



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Rachel Zeitoune

**Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua associação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme**

Rio de Janeiro

2019

Rachel Zeitoune

**Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua associação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Maria Christina Paixão Maioli

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Mogami

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

Z48      Zeitoune, Rachel.  
Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua associação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme / Rachel Zeitoune – 2019.  
72 f.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Christina Paixão Maioli.  
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Mogami.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Anemia falciforme - Teses. 2. Testes de Função Respiratória - Teses. 3. Músculos Respiratórios. 4. Diafragma - Teses. I Maioli, Maria Christina Paixão. II. Mogami, Roberto. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.155.135

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira  
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Rachel Zeitoune

**Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua associação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 13 de dezembro de 2019.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Christina Paixão Maioli  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Mogami  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Agnaldo Jose Lopes  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Andrea Ribeiro Soares  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alessandro Severo de Melo Alves  
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2019

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais e avós, que investiram na minha educação e sempre me incentivaram a estudar, tornando possível a conclusão de mais uma etapa da minha formação profissional.

Dedico, também, este trabalho ao meu sobrinho Rafael Haim e aos meus futuros sobrinhos e filhos, se D'us quiser, como um exemplo a ser seguido.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a D'us, Todo Poderoso, por estar sempre presente e me permitir trilhar este caminho com êxito.

Aos meus pais, agradeço a dedicação, tempo e valor investidos para eu tivesse uma educação de qualidade; agradeço o apoio incondicional e as palavras de conforto e incentivo nos momentos difíceis.

A minha irmã, por me incentivar e ser o meu maior exemplo de que com esforço, foco e muito estudo, o sucesso é garantido.

Ao meu noivo, pelo apoio e compreensão dignos de um amor verdadeiro; a ele que me transmite paz de espírito e me deixa calma para enfrentar as adversidades encontradas no caminho.

A minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Christina Maioli, pela paciência, carinho e disponibilidade ao longo dessa jornada.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Roberto Mogami, pela oportunidade e incentivo para ingressar no mestrado desde o primeiro ano da especialização em Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

A minha staff, Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Célia, pela ajuda incondicional.

Todo aquele cujas boas obras excedem sua sabedoria, sua sabedoria subsiste; mas todo aquele cuja sabedoria excede suas boas obras, sua sabedoria não subsiste.

*Ética dos Pais (Pirkei Avot). Capítulo 3; Versículo 12.*

## RESUMO

**ZEITOUNE, Rachel. Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua associação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme.** 2019. 72f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019

A anemia falciforme (AF) é uma anemia hemolítica hereditária autossômica recessiva, na qual a hemoglobina (Hb) normal adulta está estruturalmente alterada, o que confere à hemácia uma forma “afoçada” quando em meio hipóxico. Possui um amplo espectro de manifestações clínicas que determinam grande morbimortalidade. Nos adultos, a principal preocupação é com as lesões crônicas de órgãos e sistemas, sendo que as intercorrências pulmonares e renais estão entre as maiores causas de mortalidade e em estudos anteriores foi observado distúrbio ventilatório restritivo e comprometimento da musculatura respiratória nesses pacientes. Este estudo teve por objetivo avaliar os aspectos morfológicos e funcionais do diafragma por meio da ultrassonografia (USG) e correlacioná-los com os testes de função pulmonar (TFP) de pacientes adultos com AF. Trata-se de um estudo observacional transversal com 40 pacientes adultos com AF, de ambos os sexos, oligossintomáticos, acompanhados no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), que realizaram exame de USG do diafragma e TFP, em um intervalo máximo de um mês entre ambos. Foi recrutado, ainda, um grupo de 44 voluntários saudáveis, com índice de massa corporal (IMC) dentro da normalidade, não fumantes e sem queixa respiratória de qualquer natureza, utilizado nesse estudo como controle para os parâmetros da USG do diafragma e que não realizou os TFP. Todos os diafragmas avaliados estavam com ecogenicidade preservada (hipoecoicos) e a espessura dos mesmos não apresentou diferença estatística entre os grupos. Entretanto, o grupo com AF apresentou mobilidade significativamente maior da hemicúpula direita na inspiração profunda ( $p=0,004$ ) e no *sniff test* ( $p=0,0008$ ), e menor da hemicúpula esquerda na respiração basal ( $p=0,009$ ). A regressão linear múltipla mostrou que a espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória ( $p = 0,004$ ;  $p = 0,007$ ) e a mobilidade da hemicúpula direita na inspiração profunda ( $p = 0,022$ ;  $p = 0,032$ ) foram variáveis independentes significativas para explicar tanto a capacidade pulmonar total (CPT, L/btps) quanto a capacidade vital forçada (CVF, L/btps), sendo essas as correlações mais fortes. Houve predomínio de distúrbio ventilatório restritivo (65%) e redução global da força muscular respiratória, sendo que 17,5% apresentou redução isolada da força expiratória. Os resultados obtidos na USG mostram preservação dos aspectos morfoestruturais, bem como inexistência de fraqueza ou disfunção muscular do diafragma em pacientes com AF. Também sugerem que a USG pode ser um possível preditor da função pulmonar e, assim, ser utilizada como uma ferramenta auxiliar no seguimento de pacientes com AF, especialmente naqueles com dificuldades de realizar os TFP.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Diafragma. Ultrassonografia. Testes de Função Pulmonar. Músculos Respiratórios.



## ABSTRACT

**ZEITOUNE, Rachel. Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua associação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme.** 2019. 72f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019

Sickle cell anemia (SCA) is an autosomal recessive hereditary haemolytic anemia, in which normal adult hemoglobin (Hb) is structurally altered, giving to the red blood cell an "sickled" shape when in hypoxic medium. It has a wide spectrum of clinical manifestations that determine great morbidity and mortality. In adults, the main concern is the chronic injuries of organs and systems, and the pulmonary and renal interurrences are among the major causes of mortality and previous studies have observed restrictive ventilatory disorder and involvement of the respiratory muscles of these patients. The aim of the present study was to evaluate the morphological and functional aspects of the diaphragm by ultrasonography (USG) and to correlate it with the pulmonary function tests (PFT) of adult patients with SCA. This is a cross-sectional observational study with 40 adult patients with SCA, both genders, followed at the Hematology outpatient clinic of the Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), who underwent USG of the diaphragm and PFT, with a one month interval between each other. A group of 44 volunteers with normal body mass index (BMI), non-smokers and without respiratory complaint of any kind, were also recruited to perform only the USG of the diaphragm. All evaluated diaphragms had preserved echogenicity (hypoechoic) and their thickness showed no statistical difference between the groups. However, the SCA group had significantly higher right hemidiaphragm mobility at deep inspiration ( $p = 0.004$ ) and sniff test ( $p = 0.0008$ ), and lower left hemidiaphragm mobility during basal respiration ( $p = 0.009$ ). Multiple linear regression showed that right hemidiaphragm thickness in expiratory apnea ( $p = 0.004$ ;  $p = 0.007$ ) and right hemidiaphragm mobility in deep breathing ( $p = 0.022$ ;  $p = 0.032$ ) were significant independent variables to explain both total lung volume (TLC, L / btps) and forced vital capacity (FVC, L / btps), these being the strongest correlations. There was a predominance of restrictive ventilatory disorder (65%) and overall reduction in respiratory muscle strength, and 17.5% had an isolated reduction of expiratory force. The results obtained at USG show preservation of the morphostructural aspects, as well as the absence of weakness or muscular dysfunction of the diaphragm in patients with SCA. They also suggest that US can be a possible predictor of pulmonary function and thus can be used as an auxiliary tool in the segment of patients with SCA, especially in those with difficulties in performing PFTs.

**Keywords:** Sickle Cell Anemia. Diaphragm. Ultrasound. Pulmonary Function Tests. Respiratory Muscles.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Pontos de corte do índice de massa corporal propostos pela Organização Mundial de Saúde.....	30
Figura 1 - Aspectos morfológicos do diafragma ao modo-B.....	32
Figura 2 - USG modo-B. Medida da espessura do diafragma .....	32
Figura 3 - USG modo-M. Mobilidade do diafragma.....	34
Figura 4 - Gráficos de comparação da mobilidade diafragmática entre os dois grupos.....	41
Figura 5 - Gráficos de dispersão obtidos pela regressão linear múltipla no grupo com AF.....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e antropométricas do grupo de pacientes com anemia falciforme e do grupo controle.....	38
Tabela 2 - Modo-B da USG. Espessura diafragmática na inspiração máxima e na expiração máxima, e fração de espessamento diafragmático nas hemicúpulas direita e esquerda. Comparação entre os dois grupos.....	39
Tabela 3 - Modo-M da USG. Mobilidade diafragmática durante as manobras de respiração basal, inspiração profunda e <i>sniff test</i> nas hemicúpulas direita e esquerda. Comparação entre os dois grupos.....	40
Tabela 4 - Parâmetros dos testes de função pulmonar no grupo com anemia falciforme.....	42
Tabela 5 - Correlação entre as medidas da ultrassonografia com as variáveis clínicas e de função pulmonar.....	44
Tabela 6 - Análise multivariada das variáveis da ultrassonografia em relação as da função pulmonar no grupo de pacientes com anemia falciforme.....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DF	Doença Falciforme
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
EWG-SOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> (Grupo de trabalho europeu sobre sarcopenia em idosos)
FED	Fração de espessamento diafragmático
FEF <sub>máx</sub>	Fluxo expiratório forçado máximo
FMR	Força muscular respiratória
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
Hb	Hemoglobina
HbF	Hemoglobina fetal
HCD	Hemicúpula diafragmática
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (cromatografia líquida de alta eficiência)
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PE <sub>máx</sub>	Pressão expiratória máxima
PFE	Pico de fluxo expiratório
PI <sub>máx</sub>	Pressão inspiratória máxima
RLM	Regressão Linear Múltipla
SNIP	<i>Sniff nasal inspiratory test</i> (Pressão inspiratória nasal durante o ato de fungar)
STA	Síndrome torácica aguda
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFP	Testes de função pulmonar

UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
USG	Ultrassonografia
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VM	Ventilação mecânica
VR	Volume residual
VRT	Velocidade de regurgitação tricúspide

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
1.1	<b>Anemia Falciforme – definição, aspectos epidemiológicos e clínicos</b> .....	16
1.2	<b>Anemia Falciforme e o aparelho respiratório</b> .....	19
1.3	<b>Força muscular respiratória na doença falciforme</b> .....	21
1.4	<b>Anatomia e função do diafragma</b> .....	23
1.5	<b>Avaliação da função do diafragma por exames complementares</b> .....	24
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	26
2.1	<b>Objetivo geral</b> .....	26
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	26
3	<b>MÉTODOS</b> .....	27
3.1	<b>Desenho do estudo</b> .....	27
3.2	<b>Aspectos éticos e responsabilidades dos pesquisadores</b> .....	27
3.3	<b>Seleção dos participantes</b> .....	28
3.3.1	<u>Critérios de elegibilidade</u> .....	28
3.3.2	<u>Critérios de inelegibilidade</u> .....	28
3.3.3	<u>Critérios de exclusão</u> .....	29
3.4	<b>Metodologia da coleta de dados</b> .....	29
3.4.1	<u>Fluxograma da coleta de dados</u> .....	29
3.4.2	<u>Dados clínicos e antropométricos</u> .....	30
3.4.3	<u>Avaliação do diafragma pela ultrassonografia</u> .....	30
3.4.3.1	Técnica do exame pelo Modo-B.....	31
3.4.3.1	Técnica do exame pelo Modo-M .....	33
3.4.4	<u>Avaliação da função pulmonar: testes de função pulmonar</u> .....	35
3.5	<b>Análises estatísticas</b> .....	36
4	<b>RESULTADOS</b> .....	38
4.1	<b>Análise antropométrica</b> .....	38
4.2	<b>Análise dos parâmetros da ultrassonografia</b> .....	39
4.3	<b>Análise dos parâmetros dos testes de função pulmonar</b> .....	42
4.4	<b>Correlação entre os parâmetros dos testes de função pulmonar e da</b>	

	<b>ultrassonografia .....</b>	<b>43</b>
4.5	<b>Análise multivariada entre os parâmetros dos testes de função pulmonar e da ultrassonografia no grupo de pacientes com anemia falciforme .....</b>	<b>46</b>
5	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>49</b>
	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>54</b>
	<b>APÊNDICE A- Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo caso-pacientes com anemia falciforme.....</b>	<b>61</b>
	<b>APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle..</b>	<b>63</b>
	<b>APÊNDICE C – Protocolo de avaliação do diafragma pela USG.....</b>	<b>65</b>
	<b>APÊNDICE D - Descrição resumida da técnica de exame da USG do diafragma.</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXO – Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....</b>	<b>68</b>

## INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a doença hereditária monogênica mais comum no mundo<sup>(1)</sup> e no Brasil, notadamente nos estados onde o tráfico de escravos foi mais acentuado.

É determinada pela presença de uma anormalidade estrutural na cadeia  $\beta$  da hemoglobina (Hb), originando a Hb S. Essa anormalidade faz com que, em situações de hipóxia, ocorra a polimerização da hemoglobina no citoplasma da hemácia, fenômeno esse que compromete a integridade da célula, diminuindo a distensibilidade da membrana, a viscosidade do citoplasma e a reologia, conseqüentemente diminuindo a sobrevivência da hemácia (hemólise) e determinando fenômenos vasocclusivos na microcirculação.

Na forma homozigótica (anemia falciforme – AF), a Hb S leva a um amplo espectro de manifestações clínicas. Nos adultos, a principal preocupação é com as lesões crônicas de órgãos e sistemas. As intercorrências pulmonares estão entre as principais causas de morbimortalidade atualmente.<sup>(2,3)</sup> Estima-se que 90% dos adultos com AF tenham função pulmonar anormal.<sup>(4,5)</sup>

Em um estudo publicado por Maioli MCP e cols.,<sup>(6)</sup> observou-se que, em uma amostra de 57 pacientes com DF que realizaram testes de função pulmonar (TFP), apenas 17 (29,8%) apresentaram resultados normais. Na referida amostra, 45 pacientes eram homozigóticos (AF) e, desses, 18 pacientes (40%) apresentaram distúrbio ventilatório restritivo (DVR) e 23 pacientes (51%) mostraram redução da força muscular respiratória (FMR).<sup>(6)</sup> De forma semelhante, Ohara DG e cols. observaram predomínio do padrão ventilatório restritivo nos TFP e redução da FMR, com comprometimento tanto da pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>) quanto da pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>) em pacientes com DF, independente do sexo.<sup>(7)</sup> Em outro estudo, Ong BA e cols. observaram que crianças com DF (idade média 12,9 anos) apresentaram alteração da FMR, notadamente por disfunção da PE<sub>máx</sub>, indicando fraqueza na musculatura expiratória.<sup>(8)</sup>

O diafragma é o principal músculo da respiração e sua disfunção leva frequentemente à dispneia e complicações respiratórias. As ferramentas diagnósticas tradicionalmente usadas para avaliar a disfunção diafragmática, tais como a fluoroscopia, o estudo da condução do nervo frênico, a eletromiografia diafragmática e a medida da pressão transdiafragmática, apresentam limitações e riscos para o paciente por serem métodos invasivos, utilizarem radiação ionizante, terem baixa disponibilidade e necessitarem do transporte até o local do exame, no caso de pacientes internados.<sup>(9)</sup> Por essas razões a ultrassonografia (USG) tem sido



utilizada com essa finalidade, pois é um método não invasivo, sem radiação ionizante, de baixo custo e fácil acesso, podendo ser realizado inclusive à beira do leito.<sup>(10)</sup> Houston JG e cols., em estudo comparativo entre fluoroscopia e US, concluíram que a US apresentava vantagens técnicas, qualitativas e quantitativas e deveria ser considerada o método de escolha para avaliação de disfunção diafragmática.<sup>(11)</sup>

Vários estudos mostram que pacientes com AF apresentam comprometimento do estado nutricional pela presença de hiporexia associada a inflamação, bem como pela situação de vulnerabilidade social e insegurança alimentar, que, por sua vez, podem dificultar a aquisição de alimentos. Em conjunto, tal comprometimento nutricional e os fenômenos relacionados a fisiopatologia da AF - vasoclusão da microvasculatura, hemólise crônica e aumento do processo inflamatório - poderiam explicar uma fraqueza/disfunção muscular nesses pacientes, inclusive com acometimento do músculo diafragma. Ainda, em concomitância com as lesões do interstício pulmonar, poderiam contribuir para o estabelecimento de um distúrbio ventilatório do tipo restritivo, tão prevalente nos pacientes com AF.<sup>(12-14)</sup>

Portanto, o objetivo principal deste estudo é avaliar os aspectos morfológicos e funcionais do diafragma por meio da USG em adultos com AF e verificar associação desses com os dados de TFP, a fim de estabelecer a aplicabilidade do método no seguimento clínico dos pacientes com AF.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Anemia Falciforme – Definição, aspectos epidemiológicos e clínicos

A doença falciforme (DF) engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias autossômicas recessivas, que tem em comum a presença de uma hemoglobina anormal – a HbS - que confere às hemácias a forma de foice em estados de baixa concentração de oxigênio.

A hemoglobina S (do inglês *sickle* - foice) é a hemoglobinopatia mais prevalente e, quando presente em homozigose (SS) ou em associação com a talassemia beta zero (Sβ0), a doença resultante é denominada de anemia falciforme (AF). A Hb S pode se apresentar em heterozigose com outras Hb anormais, tais como: Hb C, HbD<sub>Punjab</sub>, e as interações com as outras talassemias, constituindo as doenças falciformes (DF). Quando em heterozigose com a Hb A normal, constitui o traço falciforme (Hb AS), que não acarreta sintomatologia clínica, porém o seu conhecimento é importante para a orientação genética do seu portador ou familiares.<sup>(15-17)</sup>

A Hb S ( $\alpha_2\beta_2^S$ ) é consequência da mutação de um par de bases nitrogenadas (adenina pela timina) no sexto códon do gene  $\beta$  no cromossomo 11, o que causa a substituição de um aminoácido (ácido glutâmico pela valina) na cadeia  $\beta$  da molécula da hemoglobina.<sup>(1,17)</sup> Essa alteração é responsável por modificações na estabilidade e na solubilidade da Hb que, durante desoxigenação ou desidratação, se polimeriza e induz a modificação da hemácia de sua forma discóide para “em foice”.<sup>(18)</sup>

A mutação teve origem no continente africano e a incidência é mais alta nas populações da África subsaariana, Arábia Saudita, Índia e dos países mediterrâneos.<sup>(16,17)</sup> Acredita-se que o predomínio do alelo HbS nesses países se justifique pela proteção do traço falciforme contra as formas severas da malária, doença endêmica nesses locais, o que constitui a “hipótese malária”, formulada pela primeira vez por Haldane em 1949, ratificada posteriormente por Allisson em 1964 e aceita por outros autores até os dias de hoje.<sup>(19-22)</sup>

Historicamente, diferentes mecanismos foram propostos para explicar essa possível seleção natural positiva na modernidade, sendo os mais aceitos e comprovados por estudos recentes os seguintes: (a) o crescimento parasitário intra-eritrocitário é majoritariamente

inibido pela polimerização da HbS quando os níveis de oxigênio são menores do que 5%; (b) há maior fagocitose da hemácia afoiçada infectada pelo parasita pelo sistema imune do hospedeiro; (c) as hemácias infectadas pelo *Plasmodium falciparum* reduzem a expressão de superfície da PfEMP-1, o que resulta na redução da citoaderência e proteção contra a malária severa.<sup>(19)</sup>

Devido à grande presença de descendentes dos africanos trazidos forçadamente para o trabalho escravo no Brasil, a DF constitui um grupo de doenças e agravos relevantes neste país, incluídos em políticas nacionais de saúde, seja para o diagnóstico precoce ou para a atenção integral dos pacientes.<sup>(16)</sup>

A DF é a anomalia hereditária monogênica mais frequente no Brasil e no mundo. Estima-se que afete mais de 30 milhões de pessoas no planeta e que, entre os anos de 2010 e 2050, 14.242.000 crianças nascidas vivas sejam afetadas pela doença no mundo.<sup>(23)</sup> Estimativas recentes sugerem que, a cada ano, cerca de 300.000 bebês nascidos vivos são diagnosticados com AF (forma homozigótica) no mundo e que este número pode subir para 400.000 em 2050, sendo os países com maior frequência da doença a Nigéria, a República do Congo e a Índia.<sup>(22)</sup>

No Brasil, estima-se que a incidência de nascidos vivos ao ano seja de 3.000 crianças com DF e de 200.000 crianças com traço falcêmico (Hb AS).<sup>(16)</sup> De acordo com os programas estaduais de triagem neonatal, a Bahia e o Rio de Janeiro são o primeiro e o segundo Estados, respectivamente, com maior registro de nascidos vivos com DF.<sup>(16)</sup> A incidência e a prevalência da DF no país reforçam a necessidade de se estudar melhor a doença a fim de que se possa propor um melhor atendimento para essa população.

A presença da hemácia em forma de foice (drepanócito) no sangue periférico é a característica hematoscópica patognomônica da DF e do traço falciforme. A confirmação diagnóstica das hemoglobinopatias é obtida por meio da identificação e quantificação da Hb anormal, com a técnica de eletroforese ou da cromatografia líquida de alta eficiência (*High Performance Liquid Chromatography - HPLC*).<sup>(16,17)</sup>

As hemácias afoiçadas são mais rígidas, têm menor capacidade de deformação e vivem menos tempo na circulação sanguínea (em média 10-15 dias). Elas estão mais sujeitas a destruição (hemólise) e consequente anemia crônica.<sup>(17)</sup> A hemólise crônica, ao liberar Hb livre e arginase, provoca lesões microvasculares e vasoconstrição local, o que resulta em eventos vasoclusivos e dano tecidual por hipóxia. Além disso, a interação da membrana da hemácia com proteínas de adesão da matriz extracelular do endotélio vascular deflagra reações inflamatórias que promovem a migração e mobilização de células sanguíneas

(granulócitos, monócitos e plaquetas). Esse fenômeno contribui para a ocorrência de trombose e aumento da inflamação local.<sup>(2,18,24,25)</sup>

Por fim, a DF também é marcada pelo estresse oxidativo. Diferentes mecanismos contribuem para o desequilíbrio entre os antioxidantes e as espécies reativas, como a redução da disponibilidade de óxido nítrico e o restabelecimento da perfusão após o evento vasoclusivo, que é acompanhado por intensa produção de agentes oxidantes.<sup>(26)</sup>

Como resultado dessa fisiopatologia complexa, a AF apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, com quadros graves ainda na infância e adolescência, que determinam grande morbimortalidade. Na criança, tais condições relacionam-se principalmente à dor (crises álgicas por eventos vasoclusivos) e infecções. No adulto, a principal preocupação é com as complicações crônicas de órgãos e sistemas, que subdividem-se em dois grupos: as relacionadas a vasculopatia de grandes vasos (doença cerebrovascular, hipertensão pulmonar, priapismo e retinopatia) e as causadas por dano orgânico isquêmico progressivo (hipoesplenismo, falência renal, doença óssea e lesão hepática).<sup>(18,22)</sup>

No século passado, a DF era considerada uma doença essencialmente pediátrica, visto que poucos adolescentes sobreviviam até a idade adulta. Até a década de 1990, as opções terapêuticas para a DF eram limitadas às medidas específicas para os eventos vasoclusivos e infecciosos, bem como transfusões sanguíneas para corrigir a anemia e transfusão de troca profilática contra eventos cardiovasculares. A partir de 1995, a hidroxureia, uma droga citotóxica anteriormente usada para o tratamento da policitemia vera, começou a ser testada em babuínos anêmicos e, posteriormente, foi introduzida em pacientes com DF, tornando-se o primeiro medicamento que, comprovadamente, previne complicações da DF, sendo, portanto, considerado modificador de doença.<sup>(4,16,27)</sup>

A principal ação da hidroxureia na DF relaciona-se ao aumento da produção de hemácias contendo hemoglobina fetal (HbF -  $\alpha_2\gamma_2$ ) pelos progenitores primitivos. A presença da Hb fetal impede a polimerização da HbS no interior da célula e consequentes afoçamento e hemólise da hemácia. A hidroxureia também reduz o número de leucócitos e plaquetas, o que, potencialmente, reduz o dano vascular e tecidual.<sup>(4)</sup>

Nos últimos 40 anos houve um aumento substancial na taxa de sobrevivência dos pacientes com DF em função de vários fatores: uso crescente da hidroxureia; uso profilático de antibióticos e instituição de programas de vacinação para prevenir complicações da doença; diagnóstico precoce por meio de rastreamento neonatal instituído por programas de saúde pública; melhor entendimento sobre a fisiopatologia da doença por profissionais de saúde e familiares e uso qualificado dos hemocomponentes. Hoje, nos centros onde todos os

cuidados existentes de profilaxia e de tratamento estão disponíveis, a qualidade de vida e a sobrevida aumentaram sobremaneira, permitindo que muitos indivíduos com DF vivam além da 5ª década.<sup>(27)</sup>

Estudo realizado por Alves AL revelou que no período de 1979 a 1995, 78,6% dos óbitos por DF ocorreram em indivíduos até 29 anos (37,5% deles em crianças menores do que 9 anos).<sup>(28)</sup> Por outro lado, de 1996 a 2000, a porcentagem de óbitos por DF até 29 anos, reduziu-se para 65,9%, o que pode ser explicado pelo efeito da hidroxiureia no aumento da sobrevida.<sup>(29)</sup>

Recentemente, foi instituída a terapia com transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas na DF para pacientes refratários ao uso da hidroxiureia e com outras complicações, o que constitui a única terapia potencialmente curativa até o momento. O primeiro registro de transplante bem sucedido data de 1984, quando uma criança de oito anos com AF desenvolveu leucemia mieloide aguda e recebeu transplante de medula óssea do seu irmão, portador do traço falciforme. Houve cura da leucemia e conversão de AF para traço falciforme.<sup>(27)</sup> Entretanto, apesar de aparentemente promissor, o transplante de células tronco hematopoiéticas ainda é restrito, pois se trata de um procedimento caro e pouco disponível nos países em desenvolvimento. Ele requer compatibilidade HLA e pode causar efeitos colaterais como toxicidade medicamentosa da mieloablação, risco de doença enxerto versus hospedeiro ou morte.<sup>(22,27)</sup>

## 1.2 Anemia falciforme e o aparelho respiratório

Em todas as faixas etárias, as intercorrências pulmonares lideram as estatísticas de causas de morbidade e mortalidade entre os pacientes com AF na atualidade, e são a segunda causa de admissão hospitalar, atrás apenas das crises algicas.<sup>(2,5,30)</sup> Nos pacientes adultos, elas constituem a principal causa de óbito em 20 a 30% dos casos.<sup>(3)</sup>

A síndrome torácica aguda (STA) representa a intercorrência pulmonar aguda mais frequente nesses pacientes e é definida por alteração radiológica (consolidação parenquimatosa acometendo pelo menos um segmento pulmonar) acompanhada por um ou mais novos sintomas clínicos (tais como dor torácica, febre, taquipneia, tosse, sibilos ou hipoxemia). Trata-se de um quadro potencialmente grave, que pode progredir rapidamente para falência respiratória aguda, notadamente nos pacientes homocigóticos (HbSS), em que as

manifestações da síndrome são mais graves. Sua etiologia é multifatorial, sendo as causas mais comuns as infecções (vírus, bactérias atípicas e bactérias encapsuladas), embolia gordurosa e infartos pulmonares causados pela vasclusão.<sup>(5,30)</sup>

Historicamente, os episódios recorrentes de STA eram reconhecidos como o principal fator de risco para o desenvolvimento de afecção pulmonar crônica.<sup>(31)</sup> Com a progressão da doença, o dano ao parênquima pulmonar oriundo de episódios recorrentes de STA poderia resultar em alterações fibrocicatriciais e conseqüente distúrbio ventilatório restritivo.<sup>(2)</sup>

Em um estudo mais recente, entretanto, realizado com 195 adultos com DF, não foi observada associação entre o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e história/frequência dos episódios de STA.<sup>(32)</sup> Apesar da ausência de associação, a prevalência de hipertensão pulmonar em adultos com DF é alta, estimada em 6% a 10%,<sup>(33)</sup> e sua presença aumenta a mortalidade desses pacientes.<sup>(2)</sup> Resultados de autópias sugerem que até 75% dos pacientes com DF possuem evidência histológica de hipertensão arterial pulmonar.<sup>(2)</sup>

Com o advento dos novos tratamentos e aumento da sobrevida dos pacientes com DF, têm sido descritas, cada vez mais, anormalidades nos testes de função pulmonar (TFP) e alterações na tomografia computadorizada (TC) do tórax.

Em um trabalho realizado a partir de dados obtidos de um estudo epidemiológico cooperativo de DF, englobando vários centros americanos e realizado entre 1978 e 1998 (era pré-hidroxiureia), foi mostrado que, de 310 adultos afro-americanos com AF (homozigose), 90% tinha função pulmonar anormal, sendo as alterações mais encontradas o distúrbio ventilatório restritivo (CPT = 70% ± 15% do predito), em 74% dos casos, e a redução isolada na capacidade de difusão do monóxido de carbono, em 13% deles.<sup>(34)</sup>

Achados similares de distúrbio ventilatório restritivo também foram observados por Anthi A e cols.<sup>(35)</sup> em estudo com 43 adultos com AF, especialmente naqueles com hipertensão pulmonar.

Em um estudo longitudinal com 92 adultos com DF foi mostrado que a taxa de declínio do VEF<sub>1</sub>, independente do sexo, foi maior do que na população geral sem DF, e que esse declínio é fator de risco independente para mortalidade na DF.<sup>(36)</sup>

Aquino SL e cols.<sup>(37)</sup> estudaram 29 pacientes com DF e história de STA. Observaram anormalidades intersticiais pulmonares multifocais na TC do tórax em 41% deles, com destaque para as faixas fibroatelectásicas e o espessamento septal interlobular. A gravidade e a extensão dos achados estiveram correlacionados com o número de episódios de STA. Entretanto, não foi encontrada correlação significativa entre esses achados e os resultados dos TFP.

Sylvester KP e cols.<sup>(38)</sup> estudaram 33 pacientes com AF (HbSS) e descreveram o padrão reticular, a perda de volume lobar e a proeminência dos vasos centrais como as alterações mais frequentemente encontradas na TC de tórax. Tais achados se correlacionaram apropriadamente com as alterações vistas nos TFP e, também, sugerem que anormalidades fibróticas intersticiais sejam comuns no adulto com AF.

Por fim, em um trabalho recente de 2016 realizado por Alves UD e cols.<sup>(39)</sup> foi revelada a presença de alterações pulmonares crônicas em 88% dos 44 pacientes com DF oligossintomáticos estudados. O achado mais frequente foi a presença de opacidades reticulares (81,8%), provavelmente relacionadas às sequelas por STA prévias e infartos pulmonares, seguido pelo padrão de atenuação em mosaico (56,8%) e distorção arquitetural do parênquima pulmonar (31,8%). Ainda, observaram perda de volume lobar (18,2%) e aumento do calibre das artérias pulmonares periféricas (9,1%).

O mecanismo da fisiologia restritiva na DF parece ser multifatorial.<sup>(33)</sup> No entanto, postula-se que a alta prevalência de distúrbio ventilatório restritivo nos pacientes com DF possa ser justificada, pelo menos em parte, pelas alterações parenquimatosas intersticiais acima documentadas. Destaca-se, ainda, a possibilidade de haver um mecanismo extrapulmonar de restrição nos pacientes com AF, pela suposta presença de inspiração ineficaz devido a dor torácica relacionada a vasoclusão periférica, infartos prévios de arcos costais ou doença vertebral.<sup>(34)</sup> Outro fator que poderia contribuir para o estabelecimento de distúrbio ventilatório restritivo é a fraqueza/disfunção muscular respiratória.

### **1.3 Força muscular respiratória na doença falciforme**

O acometimento da musculatura respiratória é um achado clínico frequente em doenças que afetam o parênquima pulmonar ou as vias aéreas e nas doenças neuromusculares.

A fraqueza muscular respiratória pode causar dispneia e intolerância aos esforços,<sup>(40)</sup> assim como pode resultar no aumento de infecções pulmonares. Os primeiros sintomas estão relacionados ao comprometimento da musculatura inspiratória, representada pelo diafragma e, em menor proporção, pela musculatura intercostal externa, músculos esternocleidomastoideo e escalenos. Já o aumento das infecções é consequente a um mecanismo de tosse ineficiente e, portanto, está associada à fraqueza da musculatura expiratória: intercostais internos, retos abdominais, oblíquos (interno e externo) e transversos do abdome.<sup>(41)</sup>

Dougherty KA e cols.,<sup>(42)</sup> estudaram a força muscular máxima e a potência de pico em crianças com AF, e encontraram uma redução desses parâmetros nessas em relação a crianças saudáveis, com idade, cor e estágio puberal semelhantes. A redução da força muscular máxima e da potência de pico nas crianças com AF persistiu mesmo após o ajuste para tamanho e composição corporal, o que sugere a presença de fatores adicionais contribuindo para a redução da performance anaeróbia nessas. Portanto, é possível que outros fatores além dos nutricionais, tal como a injúria vasoclusiva muscular, contribuam para a redução da força muscular nesses pacientes.

Ong BA e cols. observaram que crianças com DF (idade média 12,9 anos) apresentaram alteração da força muscular respiratória, notadamente por disfunção da força expiratória.<sup>(8)</sup> Destacaram, ainda, que a força muscular inspiratória estava preservada nos indivíduos com DF, provavelmente devido ao padrão de vascularização diferenciado da musculatura diafragmática, formado pelas artérias frênica inferior, intercostal e mamária interna. Esta rede anastomótica intradiafragmática também configura uma arcada costofrênica que confere maior resistência da fibra muscular diafragmática à isquemia.<sup>(8)</sup>

Em estudo realizado pelo grupo de DF do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), observou-se que dos 57 pacientes adultos – 45 com AF e 12 com outras formas da doença - que realizaram TFP, 29 (51%) apresentaram redução da força muscular respiratória.<sup>(6)</sup>

Existem alguns métodos para aferição da força muscular respiratória: volitivos (dependem da cooperação do paciente) ou não-volitivos, invasivos e não-invasivos. A força inspiratória, pode ser medida por métodos volitivos, tais como pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>), pressão inspiratória nasal durante o ato de fungar (SNIP), pressão inspiratória medida na boca e pressão transdiafragmática, bem como por método não-volitivo, que é a estimulação elétrica e magnética do nervo frênico. Por sua vez, a força expiratória pode ser aferida pela pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>), pressão gástrica na manobra de tosse, pressão gástrica após estimulação magnética da parede anterior do abdome e eletromiografia.<sup>(43)</sup>

A PI<sub>máx</sub> é o método mais usado para medir a força inspiratória.<sup>(44)</sup> A pressão medida é uma composição da pressão gerada pelos músculos inspiratórios mais a pressão de recolhimento elástico do pulmão e caixa torácica. Suas vantagens são a realização por meio de equipamento de baixo custo, de forma rápida e não invasiva. Além disso, para o diagnóstico de fraqueza inspiratória, a medida de PI<sub>máx</sub> se altera mais precocemente que outros parâmetros medidos dos volumes pulmonares.<sup>(45)</sup>



De forma análoga, a PEmáx é o método mais utilizado para medir a força expiratória em pacientes críticos e ambulatoriais, com vantagens semelhantes à PImáx.<sup>(44)</sup>

Apesar dos achados de comprometimento da força muscular respiratória encontrados em TFP de pacientes com DF, não há registros na literatura sobre estudo direto e estrutural da musculatura respiratória, notadamente a diafragmática, nesses pacientes.

#### 1.4 Anatomia e função do diafragma

O diafragma é o principal músculo da respiração, responsável por 60-70% do volume corrente das respirações normais. A contração muscular do diafragma expande o tórax, reduz a pressão intratorácica e permite a entrada de ar para os pulmões, de forma que a sua disfunção contribui frequentemente para a dispneia e complicações respiratórias.<sup>(43)</sup>

O diafragma é um divisor musculotendíneo que separa as cavidades torácica e abdominal. Nele existem três hiatos que permitem a passagem de estruturas importantes entre o tórax e o abdome: esofágico, aórtico e da veia cava inferior.

Esse músculo respiratório se desenvolve entre a quarta e décima-segunda semana da embriogênese e é innervado pelo frênico, que se origina das raízes nervosas cervicais C3-C5. Durante a inspiração, apenas a parte central se movimenta, pois a periferia está fixada à margem inferior da caixa torácica e às vertebrae lombares superiores.

Desordens no eixo neuromuscular podem causar disfunção uni ou bilateral do diafragma, que pode ser conceituada como eventração, fraqueza ou paralisia. De acordo com o local de acometimento no eixo neuromuscular, podem ser definidas as seguintes causas de disfunção diafragmática:<sup>(46)</sup>

- a) Sistema nervoso central: traumatismo e doenças da medula cervical, tais como mielite transversa, seringomielia, tumor, esclerose lateral amiotrófica e poliomielite;
- b) Nervo frênico: lesão decorrente de cirurgia cardíaca, invasão tumoral e neuropatias de causa infecciosa (herpes zoster, doença de Lyme), imunológica (síndrome de Guillain- Barré) ou metabólica (diabetes);
- c) Transmissão neuromuscular: *miastenia gravis*, síndrome de Eaton-Lambert;

d) Musculatura propriamente dita: miopatias (distrofia muscular, desordens metabólicas ou imunológicas do diafragma) e desnutrição.

Pacientes com paralisia unilateral do diafragma geralmente são assintomáticos durante as tarefas do dia a dia, mas podem apresentar dispneia aos esforços durante o exercício físico. Por outro lado, aqueles com paralisia bilateral podem apresentar dispnéia inexplicada ou falência respiratória recorrente.<sup>(46)</sup>

O sinal mais característico do exame físico que denota paralisia diafragmática é a respiração paradoxal. Observa-se uma depressão da musculatura abdominal durante a inspiração por uso compensatório da musculatura acessória intercostal e cervical. Este sinal, cuja ocorrência deve levar a suspeição de fraqueza muscular respiratória generalizada, raramente é visto na paralisia unilateral.<sup>(46)</sup>

### 1.5 Avaliação da função do diafragma por exames complementares

O diagnóstico de disfunção diafragmática pode ser realizado por meio de vários métodos, alguns mais específicos que outros.

A radiografia de tórax possui sensibilidade de 90% e especificidade de 40% para avaliação de disfunção diafragmática, notadamente a unilateral. Nos pacientes dependentes de ventilação mecânica, a elevação de ambas as hemicúpulas diafragmáticas ao método é um achado inespecífico e que pode ser secundário ao esforço ventilatório ineficiente ou baixo volume pulmonar.<sup>(47)</sup>

Os TFP, especialmente a mensuração da capacidade vital (CV) na posição ereta e supina, podem sugerir o diagnóstico de disfunção diafragmática. Na paralisia unilateral, a capacidade pulmonar total (CPT) está levemente reduzida (70-79% do predito), enquanto na fraqueza severa ou paralisia bilateral, a CPT varia entre 30-59% do predito.<sup>(48)</sup>

Em pacientes com fraqueza ou paralisia diafragmática desproporcional, a CV é marcadamente menor na posição supina em comparação à ortostase, por conta da ação das forças gravitacionais sobre o conteúdo abdominal.<sup>(44)</sup> Uma queda maior ou igual a 30% da CV com a mudança da posição ortostática para a supina está associada à fraqueza diafragmática severa.<sup>(44)</sup>

Por fim, a PImáx e a SNIP também se mostram reduzidas na presença de disfunção

diafragmática, como descrito anteriormente. Uma PEmáx normal com PImáx baixa sugere fraqueza diafragmática isolada, enquanto que a redução concomitante de ambas é encontrada nas afecções generalizadas da musculatura inspiratória e expiratória, a exemplo da distrofia muscular.<sup>(44,49)</sup>

As ferramentas diagnósticas tradicionalmente usadas para avaliar a disfunção diafragmática, tais como a fluoroscopia, o estudo da condução do nervo frênico, a eletromiografia diafragmática e a medida da pressão transdiafragmática, apresentam limitações e desvantagens por serem técnicas invasivas, utilizarem radiação ionizante, terem baixa disponibilidade e necessitarem do transporte do paciente até o local do exame.<sup>(9)</sup>

A ultrassonografia (USG) é um método que permite a análise direta da função diafragmática por meio da visualização da estrutura muscular e avaliação das propriedades contráteis. Além disso, é vantajoso por ser seguro, ter boa acurácia, ser facilmente transportável e não utilizar radiação ionizante.<sup>(10)</sup> O método se mostra eficiente para o diagnóstico de paralisia uni ou bilateral, bem como para monitorar a recuperação do diafragma paralisado.<sup>(50,51)</sup>

Tem sido validado o uso da USG em pacientes de terapia intensiva para predição de sucesso no desmame ventilatório,<sup>(9)</sup> ajustes nos parâmetros da ventilação mecânica (VM), investigação de disfunção diafragmática no pós-operatório de cirurgias cardíacas e abdominais<sup>(10)</sup> e para avaliação de atrofia diafragmática após VM prolongada.<sup>(52)</sup> O método também é utilizado no estudo de doenças, tais como DPOC,<sup>(53)</sup> fibrose pulmonar,<sup>(54)</sup> distrofia muscular de Duchene,<sup>(55)</sup> e acidente vascular encefálico,<sup>(56)</sup> bem como em estudos com indivíduos saudáveis com foco na descrição da técnica e no estabelecimento de valores de normalidade.<sup>(57-62)</sup>

Houston JG e cols., em estudo comparativo entre fluoroscopia e USG, concluíram que a última apresentava vantagens técnicas, qualitativas e quantitativas sobre a fluoroscopia, e deveria ser considerada o método de escolha para avaliação de disfunção diafragmática.<sup>(11)</sup>

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Estudar os aspectos morfológicos e dinâmicos do diafragma por meio da ultrassonografia nos modos B e M e avaliar possíveis associações com os parâmetros dos testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Elaborar um protocolo de exame para o estudo do diafragma pela USG e propor a sua utilização para a sistematização e melhor aproveitamento do método, nos exames do diafragma em qualquer situação;
- b) Avaliar a ecogenicidade, espessura e mobilidade do diafragma por meio da USG em adultos com anemia falciforme e compará-los aos resultados dos indivíduos de um grupo controle;
- c) Avaliar se a USG pode ser um preditor da função pulmonar nos pacientes com anemia falciforme.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, realizado entre dezembro/2016 e junho/2018, envolvendo 40 pacientes adultos com AF (com diagnóstico por eletroforese de hemoglobinas) em acompanhamento no Ambulatório de Hematologia do HUPE/UERJ. Os pacientes foram submetidos a exame de USG do diafragma e testes de função pulmonar (TFP) com um intervalo máximo de um mês entre ambos. Também foi recrutado um grupo de indivíduos formado por 44 voluntários sem comorbidades conhecidas, com índice de massa corporal (IMC) normal, não fumantes e sem queixa respiratória de qualquer natureza, que realizou somente a USG do diafragma para funcionarem como controles para os parâmetros desse exame, não realizando os TFP.

#### 3.2 Aspectos éticos e responsabilidades dos pesquisadores

Todos os pacientes foram informados da pesquisa e consentiram com a participação no estudo por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICES A e B), que foi apresentado e aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPE (CAAE: 53571416.0.0000.5259) (ANEXO).

O TCLE informa o tipo de pesquisa, seus objetivos e esclarece que a participação é voluntária, não prevê qualquer ressarcimento, e que tanto sua participação quanto a não concordância em participar do projeto não acarretaria prejuízo de qualquer tipo, inclusive no acompanhamento e tratamento da doença, no caso do grupo com AF. No TCLE também se estabeleceu um compromisso com a privacidade de cada indivíduo e com a utilização confidencial e sigilosa dos dados colhidos.

O trabalho foi uma colaboração entre os serviços de hematologia, pneumologia e radiologia e diagnóstico por imagem.

Não existiram conflitos de interesse por parte de nenhum dos pesquisadores na realização deste estudo.

### 3.3 Seleção dos participantes

#### 3.3.1 Crítérios de elegibilidade

Para a formação dos grupos de estudo, foram elegíveis indivíduos de ambos os sexos, com idade  $\geq 18$  anos. Todos consentiram em participar do estudo e assinaram o TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido).

Para o grupo de pacientes com AF, os critérios adicionais de elegibilidade foram: pacientes homozigóticos (Hb SS), sem intercorrências inflamatórias agudas no momento da avaliação.

Para o grupo controle, os critérios adicionais de elegibilidade foram: indivíduos sem comorbidades conhecidas, com índice de massa corporal (IMC) dentro da normalidade, não fumantes e sem queixa respiratória de qualquer natureza.

#### 3.3.2 Crítérios de inelegibilidade

Para o grupo de pacientes com AF, foram considerados como critérios de inelegibilidade a presença de:

- a) Sintomas respiratórios impeditivos à realização dos exames;
- b) História de transfusão sanguínea, crises álgicas/evento vasclusivo ou intercorrência infecciosa há menos de 1 mês do momento da avaliação;
- c) Outra doença crônica concomitante à AF;
- d) Derrame pleural;
- e) Neoplasia pulmonar;
- f) História comprovada de e/ou tratamento para infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*);
- g) Doenças valvulares cardíacas;
- h) História de tabagismo;

- i) Gestação.

Para os indivíduos do grupo controle, foram considerados os seguintes critérios de inelegibilidade:

- a) História de intercorrência infecciosa há menos de 1 mês do momento da avaliação;
- b) Atletas em atividade;
- c) Gestação.

### 3.3.3 Crítérios de exclusão

Inicialmente foram recrutados 42 pacientes com AF, entretanto, dois foram excluídos: um por não ter realizado os TFP e outro por apresentar tosse no momento do exame, o que dificultava a realização das manobras da USG.

## 3.4 **Metodologia da coleta de dados**

### 3.4.1 Fluxograma da coleta de dados

Os pacientes com AF foram convidados a participar da pesquisa enquanto aguardavam na sala de espera no ambulatório de hematologia do HUPE/UERJ. Uma vez preenchendo os critérios de elegibilidade, eram conduzidos pelo médico radiologista para a realização do exame de USG no setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ. Após a realização do mesmo, o paciente com AF era direcionado ao setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE/UERJ para a realização dos TFP. Caso houvesse impossibilidade de realizar os dois exames no mesmo dia, o paciente era solicitado a retornar ao hospital no prazo máximo de um mês para finalizar a coleta dos dados.

O grupo controle foi recrutado por meio da participação voluntária de funcionários e

médicos residentes do HUPE, bem como alunos da faculdade de medicina da UERJ. Esse grupo foi submetido apenas ao exame de USG no setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE.

### 3.4.2 Dados clínicos e antropométricos

Os dados clínicos (sexo, idade, cor) e antropométricos (peso, altura e IMC) foram obtidos por entrevista e aferição, respectivamente, no momento da realização do exame de USG.

O IMC foi calculado por meio da divisão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m<sup>2</sup>). A classificação do estado nutricional pelo IMC foi realizada utilizando-se os valores de referência propostos pela Organização Mundial da Saúde,<sup>(63)</sup> discriminados no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Pontos de corte do índice de massa corporal propostos pela Organização Mundial de Saúde, 1995

<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Baixo Peso	< 18,50
Adequado	18,50 – 24,99
Sobrepeso	25,00 – 29,99
Obesidade	≥ 30,00

Fonte: OMS, 1995.

### 3.4.3 Avaliação do diafragma pela ultrassonografia

Os exames foram executados e avaliados de forma consensual por dois médicos radiologistas do serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE, com experiência de 4 anos e 20 anos em USG, respectivamente. No caso do grupo com AF, os resultados dos TFP eram desconhecidos no momento do exame. Foi utilizado um aparelho de USG da marca Toshiba, modelo Aplio XG (Aplio XG; Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan), com transdutores multifrequenciais linear (7-14 mHz) e convexo (2-5 mHz) para avaliação no modo-B e no modo-M, respectivamente. Todos os indivíduos estavam em jejum de, pelo menos, 2 horas.



O protocolo de exame foi elaborado a partir de técnicas descritas na literatura, que foram sistematizadas pela autora deste trabalho para abranger a avaliação de todos os aspectos desejados. (APÊNDICE C).<sup>(9,10,50,57-60,64)</sup>

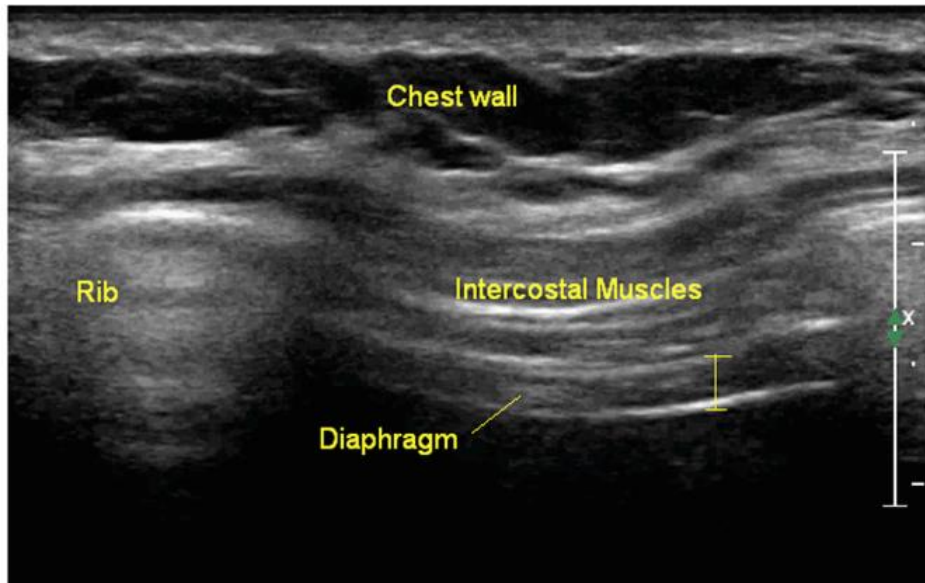
#### 3.4.3.1 Técnica do exame pelo modo-B

Foram avaliadas a espessura e a ecogenicidade do diafragma na zona de aposição do diafragma na caixa torácica,<sup>(50)</sup> aproximadamente de 0,5 a 2,0 cm abaixo do seio costofrênico.<sup>(9)</sup> As hemicúpulas diafragmáticas foram examinadas da seguinte forma: por via intercostal, com transdutor linear multifrequencial de 7- 14 mHz posicionado no plano longitudinal da linha axilar média, entre os 7º-8º ou 8º-9º espaços intercostais. O indivíduo deveria estar em decúbito dorsal a zero grau ou, de acordo com a dificuldade técnica apresentada, com pequenas variações de inclinação.<sup>(64)</sup> A posição supina foi escolhida por apresentar menor variabilidade e maior reprodutibilidade.<sup>(64)</sup>

No modo-B, o diafragma se apresentava como uma estrutura com três camadas distintas: duas linhas hiperecoicas externas e paralelas que representavam a pleura parietal e a membrana peritoneal, e uma camada entre elas que representava a musculatura diafragmática propriamente dita, hipoecoica. (**Figura 1**).<sup>(9,64)</sup>

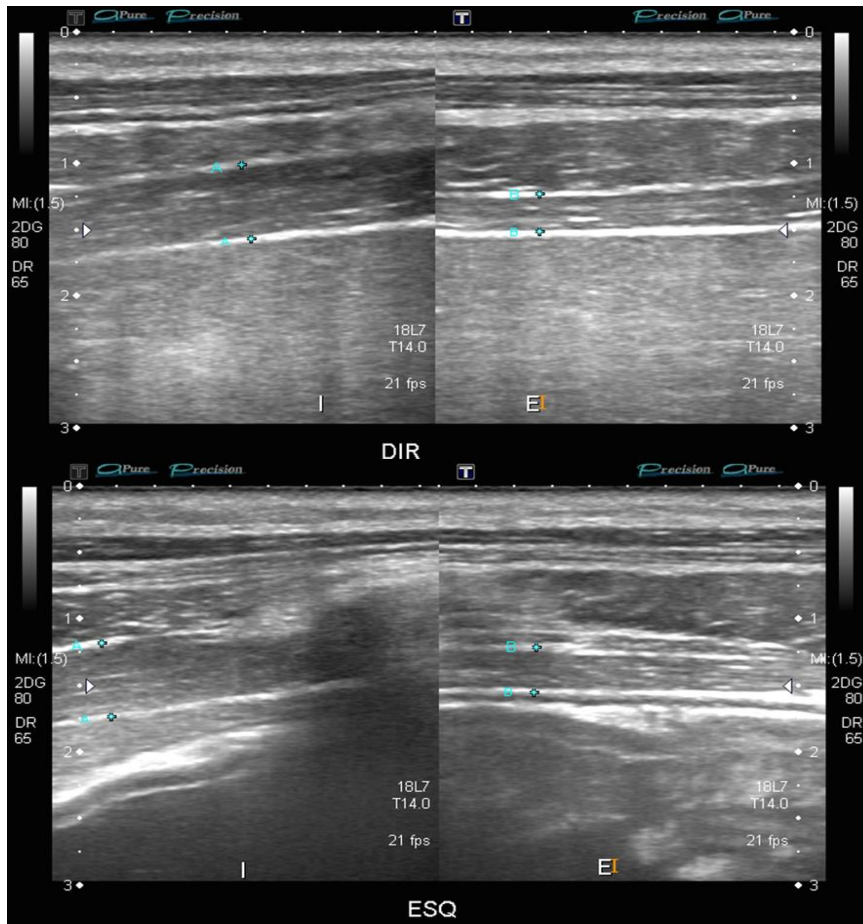
A medida da espessura foi realizada com a imagem congelada, posicionando-se o cursor automático (*caliper*) no meio das linhas ecogênicas. Foram realizadas três medidas da espessura para cada hemicúpula, expressas em centímetros (cm), durante apneia inspiratória (capacidade pulmonar total), e mais três medidas durante apneia expiratória (capacidade residual funcional), calculando-se a média das medidas para cada manobra (**Figura 2**).<sup>(53)</sup> Também foi calculada a fração de espessamento diafragmático (FED) (espessura em apneia inspiratória – espessura em apneia expiratória / espessura em apneia expiratória x 100%), que quantifica o grau de espessamento muscular desde a capacidade residual funcional (CRF) até a capacidade pulmonar total (CPT). Durante a inspiração, há contração e encurtamento das fibras do diafragma normal, com aumento do volume do ventre muscular e conseqüente espessura. São considerados normais valores de FED >20%, sendo qualquer valor abaixo disso definido como critério para paralisia diafragmática.<sup>(46,51,64)</sup>

Figura 1 - Aspectos morfológicos do diafragma ao modo-B



Fonte: Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. Muscle Nerve. 2013 Mar; 47(3):319-29.

Figura 2 - USG modo-B. Medida da espessura do diafragma



Legenda: hemicúpula direita (acima); hemicúpula esquerda (abaixo). Espessura do diafragma após inspiração (I) e expiração (E) máximas.

Fonte: O autor, 2017.

### 3.4.3.2 Técnica do exame pelo modo-M

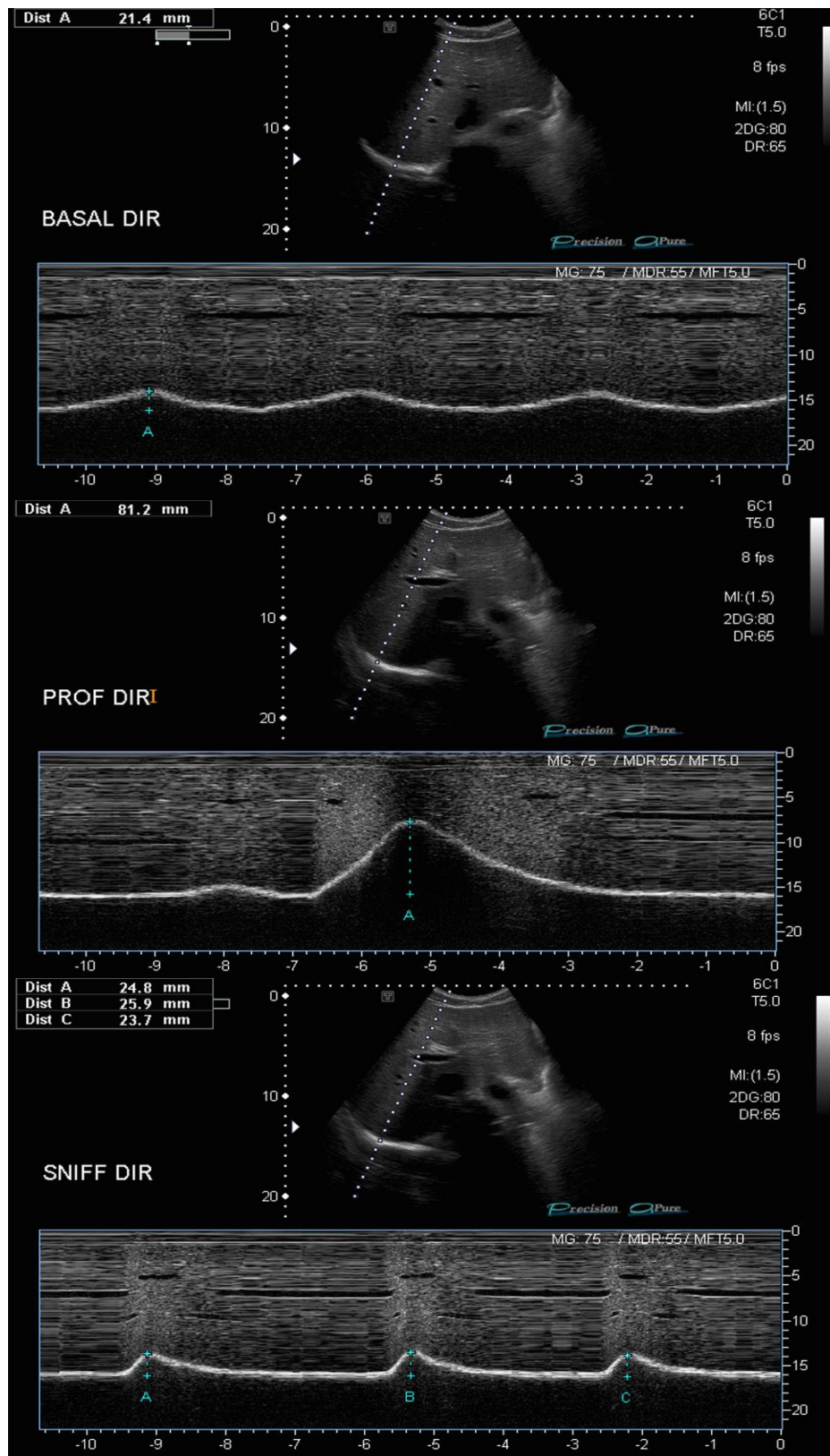
Foi avaliada a mobilidade (cinética) do diafragma durante três manobras respiratórias: respiração basal, inspiração profunda e *sniff test* (manobra inspiratória rápida e profunda similar ao ato de fungar). A avaliação da mobilidade durante o *sniff test* é útil porque potencializa a detecção do movimento paradoxal diafragmático, que pode não ocorrer durante uma respiração normal. O movimento paradoxal é caracterizado por curva abaixo da linha de base no modo-M e denota paralisia diafragmática.<sup>(11,65)</sup>

A hemicúpula diafragmática direita foi examinada por via subcostal anterior, utilizando-se a janela hepática, e a esquerda por via intercostal, utilizando-se a janela esplênica, com transdutor convexo de 2-5 MHz, em decúbito dorsal a zero grau. Eventualmente, pequenas mudanças no decúbito foram necessárias por dificuldade técnica devido à interposição de alças intestinais e do estômago.

Adotou-se a avaliação do terço posterior do hemidiafragma, pois esse segmento apresenta maior mobilidade, de acordo com a revisão da literatura.<sup>(66-68)</sup> Harris e cols. relataram que a respiração na posição supina gera maior pressão no terço posterior porque o raio de curvatura é menor, o que exige maior contratilidade.<sup>(66)</sup> Em vista disso, o transdutor foi posicionado no plano oblíquo, entre as linhas hemiclavicular e axilar anterior, e direcionado medial, cranial e dorsalmente,<sup>(10,57)</sup> de forma que o feixe sonoro incidisse perpendicularmente ao terço posterior do hemidiafragma.

Para cada manobra, foram obtidas três ondas e mensuradas as respectivas amplitudes, calculando-se a média simples dessas aferições (**Figura 3**).<sup>(59)</sup>

Figura 3 - USG modo-M. Mobilidade do diafragma



Legenda: Curvas e medidas das respectivas amplitudes, nas manobras de respiração basal, inspiração profunda e *sniff test*.

Fonte: O autor, 2017.

#### 3.4.4 Avaliação da função pulmonar: testes de função pulmonar

No grupo de pacientes com AF, foram realizados testes de função pulmonar no Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE/UERJ, por meio do aparelho HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA). Todos os exames foram realizados e interpretados por um único médico pneumologista, que desconhecia os resultados da USG no momento do exame.

Foram adotados os critérios de aceitação e de reprodutibilidade da *American Thoracic Society*<sup>(44)</sup> e os valores normais de referência foram obtidos pelas equações propostas por Neder e cols.<sup>(69,70)</sup> e Pereira e cols.<sup>(71)</sup>

Foram realizados espirometria, pletismografia de corpo inteiro e medida da força muscular respiratória, medindo-se os seguintes parâmetros:

- a) Capacidade Vital Forçada (CVF) : Volume de ar expirado com máximo esforço e o mais rapidamente possível, a partir de uma inspiração máxima.<sup>(72)</sup>
- b) Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>): Volume de ar exalado com máximo esforço no primeiro segundo durante a manobra de CVF.<sup>(72)</sup>
- c) Fluxo Expiratório Forçado Máximo (FEF<sub>máx</sub>) ou Pico de Fluxo Expiratório (PFE): É o fluxo máximo de ar durante a manobra de CVF. O FEF<sub>máx</sub> é um parâmetro expiratório esforço-dependente, que reflete o calibre das vias aéreas proximais. O FEF<sub>máx</sub> pode ser utilizado como um índice da capacidade de tossir ou, indiretamente, da força expiratória.<sup>(72-74)</sup> O *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWG-SOP) recomenda a medida deste parâmetro como forma de avaliação complementar da capacidade funcional da musculatura, já que sua redução tende a se relacionar com diminuição da força muscular respiratória.<sup>(75)</sup>
- d) Capacidade Pulmonar Total (CPT): É a medida do volume total de gás nos pulmões após a inspiração máxima. É resultante da relação entre a força inspiratória e a complacência do sistema respiratório.<sup>(72)</sup>
- e) Pressão Inspiratória e Expiratória Máximas (PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>): Refletem a pressão gerada pela musculatura respiratória.<sup>(44)</sup> São os testes mais utilizados para avaliação da força dos músculos respiratórios.<sup>(76)</sup> Por convenção e padronização de medidas, a PI<sub>máx</sub> é aferida no ou próximo ao volume residual e a PE<sub>máx</sub> é aferida no ou próximo a capacidade pulmonar total.<sup>(44)</sup>

Para a realização da espirometria, os pacientes permaneceram sentados e com a cabeça em posição neutra. Foi utilizado um clipe nasal e realizadas medidas de fluxo e volume geradas nos ciclos respiratórios basais e forçados. <sup>(72)</sup>

Para a pletismografia de corpo inteiro, os indivíduos entraram no pletismógrafo, isto é, um aparelho que consiste em uma cabine hermeticamente fechada acoplada a um sistema computadorizado com sensores que captam variações de pressão internas com grande sensibilidade, oscilando com mudanças do volume pulmonar. <sup>(77)</sup> Foram realizadas pelo menos três manobras de esforços respiratórios rápidos e suaves. O procedimento foi previamente explicado e demonstrado ao voluntário. <sup>(72)</sup>

Os TFP foram classificados em 4 categorias, de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*, <sup>(78)</sup>: normal, distúrbio obstrutivo, distúrbio restritivo ou distúrbio misto.

- a) Normal: CVF, VEF<sub>1</sub>, FEF<sub>máx</sub> e CPT  $\geq 80\%$  do predito, com relação VEF<sub>1</sub>/CVF  $\geq 70\%$ ;
- b) Distúrbio obstrutivo: relação VEF<sub>1</sub>/CVF  $< 70\%$ , associado a redução do VEF<sub>1</sub> e da CVF, ambos  $< 80\%$  do predito. CPT normal ou aumentada;
- c) Distúrbio restritivo: CVF, VEF<sub>1</sub> e CPT reduzidas com relação VEF<sub>1</sub>/CVF normal ou redução da CPT;
- d) Distúrbio misto: relação VEF<sub>1</sub>/CVF  $< 70\%$  e CPT reduzida.

Para a força muscular respiratória, os pacientes permaneceram sentados. Na medida da PImáx, pediu-se ao paciente que expirasse até o volume residual e depois fizesse uma inspiração máxima, mantendo o esforço máximo por alguns segundos, e na medida da PEmáx, pediu-se ao paciente que inspirasse até a CPT e depois fizesse uma expiração máxima, também mantendo o esforço máximo por alguns segundos. Foram considerados alterados os valores de PImáx e PEmáx abaixo de 70% do predito. <sup>(75)</sup>

### 3.5 Análises estatísticas

Na análise descritiva os dados são observados na forma de tabelas, expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão adequadas para dados numéricos, e pela frequência e porcentagem para dados categóricos.

A análise inferencial foi composta pelos seguintes métodos:

- a) a comparação das variáveis clínicas e da USG entre os grupos de pacientes com anemia falciforme *versus* controles foi avaliada pelo teste de *Mann-Whitney* para dados numéricos, e pelo *teste de qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) ou *exato de Fisher* para dados categóricos;
- b) a associação entre as medidas da USG com as variáveis numéricas dos TFP foi analisada pelo *coeficiente de correlação de Spearman*, e com a alteração da FP foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*;
- c) a *Regressão Linear Múltipla* (RLM) foi aplicada para identificar as variáveis independentes da USG que explicam as dos TFP.

Foram aplicados métodos não paramétricos, pois todas as variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussianas), segundo a rejeição da hipótese de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, em pelo menos um dos grupos. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico SAS<sup>®</sup> System, versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

## 4 RESULTADOS

O grupo caso é composto por 40 pacientes com anemia falciforme, 17 homens (42,5%) e 23 mulheres (57,5%) e o grupo controle é composto por 44 indivíduos, 18 homens (40,9%) e 26 mulheres (59,1%).

### 4.1 Análise antropométrica

A **Tabela 1** mostra as características clínicas e antropométricas dos dois grupos estudados.

Tabela 1 - Características clínicas e antropométricas do grupo de pacientes com anemia falciforme e do grupo controle

	<i>Anemia Falciforme</i> (n=40)	<i>Grupo controle</i> (n=44)	<i>p-valor</i>
<b>Idade (anos)</b>	24,5 (21-30)	29,0 (26-36,3)	<b>0,001</b>
<b>Sexo</b>			0,99
<b>Masculino</b>	17 (42,5%)	18 (40,9%)	
<b>Feminino</b>	23 (57,5%)	26 (59,1%)	
<b>Peso (kg)</b>	57,5 (51-67)	63,5 (55,5-70)	<b>0,028</b>
<b>Altura (m)</b>	1,65 (1,59-1,74)	1,68 (1,63-1,74)	0,20
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,7 (18,9-23,9)	22,7 (21,3-23,4)	<b>0,016</b>
<b>Cor</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>Branca</b>	1 (2,5%)	29 (79,7%)	
<b>Parda</b>	10 (25,0%)	11 (26,8%)	
<b>Negra</b>	29 (72,5%)	1 (2,4%)	
<b>Amarela</b>	0	0	
<b>Indígena</b>	0	0	

Mediana (IIQ). IIQ: intervalo interquartilico (Q1-Q3). Teste de Mann-Whitney para dados numéricos e teste de  $\chi^2$  ou exato de Fisher para dados categóricos.



Observou-se que o grupo de pacientes com AF apresentou idade ( $p = 0,001$ ), peso ( $p = 0,028$ ) e IMC ( $p = 0,016$ ) significativamente menores do que o grupo controle. Também houve relevância estatística nas diferenças de composição de cor: maior quantidade de brancos no grupo controle e de negros no grupo caso. As demais variáveis clínicas não apresentaram diferença significativa, ao nível de 5%, entre os dois grupos.

Essa distribuição está de acordo com as características genóticas e fenotípicas das pessoas com anemia falciforme, bem como com o curso clínico e a expectativa de vida dessa doença crônica.

#### 4.2 Análise dos parâmetros da ultrassonografia

Todos os diafragmas avaliados pela USG apresentaram ecogenicidade típica (hipoecóicos), assim como a medida da espessura não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os resultados estão exibidos na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Modo-B da USG. Espessura diafragmática na inspiração máxima e na expiração máxima, e fração de espessamento diafragmático nas hemicúpulas direita e esquerda. Comparação entre os dois grupos

	<i>Anemia falciforme</i> (n=40)	<i>Grupo controle</i> (n=44)	<i>p valor</i>
<b>Hemidiafragma direito</b>			
<b>Max insp (cm)</b>	0,31 (0,25-0,40)	0,32 (0,25-0,40)	0,93
<b>Max exp (cm)</b>	0,17 (0,15-0,20)	0,17 (0,14-0,20)	0,93
<b>FED (%)</b>	71,5 (52,2-109)	83 (57,1-112,7)	0,59
<b>Hemidiafragma esquerdo</b>			
<b>Max insp (cm)</b>	0,30 (0,26-0,39)	0,31 (0,25-0,41)	0,86
<b>Max exp (cm)</b>	0,17 (0,15-0,21)	0,17 (0,15-0,20)	0,61
<b>FED (%)</b>	73,1 (49,9-100)	77,2 (54,2-103)	0,62

Mediana (IIQ). IIQ: intervalo interquartil (Q1-Q3). Teste de Mann-Whitney para dados numéricos e teste de  $\chi^2$  ou exato de Fisher para dados categóricos.

Max insp= Espessura diafragmática na inspiração máxima

Max exp= Espessura diafragmática na expiração máxima

FED= Fração de espessamento diafragmático

A **Tabela 3** mostra a comparação entre a mobilidade das hemicúpulas diafragmáticas pelo modo-M da USG. Observou-se que o grupo de pacientes com AF apresentou mobilidade

da hemicúpula direita na inspiração profunda ( $p=0,004$ ) e no *sniff test* ( $p=0,0008$ ) significativamente maior e mobilidade na hemicúpula esquerda na respiração basal ( $p=0,009$ ) significativamente menor do que o grupo controle (**Figura 4- Gráficos a, b e c**). As demais variáveis clínicas não apresentaram diferença significativa, ao nível de 5%, entre os dois grupos.

Cabe ressaltar que, na avaliação da hemicúpula esquerda dos 40 pacientes com AF, foram obtidas 13 curvas na respiração basal, 7 curvas no *sniff test*, e em apenas 1 paciente foi possível obter curva na manobra de inspiração profunda. A avaliação da mobilidade da hemicúpula esquerda, normalmente mais difícil devido à menor janela acústica proporcionada pelo baço em comparação ao fígado, bem como pela sobreposição de gás do estômago e do cólon, foi ainda mais prejudicada ou inviabilizada nos pacientes com AF, em virtude da história de esplenectomia cirúrgica, asplenia funcional ou extrema heterogeneidade do órgão. A manobra da inspiração profunda foi, tecnicamente, a mais prejudicada pela sobreposição de gás descendente dos pulmões nessa situação. Tal dificuldade também foi descrita por outros autores, que relataram a não visualização do hemidiafragma esquerdo quando sua excursão excedia 5 cm.<sup>(58)</sup>

Tabela 3 – Modo-M da USG. Mobilidade diafragmática durante as manobras de respiração basal, inspiração profunda e *sniff test* nas hemicúpulas direita e esquerda. Comparação entre os dois grupos

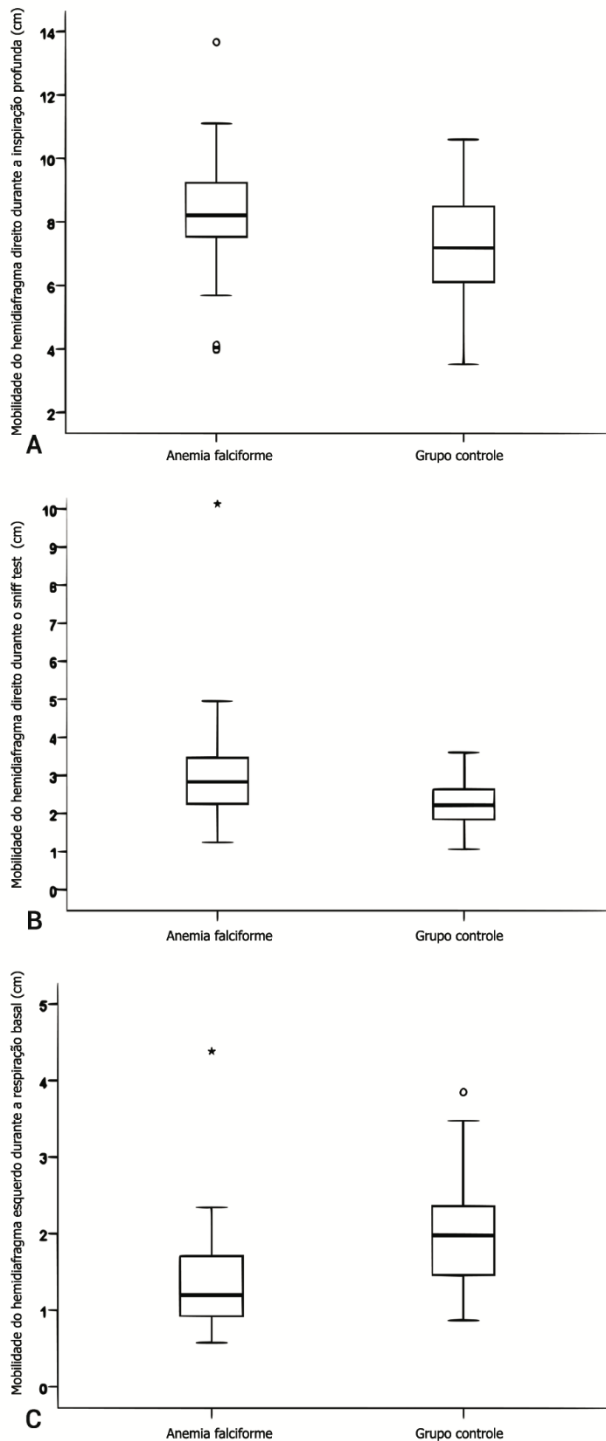
	<i>Anemia falciforme</i> (n=40)*	<i>Grupo controle</i> (n=44)*	<i>p Valor</i>
<b><i>Hemidiafragma direito</i></b>			
<b>Resp basal (cm)</b>	1,30 (1,0 – 1,76)	1,44 (1,04 – 2,02)	$P = 0,36$
<b>Insp prof (cm)</b>	8,21 (7,47- 9,26)	7,19 (6,07 – 8,53)	$P = 0,004$ ‡
<b>Sniff test (cm)</b>	2,82 (2,24 – 3,48)	2,22 (1,83 – 2,65)	$P = 0,0008$ ‡
<b><i>Hemidiafragma esquerdo</i></b>			
<b>Resp basal (cm)</b>	1,20 (0,85 – 1,99) (n=13)	1,97 (1,46 – 2,37) (n=43)	$P = 0,009$ ‡
<b>Insp prof (cm)</b>	3,8 ± 0 (n=1)	4,40 (3,95 – 5,45) (n=6)	x
<b>Sniff test (cm)</b>	2,38 (1,70 – 3,23) (n=7)	2,18 (1,57 – 3,03) (n=43)	$P = 0,38$

Mediana (IIQ). IIQ: intervalo interquartílico (Q1-Q3). Teste de Mann-Whitney para dados numéricos e teste de  $\chi^2$  ou exato de Fisher para dados categóricos. Resp basal= respiração basal; Insp prof= inspiração profunda; *sniff test*= manobra inspiratória rápida e profunda similar ao ato de fungar.

\*As curvas de cinética diafragmática na hemicúpula esquerda não foram obtidas em todos os pacientes por dificuldade técnica inerente ao método. <sup>x</sup> número amostral insuficiente para avaliação estatística.

<sup>†</sup> indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos,  $p < 0.05$ .

Figura 4 – Gráficos de comparação da mobilidade diafragmática entre os dois grupos



Legenda: a) mobilidade do hemidiafragma direito durante a inspiração profunda; b) mobilidade do

hemidiafragma direito durante o sniff test; c) mobilidade do hemidiafragma esquerdo durante a respiração basal.

### 4.3 Análise dos parâmetros dos testes de função pulmonar

Os parâmetros examinados nos testes de função pulmonar dos 40 pacientes do grupo com AF e respectivos medianas e intervalos interquartílicos estão representados na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Parâmetros dos testes de função pulmonar no grupo com anemia falciforme

<i>Anemia falciforme</i> (n=40)	
<b>Espirometria</b>	
CVF (L, btps)	3,12 (2,58 – 3,75)
CVF (% predito)	78 (72 – 87,8)
VEF <sub>1</sub> (L, btps)	2,66 (2,20 – 3,11)
VEF <sub>1</sub> (% predito)	76,5 (68 – 87)
FEF <sub>máx</sub> (L, btps)	5,36 (3,82 – 6,91)
FEF <sub>máx</sub> (% predito)	70,5 (56,8 – 93,8)
VEF <sub>1</sub> / CVF (L, btps)	0,84 (0,79 – 0,89)
VEF <sub>1</sub> / CVF (% predito)	0,98 (0,94 – 1,03)
<b>Pletismografia de corpo inteiro</b>	
CPT (L, btps)	4,14 (3,48 – 5,09)
CPT (% predito)	76 (65,3 – 82,0)
<b>Força muscular respiratória</b>	
PI <sub>máx</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	- 61,0 (-78,1 – (- 49,0))
PI <sub>máx</sub> (% predito)	57,5 (47,3 – 78,8)
PE <sub>máx</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	83,2 (63,7 – 108,4)
PE <sub>máx</sub> (% predito)	45,5 (35,0 – 59,8)

Valores expressos em forma de mediana (Q1-Q3). CVF= capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>= volume expiratório forçado no primeiro minuto; FEF máx = fluxo expiratório forçado máximo; CPT=capacidade pulmonar total; PI máx= pressão inspiratória máxima; PE máx= pressão expiratória máxima.

Observou-se alta prevalência de alterações nos TFP, exceto em 3 pacientes, que apresentaram todos os testes dentro dos limites de normalidade.

Na espirometria, todas as medianas se apresentaram abaixo do valor de referência mínimo predito (<80%), com destaque para a FEF máx. Na pletismografia de corpo inteiro, o valor da mediana da CPT também se mostrou abaixo do predito (< 80%). Em relação à força muscular respiratória, observou-se importante redução dos valores das medianas das pressões

inspiratória (PI<sub>máx</sub>) e expiratória máximas (PE<sub>máx</sub>) (<70% predito), notadamente da PE<sub>máx</sub>, que traduz a força muscular expiratória. Em números absolutos, observou-se que a maioria (70%) dos pacientes apresentou redução global da força muscular, ou seja, tanto a força inspiratória quanto a expiratória estavam reduzidas, 17,5% apresentaram redução isolada da força muscular expiratória, isto é, PI<sub>máx</sub> normal com PE<sub>máx</sub> reduzida; e em 12,5% da amostra a força muscular estava normal.

Em relação à classificação do distúrbio ventilatório, 65% apresentaram distúrbio restritivo, 7,5% apresentaram distúrbio obstrutivo, outros 7,5% distúrbio misto e 20% dos pacientes não apresentaram distúrbio ventilatório algum.

#### 4.4 Correlação entre os parâmetros dos testes de função pulmonar e da ultrassonografia

No grupo de pacientes com AF, foram correlacionadas as medidas da USG com os parâmetros dos TFP. Inicialmente, foi realizada uma análise bivariada, por meio do coeficiente de correlação de *Spearman*. O coeficiente de correlação de *Spearman* ( $r_s$ ) e seu respectivo nível descritivo ( $p$ ) para cada correlação entre as medidas da USG e as variáveis clínicas e da função pulmonar estão expressos na **Tabela 5**.

O coeficiente de correlação de *Spearman* ( $r_s$ ) mede o grau de associação entre duas variáveis numéricas. Este coeficiente varia de -1 a 1, quanto mais próximo estiver de 1 ou -1, mais forte é a associação, quanto mais próximo estiver de zero, mais fraca é a relação entre as duas variáveis. Um coeficiente negativo expressa uma relação inversa.

Para cada faixa de  $p$ , foram consideradas os seguintes graus de correlação:

- a)  $p$  entre 0,00 e 0,19: correlação bem fraca
- b)  $p$  entre 0,20 e 0,39: correlação fraca
- c)  $p$  entre 0,40 e 0,69: correlação moderada
- d)  $p$  entre 0,70 e 0,89: correlação forte
- e)  $p$  entre 0,90 e 1,00: correlação muito forte

Tabela 5 – Análise bivariada para correlação entre as medidas da ultrassonografia com as variáveis clínicas e de função pulmonar

		Esp insp dir	Esp exp dir	FED direita (%)	Esp insp esq	Esp Exp esq	FED esquerda (%)	Resp basal direita (cm)	Insp prof direita (cm)	Sniff test direita (cm)
VARIÁVEIS CLÍNICAS										
Idade (anos)	$r_s$	-0,026	-0,058	-0,090	0,016	0,012	0,004	-0,004	0,176	<b>0,363</b>
	$p$	0,87	0,72	0,58	0,92	0,94	0,98	0,98	0,28	<b>0,021</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$r_s$	0,004	0,125	0,003	-0,012	-0,057	0,013	-0,238	0,092	-0,156
	$p$	0,98	0,44	0,99	0,94	0,73	0,94	0,14	0,57	0,34
FUNÇÃO PULMONAR										
FEFmáx (L/s)	$r_s$	<b>0,326</b>	<b>0,342</b>	-0,022	<b>0,327</b>	0,257	0,102	0,212	0,044	0,231
	$p$	<b>0,040</b>	<b>0,030</b>	0,89	<b>0,039</b>	0,10	0,53	0,19	0,79	0,15
FEFmáx (%)	$r_s$	0,230	0,107	0,084	0,190	0,114	0,056	0,161	-0,132	0,247
	$p$	0,15	0,51	0,61	0,24	0,48	0,73	0,32	0,42	0,12
CPT (L, btps)	$r_s$	0,258	<b>0,404</b>	-0,155	<b>0,411</b>	<b>0,383</b>	0,188	-0,025	<b>0,314</b>	0,065
	$p$	0,10	<b>0,009</b>	0,34	<b>0,008</b>	<b>0,014</b>	0,24	0,88	<b>0,048</b>	0,69
CPT (%)	$r_s$	0,054	0,050	-0,048	0,164	0,184	0,105	0,012	0,149	0,092
	$p$	0,74	0,76	0,77	0,31	0,26	0,52	0,94	0,36	0,57
CVF (L, btps)	$r_s$	0,294	<b>0,416</b>	-0,111	<b>0,392</b>	<b>0,381</b>	0,146	-0,059	0,280	0,016
	$p$	0,065	<b>0,007</b>	0,49	<b>0,012</b>	<b>0,015</b>	0,37	0,72	0,079	0,92
CVF (%)	$r_s$	0,031	-0,113	0,101	0,053	0,049	0,060	-0,115	0,071	0,120
	$p$	0,85	0,49	0,53	0,74	0,76	0,71	0,48	0,66	0,46
VEF <sub>1</sub> (L, btps)	$r_s$	<b>0,374</b>	<b>0,410</b>	0,020	<b>0,437</b>	<b>0,344</b>	0,219	-0,007	0,248	0,012
	$p$	<b>0,017</b>	<b>0,008</b>	0,90	<b>0,004</b>	<b>0,029</b>	0,18	0,97	0,12	0,94
VEF <sub>1</sub> (%)	$r_s$	0,113	-0,110	0,237	0,078	0,010	0,086	-0,092	-0,056	0,094
	$p$	0,49	0,50	0,14	0,63	0,95	0,60	0,57	0,73	0,56
PI <sub>máx</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	$r_s$	<b>-0,369</b>	<b>-0,361</b>	-0,105	<b>-0,358</b>	-0,307	-0,161	<b>-0,329</b>	-0,245	-0,187
	$p$	<b>0,019</b>	<b>0,021</b>	0,52	<b>0,023</b>	0,054	0,32	<b>0,037</b>	0,13	0,25
PI <sub>máx</sub> (%)	$r_s$	0,243	0,188	0,158	0,212	0,159	0,148	0,242	0,142	0,120
	$p$	0,13	0,24	0,33	0,19	0,33	0,36	0,13	0,38	0,46
PE <sub>máx</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	$r_s$	<b>0,416</b>	<b>0,367</b>	0,119	<b>0,318</b>	0,233	0,207	0,293	0,162	0,232
	$p$	<b>0,007</b>	<b>0,019</b>	0,47	<b>0,045</b>	0,15	0,20	0,066	0,32	0,15
PE <sub>máx</sub> (%)	$r_s$	0,231	0,173	0,108	0,124	0,078	0,127	0,169	0,089	0,194
	$p$	0,15	0,29	0,51	0,45	0,63	0,43	0,30	0,58	0,23

$r_s$  = coeficiente de correlação de Spearman;  $p$  = nível descritivo.

Foi considerada significativa a correlação entre o par de variáveis cujo o nível descritivo foi menor ou igual a 5% ( $p \leq 0,05$ ), destacado em negrito.

Das variáveis clínicas, observou-se que existe correlação direta significativa, de grau fraco, entre a idade e a mobilidade da hemicúpula direita no *sniff test* ( $r_s = 0,363$ ;  $p = 0,021$ ). Isto significa que quanto maior a idade, maior o valor esperado da mobilidade no *sniff test*.

Em relação às variáveis dos testes de função pulmonar, observou-se que existe correlação direta significativa de grau fraco: (a) entre a FEF<sub>máx</sub> (L/s) e a espessura da hemicúpula direita na inspiração máxima ( $r_s = 0,326$ ;  $p = 0,04$ ) e na expiração forçada ( $r_s = 0,342$ ;  $p = 0,03$ ), bem como entre a primeira e a espessura da hemicúpula esquerda na inspiração máxima ( $r_s = 0,327$ ;  $p = 0,039$ ); (b) entre a CPT (L, btps) e a espessura da hemicúpula esquerda na expiração forçada ( $r_s = 0,383$ ;  $p = 0,014$ ) e entre a primeira e a mobilidade da hemicúpula direita na inspiração profunda ( $r_s = 0,314$ ;  $p = 0,048$ ); (c) entre a CVF (L, btps) e a espessura da hemicúpula esquerda na inspiração máxima ( $r_s = 0,392$ ;  $p = 0,012$ ) e na expiração forçada ( $r_s = 0,381$ ;  $p = 0,015$ ); (d) entre o VEF<sub>1</sub> (L, btps) e a espessura da hemicúpula direita na inspiração máxima ( $r_s = 0,374$ ;  $p = 0,017$ ) e entre a primeira e a espessura da hemicúpula esquerda na expiração forçada ( $r_s = 0,344$ ;  $p = 0,029$ ); (e) entre a PE máx (cmH<sub>2</sub>O) e a espessura da hemicúpula direita na expiração forçada ( $r_s = 0,367$ ;  $p = 0,019$ ) e a espessura da hemicúpula esquerda na inspiração máxima ( $r_s = 0,318$ ;  $p = 0,045$ ).

Observou-se que existe correlação direta significativa de grau moderado: (a) entre a CPT (L,btps) e a espessura da hemicúpula direita na expiração forçada ( $r_s = 0,404$ ;  $p = 0,009$ ), bem como entre a primeira e a espessura da hemicúpula esquerda na inspiração máxima ( $r_s = 0,411$ ;  $p = 0,008$ ); (b) entre a CVF (L, btps) e a espessura da hemicúpula direita na expiração forçada ( $r_s = 0,416$ ;  $p = 0,007$ ); (c) entre o VEF<sub>1</sub> (L, btps) e a espessura da hemicúpula direita na expiração forçada ( $r_s = 0,410$ ;  $p = 0,008$ ) e entre a primeira e a espessura da hemicúpula esquerda na inspiração máxima ( $r_s = 0,437$ ;  $p = 0,004$ ); (d) entre a PE máx (cmH<sub>2</sub>O) e a espessura da hemicúpula direita na inspiração máxima ( $r_s = 0,416$ ;  $p = 0,007$ ).

Ainda, observou-se que existe correlação inversa significativa de grau fraco da PImáx (cmH<sub>2</sub>O) com as espessuras da hemicúpula direita na inspiração máxima ( $r_s = - 0,369$ ;  $p = 0,019$ ) e na expiração forçada ( $r_s = - 0,361$ ;  $p = 0,021$ ), com a espessura da hemicúpula esquerda na inspiração máxima ( $r_s = - 0,358$ ;  $p = 0,023$ ) e com a mobilidade da hemicúpula direita na respiração basal ( $r_s = - 0,329$ ;  $p = 0,037$ ). Isto significa que quanto maior a PImáx, menor o valor esperado dos parâmetros acima citados.

#### 4.5 Análise multivariada entre os parâmetros dos testes de função pulmonar e da ultrassonografia no grupo de pacientes com anemia falciforme

Posteriormente à análise bivariada, foi proposto identificar quais os parâmetros independentes da ultrassonografia poderiam explicar os da função pulmonar. Para tal, foi realizada a análise multivariada composta pela regressão linear múltipla (RLM), com o processo de seleção dos parâmetros (variáveis) "passo a passo" (*stepwise forward*), ao nível de 5%.

Devido à falta de normalidade na distribuição dos parâmetros da função pulmonar, foi aplicada a transformação logarítmica (*log natural*) para ajuste adequado dos modelos de regressão.

A **Tabela 6** fornece o resultado da Regressão Linear Múltipla (RLM) para os parâmetros absolutos dos TFP, na escala logarítmico natural.

Tabela 6 – Análise multivariada das variáveis da ultrassonografia em relação as da função pulmonar no grupo de pacientes com anemia falciforme

<i>Variável dependente</i>	<i>Variável independente</i>	<i>coeficiente</i>	<i>EP</i>	<i>p valor</i>	<i>R<sup>2</sup> acumulado</i>
FEF máx (L/s)	Espessura da HC direita na apneia expiratória	3,618	1,138	0,002	0,21
CPT (L, btps)	Espessura da HC direita na apneia expiratória	2,020	0,667	0,004	0,34
	Mobilidade da HC direita na inspiração profunda	0,043	0,018	0,022	
CVF (L, btps)	Espessura da HC direita na apneia expiratória	1,885	0,670	0,007	0,30
	Mobilidade da HC direita na inspiração profunda	0,040	0,018	0,032	
VEF <sub>1</sub> (L, btps)	Espessura da HC direita na apneia expiratória	2,173	0,674	0,002	0,21
PI máx (cmH <sub>2</sub> O)	Mobilidade da HC direita na respiração basal	-0,291	0,124	0,024	0,13
PE máx (cmH <sub>2</sub> O)	Espessura da HC direita na apneia inspiratória	1,828	0,797	0,027	0,12

Regressão Linear Múltipla com método de seleção *stepwise forward*, ao nível de 5%.

A análise foi realizada com os dados dos TFP com transformação logarítmica natural.

EP= erro padrão do coeficiente; R<sup>2</sup>= coeficiente de determinação; HC=hemicúpula

FEF máx = fluxo expiratório forçado máximo; CPT=capacidade pulmonar total; CVF= capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>= volume expiratório forçado no primeiro minuto; PI máx= pressão inspiratória máxima; PE máx= pressão expiratória máxima.



Observou-se, segundo a RLM, no grupo de 40 pacientes:

a) a espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória ( $p = 0,002$ ) foi variável independente significativa para explicar a FEF máx (L/s). As demais variáveis da USG não apresentaram contribuição independente, ao nível de 5%, na presença da variável selecionada. A capacidade explicativa geral do modelo foi de  $R^2 = 0,21$ , ou seja, 21% da variabilidade da FEF máx foi explicada pela espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória;

b) a espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória ( $p = 0,004$ ) e mobilidade da hemicúpula direita na inspiração profunda ( $p = 0,022$ ) foram variáveis independentes significativas para explicar a CPT (L/btps). As demais variáveis da USG não apresentaram contribuição independente, ao nível de 5%, na presença das variáveis selecionadas. A capacidade explicativa geral do modelo foi de  $R^2 = 0,34$ , ou seja, 34% da variabilidade da CPT foi explicada pela espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória e mobilidade da hemicúpula direita na inspiração profunda;

c) a espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória ( $p = 0,007$ ) e mobilidade da hemicúpula direita na inspiração profunda ( $p = 0,032$ ) foram variáveis independentes significativas para explicar a CVF (L/btps). As demais variáveis da USG não apresentaram contribuição independente, ao nível de 5%, na presença das variáveis selecionadas. A capacidade explicativa geral do modelo foi de  $R^2 = 0,30$ , ou seja, 30% da variabilidade da CVF foi explicada pela espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória e mobilidade da hemicúpula direita na inspiração profunda;

d) a espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória ( $p = 0,002$ ) foi variável independente significativa para explicar a VEF1 (L/btps). As demais variáveis da USG não apresentaram contribuição independente, ao nível de 5%, na presença da variável selecionada. A capacidade explicativa geral do modelo foi de  $R^2 = 0,21$ , ou seja, 21% da variabilidade da FEV1 foi explicada pela espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória;

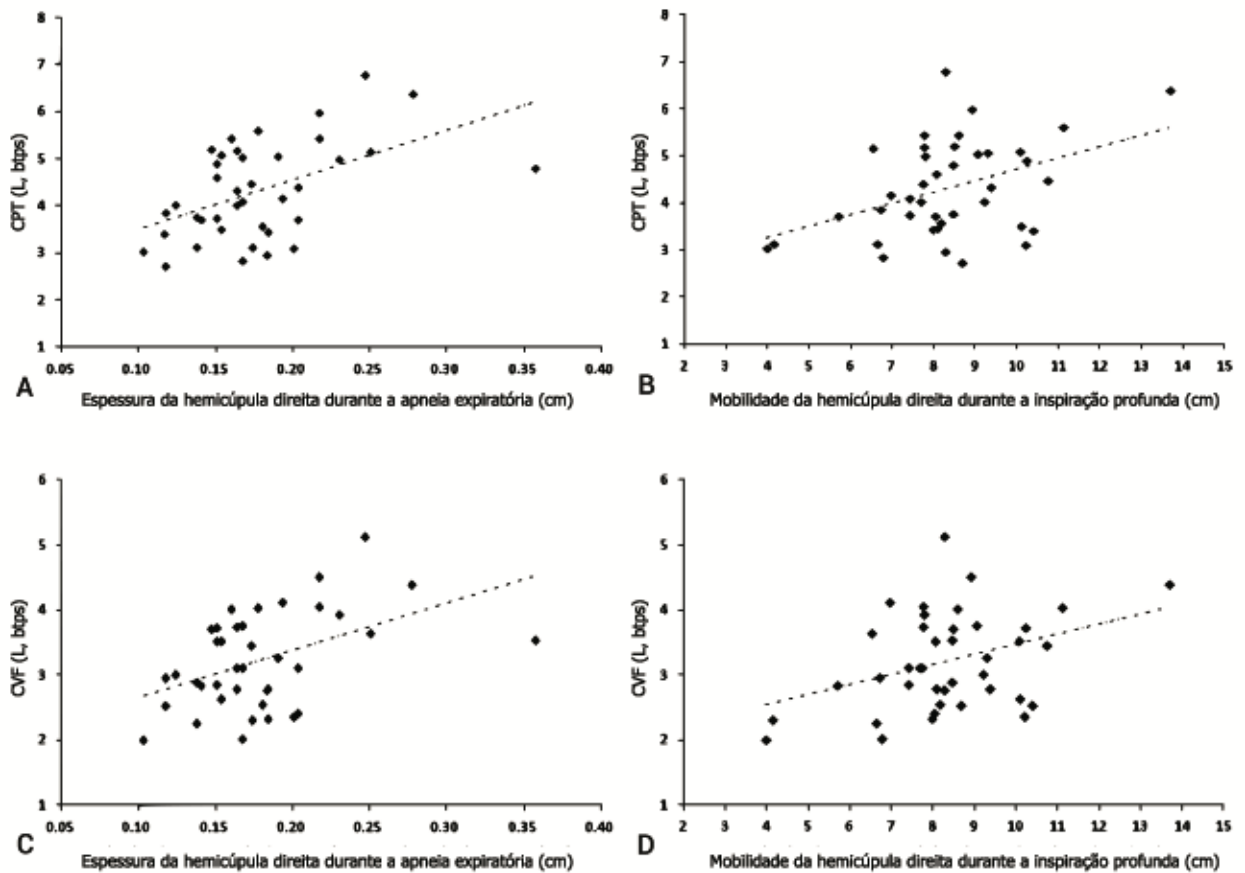
e) a mobilidade da hemicúpula direita na respiração basal ( $p = 0,024$ ) foi variável independente significativa para explicar a PI máx (cmH<sub>2</sub>O). As demais variáveis da USG não apresentaram contribuição independente, ao nível de 5%, na presença da variável selecionada. A capacidade explicativa geral do modelo foi de  $R^2 = 0,13$ , ou seja, 13% da variabilidade da PI máx foi explicada pela respiração basal direita; e

f) a espessura da hemicúpula direita na apneia inspiratória ( $p = 0,027$ ) foi variável independente significativa para explicar a PE máx (cmH<sub>2</sub>O). As demais variáveis da

USG não apresentaram contribuição independente, ao nível de 5%, na presença da variável selecionada. A capacidade explicativa geral do modelo foi de  $R^2 = 0,12$ , ou seja, 12% da variabilidade da PE máx foi explicada pela respiração basal direita.

As correlações mais significativas estão expressas na **Figura 5**.

Figura 5 – Gráficos de dispersão obtidos pela regressão linear múltipla no grupo com AF



Legenda: :a) relação entre a capacidade pulmonar total e a espessura da hemicúpula direita durante a apneia expiratória; b) relação entre a capacidade pulmonar total e a mobilidade da hemicúpula direita durante a inspiração profunda; c) relação entre a capacidade vital forçada e a espessura da hemicúpula direita durante a apneia expiratória; d) relação entre a capacidade vital forçada e a mobilidade da hemicúpula direita durante a inspiração profunda.

## 5 DISCUSSÃO

A USG do diafragma tem sido bastante estudada e validada em pacientes de terapia intensiva, no que tange a predição de sucesso no desmame ventilatório,<sup>(9)</sup> a realização de ajustes nos parâmetros da ventilação mecânica (VM), a investigação de disfunção diafragmática no pós-operatório de cirurgias cardíacas e abdominais<sup>(10)</sup> e a avaliação de atrofia diafragmática após VM prolongada.<sup>(52)</sup> Além disso, a USG também foi aplicada no estudo do diafragma em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC),<sup>(53)</sup> fibrose pulmonar,<sup>(54)</sup> distrofia muscular de Duchene<sup>(55)</sup> e acidente vascular encefálico.<sup>(56)</sup> Essa pesquisa é pioneira por empregar a USG para estudar o diafragma de pacientes com AF, com foco na avaliação direta da morfologia e a da função do mesmo. Por conseguinte, é a primeira vez que os parâmetros da USG foram correlacionados com os TFP. Cabe ressaltar que os valores de normalidade para espessura e mobilidade diafragmática pela USG descritos na literatura apresentam grande variação entre si, o que justificou a necessidade de recrutamento de um grupo controle para comparação neste estudo.

A avaliação da mobilidade diafragmática pela USG tem sido descrita desde os anos 1990,<sup>(67)</sup> realizada inicialmente por técnicas indiretas, como a mensuração do deslocamento dos órgãos abdominais em contato com o diafragma e do deslocamento cranio-caudal de ramo esquerdo intra-hepático da veia porta. Com o surgimento de aparelhos mais modernos e o aprimoramento do método, foi possível a avaliação direta da configuração e da mobilidade do músculo.

No presente estudo, a avaliação morfoestrutural mostrou que a ecogenicidade e a espessura diafragmáticas foram semelhantes nos dois grupos, o que indica a inexistência de alteração macroscópica relevante na estrutura muscular diafragmática na AF: o seu tamanho está preservado e não há alteração na ecogenicidade que sugira inflamação, fibrose ou infiltração gordurosa, essa última associada a distrofia muscular<sup>(55)</sup> e a sarcopenia.<sup>(79)</sup> Apesar do grupo de pacientes com AF apresentar peso e IMC significativamente menores do que o grupo controle, e de estudo recente ter evidenciado sarcopenia em cerca 10% de uma amostra com 42 adultos jovens com DF (comunicação interpessoal), os referidos achados estruturais mostram que a musculatura diafragmática pode estar menos comprometida em relação aos demais grupamentos musculares corporais.

No que tange à função do diafragma dos pacientes com AF, foram encontradas diferenças estatísticas significativas na avaliação da mobilidade, notadamente uma maior

excursão na inspiração profunda e no *sniff test* da hemicúpula direita dos pacientes com AF em relação aos controles. É possível que esse fato aconteça também com o hemidiafragma esquerdo, o que não pode ser comprovado pela dificuldade técnica na execução do exame deste lado. Normalmente, a avaliação da mobilidade da hemicúpula diafragmática esquerda é extremamente difícil devido à menor janela acústica proporcionada pelo baço em comparação ao fígado, bem como pela sobreposição de gás do estômago e de alças intestinais. Nos pacientes com AF, as dificuldades técnicas foram ainda maiores ou o acesso foi inviabilizado devido às esplenectomias, autoesplenectomias ou à extrema heterogeneidade do órgão, o que impossibilitava a delimitação do diafragma. A curva da inspiração profunda foi a mais prejudicada tecnicamente, sendo, muitas vezes, obscurecida pelo gás descendente dos pulmões. Tal dificuldade também foi descrita por outros autores, que relataram a não visualização do hemidiafragma esquerdo quando sua excursão excedia 5 cm.<sup>(58)</sup> Na maioria dos estudos, apenas o hemidiafragma direito foi avaliado. Portanto, a maior mobilidade na inspiração profunda e no *sniff test* pode ser um comportamento do diafragma dos pacientes com AF como um todo. Não existe uma explicação evidente para esse fato até o momento. Como esse pode ser um achado da análise exploratória, novos estudos são necessários para sua melhor compreensão. Postula-se que o achado, significativamente estatístico, de maior excursão da hemicúpula diafragmática esquerda durante a respiração basal nos indivíduos saudáveis possa representar um viés, uma vez que poucas hemicúpulas esquerdas dos pacientes com AF foram examinadas.

Vários estudos avaliaram a mobilidade diafragmática em pacientes com DPOC<sup>(80)</sup> e em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI),<sup>(81)</sup> e todos mostraram uma menor mobilidade em relação ao diafragma de indivíduos saudáveis. Na DPOC, fatores como a alteração na geometria da parede torácica e da posição do diafragma pela hiperinsuflação pulmonar são reconhecidos como mecanismos que contribuem para a disfunção muscular respiratória. Na FPI, a redução da mobilidade diafragmática foi atribuída à redução dos volumes pulmonares nessa doença e esteve mais evidente na manobra de inspiração profunda, ao passo que a mobilidade na respiração basal foi semelhante aos controles. No presente estudo, o achado da maior mobilidade diafragmática durante a inspiração profunda e o *sniff test* divergem dos encontrados nas doenças acima. Essa discrepância pode ocorrer devido à presença de estudos descritivos com pequeno tamanho amostral e pacientes com doenças subjacentes distintas e distúrbios ventilatórios com índice de gravidade não avaliado.

Em relação aos TFP, apenas três pacientes apresentaram todos os testes dentro dos limites de normalidade. As possíveis explicações para um predomínio de distúrbio restritivo

nos pacientes com AF, já constatado em trabalhos anteriores,<sup>(6,39)</sup> podem estar relacionadas à influência dos fatores pró-fibróticos sobre o parênquima pulmonar, à perda das forças elásticas da musculatura intercostal e gradil costal pelos eventos isquêmicos musculares e de arcos costais, à deformidade da caixa torácica causada por infartos ósseos sucessivos, bem como ao estado nutricional deficiente condicionado pela doença.

Ainda, observou-se redução da FMR, com maior comprometimento do componente expiratório e preservação relativa da força muscular inspiratória. Sabe-se que os pacientes com AF apresentam maior suscetibilidade à fadiga muscular pelo marcado efeito da doença sobre as características microvascular, estruturais e energéticas da musculatura esquelética.<sup>(82)</sup> Ravelojaona e cols., em estudo com biópsia e avaliação histopatológica do músculo vasto lateral em pacientes com AF demonstraram rarefação da rede microvascular, com aumento do diâmetro capilar e menor tortuosidade dos capilares no músculo, bem como mudança na distribuição do tipo de fibra muscular, com aumento da porcentagem das fibras do tipo I e redução das fibras do tipo IIa nesses pacientes.<sup>(83)</sup> Em conjunto, tais achados poderiam justificar uma redução da força muscular, sem a mionecrose como um componente principal nas crises vasoclusivas agudas.

Entretanto, tem sido muito discutido o motivo do predomínio de redução da força muscular expiratória nesses doentes, encontrado em nosso estudo e também relatado por Ong BA e cols.<sup>(8)</sup> Alves UD e cols.<sup>(39)</sup> Uma explicação sugerida para a preservação relativa da força muscular inspiratória, ratificada no presente trabalho, é o padrão de vascularização diferenciado da musculatura diafragmática, formado pelas artérias frênica inferior, intercostal e mamária interna, associado a uma rede anastomótica intradiafragmática que conferem maior resistência da fibra muscular diafragmática à isquemia.<sup>(8)</sup> Outras possíveis explicações são o fenótipo das fibras musculares do diafragma, pois cerca de 76% delas são fibras oxidativas (*slow-twitch oxidative and fast oxidative fibres*) e, portanto, têm maior reserva muscular,<sup>(84)</sup> assim como os menores diâmetro e tamanho da área transversal da fibra muscular do diafragma em comparação ao demais músculos.<sup>(85)</sup> Isso diminui a distância de troca com o capilar e aumenta o suprimento de oxigênio, o que torna o diafragma mais resistente à fadiga. Com o tempo de progressão da doença e a recorrência dos eventos vasoclusivos, postula-se que o diafragma comece a ser mais afetado, o que poderia refletir um maior prejuízo da PI máx.

Na regressão linear múltipla, as variáveis independentes com maior capacidade explicativa foram a espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória e a mobilidade da hemicúpula direita na inspiração profunda para explicar CPT e CVF, todas com relação direta.

Isso significa que quanto maior ou menor a espessura da hemicúpula direita na apneia expiratória e a mobilidade da hemicúpula direita na inspiração profunda, maiores ou menores serão CPT e CVF. Esse é um achado preliminar, que indica a USG do diafragma como possível preditor da função pulmonar, mas não pode substituir os TFP como método padrão-ouro para essa avaliação. No entanto, no contexto de uma doença crônica, na qual os pacientes devem ser submetidos à análise da função pulmonar de forma recorrente, esse achado pode sugerir a inclusão da USG no acompanhamento clínico, o que permitiria espaçar o intervalo dos TFP ou indicar a sua realização imediata. Também seria benéfico para os pacientes que se mostrassem incapazes de realizar as manobras dos TFP ou que não conseguissem sentar sozinhos em uma caixa selada para a realização da pletismografia de corpo inteiro.

Neste estudo foram selecionamos os indivíduos oligossintomáticos e apenas aqueles com HbS em homozigose de forma a retratar o pior cenário da doença e diminuir possíveis interferências de fatores externos. Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. Primeiro, o tamanho amostral foi insuficiente para a avaliação estratificada por sexo, idade, raça e IMC, bem como impossibilitou a subanálise de acordo com a classificação do distúrbio ventilatório. Em segundo lugar, considerou-se que o aspecto por imagem à USG do diafragma na zona da aposição com a caixa torácica - 60-65% do total da superfície do muscular do diafragma - <sup>(86)</sup> refletiu toda a musculatura diafragmática. Assim, uma discreta alteração morfoestrutural ou uma pequena redução da densidade muscular na região não contemplada pela zona de aposição poderiam passar despercebidas. Em terceiro lugar, deve-se ressaltar possíveis vieses na realização dos exames, como: os exames de USG foram realizados com o indivíduo na posição supina, enquanto os TFP foram realizadas com o mesmo na posição sentada; e a instrução da realização da manobra respiratória de inspiração profunda para avaliação da mobilidade foi livre, não sendo levado em consideração a velocidade a que se alcançou a amplitude máxima.

Apesar de já existirem muitos estudos nos quais foi realizada a USG para avaliação do diafragma, havia escassez de detalhes referentes à técnica de exame e aos parâmetros a serem definidos no aparelho para o modo-M, bem como não se encontravam dados na literatura sobre uma avaliação sistemática. Dessa forma, o presente estudo permitiu a elaboração de um protocolo de exame sistematizado para o melhor aproveitamento do método, que também poderá ser utilizado nos exames do diafragma em outras situações clínicas.

A natureza transversal do estudo não permitiu avaliar possíveis alterações estruturais e funcionais do diafragma relacionadas à progressão da doença, assim como o efeito da

fisioterapia respiratória no treinamento do diafragma, o que reforça a importância da realização de outros estudos sobre a USG do diafragma no seguimento do paciente com AF.

## CONCLUSÃO

A partir dos resultados dos exames realizados pode-se concluir que:

1- A USG do diafragma foi de fácil execução e confortável para os pacientes com AF e os voluntários do grupo controle. A técnica e o protocolo de exame de USG empregados permitiram determinar os parâmetros de ecogenicidade, espessura e mobilidade do músculo diafragma, tanto em indivíduos com função respiratória normal quanto em pacientes com AF, na sua quase totalidade, ressaltando-se a dificuldade para a avaliação da hemicúpula esquerda no segundo grupo. Para o melhor aproveitamento do método no estudo das afecções do diafragma, sugere-se a utilização do protocolo de exame realizado neste estudo (apêndice C) e a leitura da descrição resumida da técnica de exame elaborada pela autora deste trabalho (apêndice D).

2- A comparação dos resultados da USG do diafragma entre os dois grupos mostrou preservação dos aspectos morfoestruturais (ecogenicidade e espessura sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos), bem como inexistência de fraqueza ou disfunção muscular do diafragma em pacientes com AF. Por outro lado, evidenciou-se uma maior mobilidade do hemidiafragma direito nos pacientes com AF durante as manobras de inspiração profunda e *sniff test*, o que pode ser um achado da análise exploratória e que necessita de futuras pesquisas para melhor compreensão.

3- Este estudo mostrou que alguns parâmetros da USG tiveram capacidade explicativa para certos TFP. Preliminarmente, esse fato indica que a USG do diafragma pode ser um possível preditor da função pulmonar e, assim, ser utilizado como ferramenta auxiliar no seguimento clínico de pacientes com AF, especialmente naqueles com dificuldades técnicas para realizar os TFP.

4- O achado de redução da força muscular respiratória em adultos com AF, com maior comprometimento do componente expiratório e preservação relativa da força muscular inspiratória, descrito em estudos prévios, foi confirmado no presente estudo. Entretanto, os estudos existentes refletem achados encontrados em amostras de adultos jovens. Nesse sentido, estudos com adultos com AF de idade mais avançada são necessários para verificar se, com o tempo de progressão da doença e a recorrência dos eventos vasoclusivos, o diafragma seria mais afetado e se haveria um maior prejuízo da força muscular inspiratória.

5- Confirmou-se, também, a maior prevalência de distúrbio ventilatório restritivo nesses pacientes, comparados aos demais distúrbios ventilatórios.



**REFERÊNCIAS**

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: An increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704–12.
2. Vij R, Machado RF. Pulmonary complications of hemoglobinopathies. *Chest.* 2010;138(4):973–83.
3. Maître B, Mekontso-Dessap A, Habibi A, Bachir D, Parent F, Godeau B, et al. Complications pulmonaires des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adulte. *Rev Mal Respir.* 2011;28(2):129–37.
4. Platt OS. Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1362–9.
5. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(11):1154–65.
6. Maioli MCP, Soares AR, Bedirian R, Alves UD, de Lima Marinho C, Lopes AJ. Relationship between pulmonary and cardiac abnormalities in sickle cell disease: Implications for the management of patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(1):21–7.
7. Ohara DG, Ruas G, Walsh IAP, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Brazilian J Phys Ther.* 2014;18(1):79–87.
8. Ong BA, Caboot J, Jawad A, McDonough J, Jackson T, Arens R, et al. Respiratory Muscle Force and Lung Volume Changes in a Population of Children with Sickle Cell Disease. *Br J Haematol.* 2013;163(1):112–7.
9. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J.* 2014;6(1):8.
10. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* 2013;39:801–10.
11. Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol.* 1995;50(2):95–8.
12. Araújo A da S. Perfil Nutricional de Pacientes Adultos com Anemia Falciforme. *Perfil Nutricional de Pacientes Adultos com Anemia Falciforme.* 2009;88.
13. Hyacinth HI, Gee BE, Hibbert JM. The Role of Nutrition in Sickle Cell Disease. *Nutr Metab Insights.* 2010;3:57–67.

14. Santos IND, Damião JJ, Fonseca MJMD, Cople-Rodrigues CDS, Aguiar OB. Food insecurity and social support in families of children with sickle-cell disease. *J Pediatr*. 2019;95(3):306–13.
15. Frenette PS, Atweh GF. Science in medicine Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest*. 2007;117(4):850–58.
16. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde D de A especializada. Doença falciforme: Condutas básicas para tratamento. 2012. 64 p.
17. Ministério da Saúde. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Brasília, DF. 2015. p. 1–28.
18. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):207–14.
19. López C, Saravia C, Gomez A, Hoebeke J, Patarroyo MA. Mechanisms of genetically-based resistance to malaria. *Gene*. 2010;467(1–2):1–12.
20. Hedrick PW. Population genetics of malaria resistance in humans. *Heredity (Edinb)*. 2011;107(4):283–304.
21. Elguero E, Délicat-loembet LM, Rougeron V, Arnathau C, Roche B, Becquart P, et al. Malaria continues to select for sickle cell trait in Central Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(22):7051–4.
22. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561–73.
23. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. *PLoS Med*. 2013;10(7):e1001484.
24. Kuypers FA. Hemoglobin s polymerization and red cell membrane changes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(2):155–79.
25. Castro O, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Mechanisms, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(5):881–96.
26. Chirico EN, Pialoux V. Role of oxidative stress in the pathogenesis of sickle cell disease. *IUBMB Life*. 2012;64(1):72–80.
27. Chaturvedi S, Debaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol*. 2016;91(1):5–14.
28. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Inf epidemiol SUS*. 1996;5(4):45–53.

29. Ministério da Saúde (Brasil). Banco de dados dos sistemas de informação sobre mortalidade (SIM) e nascidos vivos (SINASC). 2002; Available from: <http://www.saude.pr.gov.br>
30. U.S. Department of Health and Human Services. Evidenced-Based Management of Sickle Cell Disease. 2014. p. 1–142.
31. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine*. 1988;67(1):66–76.
32. Gladwin MT, Sachdev V, Jison M, Yasue S, Plehn J, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):886–95.
33. Mehari A, Klings ES. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016;149(5):1313–24.
34. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1264–9.
35. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-DaSilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1272–9.
36. Field JJ, Glassberg J, Gilmore A, Howard J, Patankar S, Yan Y, et al. Longitudinal analysis of pulmonary function in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2008;83(7):574–6.
37. Aquino SL, Gamsu G, Fahy JV, Claster S, Embury SH, Mentzer WC, et al. Chronic pulmonary disorders in sickle cell disease: findings at thin-section CT. *Radiology*. 1994;193(3):807–11.
38. Sylvester KP, Desai SR, Wells AU, Hansell DM, Awogbade M, Thein SL et al. Computed tomography and pulmonary function abnormalities in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2006;28(4):832–8.
39. Alves U, Lopes AJ, Maioli MC, Soares AR, Melo PL, Mogami R. Alterações na tomografia computadorizada do tórax em pacientes adultos oligossintomáticos com doença falciforme. *Radiol Bras*. 2016;49(4):214–9.
40. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. 1999;159(1):321–40.
41. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114(2):133S-181S.
42. Dougherty KA, Schall JI, Rovner AJ, Stallings VA, Zmel BS. Attenuated Maximal Muscle Strength and Peak Power in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr*

- Hematol Oncol. 2011;33(2):93–7.
43. Caruso P, Albuquerque ALP, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Métodos diagnósticos para avaliação da força muscular inspiratória e expiratória. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):110–23.
  44. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518–624.
  45. De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 1980;35(8):603–10.
  46. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med*. 2012;366(10):932–42.
  47. Chetta A, Rehman AK, Moxham J, Carr DH, Polkey MI. Chest radiography cannot predict diaphragm function. *Respir Med*. 2005;99(1):39–44.
  48. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(4):877–83.
  49. Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(4):862–6.
  50. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest*. 2008;133(3):737–43.
  51. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1570–4.
  52. Francis CA, Hoffer JA, Reynolds S. Ultrasonographic evaluation of diaphragm thickness during mechanical ventilation in intensive care patient. *Am J Crit Care*. 2016;25(1):1–9.
  53. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest*. 2014;146(3):680–5.
  54. He L, Zhang W, Zhang J, Cao L, Gong L, Ma J, et al. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2014;192(4):553–61.
  55. Bruin PF De, Ueki J, Bush A, Khan Y, Watson A, Pride NB. Diaphragm thickness and inspiratory strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1997;52(5):472–5.
  56. Voyvoda N, Yücel C, Karatas G, Oguzülgen I, Oktar S. An evaluation of diaphragmatic movements in hemiplegic patients. *Br J Radiol*. 2012;85(1012):411–4.
  57. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode

- ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391–400.
58. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic function. *J Ultrasound Med*. 2001;20(6):597–604.
  59. Kantharci F, Mihmanli I, Demirel MK, Harmanci K, Akman C, Aydogan F, et al. Normal Diaphragmatic Motion and the Effects of Body Composition: determination with M-mode sonography. *J Ultrasound Med*. 2004;23:255–60.
  60. Soilemezi E, Tsagourias M, Talias MA, Soteriades ES, Makrakis V, Zakynthinos E, et al. Sonographic assessment of changes in diaphragmatic kinetics induced by inspiratory resistive loading. *Respirology*. 2013;18(3):468–73.
  61. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-Mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):44–52.
  62. Wang H-K, Lu T-W, Lüing R-J, Shih TT-F, Chen S-C, Lin K-H. Relationship between chest wall motion and diaphragmatic excursion in healthy adults in supine position. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(7):577–86.
  63. World Health Organization. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. 1995.
  64. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve*. 2013;47(3):319–29.
  65. Lloyd T, Tang YM, Benson MD, King S. Diaphragmatic paralysis: the use of M mode ultrasound for diagnosis in adults. *Spinal Cord*. 2006;44(8):505–8.
  66. Harris RS, Giovannetti M, Kim BK. Normal ventilatory movement of the right hemidiaphragm studied by ultrasonography and pneumotachography. *Radiology*. 1983;146(1):141–4.
  67. Houston JG, Morris AD, Howie CA, Reid JL, McMillan N. Technical report: quantitative assessment of diaphragmatic movement—a reproducible method using ultrasound. *Clin Radiol*. 1992;46(6):405–7.
  68. Houston JG, Cowan MD, McMillan NC, Angus RM, Thomson NC. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax*. 1994;49(5):500–3.
  69. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719–27.
  70. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703–17.

71. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in White adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397–406.
72. Pereira CADC. Espirometria. *J Bras Pneumol.* 2002;28(supl 3):S1–82.
73. Ritti-Dias RM, Cucato GC, de Mello Franco FG, Cendoroglo MS, Nasri F, Monteiro-Costa M, et al. Peak expiratory flow mediates the relationship between handgrip strength and timed up and go performance in elderly women, but not men. *Clinics.* 2016;71(9):517–20.
74. Suárez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, Ferreyra G, Capria ME, Mesa L, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(7):506–11.
75. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–23.
76. Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Bras Pneumol.* 2002;28(3):155–65.
77. DuBois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest.* 1956;35(3):322–6.
78. American Thoracic Society. Lung Function Testing: Selection of Reference Values and Interpretative Strategies. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(5):1202–18.
79. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, Lauretani F, Maggio M. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(4):290-300.
80. Santana PV, Albuquerque ALP. Músculos respiratórios na DPOC: atenção para o diafragma. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):1–2.
81. Boccatonda A, Decorato V, Cocco G, Marinari S, Schiavone C. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in patients with idiopathic lung fibrosis: a pilot study. *Multidiscip Respir Med.* 2018;14(1):10–5.
82. Gonçalves CEA, Silva PO, Soares MS, Bunn PS, Lima CMA, Lopes AJ. Muscle dysfunction is associated with poorer health-related quality of life in adults with sickle cell anaemia. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2019;32:43–53.
83. Ravelojaona M, Féasson L, Oyono-Enguélé S, Vincent L, Djoubairou B, Ewa'sama Essoue C, et al. Evidence for a profound remodeling of skeletal muscle and its microvasculature in sickle cell anemia. *Am J Pathol.* 2015;185(5):1448–56.
84. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres:

- specialisation and plasticity. *Thorax*. 2004;59(9):808–17.
85. Meznaric M, Cvetko E. Size and Proportions of Slow-Twitch and Fast-Twitch Muscle Fibers in Human Costal Diaphragm. 2016;2016 :5946520.
86. De Troyer A, Boriek AM. Mechanics of the respiratory muscles. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1273–300.

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do grupo com anemia falciforme



Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Faculdade de Ciências Médicas



### ANEXO I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA (02 vias)

O senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo denominado “Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua comparação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme”, por ser portador de anemia falciforme, atendido no ambulatório do Serviço de Hematologia do HUPE. Queremos examinar o seu diafragma, que é um músculo do nosso corpo que ajuda na respiração para entender o funcionamento dele na sua doença e poder otimizar o seu tratamento. Esse estudo se justifica porque foi observada em pesquisas anteriores a presença de diminuição da força dos músculos respiratórios em pacientes com doença falciforme.

Para verificar se essa alteração é apenas desses músculos ou se afeta os demais músculos do corpo, iremos realizar exames para avaliar seu estado nutricional, como medir a altura; o peso; a circunferência do braço e a dobra cutânea; além de avaliar sua composição corporal por meio de exames que não furam e nem causam dor, que são a bioimpedância elétrica e o DEXA (absorciometria por dupla emissão de raios-x). Para fazer esses dois exames, o senhor(a) ficará deitado (a) em uma maca e os equipamentos irão dizer quanto de gordura e de músculo você tem. Também deverão evitar o uso de diuréticos um dia antes do exame, jejum de quatro horas antes da bioimpedância, não praticar exercícios físicos 8 horas antes do exame, evitar alimentos ricos em cálcio ou em zinco e nem ingerir suplementos de cálcio. Para realizar o DEXA devem ser utilizadas apenas roupas íntimas, por isso, o exame será feito em uma sala reservada. Também, vamos pedir para o senhor(a) apertar bem forte, na sua mão, um equipamento chamado dinamômetro, para avaliar sua força manual. Por fim, irá realizar outros testes para avaliar a sua função respiratória e a força muscular dos músculos da respiração além da ultrassonografia de abdome superior. As provas de função respiratória são exames não invasivos onde você terá que fazer exercícios respiratórios (soprar, inspirar fundo e prender a respiração) ao comando do examinador e que no máximo poderão causar, em raros casos tonteira e cansaço. O exame de ultrassonografia é o mesmo utilizado para verificar a presença de cálculos na vesícula biliar e, portanto, não causará nenhum dano, fazendo parte dos exames necessários a sua avaliação clínica de rotina, apenas poderá demorar um pouco mais, pois serão acrescentados outros parâmetros.

Durante o tempo de espera para realizar os exames, você precisará responder um questionário a respeito de sua alimentação e estado de saúde, entre outras perguntas (Avaliação Subjetiva Global - anexo III).

Todos os procedimentos serão realizados por profissionais habilitados no Hospital Universitário Pedro Ernesto ou no Instituto de Nutrição que fica no 12º andar do prédio da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e poderão ser agendados para o dia de sua consulta no ambulatório ou de acordo com sua conveniência. Caso seja necessário poderemos fornecer alimentação e passagem para o dia dos exames, quando não forem realizados nos dias da consulta clínica. Os senhores serão acompanhados por um membro da equipe para a realização dos exames e ao final receberão os resultados em uma data previamente agendada.

Os resultados dos exames de laboratório (sangue e urina) serão copiados do seu prontuário entre os exames realizados para seu acompanhamento clínico regular, não sendo necessário colher nenhum outro exame de sangue específico para o estudo.

Portanto, sua participação no referido estudo será a de submeter-se aos exames de ultrassonografia do diafragma, testes de função respiratória, avaliação do estado nutricional e permitir a utilização dos seus dados do prontuário clínico. Esses resultados serão colocados em programas de dados para posterior análise e divulgação no meio científico.

Rubrica  
participante

Rubrica  
pesquisador





Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Faculdade de Ciências Médicas



Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma identifica-lo (a), serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade.

Ao participar desta pesquisa, você poderá nos ajudar a entender melhor as alterações que a anemia falciforme causa no seu organismo, em especial nos pulmões e músculos do seu corpo e assim poderemos definir a melhor forma de tratar a doença.

Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Para quaisquer esclarecimentos relacionados à pesquisa, o senhor (a) poderá se reportar a Dra. Rachel Zeitoune (Serviço de Radiologia/HUPE- (21) 2868-8346) e a nutricionista Estefania Costa Botelho (Nutrição /UERJ – (21) 2868-3339).

Este projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Caso você queira outras informações: [cep-hupe@uerj.br](mailto:cep-hupe@uerj.br) ou no telefone (21) 2868-8253.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Nome e Assinatura do participante

---

Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha imparcial (quando pertinente)

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

---

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo

## APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do grupo controle



Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Faculdade de Ciências Médicas



### ANEXO II

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA (02 vias)

O senhor (a) está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo denominado “Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua comparação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme”, cujos objetivos são: avaliar espessura e a capacidade de movimentação do músculo diafragma através de um exame de ultrassonografia comparando com os resultados obtidos nos exames de função pulmonar além da avaliação de seu estado nutricional.

Foi observada em pesquisas anteriores a presença de diminuição da força dos músculos respiratórios em pacientes com doença falciforme. Não sabemos se essas alterações musculares observadas ocorrem apenas nos músculos da respiração ou se comprometem todos os músculos do corpo. Por esse motivo, pretendemos examinar o diafragma (que é um dos principais músculos respiratórios) usando o método da ultrassonografia e a musculatura corporal através da avaliação nutricional global. Será importante fazermos os exames em pessoas normais, sem doenças e que não sejam atletas (pois teriam um aumento desses músculos), a fim de termos valores de comparação com os resultados obtidos entre os pacientes dessa doença.

Se o senhor(a) concordar em participar como voluntário do estudo, terá que se submeter aos seguintes exames: ultrassonografia do diafragma (é o mesmo exame utilizado para verificar a presença de cálculos na vesícula biliar e, portanto, não causará nenhum dano, apenas deverá demorar um pouco mais, pois serão acrescentados outros parâmetros; para a avaliação nutricional teremos que medir a altura; o peso; a circunferência do braço e a dobra cutânea; além de avaliar sua composição corporal por meio de dois exames que não furam, nem causam dor, que são a bioimpedância elétrica e o DEXA (absorciometria por dupla emissão de raios-x). Para fazer estes dois exames você ficará deitado em uma maca e os equipamentos irão dizer quanto de gordura e de músculo você tem. Você terá que seguir algumas orientações como: não usar diuréticos na véspera, fazer jejum (4h antes), evitar exercício (8h antes), não comer nada rico em cálcio e zinco. O DEXA será feito em sala reservada pois você deverá ficar de roupas íntimas. Também, vamos pedir para você apertar bem forte, na sua mão, um equipamento chamado dinamômetro, para avaliar sua força manual. Durante o tempo de espera para realizar os exames, você precisará responder um questionário a respeito de sua alimentação e estado de saúde, entre outras perguntas (Avaliação Subjetiva Global - anexo III). Para os testes de função respiratória o senhor(a) terá que soprar, respirar fundo e parar de respirar em um aparelho, ao comando do examinados, podendo, em raros casos, ter algum desconforto como tonteira e cansaço.

Rubrica  
participante

Rubrica  
pesquisador



Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Faculdade de Ciências Médicas



Todos os procedimentos serão realizados no Hospital Universitário Pedro Ernesto ou no Instituto de Nutrição que fica no 12º andar do prédio da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e poderão ser agendados de acordo com sua conveniência. Os senhores serão acompanhados por um membro da equipe para a realização dos exames e ao final receberá os resultados em uma data previamente agendada, caso seja necessário poderemos fornecer sua passagem e alimentação para o dia dos exames. Os resultados dos exames serão colocados em programas de dados, junto aos resultados dos pacientes, para posterior análise e divulgação no meio científico.

Sua privacidade e anonimato serão respeitados, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma identifica-lo (a), serão mantidos em sigilo. Caso haja interesse, o senhor(a) terá acesso aos resultados do estudo.

Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe. Para quaisquer esclarecimentos relacionados à pesquisa, o senhor (a) poderá se reportar a Dra. Rachel Zeitoune (Serviço de Radiologia/HUPE- (21) 2868-8346) e a nutricionista Estefania Costa Botelho (Nutrição /UERJ – (21) 2868-3339).

Este projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Caso você queira outras informações: [cep-hupe@uerj.br](mailto:cep-hupe@uerj.br) ou no telefone (21) 2868-8253.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente)

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo

## APÊNDICE C – Protocolo de avaliação do diafragma pela USG



### HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO - HUPE/UERJ SERVIÇO DE RADIOLOGIA RELATÓRIO DIAGNÓSTICO



Nome: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_  
 Data do exame: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

#### PROTÓCOLO DE EXAME - USG DO DIAFRAGMA

GRUPO: ( ) controle ( ) anemia falciforme  
 POSIÇÃO: ( ) supina ( ) semirreclinada Dificuldade técnica? \_\_\_\_\_

MEDIDA DO BAÇO: \_\_\_\_\_ cm (volume= \_\_\_\_\_ cc)

#### MODOS

ESPESSURA: Direito: INSP: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm EXP: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm.  
 Esquerdo: INSP: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm EXP: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm.

ECOGENICIDADE: Direito: \_\_\_\_\_  
 Esquerdo: \_\_\_\_\_

MODIFICAÇÃO DA ESPESSURA DO DIAFRAGMA: Direito: \_\_\_\_\_ % Esquerdo: \_\_\_\_\_ %  
 (ESP FINAL DA INSP. – ESP FINAL DA EXP.)

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 ESP FINAL DA EXP.

#### MODOS

##### MOBILIDADE:

Respiração silenciosa: Direito: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm Esquerdo: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm  
 Inspiração profunda: Direito: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm Esquerdo: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm  
 "Sniff": Direito: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm Esquerdo: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm

##### VARIAÇÃO DIREITA-ESQUERDA (MOBILIDADE DIR – MOBILIDADE ESQ.):

Respiração silenciosa: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm  
 Inspiração profunda: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm  
 "Sniff": \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ cm

\_\_\_\_\_  
 MÉDICO



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO - HUPE/UERJ**  
**Serviço de Radiologia**  
**RELATÓRIO DIAGNÓSTICO**



Se a sua resposta for sim, marque um “x”:

- Possui doença pulmonar crônica pré-existente (por exemplo: asma, DPOC, fibrose)
- História comprovada e tratamento prévio de tuberculose pulmonar, doença do colágeno, infecção por Vírus HIV, e doenças valvulares cardíacas
- Tabagismo
- Gestante
- Treinamento esportivo específico
- Ter recebido transfusão nos últimos três meses, ou ter apresentado algum evento vasoclusivo ou infeccioso nesse período
- Rinite alérgica
- Usa medicação? S( ) N ( ). Quais? \_\_\_\_\_
- Última internação hospitalar em: \_\_\_\_\_. Motivo? \_\_\_\_\_
- Última transfusão sanguínea em: \_\_\_\_\_
- Última crise alérgica em: \_\_\_\_\_
- Cirurgias prévias: \_\_\_\_\_



## APÊNDICE D - Descrição resumida da técnica de exame da USG do diafragma



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO - HUPE/UERJ**  
**SERVIÇO DE RADIOLOGIA**



### DESCRIÇÃO RESUMIDA DA TÉCNICA DE EXAME DA ULTRASSONOGRAFIA DO DIAFRAGMA

#### MODOS-B

- Uso do transdutor linear multifrequencial (7-14 mHz);
- Paciente em decúbito dorsal a zero grau;
- Avaliar a espessura e a ecogenicidade do diafragma na zona de aposição do diafragma na caixa torácica;
- Acesso intercostal, na linha axilar média, entre o 7º e 8º ou o 8º e 9º espaços intercostais, posicionando-se o transdutor com orientação longitudinal;
- Diafragma: estrutura com três camadas distintas - duas linhas hiperecoicas externas e paralelas que representavam a pleura parietal e a membrana peritoneal, e uma camada entre elas que representava a musculatura diafragmática propriamente dita, hipoeicoica;
- Realizar a medida da espessura com a imagem congelada, posicionando-se o cursor automático (*caliper*) no meio das linhas ecogênicas;
- Obter três medidas da espessura para cada hemicúpula, expressas em centímetros (cm), durante apneia inspiratória (capacidade pulmonar total), e mais três medidas durante apneia expiratória (capacidade residual funcional), calculando-se a média das medidas para cada manobra;
- Calcular a fração de espessamento diafragmático (FED) (espessura em apneia inspiratória – espessura em apneia expiratória / espessura em apneia expiratória x 100%), que quantifica o grau de espessamento muscular desde a capacidade residual funcional (CRF) até a capacidade pulmonar total (CPT).

#### MODOS-M

- Uso do transdutor convexo multifrequencial (2-5 mHz);
- Paciente em decúbito dorsal zero grau, com jejum de, pelo menos, 2 horas;
- Avaliar a mobilidade do diafragma durante três manobras respiratórias: respiração basal, inspiração profunda e *sniff test* (manobra inspiratória rápida e profunda similar ao ato de fungar);
- Acesso por via subcostal anterior;
- O transdutor deve ser posicionado entre as linhas hemiclavicular e axilar anterior, no plano oblíquo, direcionando-o medial, cranial e dorsalmente, de forma que o feixe sonoro incida perpendicularmente ao terço posterior do hemidiafragma;
- Utilizar as janelas hepática e esplênica para a avaliação das hemicúpulas direita e esquerda, respectivamente;
- Para cada manobra, obter três ondas e medir as respectivas amplitudes, calculando-se a média aritmética dessas aferições;
- Observar a orientação da curva. O normal é a curva estar acima da linha de base. Se a curva estiver abaixo da linha de base, configura “movimento paradoxal”, que denota paralisia diafragmática.

## ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** "Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua comparação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme"

**Pesquisador:** Rachel Zeitoune

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 53571416.0.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.718.917

**Apresentação do Projeto:**

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

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

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

**Recomendações:**

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.718.917

2016.

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

Trata-se da análise das respostas às considerações apontadas no Parecer Consubstanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

1) Quanto a Folha de Rosto e Declaração de ciência: o orientador da pesquisadora é quem assina ambos os documentos. Por conflito de interesse, a folha de rosto e a declaração de ciência deverão ser assinadas por substituto direto do responsável pelo serviço de radiologia.

**PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA**

2) Quanto ao Projeto de Pesquisa:- quanto aos procedimentos de pesquisa: todos os exames que serão realizados são de rotina para os pacientes em acompanhamento para DF? No projeto estão escritos os exames da avaliação funcional pulmonar (espirometria, a pletismografia de corpo inteiro, a medida de força muscular respiratória e a mensuração da capacidade de difusão do monóxido de carbono) e avaliação nutricional completa (avaliação do Estado Nutricional avaliado pelas medidas antropométricas, pela aplicação do questionário de Avaliação Subjetiva Global (ASG) e pela bioimpedância elétrica). Todos os exames são de rotina? Os pacientes terão que fazer visitas extras por causa da pesquisa? O participante não podem pagar para realização da pesquisa, despesas de transporte no caso de visitas extras devem ser previstas.

- onde serão selecionados os participantes do grupo controle?

- no TCLE está escrito "exames laboratoriais" e "questionários". Os questionários devem ser apresentados ao CEP, bem como o esclarecimento de quais exames de sangue, ainda que sejam rotina.

- toda pesquisa implica em riscos. Mesmo que os exames propostos impliquem apenas em desconforto, são intervenções que serão avaliadas para a pesquisa, portanto implicam em risco para o paciente.

**PENDÊNCIA ATENDIDA**

3) Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

- no TCLE está escrito que apenas os exames laboratoriais são de rotina, e o que participante irá "se submeter à realização de exame de ultrassonografia, testes para avaliar sua função respiratória e avaliação do seu estado nutricional". O TCLE deve conter explicações do que são esses exames, de escrita leiga de forma que o participante compreenda o que será feito. Mesmo que os exames sejam de rotina, eles devem estar descritos no TCLE. Não é suficiente escrever "alguns desconfortos durante realização das provas de função respiratórias como: tonteira e cansaço"

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br





Continuação do Parecer: 1.718.917

- não há necessidade de colocar o nome de todos pesquisadores envolvidos- TCLE com mais de uma página precisa ter espaço para rubrica do pesquisador e do participante- uma vez que os controles serão saudáveis, é preciso ter TCLE específico para eles, esclarecendo que a realização dos exames é para a pesquisa e não por eles terem alguma necessidade de saúde. Esclarecer igualmente como serão feitos os exames e possíveis desconfortos. O transporte dos controles deverá ser previsto, uma vez que provavelmente os exames e avaliações não serão feitos no mesmo dia e este participante não tem necessidade de visitas ao ambulatório.

PENDÊNCIA ATENDIDA

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA ", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entroncamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

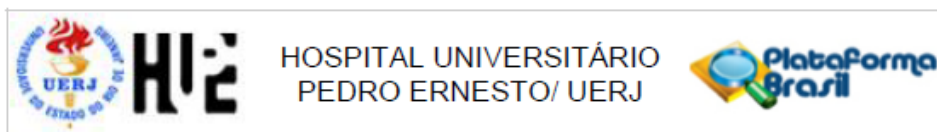
#### Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_662992.pdf	20/06/2016 16:09:22		Aceito
Outros	Avaliacao_Subjetiva_Global.pdf	20/06/2016 12:02:41	Rachel Zeitoune	Aceito
Projeto Detalhado	Projeto_completo_USG_diafragma.	20/06/2016	Rachel Zeitoune	Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2888-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.718.917

/ Brochura Investigador	pdf	11:48:13	Rachel Zeitoun	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcontrole.pdf	20/06/2016 11:46:37	Rachel Zeitoun	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEgrupo_anemia_falciforme.pdf	20/06/2016 11:46:17	Rachel Zeitoun	Aceito
Outros	vinculo.pdf	15/02/2016 19:35:43	Rachel Zeitoun	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	15/02/2016 19:30:11	Rachel Zeitoun	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Setembro de 2016

---

Assinado por:  
DENIZAR VIANNA ARAÚJO  
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br