicólogo, fisioterapeuta, hematologista e médicos treinados ao atendimento das emergências hematológicas nas unidades de pronto-atendimento. Está indicado o uso de ácido fólico, vacinas especiais e antibioticoterapia profilática com penicilina para os menores de cinco anos. Além disto, devem ser realizadas medidas específicas quando necessário, tais como indicações de esplenectomia, transfusões de sangue, quelações de ferro e realização de exames complementares a depender do quadro clínico de cada paciente.

Diante do grande desafio do tratamento da AF, inúmeros estudos têm relatado a eficácia do uso da hidroxiureia (HU) por levar a uma melhora clínica e hematológica e pela redução da incidência de episódios vaso-oclusivos (CHARACHE, 1995). Além destes benefícios, as evidências apontam cada vez mais para a segurança do seu uso e a capacidade da hidroxiureia em prevenir danos crônicos nos órgãos e reduzir a mortalidade (MC GANN et al., 2011).

Embora o mecanismo de ação desta medicação ainda não esteja totalmente compreendido, o seu uso induz a uma elevação da concentração da hemoglobina fetal que tem uma relação indireta com o número de crises dolorosas, a um aumento da hemoglobina, a uma diminuição da contagem de glóbulos brancos além de diminuir os episódios de síndrome torácica aguda, as taxas de hospitalização e de transfusão, com uma toxicidade limitada à ocorrência de alguns casos de neutropenia leve a moderada (WANG, 2011).

Os benefícios para o uso da hidroxiureia foram relatados em estudos envolvendo tanto pacientes adultos (LANZKRON, 2008) quanto pediátricos (WANG, 2011).

No Brasil, a HU é indicada a partir dos três anos de vida, se houver história de: três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas, uma crise torácica aguda recidivante, um ou mais acidentes vasculares encefálicos; priapismo recorrente, hemoglobina fetal abaixo de 8% ou anemia grave e persistente nos últimos 12 meses (BRASIL, 2014).

Quanto ao tratamento das alterações cardíacas, inexistem importantes estudos em indivíduos com anemia falciforme, sendo sugerido que o tratamento das complicações cardíacas seja realizado da forma convencional. Além disto, o pouco que se sabe advém de estudos realizados em adultos.

Teoricamente, os diuréticos levariam a hemoconcentração, o que poderia predispor à oclusão dos vasos. Na prática, não está claro se isso ocorre e seu uso não é contraindicado. A administração de diuréticos deve levar em consideração os efeitos aditivos na hipostenúria, que é a dificuldade em concentrar a urina, comumente observada em pacientes com AF. Bloqueadores adrenérgicos também podem ser usados. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina parecem reduzir a proteinúria e preservar a função renal, enquanto os antagonistas do cálcio podem induzir a uma maior taxa de resposta em doentes de cor de pele negra (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002). Os pacientes com anemia grave com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou angina de peito podem ser beneficiados com o aumento da concentração de hemoglobina por transfusão ou, se possível, com o uso da hidroxiureia (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002).

A espironolactona é um diurético poupador de potássio, antagonista específico da aldosterona. Ela age competindo com a aldosterona pelos receptores de sódio e potássio, no túbulo distal, de modo que seja excretada uma maior quantidade de sódio e água enquanto que o potássio é retido. Dessa forma, estados edematosos e ascite decorrente de hiperaldosteronismo secundário podem ser tratados de maneira eficaz com esta medicação. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a antagonização da aldosterona impede a ação deletéria da aldosterona no coração, como a fibrose miocárdica secundária à ação desta. O seu uso está relacionado a um efeito benéfico na remodelação cardíaca, reduzindo os marcadores de fibrose, o remodelamento reverso e a mortalidade (PITT, 1999), embora não haja comprovações de real benefício em pacientes com AF. Também foi observada uma ação da espironolactona no sistema nervoso autônomo em estudo realizado com indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva no qual se observou um aumento nos parâmetros do domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca sugerindo um efeito parasimpaticomimético para espironolactona (MAC FADYEN, 1997).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) agem bloqueando os efeitos da angiotensina II. Este bloqueio provoca o relaxamento dos vasos sanguíneos, reduzindo a pressão arterial e, conseqüentemente, reduzindo o esforço necessário para o miocárdio manter o débito cardíaco. Outro benefício da utilização do IECA é a redução da

proteinúria em pacientes com AF (FALK, 1992; AOKI, 1995), que é um importante marcador de risco para o desenvolvimento da insuficiência renal crônica.

O transplante de medula óssea, embora seja a única opção curativa (SIMÕES, 2010), ainda é considerado de alto risco devido às complicações, rejeições e mortalidade.

De uma forma geral, quanto ao tratamento da anemia falciforme e suas complicações, observamos uma necessidade de maiores informações e de maior investimento, como bem descreveu Lauren Smith e seus colaboradores: “não há dúvidas que a raça faz diferença nos Estados Unidos” e de que isto afeta a disponibilidade dos recursos não só para a pesquisa, mas também para o cuidado médico destes pacientes (SMITH e colaboradores, 2006; SIMÕES, 2010).

1.3 ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

A AF foi descrita pela primeira vez, em 1910, pelo cardiologista Dr. James Herrick e as alterações cardiovasculares fizeram parte da sua caracterização e conceituação (HERRICK, 2001).

Em sua fisiopatologia, a anemia crônica ocasiona uma diminuição na capacidade carreadora de oxigênio devido aos baixos níveis de hemoglobina. Esta situação instiga a um aumento do débito cardíaco compensatório (frequência X volume) às custas da elevação tanto da frequência cardíaca quanto do volume sistólico (VARAT, ADOLPH e FOWLER, 1972). Como na anemia falciforme não são observadas variações importantes na frequência cardíaca (VARAT, ADOLPH e FOWLER, 1972; LINDSAY, MESHEL e PATTERSON, 1974), o aumento do débito cardíaco resulta basicamente do aumento do volume sistólico e dilatação das cavidades cardíacas (LESTER *et al.*, 1990; COVITZ *et al.*, 1995; AHMED *et al.*, 2004; LAMERS *et al.*, 2006). Segundo observaram Lester e colaboradores, o aumento das dimensões ventriculares torna-se mais evidente a partir do segundo ano de vida.

A hipertrofia ventricular, observada nestes pacientes, surgiria como mecanismo compensatório à sobrecarga volumétrica, na tentativa de reduzir o estresse na parede miocárdica (GROSSMAN *et al.*, 1977).

Os graus de dilatação do ventrículo esquerdo e da hipertrofia estão associados com a gravidade da anemia e com a idade do paciente (HUTZ, 1981; LESTER *et al.*, 1990; COVITZ *et al.*, 1995; BATRA *et al.*, 2002), sendo estas alterações cardíacas observadas em

praticamente todos os pacientes (MARTINS *et al.*, 1999), inclusive nas populações pediátricas (HERDY, AGUAS e CHEDID, 1983; ESTRADE *et al.*, 1989; RIBERA, 2013).

A função cardíaca sistólica costuma estar preservada na maioria dos pacientes adultos (COVITZ *et al.*, 1995; SACHDEV *et al.*, 2007) e crianças (LESTER *et al.*, 1990; BATRA *et al.*, 2002). No entanto, os pacientes com disfunção sistólica têm um risco aumentado de mortalidade. Esta disfunção pode ocorrer pela sobrecarga crônica de volume (Prasad *et al.*, 1996), pela sobrecarga de ferro (CECCHETTI *et al.*, 1991) e também pelos micro-infartos (CORRIGAN, 2001).

O ecocardiograma na AF mostra aumento das cavidades cardíacas, principalmente do átrio esquerdo (AE) e do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) (ESTRADE *et al.*, 1989; LESTER *et al.*, 1990). Estas dimensões aumentadas foram inversamente relacionadas ao nível de hemoglobina e houve correlação positiva com o aumento da idade (COVITZ *et al.*, 1995).

A cardiomegalia é evidenciada ao exame físico em 68 a 80% dos pacientes com AF (MARTIN *et al.*, 1983; HERDY, AGUAS e CHEDID, 1983). O achado de sopro cardíaco também é comum, sendo auscultado em torno de 87% das crianças com AF (BATRA *et al.*, 2002). Os exames diagnósticos cardiológicos complementares confirmam estes achados de alterações ao exame físico.

Embora incomum, a doença isquêmica do coração pode estar presente em pacientes com AF e deve ser considerada em todos os indivíduos com dor torácica (MARTIN *et al.*, 1996).

A radiografia de tórax revela cardiomegalia em 71 a 84% dos pacientes de AF, com índice cardiotorácico variando de 0,54 a 0,58, em variadas faixas etárias (LOUIS-GUSTAVE, 1977; MARTIN *et al.*, 1983; HERDY, AGUAS e CHEDID, 1983; ESTRADE *et al.*, 1989).

O eletrocardiograma aponta alterações em 35 a 82% dos pacientes, principalmente sobrecarga atrial esquerda e alterações da repolarização ventricular (MARTINS *et al.*, 1999).

Os achados em necrópsias confirmam as alterações cardíacas evidenciadas por meio dos exames de imagem, sendo verificada dilatação do ventrículo esquerdo em 44 a 100% dos corações, e aumento da massa muscular em 80 a 100% (GERRY, BULKLEY e HUTCHINS, 1978; MARTIN *et al.*, 1983; HERDY, AGUAS e CHEDID, 1983).

Inexistem importantes estudos sobre o tratamento específico das alterações cardíacas em indivíduos com anemia falciforme, sendo sugerido que o tratamento seja realizado da forma convencional. A espironolactona, apesar de ser um diurético, é usada pelo poder de “inativar” a aldosterona, diminuindo assim a congestão pulmonar, bem como a pré-carga,

além de ser poupadora de potássio. Além disso, inibe a ação da aldosterona na remodelagem cardíaca (deposição de fibroblastos nas fibras miocárdicas). O uso de inibidores de enzimas conversoras de angiotensina (IECA) na redução da proteinúria foi demonstrado por Falk e colaboradores ao utilizarem o enalapril em dez pacientes com insuficiência renal moderada, com redução de aproximadamente 60% da proteinúria e com recrudescimento após a suspensão do enalapril (FALK, 1992).

1.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A frequência cardíaca (FC) está intimamente relacionada ao controle do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) o qual é dividido em Sistema Nervoso Simpático (SNS) e Sistema Nervoso Parassimpático (SNP). Este sistema é independente do controle voluntário e fornece nervos aferentes que levam estímulos para o sistema nervoso central e nervos eferentes que recebem estímulos e os levam ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nóculo sinusal, o miocárdio atrial e o nóculo atrioventricular (AUBERT, SEPS e BECKERS, 2003).

A influência do SNA sobre o coração é dependente de informações que partem principalmente dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, de modificações do sistema respiratório, do sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema termorregulador (COOKE *et al.*, 1998).

Em resposta a estas informações recebidas, o controle neural está intimamente ligado à frequência cardíaca, ao controle da pressão arterial (PA) e à atividade reflexa barorreceptora (AUBERT, SEPS e BECKERS, 2003).

Com relação à frequência cardíaca, seu aumento ocorre como consequência da maior ação da via simpática e da menor atividade parassimpática, ou seja, da inibição vagal. Já a redução da FC depende basicamente do predomínio da atividade vagal (ACHARYA *et al.*, 2006).

Alterações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalo RR), definidas como variabilidade da frequência cardíaca (VFC), são normais e esperadas e indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, estímulos sonoros, respiratórios, de atividade física, estresse mental,

alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono e ortostatismo, bem como em compensar desordens induzidas por doenças e/ou medicações, como exemplo no déficit de atenção e hiperatividade (PUMPRLA *et al.*, 2002; AUBERT, SEPS e BECKERS, 2003; ACHARYA *et al.*, 2006; DE CARVALHO *et al.*, 2014).

Alta VFC é um sinal de boa adaptação do organismo, caracterizando um indivíduo saudável e com mecanismos autonômicos eficientes. Por outro lado, uma baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode implicar na presença de mau funcionamento fisiológico do indivíduo e a presença de doenças ainda não evidenciadas.

A redução da VFC tem sido apontada como um forte indicador de risco relacionado a eventos adversos em indivíduos normais e em pacientes com doenças, refletindo o papel vital que o SNA desempenha na manutenção da saúde, na função fisiológica normal e na patogênese de muitas doenças (CASTRO *et al.*, 2014).

Desta forma, ao exprimir as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, a VFC fornece informações sobre as influências do SNA sobre o nódulo sinusal. Assim, uma das formas de avaliação da modulação autonômica cardíaca é por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca.

Não obstante existam outras formas de se avaliar a função do sistema nervoso autônomo, a utilização da análise da VFC tem emergido como uma alternativa viável, não invasiva (CASTRO *et al.*, 2014) e de baixo custo quando aplicada para avaliação dos impulsos autonômicos. Ela pode ser utilizada para identificar fenômenos relacionados ao SNA em indivíduos saudáveis, atletas e também em portadores de doenças (AUBERT, SEPS e BECKERS, 2003; KINGSLEY, LEWIS e MARSON, 2005; CASTRO *et al.*, 2014).

Para obtenção dos registros das oscilações dos batimentos cardíacos a frequência cardíaca pode ser captada por meio de eletrocardiogramas, conversores digitais e cardiofrequencímetros (AUBERT, 2003).

A VFC pode ser avaliada tanto por meio de métodos lineares quanto por métodos não lineares (Figura 1). Os métodos lineares podem ser de dois tipos: análise no domínio do tempo, realizada por meio de índices estatísticos e geométricos e análise no domínio da frequência, geralmente por análise espectral (TASK FORCE, 1996, VANDERLEI, 2009).

Figura 1. Organograma dos métodos de análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). RR: intervalo entre batimentos cardíacos, SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, pNN50: Porcentagem intervalos RR adjacentes maiores que 50 ms, SNA: Sistema nervoso autônomo, VLF: *Very low frequency*, LF: *low frequency*, HF: *high frequency*, un: unidades normalizadas, RRtri: índice triangular, TINN: interpolação dos intervalos RR normais.

Fonte: Arquivo pessoal, 2017.

Para a análise da VFC no domínio do tempo, assim denominada por expressar os resultados em unidade de tempo (milissegundos), é medido cada intervalo RR normal (batimentos sinusais) e, a partir daí, com base em métodos estatísticos, são calculados os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos (VANDERLEI *et al.*, 2009).

Os índices estatísticos, no domínio do tempo (Quadro1), são obtidos pela determinação dos intervalos RR, correspondentes em qualquer ponto no tempo e expressos em ms (PUMPRLA *et al.*, 2002; AUBERT, SEPS e BECKERS, 2003).

ÍNDICES ESTATÍSTICOS NO DOMÍNIO DO TEMPO	
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo;
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em intervalo de tempo;
SDNNi	Média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos;
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo;
NN50	Número de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior do que 50 ms;
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior do que 50 ms.

Quadro 1- Índices estatísticos de variabilidade da frequência cardíaca
 Fonte: Arquivo pessoal, 2017.

Os índices SDNN, SDANN e SDNNi representam as atividades simpática e parassimpática cardíacas, porém não permitem diferenciar quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Já os índices RMSSD e pNN50 representam exclusivamente a atividade parassimpática cardíaca e são observados a partir dos intervalos RR adjacentes (PUMPRLA *et al.*, 2002; AUBERT, SEPS e BECKERS, 2003).

Os índices geométricos, no domínio do tempo, também expressam as flutuações na duração dos ciclos cardíacos, apresentando os intervalos RR em padrões geométricos e podendo ser expressos como média, desvio-padrão e índices derivados de histograma ou de mapas de coordenadas cartesianas dos intervalos RR (DIAS DE CARVALHO, 2011). São exemplos de índices geométricos o índice triangular (RRtri), a interpolação dos intervalos RR normais (TINN) e o gráfico de Poincaré (Quadro 2). O índice triangular e o índice de interpolação são calculados a partir de um histograma em formato de triângulo no qual a base corresponde ao índice triangular e representa o comprimento dos intervalos RR no eixo x (Figura 2). O eixo y representa a frequência com que cada batimento ocorreu (TASK FORCE, 1996, VANDERLEI, 2010, DIAS DE CARVALHO, 2011).

ÍNDICES GEOMÉTRICOS	
RRtri	Índice triangular
TINN	Interpolação dos intervalos RR normais
SD1	Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento
SD2	Desvio padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos
SD1/SD2	Razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR

Quadro 2- Índices geométricos da variabilidade da frequência cardíaca

Fonte: Arquivo pessoal, 2017.

Figura 2- Histograma do intervalo RR obtido de gravação de Holter de 24 horas. O índice triangular é calculado dividindo-se o número total de intervalos RR, que corresponde à área do triângulo (x), pelo número de intervalos RR com frequência modal (y), que corresponde à altura do triângulo.

Fonte: Rassi Júnior, 2000.

A variabilidade da frequência cardíaca pode ser também avaliada pelos métodos não lineares, no domínio do caos, assim denominados por expressarem sistemas complexos, sem ordem aparente (GODOY, 2005). Estes métodos podem refletir mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular interagindo entre si de modo não linear (TASK FORCE, 1996, VANDERLEI, 2009). São exemplos: análise de flutuações depuradas de tendências, função

de correlação, expoente de Hurst, entropia aproximada, dimensão fractal e o expoente de Lyapunov (ACHARYA, 2006; GODOY, 2005; ACHARYA, 2006).

O gráfico de Poincaré é visto por alguns pesquisadores como um índice geométrico não linear (VANDERLEI, 2009). Ele expressa uma série temporal de um plano cartesiano, no qual cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo seguinte, definindo um ponto no gráfico (VANDERLEI, 2010, DIAS DE CARVALHO, 2011). Normalmente a figura formada é em formato de cometa ou de elipse, podendo ainda adquirir outras formas como a de torpedo e complexa (TULPPO, 2010). Por meio do ajuste da elipse podem ser obtidos os índices SD1, SD2 e a relação entre eles (SD1/SD2). O SD1 reflete a variabilidade instantânea dos batimentos cardíacos, determina a largura da elipse e reflete a atividade parassimpática cardíaca. Já o SD2 reflete a variabilidade contínua dos batimentos, determina o comprimento da elipse e representa a atividade simpática cardíaca. A relação SD1/SD2 também representa a atividade simpática cardíaca (ACHARYA, 2006). Exemplo de Plot de Poincaré de indivíduo saudável pode ser visualizado na Figura 3.

Figura 3. Exemplo de Plot de Poincaré de indivíduo saudável com 13 anos de vida.
Fonte: Arquivo pessoal, 2016.

Além da análise da variabilidade da frequência cardíaca pelos índices no domínio do tempo, o outro método linear é a análise no domínio da frequência (Figura 4). Neste tipo de análise, inicialmente o gráfico que expressa a variação dos intervalos RR (tacograma) é decomposto por meio de modelos matemáticos, geralmente a transformada rápida de Fourier,

em componentes conforme os seus espectros de energia (TASK FORCE, 1996, AUBERT, 2003, VANDERLEI, 2009).

Figura 4. Exemplo de análise espectral de indivíduo saudável de 13 anos de idade, com visualização do tacograma da variação dos intervalos entre batimentos e a separação dos componentes de acordo com os espectros de energia.

Fonte: Arquivo Pessoal utilizando o programa Kubios, 2016.

O pico de alta frequência (*High frequency* – HF- 0,15-0,40Hz) representa a atividade parassimpática cardíaca (vagal), influenciada pela respiração. A baixa frequência (*Low frequency*-LF- 0,04-0,15 Hz) representa ambas as atividades simpática e parassimpática cardíacas por meio da atividade barorreflexa (regulação da pressão sanguínea). Já o poder da muito baixa frequência (*very low frequency Power* –VLF) é preditivo de mau prognóstico clínico em pacientes cardiopatas (HADASE, 2004), representando parcialmente a atividade parassimpática cardíaca, ações de regulação humoral, vasomotora, de temperatura e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RIBEIRO, 2005). A razão LF/HF (razão entre a baixa e a alta frequência) foi considerada um marcador de equilíbrio do sistema nervoso autônomo e representa o valor relativo de cada componente espectral em relação à potência total, menos os componentes de muito baixa frequência (TASK FORCE, 1996). Estes índices podem ser visualizados no Quadro 3.

ÍNDICES NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA	
HF <i>high frequency</i> 0,15-0,4 Hz	Representa a atividade parassimpática cardíaca influenciada pela respiração.
LF <i>low frequency</i> 0,04-0,15 Hz	Representa ambas as atividades simpática e parassimpática cardíacas por meio da atividade barorreflexa (regulação da pressão sanguínea), com predomínio do simpático.
VLF <i>very low frequency</i> 0,003-0,04 Hz	Representa parcialmente a atividade parassimpática cardíaca, ações de regulação humoral, vasomotora, de temperatura e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Preditivo de mau prognóstico clínico em cardiopatas.
LF/HF	A razão entre a baixa e a alta frequência representa um marcador de equilíbrio simpatovagal do sistema nervoso autônomo.

Quadro 3- Índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência.

Fonte: Arquivo Pessoal, 2017.

1.5 MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR NA ANEMIA FALCIFORME

Embora escassos, alguns estudos tem mostrado a presença de alterações da modulação autonômica em pacientes com anemia falciforme.

Inamo e colaboradores, ao compararem o Holter de 24 horas de 66 pacientes com AF (10 com hipertensão pulmonar e idade média de 43,8 anos e 56 sem hipertensão pulmonar e com idade média de 37,2 anos) com controles (idade média de 22,7 anos), observaram uma atividade global do SNA gravemente prejudicada nos pacientes com AF, independentemente da presença de hipertensão pulmonar (INAMO, 2009).

Pearson e Romero Mestre observaram que, além de haver uma disfunção autonômica nos indivíduos com AF, havia também uma relação entre a disfunção e a gravidade da AF (PEARSON, 2005; ROMERO, 1997). Pearson e seus colaboradores chegaram a especular que talvez a disfunção autonômica pudesse exacerbar as crises de dor. Já Romero Mestre levantou

a suspeita de que as mortes súbitas na AF poderiam estar relacionadas com a disfunção do sistema nervoso autônomo.

Vecchione e colaboradores demonstraram disfunção autonômica em 58,3 % dos 30 pacientes com doença falciforme, comparados com 10 pacientes com anemia ferropriva e 30 controles, avaliados por meio dos testes de ortostatismo, de preensão, manobra de valsalva e produção de catecolaminas na urina. Eles observaram que, tanto em relação ao grupo controle quanto ao grupo com anemia ferropriva, os pacientes com AF apresentavam, no repouso, uma menor pressão arterial diastólica. No teste em ortostatismo os pacientes com AF apresentavam uma menor frequência cardíaca, maior frequência de alterações paradoxais da pressão arterial sistólica e menor aumento da pressão arterial diastólica, menor resposta ao teste de preensão, menor taquicardia simpática durante a manobra de valsalva além de uma menor quantidade de noradrenalina urinária. A bradicardia durante a valsalva foi semelhante aos outros grupos. Baseado nestes resultados os autores sugeriram a presença de uma atividade simpática defeituosa no coração e artérias ao invés de alteração no parassimpático (ROMERO-VECCHIONE, 1995).

Nebor e colaboradores, ao compararem 35 pacientes com AF, separados conforme o número de crises em 20 indivíduos mais graves (idade média de 31,3 anos) e 15 menos graves (idade média de 26,5 anos), com controles (idade média de 31,9 anos), observaram uma menor atividade parassimpática no grupo de pacientes que tinham mais crises de dor e um maior desequilíbrio simpato-vagal em relação, tanto ao grupo controle, quanto ao grupo de pacientes com AF com menos crises de dor (NEBOR, 2011). Porém, quando ajustado para a idade, não foi observada diferença entre ambos os grupos com anemia.

A redução da VFC também foi correlacionada com um aumento das velocidades do fluxo sanguíneo cerebral obtidas por meio do exame de Doppler Transcraniano em 11 indivíduos, entre 8 e 18 anos, com AF (JONES, 2014).

Além da presença de disfunção do SNA em pacientes com AF, também foram observados indícios de que a resposta do SNA a uma situação de hipóxia seja exacerbada nestes pacientes, com diminuição significativa dos parâmetros relacionados ao controle cardíaco parassimpático (SANGKATUMVONG, 2008).

A disfunção autonômica cardiovascular foi documentada como parte de complicações neurológicas na AF. No estudo realizado por Sanya e colaboradores em 44 indivíduos com AF, foi avaliado a função reflexa autonômica cardiovascular, sendo observados, por meio de seis testes não invasivos cardiovasculares, o reflexo autonômico. Funções do sistema parassimpático foram avaliadas como a VFC à respiração profunda,

manobra de valsalva e teste de mudança de posição de decúbito para posição em pé enquanto que a função do sistema simpático foi avaliada por respostas de pressão arterial sistólica e diastólica à mudança de posição de decúbito para a posição em pé e ao teste isotônico de preensão palmar. No geral, 53% dos pacientes com AF e 4% do grupo controle preencheram o critério de três testes alterados para a presença de neuropatia autonômica cardiovascular. Estes testes indicaram uma preservação do sistema nervoso simpático (SNS) com regulação da frequência cardíaca pelo parassimpático (SANYA, 2010).

Para avaliar se havia correlação entre sintomas clínicos da AF e neuropatia autonômica cardiovascular, Oguanobi e colaboradores (2012) avaliaram 44 adultos com AF que apresentavam, no mínimo, positividade em dois dos seguintes testes para a detecção de neuropatia autonômica cardíaca: manobra de valsalva, variação da frequência cardíaca batimento a batimento durante a respiração profunda, resposta da frequência cardíaca em repouso, resposta da pressão arterial ao punho sustentado e resposta da pressão arterial ao repouso. Os pacientes com neuropatia autonômica apresentaram menores valores de pressão arterial sistólica, de pressão arterial média e de hematócrito do que pacientes sem neuropatia autonômica cardíaca. Os sintomas de úlcera nas pernas, tontura postural, disfunção erétil e síndromes torácicas agudas recorrentes foram significativamente mais encontrados nos pacientes com neuropatia autonômica cardíaca (OGUANOBİ, 2012).

Diante do exposto, tendemos a esperar a observação de alterações na regulação autonômica cardíaca, especialmente no sistema nervoso simpático, de pacientes com anemia falciforme, independentemente da faixa etária, visto que se trata de uma doença grave, crônica e que compromete vários órgãos e sistemas.

Pretendemos, ao estudar a VFC em crianças e adolescentes com AF, contribuir com informações que nos permitam compreender melhor os aspectos fisiopatológicos da modulação autonômica da frequência cardíaca nesta grave e complexa doença.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar a modulação autonômica da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme.

2.2 ESPECÍFICOS

- Comparar os índices de variabilidade da frequência cardíaca de crianças e adolescentes com anemia falciforme, pareados com controles por sexo e idade.
- Comparar os índices de variabilidade da frequência cardíaca de indivíduos com anemia falciforme, pareados por sexo e idade com controles, subdividindo-os em maiores e menores de 10 anos.
- Identificar se os índices de variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com anemia falciforme seriam diferentes dos controles segundo o uso de espironolactona, de hidroxiureia e sem a utilização de medicações cardiológicas ou de hidroxiureia.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO, LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal analítico, por amostra de conveniência, no qual foi realizada uma comparação da variabilidade da frequência cardíaca de crianças e adolescentes com anemia falciforme com um grupo de comparação. Participaram desta pesquisa 45 crianças e adolescentes com anemia falciforme, menores de 20 anos, que foram pareados um a um com indivíduos saudáveis, de mesma idade e sexo. Estes pacientes foram provenientes do atendimento de rotina do ambulatório de hematologia pediátrica do Hospital das Clínicas do Acre e do Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal (NATIVIDA), em Rio Branco, Acre. Vale destacar que estes são os dois únicos centros de referência ao atendimento gratuito às crianças com AF no estado do Acre, sendo o Hospital das Clínicas um hospital da rede pública de saúde e o NATIVIDA, uma organização não governamental que mantém convênio com a Secretaria Estadual de Saúde (SESACRE).

Foram consideradas crianças os pacientes com até 10 anos de idade e adolescentes os pacientes com limites cronológicos entre 10 a 19 anos completos, seguindo a definição proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1996).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA PESQUISA

Foram incluídos as crianças e adolescentes, com diagnóstico de AF, nos quais se confirmou o diagnóstico pelo teste do pezinho e/ou pela eletroforese de hemoglobina, que compareceram ao atendimento ambulatorial de rotina durante o período de julho de 2015 a janeiro de 2016.

Foram excluídas as crianças que tinham, concomitantemente à AF, outras hemoglobinopatias, doenças endócrinas, deficiências neurológicas ou cardiopatias congênitas ou adquiridas não relacionadas à AF. Foram reavaliados em outro momento os indivíduos que, nas últimas quatro semanas, receberam transfusão sanguínea, estiveram internados ou

apresentaram crise álgica ou picos febris neste período. Foram excluídos os indivíduos em uso das seguintes medicações que interferem na regulação autonômica cardíaca: bloqueadores beta adrenérgicos, antidepressivos, agonistas beta-adrenérgicos e agonistas dopaminérgicos. Além destes, também foram excluídos os pacientes que tivessem ingerido cafeína ou utilizado tabaco nas últimas três horas ou que não tivessem, pelo menos, 95% do ritmo cardíaco sinusal durante a avaliação clínica.

Os indivíduos do grupo de comparação foram selecionados por amostra de conveniência por terem a mesma idade em anos e o mesmo sexo dos indivíduos com a doença. Foram oriundos da mesma cidade e eram aparentemente saudáveis, negando, durante a entrevista, apresentarem doenças crônicas. Além disso, possuíam teste do pezinho sem anormalidades e não relatavam anemia na qual houvesse sido necessário tratamento medicamentoso ou transfusão. Os critérios de exclusão utilizados para o grupo de comparação foram os mesmos utilizados para o grupo de indivíduos com anemia falciforme e as condições de coleta das informações pelo frequencímetro de pulso também foram as mesmas.

3.3 MENSURAÇÃO DO PESO, DA ESTATURA E DOS DADOS VITAIS

A pressão arterial sistólica e diastólica foi aferida uma única vez, com o esfigmomanômetro aneroide (Tycos, Alemanha) com a criança sentada, calma, em repouso, com obtenção do valor de uma aferição no membro superior direito.

A saturação periférica de oxigênio (SpO_2) em ar ambiente foi aferida pelo oxímetro de pulso (NewTech®, China) posicionado no quirodáctilo da mão direita.

A frequência respiratória foi aferida pela visualização das incursões torácicas durante um minuto, no momento da entrevista, antecedendo a colocação do frequencímetro de pulso.

O peso foi mensurado na mesma balança digital (Welmy®, modelo W-200/5, Brasil), com precisão de 0,05 Kg e com os indivíduos sem sapatos.

A estatura foi mensurada com estadiômetro com precisão de 0,1 cm de comprimento (ES 2020, Sanny, Brasil).

Também foi aplicado um questionário para o adolescente e/ou responsável com obtenção de informações sobre a história da doença e uso de medicações (Apêndice 1).

3.4 AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A avaliação da modulação cardíaca foi realizada por meio da variabilidade da frequência cardíaca utilizando o frequencímetro de pulso da marca Polar (2013, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia), modelo S810i, acompanhado por um monitor e uma cinta com eletrodos. A cinta elástica com eletrodos foi posicionada no terço distal do esterno e ajustada de acordo com o diâmetro torácico do indivíduo para captar os impulsos elétricos cardíacos e os transmitir ao monitor de pulso por meio de um campo magnético. Este monitor de pulso, semelhante a um relógio, permitiu o envio das informações da FC e dos intervalos RR para um dispositivo com entrada USB, semelhante a um pendrive. Este dispositivo, por sua vez, transferiu os dados para o computador e a análise destes dados foi realizada por um software denominado treino profissional Polar Protrainer 5TM. (Polar Electro, Finlândia). A precisão do monitor de FC é de $\pm 1\%$ ou 1 batimento por minuto (bpm). O intervalo de medição da FC varia de 15 a 240 bpm. O tempo é medido em 1ms e as amostras dos intervalos RR são coletadas a uma frequência de 1000 Hz.

A opção por estudar a VFC utilizando um frequencímetro de pulso fundamentou-se nos registros de Kingsley (2005) e Gamelin (2006) de que o frequencímetro de pulso Polar S810 apresenta boa acurácia nos registros em exercícios de baixa intensidade quando comparado ao eletrocardiograma convencional, permitindo análise de resultados similares a um custo menor (KINGSLEY, LEWIS e MARSON, 2005; GAMELIN, BERTHOIN e BOSQUET, 2006), sendo validado tanto para uso em adultos quanto em crianças (GAMELIN, 2008).

O tempo de avaliação da frequência cardíaca pelo frequencímetro de pulso foi de 20 minutos, com o indivíduo em decúbito dorsal, em ambiente calmo e após tempo de intervalo de, no mínimo, dez minutos após a entrada no consultório médico, visando uma maior estabilização da frequência cardíaca. O exame foi realizado no período matutino, entre as 8:00 e 12:00 horas, em sala com temperatura entre 22°C e 24°C e a umidade entre 40 e 70% para amenizar possíveis influências do ciclo circadiano.

Os dados da frequência cardíaca receberam inicialmente uma filtragem digital pelo *software Polar Precision Performance SW* (versão 4.01.029) acrescida por uma filtragem manual visando à eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Foram avaliados, no mínimo, 1000 intervalos RR. Posteriormente os dados foram salvos em formato

“txt” e tratados com o auxílio do *software Kubios HRV 2.1* (*Biosignal Analysis and Medical Image Group*, Departamento de Física, Universidade de Kuopio, Finlândia).

Foi descrito o padrão da variabilidade da frequência cardíaca pela análise dos índices lineares nos domínios do tempo e da frequência.

Os índices no domínio da frequência, por meio da análise do espectro de energia, utilizados nesta pesquisa foram: alta frequência, baixa frequência, muito baixa frequência e a relação entre a alta e baixa frequências. Estes índices foram calculados conforme as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-americana de Eletrofisiologia publicadas no estudo do *Task Force* (1996), cada um com seu significado. O pico de alta frequência (*High Frequency* – HF- 0,15-0,40Hz) representa a atividade parassimpática cardíaca (vagal), influenciada pela respiração. A baixa frequência (*Low Frequency*-LF- 0,04-0,15 Hz) representa ambas as atividades simpática e parassimpática cardíacas por meio da atividade barorreflexa (regulação da pressão sanguínea). Já o poder da muito baixa frequência (*Very Low Frequency Power* –VLF) é preditivo de mau prognóstico clínico em pacientes cardiopatas (HADASE, 2004), representando parcialmente a atividade parassimpática cardíaca, ações de regulação humoral, vasomotora, de temperatura e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RIBEIRO, 2005). A razão LF/HF (razão entre a baixa e a alta frequência) foi considerada um marcador de equilíbrio do sistema nervoso autônomo e representa o valor relativo de cada componente espectral em relação à potência total, menos os componentes de muito baixa frequência (TASK FORCE, 1996). A análise espectral foi calculada usando o algoritmo da Transformada Rápida de Fourier (ACHARYA, 2006).

Os índices no domínio do tempo, avaliados nesta pesquisa, foram: média da frequência cardíaca, média dos intervalos RR, RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo), NN50 (número de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior do que 50 ms), pNN50 (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior do que 50 ms) e SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo). Os índices NN50 e pNN50 foram considerados marcadores da atividade do sistema nervoso parassimpático e o SDNN como marcador de ambos os ramos do SNA.

A partir da conversão dos intervalos RR em figuras geométricas, foram calculados os seguintes índices geométricos: índice triangular (RRtri), interpolação triangular (TINN), índices SD1 (desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento) e SD2 (desvio-padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos) e *Plot* de Poincaré (TASK

FORCE, 1996, ACHARYA, 2006). O *Plot* de Poincaré é uma representação gráfica da correlação entre os intervalos RR consecutivos, em que cada intervalo é plotado com o próximo intervalo. A análise desta representação gráfica pode ser realizada de forma qualitativa por meio da observação da figura formada pelo atrator e de forma quantitativa pelo ajuste de uma elipse à figura formada pelo *plot*, da qual são obtidos os índices SD1 e SD2.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Para a análise dos dados com variáveis quantitativas, inicialmente realizamos o teste de *Shapiro Wilk* para verificar a presença de normalidade. Nas variáveis com dados com distribuição normal, foi utilizado o teste *t de Student* não pareado. Já nos casos sem distribuição normal, foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*. Os dados foram apresentados na forma de frequência relativa e absoluta, média e desvio padrão (DP) e mediana com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o “p” foi menor do que 0,05. O programa utilizado para a realização destas análises foi o STATA 12.0.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os procedimentos e normas estabelecidas para o desenvolvimento de pesquisa foram realizados em observância às diretrizes da resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS, 2012).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Estadual do Acre sob o número de parecer: 1.298873 (Anexo1).

A participação das crianças e adolescentes, sujeitos da pesquisa, foi precedida do Termo de Assentimento dos adolescentes e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos seus representantes legais (Apêndices 2 e 3).

4 RESULTADOS

Participaram deste estudo 45 indivíduos, 26 dos quais do sexo masculino, com idade variando de 10 meses a 19 anos, pareados um a um com controles de mesma idade (em anos) e sexo.

As características físicas e de exames dos indivíduos analisados podem ser visualizadas na Tabela 1 e o uso de medicações na Tabela 2.

Tabela 1. Descrição das médias das variáveis físicas e de exames do grupo de crianças e adolescentes com anemia falciforme (n=45), Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Variáveis	Anemia Falciforme Média (DP)	Anemia Falciforme Mínimo -Máximo
Idade (anos)	8,88 (4,7)	0,83 - 17
Peso (Kg)	27,25 (1,98)	10,5 - 59,3
Estatura (cm)	126,06 (3,80)	72 - 173
IMC	16,3 (2,54)	12,6 - 23,8
Z score do IMC	-1,83	-3,17 - +2,37
Frequência respiratória (irpm)	22 (1)	14 - 42
Frequência cardíaca (bpm)	86 (3)	56 - 134
Saturação de O² (%)	96 (1)	89 - 99
Pressão arterial sistólica (mmHg)	93 (1,64)	80 - 120
Percentil pressão arterial sistólica	31,3	0 - 95
Pressão arterial diastólica (mmHg)	53 (1,2)	40 - 70
Percentil pressão arterial diastólica	39,4	3 - 97
Hemoglobina (g/dL)	8,48 (0,21)	5,63 - 12,7

DP: Desvio Padrão, Kg: Quilograma, cm: centímetros, bpm: batimentos por minuto, irpm: incursões respiratórias por minuto, O²: oxigênio, mmHg: milímetros de mercúrio, g/dL: gramas por decilitro.

Tabela 2. Descrição do uso de medicações pelos indivíduos com anemia falciforme (n=45), Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Medicações	Anemia Falciforme N=45 (%)
Hidroxiureia	13 (28,89)
Hidroxiureia sem medicações cardiológicas	8 (17,8)
Espironolactona não associada a outras medicações cardiológicas	13 (28,89)
Espironolactona associada ao captopril	5 (11,11)
Nenhuma medicação cardiológica	27 (60)
Nenhuma medicação cardiológica ou hidroxiureia	19 (42,2)

Na Tabela 3 são descritos os índices no domínio do tempo, no domínio da frequência e os índices geométricos de crianças e adolescentes com anemia falciforme com controles pareados por sexo e idade.

Analisando-se os índices da frequência cardíaca foi observado que, a despeito da anemia, a média da frequência cardíaca nos indivíduos com AF foi menor do que a do grupo de comparação, assim como a média dos intervalos RR foi maior no grupo com AF.

Houve uma diferença significativa para os seguintes índices no domínio da frequência: VLF, LF (ms²), LF (un), HF (un) e para a relação LF/HF. O valor que representa isoladamente a função do sistema nervoso autônomo parassimpático, representado pelo HF, foi maior nos indivíduos com AF.

Na análise dos índices geométricos não observamos diferença significativa entre os dois grupos.

Tabela 3. Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca das crianças e adolescentes com anemia falciforme (n=45) comparado com controles pareados por sexo e idade, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Índices	Controle n=45 X (IC 95%)	Anemia Falciforme n=45 X (IC 95%)	P
<i>Domínio do Tempo</i>			
Média FC	99,27 (88,79-102,82)	85,64 (80,78-93,78)	0,004**
Média RR (ms)	609,2 (586,63-679,73)	701,9 (643,03-746,59)	0.006*
SDNN (ms)	50,1 (45,61-55,08)	48,9 (36,02- 52,66)	0.324
RMSSD (ms)	31,3 (25,23-36,83)	37,7 (29,21-48,47)	0.116
NN50	105 (53,50-131,44)	175 (73,79-275,92)	0.123
pNN50	11,3 (5,41-14,50)	18,5 (9,49- 30,32)	0.133
<i>Domínio da Frequência</i>			
VLF	1009 (761,68-1430,88)	509 (405,06-675,82)	0.004**
LF (ms ²)	774 (584,50-956,99)	474 (316,29-563,44)	0.006**
HF (ms ²)	333 (231,40-521,22)	505 (263,84-823,88)	0.383
LF (un)	68 (58,45-70,98)	47,2 (42,49-59,9)	<0.001**
HF (un)	31,9 (28,93-41,54)	52,6 (39,67-57,16)	<0.001**
LF/HF	2,13 (1,40- 2,44)	0,89 (0,74-1,50)	<0.001**
<i>Índices geométricos</i>			
RRtri	12,65 (11,43- 14,38)	12,65 (10,15- 14,25)	0.608
TINN	220 (200-265)	220 (167,78- 245)	0.324
SD1	22,2 (17,84-26,04)	26,6 (20,67- 34,32)	0.117
SD2	67,3 (59,47-74,04)	60,7 (47,69- 64,45)	0.080

*Significância p <0,05 (Teste t de *Student*)**Significância p <0,05 (Teste de *Mann-Whitney*). FC: frequência cardíaca, RR: intervalo entre batimentos cardíacos, SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, pNN50: Porcentagem intervalos RR adjacentes maiores que 50 ms, VLF: *Very low frequency*, LF: *low frequency*, HF: *high frequency*, un: unidades normatizadas, ms²: metros/segundo², RRtri: Índice Triangular, TINN: Interpolação dos intervalos RR normais, SD1: Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, SD2: Desvio padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos.

Considerando que a idade é um fator importante de modificação das atividades do sistema nervoso autônomo mesmo em populações híidas e que pode também influenciar no grau de comprometimento de órgãos devido à cronicidade da AF, foram realizadas análises (Tabela 4 e 5) subdividindo os indivíduos em maiores ou menores de 10 anos.

Tabela 4. Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca das crianças com anemia falciforme com idade ≤ 10 anos (n=25), comparados com controles pareados por sexo e idade, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Índices	Controle ≤ 10 anos $\bar{X}$ (IC 95%)	Anemia Falciforme ≤ 10 anos $\bar{X}$ (IC 95%)	P
Domínio do Tempo			
Média HR	109,92 (100,68-117,20)	94,52 (88,08-102,61)	0,014*
Média RR (ms)	551,1 (516,11-599,62)	636,5 (586,17-683,07)	0.006*
SDNN (ms)	45,8 (30,41-50,72)	39,2 (30,32-51,80)	0.600
RMSSD (ms)	22,9 (17,53-31,28)	36,3 (19,99-47,39)	0.197
NN50	38 (23,20-108,47)	173 (14,91-294,70)	0.168
pNN50	4,4 (2,32-11,25)	17,3 (1,49-29,47)	0.190
Domínio da Frequência			
VLF	722 (412,12-1037,66)	447 (266,33-628,85)	0,030**
LF (ms ²)	517 (300,39-784,37)	413 (226,04-521,68)	0,165
HF (ms ²)	188 (98,56-332,68)	237 (74,41-800)	0,567
LF (un)	70,5 (63,34-75,97)	59,9 (46,21-70,64)	0,037*
HF (un)	29,3 (23,92-36,46)	39,8 (28,98-53,40)	0,038**
LF/HF	2,4 (1,73-3,17)	1,5 (0,86-2,43)	0,037**
Índices geométricos			
RRtri	10,3 (8,84-12,63)	10,41 (8,53-13,51)	0.973
TINN	200 (147,60-232,91)	180 (150-242,39)	0.733
SD1	16,2 (12,39-22,18)	25,6 (14,17-33,60)	0.193
SD2	60,2 (42,41-69,18)	49,1 (39,30-62,03)	0.312

*Significância $p < 0,05$ (Teste t de *Student*) **Significância $p < 0,05$ (Teste de *Mann-Whitney*). FC: frequência cardíaca, RR: intervalo entre batimentos cardíacos, SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, pNN50: Porcentagem intervalos RR adjacentes maiores que 50 ms, VLF: *Very low frequency*, LF: *low frequency*, HF: *high frequency*, un: unidades normalizadas, ms²: metros/segundo², RRtri: Índice Triangular, TINN: Interpolação dos intervalos RR normais, SD1: Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, SD2: Desvio padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos.

Tabela 5. Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes com anemia falciforme com idade > 10 anos (n=20), comparados com controles pareados por sexo e idade, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Índices	Controle > 10 anos $\bar{X}$ (IC 95%)	Anemia Falciforme > 10 anos $\bar{X}$ (IC 95%)	P
<i>Domínio do Tempo</i>			
Média HR	82,45 (80,04-95,55)	77,41 (72,38-82,39)	0,017*
Média RR (ms)	732,5 (632,72-754,17)	778,95 (731,23-831,63)	0,030*
SDNN (ms)	58,1 (49,68-64,43)	51,8 (44,77-62,26)	0,261
RMSSD (ms)	38,35 (34,11-48,22)	40,45 (31,63-60,40)	0,533
NN50	134 (105,23-240,60)	202,5 (98,23-415,85)	0,262
pNN50	13,05 (12,68-32,25)	22,15 (10,29-42,60)	0,291
<i>Domínio da Frequência</i>			
VLF	1382 (982,72-1625,95)	709,5 (491,04-1092,79)	0,062
LF (ms ²)	1032,5 (679,21-1229,34)	563 (410,80-730,85)	0,012**
HF (ms ²)	596 (382,12-893,61)	715,5 (376,39-1116,06)	0,807
LF (un)	58,2 (56,55-69,93)	42,55 (38,83-48,03)	<0,001**
HF (un)	41,8 (29,98-42,84)	57,15 (50,89-61,07)	<0,001**
LF/HF	1,38 (1,32-2,32)	0,74 (0,64-0,94)	<0,001**
<i>Índices geométricos</i>			
RRtri	15 (13,39-17,20)	13,78 (12,65-15,87)	0,41
TINN	272,5 (222,91-313,25)	245 (211,74-254,41)	0,252
SD1	27,15 (24,11-34,08)	28,6 (22,36-42,79)	0,533
SD2	77,65 (65,89-85,01)	62,85 (56,90-78,09)	0,636

*Significância p < 0,05 (Teste t de *Student*) **Significância p < 0,05 (Teste de *Mann-Whitney*). FC: frequência cardíaca, RR: intervalo entre batimentos cardíacos, SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, pNN50: Porcentagem intervalos RR adjacentes maiores que 50 ms, VLF: *Very low frequency*, LF: *low frequency*, HF: *high frequency*, un: unidades normalizadas, ms²: metros/segundo², RRtri: Índice Triangular, TINN: Interpolação dos intervalos RR normais, SD1: Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, SD2: Desvio padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos.

Como alguns indivíduos utilizavam medicamento com atuação no sistema renina angiotensina aldosterona, o que pode interferir na modulação autonômica, os índices de variabilidade foram analisados de forma isolada nestes pacientes. Nas análises (tabela 6) dos pacientes em uso de espironolactona (antagonista da aldosterona) foi observado que o índice SD2, que reflete a variabilidade contínua dos batimentos e que representa a atividade simpática cardíaca, passou a ser significativamente menor nestes pacientes. Observamos também uma diminuição dos índices de VLF que é um índice relacionado à má evolução em pacientes cardiopatas.

Tabela 6. Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme, segundo o uso de espironolactona, pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Índices	Controle n=13 $\bar{X}$ (IC 95%)	AF com espironolactona n=13 $\bar{X}$ (IC 95%)	P
Domínio do Tempo			
Média HR	85,73 (82,56-101,21)	83,13 (73,24-91,28)	0,1178
Média RR (ms)	702,7 (595,49-733,61)	723,9 (659,13-823,77)	0,1101
SDNN (ms)	46,1 (37,77-71,31)	39,5 (26,39-53,45)	0,1420
RMSSD (ms)	35 (18,55-56,79)	37,4 (23,7-66,14)	0,6629
NN50	122 (25,79-368,45)	173 (29,94-515,35)	0,6629
pNN50	12,4 (2,58-37,45)	17,3 (2,99-51,59)	0,6629
Domínio da Frequência			
VLF	936 (466,59-1684,69)	509 (216,66-716,56)	0,0333**
LF (ms ²)	821 (384,51-1675,74)	240 (224,79-828,22)	0,0483**
HF (ms ²)	484 (128,56-1229,87)	387 (129,73-903,04)	0,6629
LF (un)	62,8 (55,78-71,56)	42,3 (33,89-67,92)	0,0404*
HF (un)	37 (28,40-44,03)	57,5 (31,56-65,63)	0,0442**
LF/HF	1,69 (1,26-2,53)	0,736 (0,519-2,19)	0,0483**
Índices geométricos			
RRtri	12,5 (9,87-21,12)	10,41 (7,87-15,43)	0,1951
TINN	215 (180,92-345,14)	180 (136,83-251,05)	0,1161
SD1	24,7 (13,11-40,21)	26,4 (16,8-46,77)	0,6443
SD2	64,1 (50,77-92,55)	51,2(34,14-63,01)	0,0420*

*Significância $p < 0,05$ (Teste t de *Student*) **Significância $p < 0,05$ (Teste de *Mann-Whitney*). FC: frequência cardíaca, RR: intervalo entre batimentos cardíacos, SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, pNN50: Porcentagem intervalos RR adjacentes maiores que 50 ms, VLF: *Very low frequency*, LF: *low frequency*, HF: *high frequency*, un: unidades normatizadas, ms²: metros/segundo², RRtri: Índice Triangular, TINN: Interpolação dos intervalos RR normais, SD1: Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, SD2: Desvio padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos.

Considerando que os mecanismos de atuação da hidroxiureia ainda não estão totalmente elucidados e que a indicação para o início desta medicação no Brasil está condicionada a critérios clínicos indicadores de maior gravidade, este grupo de pacientes foi analisado (Tabela 7) separadamente, porém não foram observadas diferenças entre os controles.

Tabela 7. Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme, segundo o uso de hidroxiureia, sem medicações cardiológicas, pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Índices	Controle n=8 $\bar{X}$ (IC 95%)	AF com hidroxiureia n=8 $\bar{X}$ (IC 95%)	P
<i>Domínio do Tempo</i>			
Média HR	92,85 (71,55-113,85)	80,27 (67,29-104,34)	0.4140
Média RR (ms)	653,15 (530,02-854,77)	750,75 (589,74-911,91)	0.4106
SDNN (ms)	49,9 (33,64-62,91)	62,4 (37,77-104,96)	0.1921
RMSSD (ms)	34,2 (19,84-44,7)	38 (24,17-98,23)	0.4008
NN50	99,5 (27,27-224,65)	185,5 (68,8-584,6)	0.1722
pNN50	13,05 (3,13-25,74)	18,55 (6,88-58,53)	0.4008
<i>Domínio da Frequência</i>			
VLF	975 (592-1733,7)	1185,5 (392,67-6920,9)	0.4622
LF (ms ²)	622 (381,82-1281,77)	534 (316,55-2470,87)	0.7527
HF (ms ²)	356 (140,87-917,05)	682 (219,07-2626,42)	0.2076
LF (un)	63,45 (49,87-75,63)	48,5 (41,467-70,86)	0.1542
HF (un)	35,8 (24,34-50,12)	51,3 (29,04-58,53)	0.0929
LF/HF	1,85 (0,99-3,11)	0,947 (0,71-3,05)	0.0929
<i>Índices geométricos</i>			
RRtri	13,56 (9,50-15,99)	14,51 (10,53-27,91)	0.2476
TINN	222,5 (126,75-289,87)	285 (174,25-417,75)	0.1494
SD1	24,15 (14,02-31,66)	26,85 (17,09-69,51)	0.4008
SD2	64,7 (45,37-83,72)	78,95 (48,50-136,42)	0.1978

*Significância $p < 0,05$ (Teste t de *Student*) **Significância $p < 0,05$ (Teste de *Mann-Whitney*).
 FC: frequência cardíaca, RR: intervalo entre batimentos cardíacos, SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, pNN50: Porcentagem intervalos RR adjacentes maiores que 50 ms, VLF: *Very low frequency*, LF: *low frequency*, HF: *high frequency*, un: unidades normatizadas, ms²: metros/segundo², RRtri: Índice Triangular, TINN: Interpolação dos intervalos RR normais, SD1: Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, SD2: Desvio padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos.

A análise realizada em pacientes que não faziam uso de medicações tais como a hidroxiureia ou medicações cardiológicas, demonstrou uma diferença significativa para os índices VLF, LF (un), HF (un) e LF/HF (Tabela 8).

Tabela 8. Descrição dos índices de variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com anemia falciforme, que não usavam hidroxiureia, captopril ou espironolactona, pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Índices	Controle n=19 $\bar{X}$ (IC 95%)	AF sem medicações n=19 $\bar{X}$ (IC 95%)	P
Domínio do Tempo			
Média HR	108,04 (97,73-122,46)	94,69 (87,19-103,78)	0,0229*
Média RR (ms)	558,9 (495,10-616,83)	636 (579,96-693,13)	0,0181*
SDNN (ms)	49,2 (33,89-52,89)	39,4 (32,15-52,81)	0,6614
RMSSD (ms)	26,4 (18,30-32,88)	36,3 (20,98-51,01)	0,2147
NN50	64 (19,63-124,14)	93 (31,43-302,61)	0,2865
pNN50	6,4 (1,99-13,02)	17,5 (3,14-32,08)	0,1889
Domínio da Frequência			
VLF	849 (399,71-1491,15)	447 (285,21-594,05)	0.0255**
LF (ms ²)	754 (344,36-849,62)	457 (256,23- 568,67)	0.0726
HF (ms ²)	276 (106,35-461,61)	535 (76,77-1191,94)	0.3281
LF (un)	70,5 (60,78-76,16)	51,3 (42,16-66,49)	0.0142**
HF (un)	29,3 (23,73-39,21)	48,2 (33,06-57,42)	0.0126**
LF/HF	2,4 (1,54-3,20)	1,06 (0,75-2,00)	0.0126**
Índices geométricos			
RRtri	11,36 (8,93-13,63)	10,87 (8,90-13,93)	0.9651
TINN	210 (162,35-251,53)	185 (150-245)	0.3998
SD1	19 (12,92-23,30)	25,6 (14,82-36,10)	0.2147
SD2	65,3 (46,49-72,61)	51,7 (41,97-66,75)	0.2488

*Significância $p < 0,05$ (Teste t de Student)**Significância $p < 0,05$ (Teste de Mann-Whitney). FC: frequência cardíaca, RR: intervalo entre batimentos cardíacos, SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, pNN50: Porcentagem intervalos RR adjacentes maiores que 50 ms, VLF: *Very low frequency*, LF: *low frequency*, HF: *high frequency*, un: unidades normalizadas, ms²: metros/segundo², RRtri: Índice Triangular, TINN: Interpolação dos intervalos RR normais, SD1: Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, SD2: Desvio padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos.

5 DISCUSSÃO

Os resultados adquiridos por meio da análise dos índices da VFC de indivíduos com AF, quando comparados a controles pareados por sexo e idade, apontaram, de modo geral, para uma menor modulação do simpático e uma maior modulação do parassimpático, com marcado desequilíbrio simpato-vagal.

A hiperreatividade do sistema parassimpático foi demonstrada pela observação de um índice marcador específico da modulação parassimpática cardíaca, significativamente aumentado ($p \leq 0,05$), denominado HF (un), além da diminuição da média da frequência cardíaca e aumento do intervalo entre batimentos cardíacos.

Por outro lado, o índice LF, que representa ambas as atividades simpática e parassimpática cardíacas, mas que tem predomínio do simpático, mostrou-se reduzido nos indivíduos com anemia falciforme.

O desequilíbrio simpato-vagal pode ser então observado pela análise do índice do domínio da frequência que representa a relação entre a menor e a maior frequência. Esta relação foi significativamente menor nos indivíduos com anemia falciforme e, tanto uma maior atividade do parassimpático (aumento do HF) quanto uma menor atividade do simpático (menor LF) podem ter contribuído para a maior expressão deste desequilíbrio.

Embora a hipótese inicial desta pesquisa fosse de que possivelmente haveria alteração na regulação autonômica cardíaca, especialmente por predomínio da atividade simpática, a observação do desequilíbrio simpato-vagal à custa de um predomínio da atividade cardíaca parassimpática, incita a continuação de pesquisas que visem a elucidação de diversos mecanismos autonômicos ainda desconhecidos.

O desequilíbrio do SNA já foi demonstrado em várias doenças crônicas tais como diabetes (STAUSS, 2003), doença celíaca (BARBATO, 2010), fibromialgia (STAUD, 2008; DI FRANCO, 2009) e tem sido correlacionado com a gravidade das manifestações clínicas destas doenças.

A ocorrência de uma hiperreatividade vagal também foi observada por Martins e colaboradores em adultos jovens com AF, os quais levantaram a hipótese de que a ausência da taquicardia esperada na AF seria em decorrência desta hiperreatividade vagal basal o que justificaria uma adaptação da FC à anemia e à hipóxia com consequente manutenção desta frequência em níveis semelhantes aos encontrados em grupos sem anemia. A atividade parassimpática cardíaca exacerbada na AF levaria a uma menor capacidade de redução da FC

em resposta a testes que induzem bradicardia. Da mesma forma, a hiperreatividade vagal também levaria a uma dificuldade para o paciente fazer a taquicardia inicial esperada nos testes como, por exemplo, o da inclinação, uma vez que esta taquicardia esperada é determinada pela retirada vagal. Por tanto, não houve aumento adequado da FC nem em pacientes com AF e nem em pacientes com anemia secundária à deficiência de ferro o que sugere que a adaptação autonômica da FC de controle deve ser comum na anemia crônica. Assim, foi observado que há uma disfunção autonômica na AF caracterizada pela limitação da modulação da FC mediada pelo sistema parassimpático com preservação da atividade simpática (MARTINS, 2012).

De um modo geral, mesmo após a subdivisão dos indivíduos em menores ou maiores de 10 anos, as diferenças observadas permaneceram praticamente as mesmas.

Do mesmo modo, ainda quando os indivíduos foram analisados separadamente entre os que usavam espironolactona e seus controles e entre os que não usavam nem espironolactona, hidroxiureia ou captopril (IECA) com seus controles, as diferenças permaneceram seguindo o mesmo padrão o que nos leva a supor que estas diferenças observadas nos resultados dos índices de variabilidade sejam inerentes à doença e que ocorram não apenas devido à interferência do uso de medicações.

Outro índice que demonstrou estar alterado nos indivíduos com AF foi o VLF que representa parcialmente a atividade parassimpática cardíaca sendo considerado um preditor de mau prognóstico clínico em cardiopatas (HADASE, 2004).

Semelhantemente ao que identificamos, no estudo realizado por Nebor e colaboradores em 35 adultos (idade entre 26,5 a 31,3 anos), também foi observado um valor de VLF menor. Este componente de muito baixa frequência parece também estar relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico (GODOY, 2005; NOVAIS, 2004).

Outros pesquisadores também observaram uma alteração no SNA de pacientes com AF e um marcado desequilíbrio simpato-vagal (relação LF/HF alterada) com a diferença de que este desequilíbrio foi atribuído mais a uma atividade reduzida do parassimpático (PEARSON, 2005; INAMO, 2009 e NEBOR, 2011). Esta diferença de resultados pode ser atribuída à variação metodológica, uma vez que na maioria dos estudos, os indivíduos foram adultos e a avaliação nem sempre levou em consideração o estado clínico do paciente.

A cautela em avaliar a atividade do SNA levando-se em consideração as situações de agravamento da doença, especialmente as crises vaso-oclusivas, respalda-se em estudos recentes que demonstraram que a atividade do SNA pode estar prejudicada durante as crises

(HEDREVILLE, 2014; CHARLOT, 2015, 2016), com possível relação entre as alterações do SNA e a fisiopatologia da AF (CONNES e COATES, 2013). Nestas circunstâncias, uma relativa dominância da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) foi observada em pacientes com AF o que poderia promover vasoconstrição periférica, causando uma diminuição na perfusão local (CONNES e COATES, 2013) e, por conseguinte, aumentando a probabilidade da hemoglobina se polimerizar e falcizar, desencadeando as crises vaso-oclusivas (SANGKATUMVONG, 2011). Charlot e colaboradores demonstraram que a atividade do SNA está reduzida durante as crises ao observar uma diminuição do HF em 49% dos pacientes sugerindo que houve uma retirada da atividade do parassimpático e, consequentemente, uma dominância da atividade do SNS, conforme refletido no aumento em 127 % da relação entre baixa e alta frequência durante a crise (CHARLOT, 2016).

Um apontamento decorrente da análise dos resultados desta pesquisa foi a não observação de diferenças significativas nos índices da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes com AF em uso de hidroxiureia, quando comparados aos controles. No entanto, devido ao pequeno número da amostra, foi realizado o teste de Cohen's e o mesmo não detectou magnitude da diferença, ou seja, não demonstrou grande efeito, impossibilitando alguma conclusão sobre se a ausência de alterações dos índices de VFC poderia ter ocorrido devido ao pequeno número de pacientes analisados ou se poderia ser um reflexo de um dos efeitos positivos do uso desta medicação na modulação autonômica da frequência cardíaca, uma vez que os mecanismos de ação desta medicação ainda não estão totalmente esclarecidos e não há, até o momento, nenhum estudo que tenha abordado a relação entre a atividade do SNA com o uso de hidroxiureia.

Algumas das limitações do nosso estudo estão relacionadas ao pequeno tamanho da amostra e a falta de uma melhor caracterização do grupo de comparação. A existência de diferenças entre os grupos com e sem AF quanto à altura, peso, hemoglobina e saturação são presumíveis uma vez que os indivíduos com AF costumam apresentar uma menor saturação de oxigênio periférica, menores valores de hemoglobina, déficits de peso, altura e atraso da maturidade sexual, secundários às complicações da doença crônica. Apesar do pequeno tamanho da amostra, este foi muito semelhante ao dos poucos estudos sobre a variabilidade da frequência cardíaca e disfunção do sistema nervoso autônomo em pacientes com AF, servindo para enriquecer os conhecimentos nesta área e instigar novas pesquisas sobre este tema, especialmente na faixa etária pediátrica, uma vez que a disfunção do SNA parece ocorrer desde a infância e pode estar envolvida na mortalidade deste grupo de pacientes.

A dificuldade para o arremate das conclusões sobre as pesquisas encontradas na literatura deve-se a fatores como: escassez de trabalhos atualizados específicos sobre esta temática, falta de padronização e rigor metodológico nos poucos estudos existentes, à inclusão de diferentes hemoglobinopatias, quadro clínico e lesões em órgãos alvo distintas, ao diagnóstico de AF realizado às vezes apenas por critérios clínicos e não por meio da eletroforese, ao agrupamento de indivíduos de ambos os sexos e de diferentes faixas etárias mesmo sabendo-se que a atuação do SNA pode diferir nas idades e em relação ao sexo, a reunião de pacientes ambulatoriais com outros sob crises hemolíticas, internados ou submetidos à transfusão recentes assim como a inclusão de pacientes em uso de medicações que poderiam interferir na atividade autonômica cardíaca.

Em nossa pesquisa, o pareamento dos controles com relação à idade e ao sexo, a inclusão apenas de indivíduos com comprovação eletroforética da homozigose para anemia falciforme (hemoglobina SS), a exclusão de pacientes internados, transfundidos ou em crise vaso-oclusiva nas últimas quatro semanas, bem como as análises realizadas separadamente em indivíduos com ou sem uso de medicações que possivelmente poderiam interferir nos resultados, foram realizados com o objetivo de padronizar ainda mais a amostra reduzindo possíveis fatores de confusão para a interpretação dos resultados.

Apesar das limitações anteriormente descritas, pode-se concluir, baseado em evidências científicas, que a disfunção na modulação autonômica cardíaca tem sido observada em indivíduos com AF.

Estudos com métodos padronizados e em faixa etária incluindo crianças e adolescentes na presença de doenças crônicas tais como a AF e em outros tipos de anemias serão oportunos para trazer maior conhecimento sobre a regulação da modulação autonômica da frequência cardíaca, bem como sobre o comprometimento cardiovascular na doença falciforme que é uma doença tão importante sob o ponto de vista epidemiológico em nosso país.

Pesquisas que visem correlacionar alterações na variabilidade da frequência cardíaca com eventos de morbidade em indivíduos com AF também poderão ser extremamente úteis do ponto de vista do manejo clínico destes pacientes, caso consigam determinar índices preditivos destes eventos de morbidade.

As informações sobre o SNA obtidas pelas análises da VFC vem se tornando uma importante ferramenta de avaliação deste complexo sistema responsável pela homeostase. Sua utilização é bem promissora devido ao seu caráter não invasivo, bom custo-benefício, razoável facilidade de aplicação técnica e ampla possibilidade do seu uso em diversas

condições, tanto patológicas quanto fisiológicas (VANDERLEI, 2009). O fato de não ser necessário uma infraestrutura complexa e o grande potencial para prever situações de risco para a saúde, também fazem da análise da VFC, especialmente com a utilização do frequencímetro de pulso, uma exequível ferramenta a ser utilizada na saúde pública, com grande benefício aos seus usuários.

O potencial de utilização na prática clínica já foi exposto em algumas pesquisas, tais como a de Godoy e colaboradores que demonstraram que alguns índices da VFC podem ser utilizados para prever morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (GODOY, 2005). Meyerfeldt e colaboradores mostraram a utilização dos índices de VFC como indicativos precoces para prever a ocorrência de taquicardia ventricular (MEYERFELDT, 2002). Também foi demonstrado a sua utilidade na determinação do prognóstico de pacientes com infarto agudo do miocárdio e função sistólica ventricular esquerda deprimida (HUIKURI, 2000; MÄKIKALLIO, 1999), bem como sua utilização como um possível marcador de morbidade em várias outras doenças.

Reconhecemos que desvendar aspectos fisiopatológicos da modulação autonômica da frequência cardíaca na anemia falciforme por si só não trará implicações práticas no manejo clínico desta prevalente doença hereditária. Entretanto, mais longe estaremos do controle das morbidades e da mortalidade desconhecendo os complexos e diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Ao contrário de uma visão reducionista sobre o tratamento da anemia falciforme, conjecturamos que, em um futuro próximo, as informações apresentadas nesta e em outras futuras pesquisas envolvendo a modulação autonômica, possam refletir em tangíveis benefícios para estes pacientes. Como também, a utilização da avaliação da VFC por meio do frequencímetro de pulso, sendo um método não invasivo e de baixo custo, possa ser um importante método de triagem coletiva a ser utilizado pela saúde pública para a promoção de saúde com uma maior abrangência e factibilidade.

6 CONCLUSÃO

Nós comprovamos, por meio desta pesquisa, que existe uma diferença no sistema de regulação do sistema nervoso autonômico cardíaco em crianças e adolescentes com anemia falciforme quando comparados com controles pareados por sexo e idade.

Os resultados adquiridos por meio da análise dos índices da VFC apontaram, de modo geral, para uma menor modulação do simpático e uma maior modulação do parassimpático, com marcado desequilíbrio simpato-vagal.

De um modo geral, ainda quando os indivíduos foram analisados separadamente entre os que usavam espironolactona e seus controles e entre os que não usavam nem espironolactona, hidroxiureia ou captopril com seus controles, as diferenças permaneceram seguindo o mesmo padrão o que nos leva a supor que as diferenças observadas nos resultados dos índices de variabilidade sejam inerentes à doença e que não apenas ocorram devido à interferência do uso de medicações. De forma semelhante, mesmo após a subdivisão dos indivíduos em menores ou maiores de 10 anos, as diferenças observadas permaneceram praticamente as mesmas.

Outra informação relevante que nossa pesquisa trás é a observação da hiperreatividade do parassimpático ocorrendo desde a infância nos indivíduos com AF.

Considerações finais

Os achados desta pesquisa são importantes pelo fato das disfunções do sistema nervoso autônomo já estarem claramente correlacionadas com eventos de morbidade em várias doenças crônicas, tais como no diabetes e em algumas cardiopatias, tornando relevante pesquisas que possam revelar quais alterações poderiam ser preditivas de eventos de morbidade.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca por meio do frequencímetro de pulso é bem promissora devido ao seu caráter não invasivo, bom custo-benefício e factibilidade, podendo vir a se tornar uma ferramenta importante para a saúde pública, principalmente se estudos futuros conseguirem demonstrar índices da VFC como preditores de eventos de morbidade na anemia falciforme.

Desta forma, estudos que tragam uma melhor compreensão dos aspectos envolvidos na modulação autônoma da frequência cardíaca desta grave e prevalente doença, são relevantes para a busca por melhores condições de saúde dos indivíduos com anemia falciforme.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses nesta pesquisa.

Fontes de Financiamento

Esta pesquisa não recebeu fontes de financiamento externo.

Vinculação acadêmica

Esta pesquisa faz parte da tese de Doutorado em Saúde Pública de Melissa Chaves Vieira Ribera pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

7 REFERÊNCIAS

ACHARYA, U. R. et al. Heart Rate Variability: a review. **Medical and Biological Engineering Comput**, v. 44, p.1031-1051, 2006.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17111118>

ADAMS, R. J. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. **N Engl J Med**, v. 1, n. 339, p.5-11, 1998.

Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199807023390102#t=article>

AHMED, S. et al. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. **Am J Hematol**, v. 76, n. 3, p. 195-8, 2004.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224351>

ALVES, A. L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. **Inf. epidemiol. SUS**, p. 45-53, 1996.

Disponível em: <http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/pt/lil-213528>

AOKI, Regina Y.; SAAD, Sara TO. Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell disease. **The American journal of medicine**, v. 98, n. 5, p. 432-435, 1995.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934399803416>

AUBERT, A. E.; SEPS B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports medicine**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974657>

BARBATO, M. et al. Autonomic imbalance in celiac children. **Minerva pediatrica**, v. 62, n. 4, p. 333-338, 2010.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940666>

BATRA, A. S. et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. **American journal of hematology**, v. 70, n. 4, p. 306-312, 2002.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12210812>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Educação em Saúde**. Brasília-DF, v. 2, 2009.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074444>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conselho Nacional De Saúde**. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, DF, 2012.

Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso**. Ed. 1, reimpressão, Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Hidroxiureia-Uso-e-Acesso.pdf>

BRASIL. **Ministério da Saúde. Doença Falciforme: Conhecer para cuidar**. Brasília, DF, v. 1, p. 15-16, 2015.

Disponível em: http://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/39506/mod_resource/content/3/Doenca%20Falciforme.pdf

BRIEHL, R.W. Nucleation, fiber growth and melting, and domain formation and structure in sickle cell hemoglobin gels. **Journal of molecular biology**, v. 245, p. 710-710, 1995.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7844835>

CANÇADO, R.D.; JESUS, J.A. Sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842007000300002&script=sci_arttext

CECCHETTI, G. et al. Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic haemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. **European heart journal**, v. 12, n. 2, p. 224-230, 1991.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2044557>

CHARACHE, S. et al. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. **N Engl J Med**, v. 332, n. 20, p. 1317-1322, 1995.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715639>

CHARLOT, Keyne et al. Physical activity level is not a determinant of autonomic nervous system activity and clinical severity in children/adolescents with sickle cell anemia: A pilot study. **Pediatric blood & cancer**, v. 62, n. 11, p. 1962-1967, 2015.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989908>

CHARLOT, K. et al. Which side of the balance determines the frequency of vaso-occlusive crises in children with sickle cell anemia: Blood viscosity or microvascular dysfunction? **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 56, n. 1, p. 41-45, 2016.

Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?linkname=pubmed_pubmed&from_uid=26603723

CONNES, P.; COATES, T. D. Autonomic nervous system dysfunction: implication in sickle cell disease. **Comptes rendus biologies**, v. 336, n. 3, p. 142-147, 2013.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643396>

COOKE, W.H. et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 274, n. 2, p. H709-H718, 1998.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486278>

CORRIGAN J. Hematologic aspects of cardiology. In: Allen HD, Gutgessell HP ClarkeB, Driscoll DJ, editors. **Moss and Adams Heart disease in infants, children, and adolescents**, vol 2, p 1790, Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2001.

COVITZ, Wesley et al. The heart in sickle cell anemia: the cooperative study of sickle cell disease (CSSCD). **Chest**, v. 108, n. 5, p. 1214-1219, 1995.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7587419>

DA SILVA, Sheila Ap F. et al. Auditory stimulation with music influences the geometric indices of heart rate variability in men. **International archives of medicine**, v. 7, n. 1, p. 27, 2014.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583681>

DAUBENEY, P. E. F. et al. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. **Cardiology in the young**, v. 9, n. 4, p. 402-410, 1999.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10476831>

DE CARVALHO, T. Dias et al. Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. **Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)**, v. 17, n. 6, p. 260-265, 2011.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173511511000467>

DE CARVALHO, T. D. et al. Analysis of cardiac autonomic modulation of children with attention deficit hyperactivity disorder. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 10, p. 613, 2014.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748797>

DE PAIVA E SILVA, R.B.; RAMALHO, A.S.; CASSORLA, R. The sickle cell disease as a Public Health problem in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 54-58, 1993.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8310270>

DI FRANCO, M. et al. Autonomic dysfunction and neuropeptide Y in fibromyalgia. **Clinical & Experimental Rheumatology**, v. 27, n. 5, p. S75, 2009.
Disponível em: <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=556>

DI NUZZO, Dayana VP; FONSECA, Silvana F. Sickle cell disease and infection. **Jornal de pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.
Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505729>

EMBURY, Stephen H. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. **Cecil textbook of medicine**, v. 20, 1996.

ESTRADE, G. et al. Left ventricle function and sickle-cell anemia. Echocardiographic study. **Arch Mal Coeur Vaiss**, v. 82, n. 12, p. 1975-81, Dec 1989. ISSN 0003-9683.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2533480>

FABRY, M. E.; KAUL, D. K. Sickle cell vaso-occlusion. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 5, n. 3, p. 375-398, 1991.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1864816>

FALK, R.J. et al. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. **New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 14, p. 910-915, 1992.
Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199204023261402#t=article>

FERNANDES, A. P. P. C. et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, p. 279-284, 2010.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508908>

FIGUEIREDO, M. S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2007.
Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a04>

GAMELIN, F. X.; BERTHOIN, S.; BOSQUET, L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 38, n. 5, p. 887-893, 2006.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672842>

GAMELIN, F.-X. et al. Validity of the polar S810 to measure RR intervals in children. **International journal of sports medicine**, v. 29, n. 02, p. 134-138, 2008.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614016>

GERRY, J. L.; BULKLEY, B. H.; HUTCHINS, G.M. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. **The American journal of cardiology**, v. 42, n. 2, p. 211-216, 1978.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/150786>

GODOY, M. F.; TAKAKURA, I. T.; CORREA, P. R. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. **Arq Ciênc Saúde**, v. 12, n. 4, p. 167-71, 2005.
Disponível em: http://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-12-4/01_ID175.pdf

GROSSMAN, W. al. Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. **Circulation**, v. 56, n. 5, p. 845-852, 1977.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/71960>

HUTZ, M. H. História natural da anemia falciforme em pacientes da região metropolitana do Rio de Janeiro. **Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 1981.

HADASE, M. et al. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. **Circulation Journal**, v. 68, n. 4, p. 343-347, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056832>

HANKINS, J. Toward high quality medical care for sickle cell disease: are we there yet? **Jornal de pediatria**, v. 86, n. 4, p. 256-258, 2010.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20711551>

HASSELL, K. L. Population estimates of sickle cell disease in the US. **American journal of preventive medicine**, v. 38, n. 4, p. S512-S521, 2010.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331952>

HEDREVILLE, M. et al. Acute moderate exercise does not further alter the autonomic nervous system activity in patients with sickle cell anemia. **PloS one**, v. 9, n. 4, p. e95563, 2014.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740295>

HERDY, G. V.; AGUAS, A. F.; CHEDID, T. C. Cardiac changes in sickle cell anemia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 40, n. 5, p. 311, 1983.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6651563>

HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia.

Disponível em: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1902229>.

HUIKURI, Heikki V. et al. Fractal correlation properties of RR interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 101, n. 1, p. 47-53, 2000.

Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/101/1/47.short>

INAMO, J. et al. Pulmonary hypertension does not affect the autonomic nervous system dysfunction of sickle cell disease. **American journal of hematology**, v. 84, n. 5, p. 311-312, 2009.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19260125>

JONES, Jenna B. et al. Decreased Heart Rate Variability Is Associated with Increased Transcranial Doppler Velocities in Children with Sickle Cell Disease. **Ethnicity & disease**, v. 24, n. 4, p. 451-455, 2014.

Disponível em: <https://ethndis.org/edonline/index.php/ethndis/article/view/171>

KAUL, D. K.; NAGEL, R. L. Sickle cell vasoocclusion: many issues and some answers. **Experientia**, v. 49, n. 1, p. 5-15, 1993.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428611>

KINGSLEY, M.; LEWIS, M. J.; MARSON, R. E. Comparison of polar 810 s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. **International journal of sports medicine**, v. 26, n. 01, p. 39-44, 2005.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643533>

KUEHL, M.; STEVENS, M. J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 7, p. 405-416, 2012.

Disponível em:

<http://www.nature.com/nrendo/journal/v8/n7/full/nrendo.2012.21.html?foxtrotcallback=true>

LANZKRON, S. et al. Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. **Annals of internal medicine**, v. 148, n. 12, p. 939-955, 2008.

Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458272>

LAMERS, L. et al. Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber shortening relationship. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 11, p. 2283-2288, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750697>

LESTER, L. A. et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. **Chest**, v. 98, n. 5, p. 1169-1174, 1990.
Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146092>

LINDSAY, J.; MESHEL, J. C.; PATTERSON, R. H. The cardiovascular manifestations of sickle cell disease. **Archives of internal medicine**, v. 133, n. 4, p. 643-651, 1974.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4274204>

LOUIS-GUSTAVE, A.; LOUIS-GUSTAVE, R. Cardiovascular signs in drepanocytosis. Apropos of 12 cases. **Archives des maladies du coeur et des vaisseaux**, v. 70, n. 2, p. 135-140, 1977.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/139857>

MACFADYEN, Robert J.; BARR, Craig S.; STRUTHERS, Allan D. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. **Cardiovascular research**, v. 35, n. 1, p. 30-34, 1997.
Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/35/1/30/293758/Aldosterone-blockade-reduces-vascular-collagen>

MCGANN, Patrick T.; WARE, Russell E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain?. **Current opinion in hematology**, v. 18, n. 3, p. 158, 2011.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181131/>

MÄKIKALLIO, T. H. et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. **The American journal of cardiology**, v. 83, n. 6, p. 836-839, 1999.
Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914998010765>

MARTIN, C. et al. Cardiovascular pathology in sickle-cell disease. In: **journal of the american college of cardiology**. 655 avenue of the americas, new york, ny 10010: elsevier science inc., p. 723-723, 1983.

MARTINS, W. de A. et al. Doppler echocardiographic study in adolescents and young adults with sickle cell anemia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 73, n. 6, p. 469-474, 1999.
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904267>

MARTINS, Wolney de Andrade et al. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 70, n. 5, p. 365-370, 1998.
Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998000500012

MESTRE, JC Romero et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death?. **Clinical Autonomic Research**, v. 7, n. 3, p. 121-125, 1997.
Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=romero+mestre+1997+cardiovascular+autonomic&report=docsum>

MEYERFELDT, Udo et al. Heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias. **International journal of Cardiology**, v. 84, n. 2, p. 141-151, 2002.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127366>

NAOUM, P. C. Distribuição geográfica das hemoglobinopatias. **Naoum PC- Hemoglobinopatias e Talassemias**. São Paulo: Sarvier, p. 137-43, 1997.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Division of Blood Diseases and Resources. Treatment of acute and chronic complications – Cardiovascular Manifestations. Chapter 15. **Health Care Providers- The Management of Sickle Cell Disease**, 4th ed. N°02-2117, 2002.
<https://phpa.health.maryland.gov/genetics/docs/NIH-Recommendations.pdf>

NEBOR, D. et al. Frequency of pain crises in sickle cell anemia and its relationship with the sympatho-vagal balance, blood viscosity and inflammation. **Haematologica**, v. 96, n. 11, p. 1589-1594, 2011.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750084>

NOVAIS, L. D. et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatias em treinamento físico. **Braz. J. Phys. Ther.(Impr.)**, v. 8, n. 3, p. 207-213, 2004.
Disponível em : <http://portal.revistas.bvs.br/index.php?issn=1413-3555&lang=pt>

OGUANOB, N. I. et al. Clinical findings associated with cardiovascular autonomic dysfunction in adult sickle cell anaemia patients. **Acta cardiologica**, v. 67, n. 2, p. 169-175, 2012.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641974>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, Ed. **Community control of the World Health Organization**, p.63-80ed. 1983.

PARRA, F. C. et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 1, p. 177-182, 2003.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509516>

PEARSON, S. R. et al. Autonomic reactivity and clinical severity in children with sickle cell disease. **Clinical Autonomic Research**, v. 15, n. 6, p. 400-407, 2005.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362543>

PITT, Bertram et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 709-717, 1999.

Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199909023411001#t=article>

PLATT, O. S. et al. Mortality in sickle cell disease--life expectancy and risk factors for early death. **New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 23, p. 1639-1644, 1994.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993409>

PRASAD, K. et al. Oxidative stress as a mechanism of cardiac failure in chronic volume overload in canine model. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 28, n. 2, p. 375-385, 1996.

Disponível em: [http://www.jmmc-online.com/article/S0022-2828\(96\)90035-8/abstract](http://www.jmmc-online.com/article/S0022-2828(96)90035-8/abstract)

PUMPRLA, J. et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **International journal of cardiology**, v. 84, n. 1, p. 1-14, 2002.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12104056>

QUINN, C. T. et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**, v. 115, n. 17, p. 3447-3452, 2010.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194891>

RASSI JR, A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. **J Diag Cardiol**, v. 8, 2000.

RIBEIRO, J. P.; MORAES FILHO, R. S. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Rev. bras. hipertens**, v. 12, n. 1, p. 14-20, 2005.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382009000200018

RIBERA, Melissa CV et al. Echocardiography in sickle cell anaemia patients under 20 years of age: a descriptive study in the Brazilian Western Amazon. **Cardiology in the Young**, v. 25, n. 1, p. 63-69, 2015.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24153103>

ROMERO-VECCHIONE, E. et al. Abnormal autonomic cardiovascular responses in patients with sickle cell anemia. **Sangre**, v. 40, n. 5, p. 393-399, 1995.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9232355>

SACHDEV, V. et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 4, p. 472-479, 2007.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258093>

SANGKATUMVONG, S.; KHOO, M. CK; COATES, T. D. Abnormal cardiac autonomic control in sickle cell disease following transient hypoxia. In: **Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE.** IEEE, 2008. p. 1996-1999.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19163084>

SANGKATUMVONG, Suvimol et al. Peripheral vasoconstriction and abnormal parasympathetic response to sighs and transient hypoxia in sickle cell disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 184, n. 4, p. 474-481, 2011.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21616995>

SANYA, E. O. et al. Cardiovascular autonomic reflex function in sickle cell anaemia patients. **The Nigerian postgraduate medical journal**, v. 17, n. 4, p. 266-269, 2010.

Disponível em : <http://europepmc.org/abstract/med/21809602>

SIMÕES, Belinda P. et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. Supl 1, p. 46-53, 2010.

Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32s1/aop20010>

SMITH, Lauren A. et al. Sickle cell disease: a question of equity and quality. **Pediatrics**, v. 117, n. 5, p. 1763-1770, 2006.

Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/5/1763>

STAUD, R.. Autonomic dysfunction in fibromyalgia syndrome: postural orthostatic tachycardia. **Current rheumatology reports**, v. 10, n. 6, p. 463, 2008.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007537>

STAUSS, H. M. Heart rate variability. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 285, n. 5, p. R927-R931, 2003.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557228>

STEINBERG, Martin H. et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **Jama**, v. 289, n. 13, p. 1645-1651, 2003.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672732>

STEINBERG, Martin H.; ADEWOYE, Adeboye H. Modifier genes and sickle cell anemia. **Current opinion in hematology**, v. 13, n. 3, p. 131-136, 2006.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567954>

TASKFORCE. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology**. *Circulation*, n.93, v.5, p.1043-65, 1996.

Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>

TULPPO, Mikko P. et al. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 274, n. 2, p. H424-H429, 1998.

Disponível em :

<https://pdfs.semanticscholar.org/769e/a9daf32b6874fd17f54d09d37e7aa5dba201.pdf>

VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-76382009000200018&script=sci_arttext&tlng=pt

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques et al. Geometric indexes of heart rate variability in obese and eutrophic children. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 95, n. 1, p. 35-40, 2010.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010001100006&script=sci_arttext&tlng=es

VARAT, Murray A.; ADOLPH, Robert J.; FOWLER, Noble O. Cardiovascular effects of anemia. **American heart journal**, v. 83, n. 3, p. 415-426, 1972.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4551028>

WANG, W. C. et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). **The Lancet**, v. 377, n. 9778, p. 1663-1672, 2011.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571150>

WATANABE, Alexandra M. et al. Prevalence of hemoglobin S in the State of Parana, Brazil, based on neonatal screening. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 5, p. 993-1000, 2008.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461228>

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 8, p. 704-712, 2001.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545326>

ZAGO, M. A.; COSTA, F. F. Hereditary haemoglobin disorders in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 3, p. 385-388, 1985..

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3898485>

APÊNDICES

Apêndice 1: ROTEIRO DE ENTREVISTA

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

GRUPO A- VARIÁVEIS LIGADAS À CRIANÇA
A1. Idade: (anos) (meses)
A2. Sexo: (0) fem. (1) masc.
A3. Peso atual: _____ (kg)
A4. Estatura: _____ (cm)
A5. Vacinação em dia: (0) não (1) sim (3) não sabe/não respondeu
A6. Recebeu vacina para pneumococo? (0) não (1) sim (3) não sabe/não respondeu
A7. Participa de algum programa social relacionado à AF? (0) não (1) encontros de pais e pacientes (2) bolsa assistencial (3) auxílio transporte

GRUPO B – VARIÁVEIS LIGADAS À PATOLOGIA EM ESTUDO
B1. Idade dos primeiros sintomas: (anos) (meses)
B2. Idade do diagnóstico: (anos) (meses)
B3. Internação hospitalar prévia? (0) não (1) sim (3) não sabe/não respondeu
B4. Quantas vezes? (1) uma (2) duas (3) três (4) várias vezes (5) não sabe/não respondeu
B5. Motivo da internação: (1) crise falcêmica (2) infecção (3) outros (4) não se recorda
B6. Recebeu transfusão sanguínea? (0) não (1) sim (3) não sabe/não respondeu
B7. Se recebeu, quantas vezes? (1) uma (2) duas (3) três (4) várias vezes (5) não sabe/não respondeu
B8. Quando foi a última transfusão? (anos) (meses)
B9. Já teve alguma reação alérgica a transfusão? (0) não (1) sim
B10. Quando foi a última crise de dor ou de infecção? (0) nunca teve (1) não sabe/não respondeu ____ (meses)
B11. Tem familiar com a mesma doença? (1) pai (2) mãe (3) irmãos (4) outros (5) não (6) não sabe
B12. Doenças prévias? (0) Não (1) Sim

Quais doenças?	
B13. Faz uso de medicações?	(0) não (1) sim
B14. Quais medicações? (1) ácido fólico (2) complexo B (3) sulfato ferroso (4) penicilina (5) outras	
B15. Cirurgia prévia?	(0) não (1) sim
B16. Qual cirurgia?	
B17. O diagnóstico foi pelo teste do pezinho?	(0) não (1) sim
B18. O diagnóstico foi confirmado pela eletroforese de hemoglobina? (0) não (1) sim	

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

Preenchido por médico com dados obtidos em prontuário ou por análise dos exames

GRUPO D – VARIÁVEIS LIGADAS AOS EXAMES		
D1. Hb _____	Data: _____	
D2. Ht _____		
D3. ICT _____	Data: _____	
D4. ICT aumentado (0,55 para < 1 ano e de até 0,5 > 1 ano e adultos)? (0) não (1) sim		
D6. ECG com anormalidades? (0) não (1) sim Data: _____		
D7. Sobrecarga de cavidades? (0) não (1) sim (0.1) SAE (0.2) SAD (0.3) SVD (0.4) SVE		
D8. Intervalo PR aumentado (6 a 13 anos: 0,13 a 0,18; 14 a 17 anos: 0,14 a 0,19 e > 20 anos: 0,15 a 0,2)? (0) não (1) sim		
D9. Alteração de condução?	(0) não	(1) sim
D10. Alteração de repolarização?	(0) não	(1) sim

Apêndice 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL

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

Eu,....., responsável pelo menor....., com idade de, fui procurado (a) pela médica cardiologista pediatra Melissa Chaves Vieira Ribera, para participar do estudo **“Evolução e fatores associados às alterações ecocardiográficas em menores de vinte anos com anemia falciforme.”**

Fui informado (a) que este projeto de estudo será o tema da Tese de Doutorado da referida médica, em Saúde Pública, da Universidade Federal do Acre em parceria com a Universidade de São Paulo (FSP-USP), orientada pelo professor Dr. Paulo Gallo.

Compreendi que o paciente acima foi convocado para participar deste estudo por ter anemia falciforme.

A médica informou-me que faria perguntas sobre a doença do paciente e analisaria os exames e as informações contidas em seu prontuário médico, incluindo os dados do último hemograma realizado. Os exames que serão realizados para avaliação cardiológica são o ecocardiograma e o monitoramento da frequência cardíaca através do frequencímetro de pulso.

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

Esta participação não acarretará em ganhos, perda financeira ou riscos que não sejam considerados mínimos, tais como o medo da criança em realizar os procedimentos. Estes riscos serão minimizados pelo uso de brinquedos e de desenhos animados, além da experiência da médica em assistir crianças.

Também fui instruído que posso negar a participação do paciente no estudo, em qualquer momento, sem prejuízo em relação à assistência prestada ao paciente.

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil.

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

Estou ciente de que tal estudo contribuirá para ampliar o conhecimento sobre doenças na infância. Assim, considero-me satisfeito(a) e sem dúvidas em relação às explicações fornecidas e com a leitura deste documento, ficando com uma cópia deste documento e concordando em participar deste estudo.

Rio Branco,.....de de 2015.

Assinatura do responsável.....

Impressão digital

Testemunha:

NOME:

Para esclarecimentos entrar em contato com a médica Melissa Chaves Vieira Ribera
Rua Silvestre Coelho, 490, José Augusto, Rio Branco-Acre. Tel. (068)3224-3000
E-mail: vieira_mel@hotmail.com
Comitê de Ética em Pesquisa do Acre: Universidade Federal do Acre, BR 364, Distrito Industrial, Rio Branco-AC. Tel: (068) 39022500.
Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Tel. (011)3061-7779. Av. Dr. Arnaldo, nº 715. Pinheiros. São Paulo-SP.

Apêndice 3- TERMO DE ASSSENTIMENTO PARA O ADOLESCENTE

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

Eu,....., com idade de, fui procurado (a) pela médica cardiologista pediatra Melissa Chaves Vieira Ribera, para participar do estudo **“Evolução e fatores associados às alterações ecocardiográficas em menores de vinte anos com anemia falciforme.”**

Fui informado (a) que este projeto de estudo será o tema da Tese de Doutorado da referida médica, em Saúde Pública, da Universidade Federal do Acre em parceria com a Universidade de São Paulo (FSP-USP), orientada pelo professor Dr. Paulo Gallo.

Compreendi que fui convocado (a) para participar deste estudo por ter anemia falciforme.

A médica informou-me que faria perguntas sobre a doença e analisaria os exames e as informações contidas em meu prontuário médico, incluindo os dados do último hemograma realizado. Os exames que serão realizados para avaliação cardiológica são o ecocardiograma e o monitoramento da frequência cardíaca através do frequencímetro de pulso.

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

Esta participação não acarretará em ganhos, perda financeira ou riscos que não sejam considerados mínimos, tais como o medo da criança em realizar os procedimentos. Estes riscos serão minimizados pelo uso de brinquedos e de desenhos animados, além da experiência da médica em assistir crianças.

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

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil.

As crianças e adolescentes cujos exames evidenciarem alterações cardíacas e que ainda não estejam realizando acompanhamento cardiológico, serão prontamente

encaminhados ao ambulatório de cardiologia pediátrica do Hospital das Clínicas do Acre para que possam receber a assistência médica adequada.

Estou ciente de que tal estudo contribuirá para ampliar o conhecimento sobre doenças na infância. Assim, considero-me satisfeito(a) e sem dúvidas em relação às explicações fornecidas e com a leitura deste documento, ficando com uma cópia deste documento e concordando em participar deste estudo.

Rio Branco,.....de de 2015.

Assinatura.....

Impressão digital

Testemunha:

NOME:

Para esclarecimentos entrar em contato com a médica Melissa Chaves Vieira Ribera
Rua Silvestre Coelho, 490, José Augusto, Rio Branco-Acre. Tel. (068)3224-3000
E-mail: vieira_mel@hotmail.com
Comitê de Ética em Pesquisa do Acre: Universidade Federal do Acre, BR 364, Distrito Industrial, Rio Branco-AC. Tel: (068) 39022500.
Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Tel. (011)3061-7779. Av. Dr. Arnaldo, nº 715. Pinheiros. São Paulo-SP.

Apêndice 4- BLOXPLOT DE ÍNDICES DE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA

Figura 1. *Boxplot* comparando o índice do domínio da frequência *very low frequency* (VLF) das crianças e adolescentes com anemia falciforme pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Figura 2. *Boxplot* comparando o índice do domínio da frequência *high frequency* (HF) das crianças e adolescentes com anemia falciforme pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Figura 3. *Boxplot* comparando o índice do domínio da frequência *Low Frequency* (LF) das crianças e adolescentes com anemia falciforme pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Figura 4. *Boxplot* comparando o índice do domínio da frequência *Low Frequency* em unidades normatizadas (LF) das crianças e adolescentes com anemia falciforme pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Figura 5. *Boxplot* comparando o índice do domínio da frequência *High Frequency* em unidades normatizadas (HF) das crianças e adolescentes com anemia falciforme pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Figura 6. *Boxplot* comparando a relação entre os índices do domínio da frequência, *low frequency* e *high frequency* (LF/HF) das crianças e adolescentes com anemia falciforme pareados por sexo e idade com controles, Rio Branco, Acre, 2015-2016.

Figura 7. Gráfico da distribuição da amostra de indivíduos com anemia falciforme por idade em anos, Rio Branco, Acre, 2015 - 2016.

ANEXO

Anexo 1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

- LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO							
Apreciação	Pesquisador Responsável	Versão	Submissão	Modificação	Situação	Exclusiva do Centro Coord.	Ações
PO	Melissa Chaves Vieira Ribera	2	13/10/2015	27/10/2015	Aprovado	Não

- HISTÓRICO DE TRÂMITES							
Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
PO	27/10/2015 21:07:50	Parecer liberado	2	Coordenador	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	PESQUISADOR	
PO	27/10/2015 21:05:02	Parecer do colegiado emitido	2	Coordenador	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	
PO	13/10/2015 23:22:54	Parecer do relator emitido	2	Coordenador	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	
PO	13/10/2015 23:04:15	Aceitação de Elaboração de Relatoria	2	Coordenador	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	
PO	13/10/2015 23:02:43	Confirmação de Indicação de Relatoria	2	Coordenador	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	
PO	13/10/2015 22:33:25	Indicação de Relatoria	2	Secretária	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	
PO	13/10/2015 22:05:20	Aceitação do PP	2	Secretária	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	
PO	13/10/2015 21:52:51	Submetido para avaliação do CEP	2	Pesquisador Principal	PESQUISADOR	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	
PO	10/09/2015 23:31:54	Parecer liberado	1	Coordenador	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	PESQUISADOR	
PO	10/09/2015 23:30:32	Parecer do colegiado emitido	1	Coordenador	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE	
<div> Ocorrência 1 a 10 de 16 registro(s) </div>							

CAAE

: 44214015.1.0000.5009

Público
Pesquisador
Alterar Meus Dados

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE: Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

Número do CAAE: Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer: Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma: Data Fim do Cronograma: Contato Público:

CURRICULO LATTES

Melissa Chaves Vieira Ribera

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/2049837833490080>
- Última atualização do currículo em 04/02/2017

Médica Cardiologista Pediatra e Ecocardiografista Infantil e Fetal. Mestre em Saúde Coletiva. Título de Especialista em Pediatria. Preceptora da residência médica de Pediatria. Professora de Pediatria da Universidade Federal do Acre. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome
Melissa Chaves Vieira Ribera
Nome em citações bibliográficas
RIBERA, M. C.V.;RIBERA, MELISSA C. V.;RIBERA, MELISSA CV

Endereço

Endereço Profissional
CLÍNICA CARDIOLÓGICA INFANTIL. Rua Silvestre Coelho - de 379/380 a 613/614 José Augusto 69900773 - Rio Branco, AC - Brasil Telefone: (68) 32243000 URL da Homepage: http://vieira_mel@hotmail.com

Formação acadêmica/titulação

Doutorado em andamento em Doutorado em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Alterações ecocardiográficas nas crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme, Orientador: Paulo Gallo.	2013
Mestrado em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Acre, UFAC, Brasil. Título: Prevalência de alterações ecocardiográficas em crianças e adolescentes com anemia falciforme em Rio Branco, Acre, Ano de Obtenção: 2013. Orientador: Sérgio Koifman. Coorientadora: Rosalina Koifman. Bolsista do(a): REUNI, REUNI, Brasil. Palavras-chave: anemia falciforme; alterações ecocardiográficas; doença cardíaca. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Saúde Materno-Infantil / Especialidade: CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA. Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Clínica Médica / Especialidade: Hematologia.	2010 - 2012
Especialização - Residência médica. Hospital Regional da Asa sul, HAS, Brasil. Residência médica em: Pediatria Número do registro: .	2003 - 2004
Especialização em Ecocardiografia Pediátrica. (Carga Horária: 1920h). Instituto de Cardiologia, INCOR, Brasil.	2007 - 2008
	2005 - 2006

Paulo Rogério Gallo

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/2014009926952964>
- Última atualização do currículo em 26/08/2016

Professor Associado da Universidade de São Paulo. Possui Livre-Docência em Saúde da Criança pelo Departamento de Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (2011); Doutorado em Medicina (Pediatria) pela Universidade de São Paulo (1997); mestrado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991), título de Especialista em Pediatria pela Associação Médica Brasileira (1995) graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1978) e Residência Médica em Pediatria pela Clínica Infantil do Ipiranga (1980). É responsável por projetos de tecnologia em saúde no campo da comunicação pública da ciência nas áreas atenção à saúde da criança, do adolescente e da gestante e junto à mídias comunitárias, em especial Rádios Comunitárias. Suas áreas de atuação são: pediatria; epidemiologia social; políticas públicas; saúde pública; crescimento e desenvolvimento infantil; saúde, ciclos de vida e sociedade; comunicação pública da ciência e mídias. Desde 2001, vem trabalhando em inovação em saúde pública, desenvolvendo pesquisas e softwares em comunicação pública da ciência. A partir de outubro de 2014 assumiu a direção técnica do Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza da Faculdade de Saúde Pública- USP. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Paulo Rogério Gallo

Nome

Nome em citações bibliográficas

GALLO, P. R. Gallo, Paulo R; GALLO, PAULO ROGÉRIO; GALLO, ROGERIO; Paulo Rogério Gallo; Paulo Rogerio Gallo; Gallo PR; Gallo Paulo; GALLO, PAULO; Rogerio, Paulo; Roberto, Paulo; Gallo, Paulo Roberto; GALLO, PAULO ROGERIO; gallo; Gallo, P.R.

Endereço

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública.
Av. Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira Cesar
01246904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30667703
Fax: (11) 30812451
URL da Homepage: <http://www.fsp.usp.br>

Endereço Profissional

Formação acadêmica/titulação

1993 - 1997

Doutorado em Medicina (Pediatria) (Conceito CAPES 5).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Título: Fatores associados ao risco de retardo no crescimento em crianças escolares de famílias de baixa renda de uma área periférica no Município de São Paulo., Ano de obtenção: 1997.

Orientador: Claudio Leone.

1986 - 1991

Mestrado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Título: Fatores de risco à desnutrição protéico- energética em crianças pré-escolares que frequentam Unidades básicas de Saúde no Município de Guarulhos, 1989., Ano de Obtenção: 1991.

Orientador: Maria Helena D'Aquino Benício.

Palavras-chave: desnutrição; Nutrição infantil; Crescimento Infantil.

Grande área: Ciências da Saúde

Setores de atividade: Nutrição e Alimentação; Saúde Humana.

Joicely Melo da Costa

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1340495983645423>
- Última atualização do currículo em 09/06/2016

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (1990) e doutorado em Ciências, área de concentração em Cardiologia, pela Universidade de São Paulo (2006). Atualmente é professora adjunta, e coordenadora da disciplina de clínica médica do curso de medicina da Universidade Federal do Acre. Tem experiência na área de Cardiologia, com ênfase em Ecocardiografia, atuando principalmente nos seguintes temas: Insuficiência cardíaca e ecocardiografia. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome
Joicely Melo da Costa
Nome em citações bibliográficas
COSTA, JM

Endereço

Endereço Profissional
<p>Universidade Federal do Acre, Departamento de Ciências da Saúde e Educação Física. Rodovia BR 364, número 6637, Km 4 Distrito Industrial 69915900 - Rio Branco, AC - Brasil - Caixa-postal: 500 Telefone: (68) 39012585 URL da Homepage: http://www.ufac.br</p>

Formação acadêmica/titulação

2003 - 2006
<p>Doutorado em Doutorado em Ciências - programa Cardiologia. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Importância da ecocardiografia com contraste por microbolhas em imagem fundamental na avaliação de pacientes sob ventilação mecânica no período pós-operatório de cirurgia cardíaca, Ano de obtenção: 2006. Orientador: Wilson Mathias Júnior. Palavras-chave: ecocardiografia com contraste; ecocardiografia; respiração artificial; cirurgia torácica; função ventricular esquerda; Período pós-operatório. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Cardiologia / Especialidade: Ecocardiografia. Setores de atividade: Atividades profissionais, científicas e técnicas; Outras atividades de serviços.</p>
1993 - 1995
<p>Especialização - Residência médica. Instituto Dante Pazzanese, DANTE PAZZANESE, Brasil. Residência médica em: Cardiologia Número do registro: . Grande área: Ciências da Saúde Setores de atividade: Cuidado À Saúde das Pessoas.</p>
1991 - 1993
<p>Especialização - Residência médica. Hospital Heliópolis - Unidade de Gestão Assistencial 1, HELIOPOLIS, Brasil. Residência médica em: Clínica médica Número do registro: . Grande área: Ciências da Saúde Setores de atividade: Cuidado À Saúde das Pessoas.</p>
1995 - 1996
<p>Aperfeiçoamento em Ecocardiografia. (Carga Horária: 1920h). Instituto do Coração Incor Hc FMUSP, INCOR, Brasil. Título: Estágio de Complementação especializada em Diagnóstico Por Imagem - Área de ecocardiografia Adulto. Ano de finalização: 1996. Orientador: Caio Cesar Medeiros.</p>