

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES

GABRIELA BLAUTH WALBER

**DOSAGEM DOS NÍVEIS DE NT-próBNP PLASMÁTICO EM PACIENTES COM
SÍNDROME FALCIFORME E CORRELAÇÃO COM A PRESSÃO ARTERIAL
PULMONAR ESTIMADA POR ECOCARDIOGRAMA**

PORTO ALEGRE
2019

GABRIELA BLAUTH WALBER

**DOSAGEM DOS NÍVEIS DE NT-próBNP PLASMÁTICO EM PACIENTES COM
SÍNDROME FALCIFORME E CORRELAÇÃO COM A PRESSÃO ARTERIAL
PULMONAR ESTIMADA POR ECOCARDIOGRAMA**

Trabalho apresentado como requisito parcial para conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Simone Martins de Castro

PORTO ALEGRE

2019

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, por todas as oportunidades que me foram concedidas até hoje e que me fizeram chegar até aqui. Também, por ter me dado muita força, dedicação e empenho para ir ao alcance de todos os meus objetivos.

Aos meus familiares, em especial aos meus pais e exemplos, Ana Lúcia e Ricardo, por toda a base. Obrigada por todo amor, cuidado, compreensão, ensinamentos e pelo privilégio de poder tornar esse sonho realidade. Sem vocês, eu com certeza não estaria aqui hoje. Amo vocês!

Obrigada, também, aos meus amigos, que são a família que eu pude escolher. Obrigada por dividirem comigo momentos de alegria e, também, por serem ouvido naqueles momentos de angústia.

Ao meu melhor amigo e amor, Leonardo, por todo o suporte. Teu incentivo, tua companhia e tua paciência foram essenciais no final dessa trajetória que foi a graduação. Tu tornaste esse caminho muito mais leve, bonito e agradável. Muito obrigada por estar do meu lado, dividindo essa conquista comigo!

Agradeço, também, aos meus professores por todas as oportunidades e ensinamentos dentro da Faculdade de Farmácia. Os ensinamentos de vocês não me fizeram evoluir somente como profissional, mas também como pessoa. Em especial, agradeço com todo meu coração aos queridos professores e orientadores, Simone e Diogo. Vocês, além de me orientarem com extrema maestria, são exemplos de profissionais para mim, sempre dispostos a ensinar e ajudar! Vocês foram mais que professores, foram amigos no decorrer dessa jornada!

Também não posso deixar de agradecer a toda a equipe do HCPA envolvida nesse trabalho. Aos médicos hematologistas, Christina e João, e às farmacêuticas bioquímicas, Suzane e Mariela, por toda disposição e ensinamentos acerca do assunto. Em especial, gostaria de agradecer a Suzane. Tu foste incansável em me ajudar a concluir esse trabalho. Obrigada pela paciência, pela disponibilidade e pela acessibilidade de sempre.

Por fim, gostaria de agradecer a todos que, direta ou indiretamente, me ajudaram a concluir esta etapa da minha formação!

Este artigo foi elaborado segundo as normas da revista *Hematology Transfusion and Cell Therapy* (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”. A versão em língua inglesa será elaborada após as correções e sugestões da banca revisora do trabalho.

DOSAGEM DOS NÍVEIS DE NT-próBNP PLASMÁTICO EM PACIENTES COM SÍNDROME FALCIFORME E CORRELAÇÃO COM A PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR ESTIMADA POR ECOCARDIOGRAMA

Gabriela Blauth Walber¹, Diogo André Pilger², Simone Martins de Castro², Suzane Dal Bó³, Mariela Granero Farias³, Christina Matzenbacher Bittar⁴, João Ricardo Friedrisch⁴.

¹Aluna de Graduação da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Professor do Departamento de Análises da Faculdade de Farmácia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Farmacêutica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴Médico do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Autor correspondente:

Simone Martins de Castro
Departamento de Análises Faculdade de
Farmácia Universidade Federal do Rio
Grande do Sul. Avenida Ipiranga, 2752, sala
304B
Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90.610-000
E-mail: simonecastro13@gmail.com

Resumo

Introdução: A síndrome falciforme é a hemoglobinopatia mais comum no mundo e doença hereditária monogênica mais comum no Brasil. Sua evolução é marcada por um amplo espectro de complicações clínicas, que atingem a maioria dos órgãos. Entre as complicações pulmonares, a hipertensão pulmonar se destaca como a maior causa de morbimortalidade. Atualmente, o método padrão-ouro para diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar em pacientes com síndrome falciforme é o cateterismo cardíaco direito. Como triagem, o ecocardiograma é um dos exames mais utilizados, juntamente com o teste da caminhada de seis minutos. O NT-próBNP também se encontra elevado em 30% dos pacientes adultos com doença falciforme. Sua dosagem, além de ser mais simples e barata que o cateterismo pulmonar direito, pode ser facilmente aplicada a pacientes falcêmicos, que manifestem ou não algum sinal ou sintoma de doença pulmonar.

Objetivos: Considerando este cenário, o objetivo deste trabalho é analisar e correlacionar os níveis plasmáticos de NT-próBNP com a pressão arterial pulmonar estimada por ecocardiograma para verificar o risco de hipertensão pulmonar em pacientes com síndrome falciforme.

Métodos: Foram selecionados quarenta e oito pacientes diagnosticados com síndrome falciforme em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram realizadas dosagens de NT-próBNP em amostras de sangue provenientes desses pacientes. Os dados dos demais resultados dos exames hematológicos (hemograma, eletroforese de hemoglobina, HbF e reticulócitos), bioquímicos (LDH e TGO) e exames complementares (teste da caminhada de 6 minutos e ecocardiograma) foram coletados através das informações obtidas nos prontuários dos pacientes em estudo.

Resultados: Para os dados do hemograma, foram verificadas correlações negativas entre NT-próBNP e hematócrito e hemoglobina, respectivamente ($p=0,013$ e $0,006$). Para os dados do ecocardiograma, foi observada uma correlação positiva para NT-próBNP e o aumento de câmaras cardíacas ($p=0,003$). Para as demais variáveis, não foram verificadas correlações significativas.

Conclusão: Não foi possível verificar correlação significativa entre a dosagem de NT-próBNP e a pressão arterial pulmonar estimada por ecocardiograma no estudo, todavia, isso pode estar associado ao fato de o número amostral ser relativamente pequeno, como também de os pacientes analisados no estudo, além de jovens, apresentarem quadros moderados de anemia. Apesar dessas limitações, destacamos que as medidas de NT-próBNP são facilmente obtidas e podem servir como um marcador prognóstico útil na presença de anemia crônica relacionada à disfunção cardíaca em pacientes com síndrome falciforme.

Palavras-chave: Síndrome Falciforme, Hipertensão Pulmonar, NT-próBNP.

INTRODUÇÃO

Hemoglobinopatias são um grupo de doenças que apresentam alguma alteração na molécula da hemoglobina. A molécula da hemoglobina é constituída de duas partes: o grupamento heme, que contém ferro, e a globina, composta de quatro cadeias polipeptídicas. A hemoglobina normal de um indivíduo adulto (HbA) é composta por duas cadeias α e duas cadeias β .

Na síndrome falciforme, hemoglobinopatia mais comum no mundo e doença hereditária monogênica mais comum no Brasil¹, verifica-se a substituição da hemoglobina normal do adulto por uma variante estrutural denominada hemoglobina S (HbS). A alteração que se observa é a substituição do aminoácido ácido glutâmico, na posição 6 da cadeia β , pela valina². Existem diferentes tipos de herança genética para as síndromes falciformes, que caracterizam diferentes doenças. Quando a HbS está na forma homozigota a doença é chamada de anemia falciforme (AF). Quando em heterozigose (HbAS), denominamos traço falciforme. Além disso, existem também outras associações menos frequentes, como HbSC, HbSD, Hb S/Tal β , Hb S/Tal α , entre outras, conferindo grande variabilidade clínica para os pacientes.

A evolução da síndrome falciforme é marcada por um amplo espectro de complicações clínicas, que atingem a maioria dos órgãos. Em situações de baixa oxigenação, a HbS sofre polimerização e passa para a forma de foice, causando manifestações inflamatórias crônicas com diferentes repercussões clínicas, tais como vaso-oclusão, processos de isquemia, reperfusão, inflamação e estresse oxidativo que conferem, ao paciente, episódios frequentes de dor óssea, crises hemolíticas, manifestações renais, cardiovasculares, pulmonares, oculares, dentre outras³.

Entre as complicações pulmonares, a hipertensão pulmonar, observada por dispneia progressiva, fadiga e até mesmo insuficiência cardíaca, se destaca como a maior causa de morbimortalidade em indivíduos portadores de hemoglobinopatias e anemias hemolíticas⁴. Esse distúrbio é caracterizado por elevação da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular, cuja prevalência, evidenciada por ecocardiografia, chega a 30% nos adultos portadores de doença falciforme. Em trabalhos considerando autópsias, esse número aumenta para 75%³. Além disso, há comprovação de que pacientes com anemia falciforme com

hipertensão pulmonar apresentam pior prognóstico⁵, visto que 50% dos indivíduos vão a óbito em menos de dois anos após o diagnóstico⁴.

O cateterismo cardíaco direito é, atualmente, o método padrão-ouro para diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar em pacientes com anemia falciforme, sendo que a pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg já cumpre o critério diagnóstico⁴. Como triagem, o ecocardiograma é um dos exames mais utilizados. Todavia, apresenta algumas limitações, tendo em vista que o cálculo estimativo da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) depende do jato de regurgitação tricúspide e da pressão do átrio direito. Em até 10% dos casos, a medida da velocidade do jato de regurgitação tricúspide não é possível, impedindo, portanto, a estimativa da PSAP⁶.

Outro teste frequentemente realizado para auxiliar o diagnóstico de hipertensão pulmonar é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6), tendo em vista sua facilidade de realização, reprodutibilidade e, ainda, capacidade prognóstica. Consiste na caminhada do paciente durante 6 minutos em um corredor de 30 metros para avaliar sua tolerância ao esforço físico. Sua execução é associada à Escala de Borg (Índice de Esforço percebido) antes e no 1º, 6º, 9º e no 12º minutos após o teste, para verificação subjetiva do cansaço do paciente. Também são aferidos os sinais vitais, como pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio⁷. Indivíduos saudáveis conseguem caminhar, durante o teste, distâncias que variam entre 400 e 700 metros⁸.

O peptídeo natriurético do tipo-B (BNP), bem como seu pró-hormônio N-terminal (NT-próBNP) são marcadores plasmáticos utilizados, tradicionalmente, para avaliação diagnóstica, prognóstica e para planejamento terapêutico de pacientes com disfunção ventricular e insuficiência cardíaca⁹. É produzido nas células do músculo cardíaco, principalmente no ventrículo esquerdo, mas também no miocárdio atrial, na forma inativa de pró-hormônio¹⁰. É liberado no sistema cardiovascular, em resposta ao estiramento da parede ventricular e à sobrecarga de pressão, devido ao seu efeito vasodilatador e natriurético, antagonizando o efeito vasoconstritor do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O BNP apresenta uma rápida taxa de *turn-over*, de modo que é secretado em proporção ao volume intraventricular ou sobrecarga de pressão. Nos pacientes que apresentam disfunção ventricular verificou-se elevação de NT-próBNP absoluto, relativamente mais proeminentes que o BNP, sendo, portanto, o pró-hormônio um

marcador mais específico para diagnóstico de disfunção ventricular. Dessa forma, o NT-próBNP tem sido frequentemente empregado para diagnosticar, tratar e acompanhar casos de disfunção ventricular e insuficiência cardíaca¹¹. O NT-próBNP também se encontra elevado, em concentrações plasmáticas superiores a 160 pg/mL, em 30% dos pacientes adultos com doença falciforme e sua dosagem permite uma avaliação indireta, mas prospectiva, da prevalência e dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar em pacientes com doença falciforme¹². Sua dosagem, além de ser mais simples e barata que o cateterismo pulmonar direito, padrão-ouro para diagnóstico de hipertensão pulmonar, pode ser facilmente aplicada a pacientes falcêmicos, que manifestem ou não algum sinal ou sintoma de doença pulmonar, visto que pode ser incorporada aos exames periódicos de monitoramento desses pacientes.

Com base nos dados apresentados e levando em consideração a alta taxa de morbimortalidade de pacientes com síndrome falciforme diagnosticados com hipertensão pulmonar, o desenvolvimento de metodologias diagnósticas precisas, seguras e não invasivas, bem como ferramentas capazes de avaliar prognóstico e acompanhamento terapêutico desses pacientes é fundamental. Assim sendo, este estudo teve como objetivo analisar e correlacionar os níveis plasmáticos de NT-próBNP com a pressão arterial pulmonar estimada por ecocardiograma, a fim de verificar o risco de hipertensão pulmonar em pacientes com síndrome falciforme.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, de março a outubro de 2019, com 48 pacientes selecionados diagnosticados com síndrome falciforme, em acompanhamento no ambulatório de hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFRGS e do HCPA, aprovado sob o nº 3.301.738 e 2018-0599, respectivamente (Anexo II e III) e todos os pacientes ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

Foram analisadas as amostras de sangue provenientes das coletas dos exames solicitados nas consultas de rotina. Os critérios observados para inclusão dos pacientes no estudo foram: idade superior a 12 anos, não estarem em crise falciforme, não possuírem infecção ativa, não terem realizado transfusão sanguínea nos últimos 3 meses antecedentes à data da coleta da amostra e estar

ou não realizando tratamento medicamentoso com hidroxiureia. Foram considerados critérios de exclusão amostras hemolisadas e/ou de volume insuficiente.

A dosagem do NT-próBNP foi realizada pela metodologia de eletroquimioluminescência (Elecsys, Roche Diagnostics) no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Para isso, foram utilizados 300 µL de plasma com EDTA, a partir do tubo já colhido para realização de exames da rotina dos pacientes selecionados, sem necessidade de colheita de tubo adicional. Os dados dos demais resultados dos exames hematológicos (hemograma, eletroforese de hemoglobina, HbF e reticulócitos), bioquímicos (LDH e TGO) e exames complementares (teste da caminhada de 6 minutos e ecocardiograma) foram coletados através das informações obtidas nos prontuários dos pacientes em estudo. Os resultados selecionados foram sempre os com a data do dia da coleta da amostra ou, em alguns casos, o mais próximo possível, dentro de um período de 6 meses. As únicas exceções foram o teste da caminhada de 6 minutos e o ecocardiograma, tendo em vista que esses exames, para pacientes fora de crise falciforme, têm validade de até 2 anos. Nem todas as variáveis estavam descritas nos prontuários, o que modificou o n total amostral em algumas análises.

Os dados foram analisados estatisticamente pelo software SPSS v18.0. Para a caracterização da amostra, foi realizada uma análise descritiva, a partir da observação das medianas e dos intervalos interquartílicos. Após isso, foram realizados os testes de correlação de Spearman e o teste Mann Whitney, adotando-se, para ambos, um valor de significância para $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados 48 indivíduos com síndrome falciforme, sendo que 39 (81,3%) apresentavam o genótipo SS e 9 (18,7%) apresentavam a forma SC. Trinta e dois pacientes (66,7%) eram do sexo feminino e 16 (33,3%) do sexo masculino. A idade mediana foi de 36 anos, sendo 12 anos a idade mínima e 68 a máxima. Trinta e oito pacientes (79,2%) faziam uso terapêutico de hidroxiureia, medicamento amplamente utilizado para tratamento da doença. Os dados clínicos e laboratoriais referentes aos pacientes do estudo encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise descritiva dos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com síndrome falciforme do ambulatório de hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Variável	Mediana	IQR
NT-próBNP (pg/mL) (n=47)	54,85	59,16
Hematócrito (%) (n=48)	24,35	6,52
Hemoglobina (g/dL) (n=48)	8,9	2,25
Hemoglobina fetal (%) (n=15)	20,9	15,8
VCM (fL) (n=46)	100,15	27,3
LDH (U/L) (n=48)	355	217
TGO (U/L) (n=45)	28	18
Reticulócitos (%) (n=47)	5,67	5,46
PSAP (mmHg) (n=26)	27	7,3
FE (%) (n=38)	63,5	8
Distância percorrida (m) (n=29)	466	120

Legenda: VCM (volume corpuscular médio), LDH (lactato desidrogenase), TGO (transaminase glutâmico-oxalacética), PSAP (pressão sistólica arterial pulmonar), FE (fração de ejeção), IQR (intervalo interquartilico).

Com o teste de Correlação de Spearman entre NT-próBNP e as diferentes variáveis numéricas, foi observada uma correlação significativa apenas para o hematócrito e hemoglobina, respectivamente ($p=0,013$ e $0,006$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Coeficientes de Correlação entre NT-próBNP e as variáveis numéricas do estudo.

NT-próBNP		
Variável	Coeficiente de Correlação	p - valor
Hematócrito	-0,36	0,013
Hemoglobina	-0,392	0,006
Hemoglobina Fetal	-0,393	0,147
VCM	0,03	0,841
LDH	0,228	0,124
TGO	0,09	0,56
Reticulócitos	0,229	0,125
PSAP	-0,088	0,675
FE	-0,001	0,996
Distância percorrida	-0,209	0,285

Legenda: VCM (volume corpuscular médio), LDH (lactato desidrogenase), TGO (transaminase glutâmico-oxalacética), PSAP (pressão sistólica arterial pulmonar), FE (fração de ejeção).

Ambas correlações foram negativas, ou seja, quanto maior o valor de NT-próBNP, menor eram os valores de hematócrito e hemoglobina nos pacientes do estudo, conforme apresentado na Figura 1.

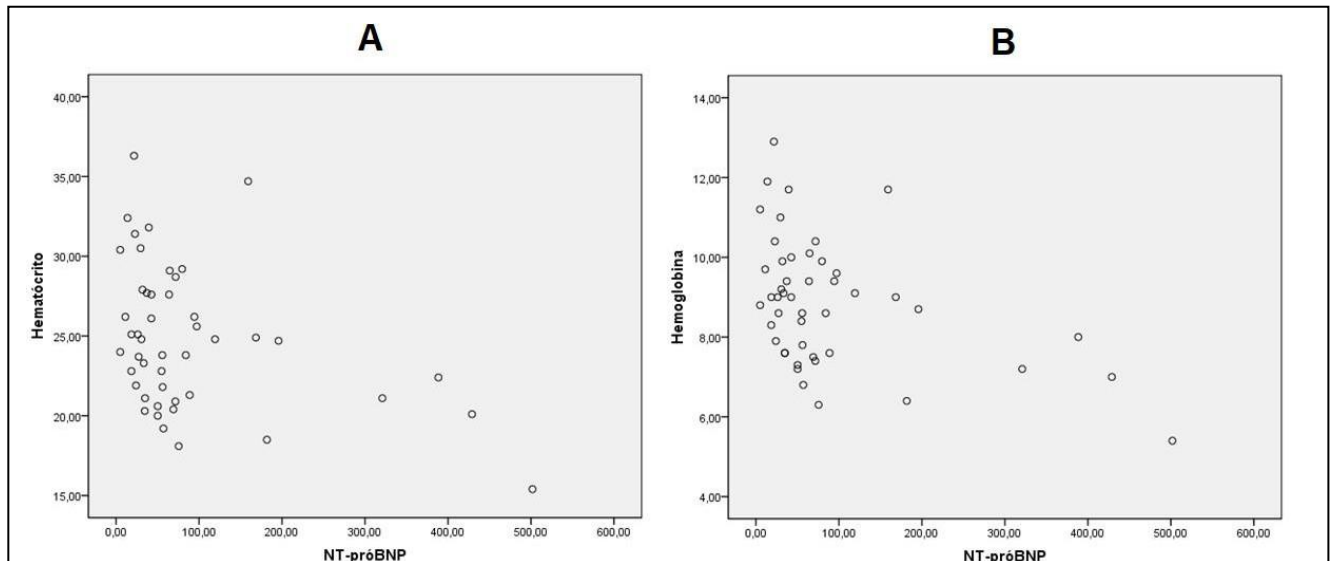


Figura 1 - Gráfico de correlação entre NT-proBNP e hematócrito (A) e hemoglobina (B) dos pacientes com síndrome falciforme do ambulatório de hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Em relação ao teste da caminhada de 6 minutos (TC6), foi verificado o número de pacientes que conseguiram percorrer uma distância maior ou igual a 400m em 6 minutos. Dos 29 pacientes avaliados para esta variável, 24 (82,8%) conseguiram caminhar mais de 400m durante a execução do exame, satisfazendo o teste. Além disso, durante a realização do teste, alguns parâmetros, como a dessaturação da oxihemoglobina, foram também verificados. Vinte e três indivíduos (79,3%) realizaram o teste sem intercorrências. Todavia, somente 2 dos pacientes do estudo (6,9%) que não puderam satisfazer o TC6 foram também os que dessaturaram a oxihemoglobina.

Foi observado que apenas 2 pacientes (4,2%) haviam sido previamente diagnosticados com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 7 (14,6%) já haviam passado por algum evento cardiovascular, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.

A partir do ecocardiograma, foram verificados os pacientes que apresentavam aumento de câmaras cardíacas. Dos 48 pacientes participantes do estudo, 45 (93,8%) haviam realizado esse exame. Em 20 pacientes (44,4%), foi observado o aumento de pelo menos uma das quatro câmaras cardíacas. Foi observada uma

correlação positiva para NT-próBNP e o aumento de câmaras cardíacas ($p=0,003$), ao passo que as demais variáveis não apresentaram correlações significativas com o biomarcador (Figura 2). Dentre elas, é importante destacar que, na população de estudo, o aumento do marcador NT-próBNP não está relacionado com hipertensão arterial ($p=1,0$) e nem com a ocorrência de evento cardiovascular prévio ($p=0,232$).

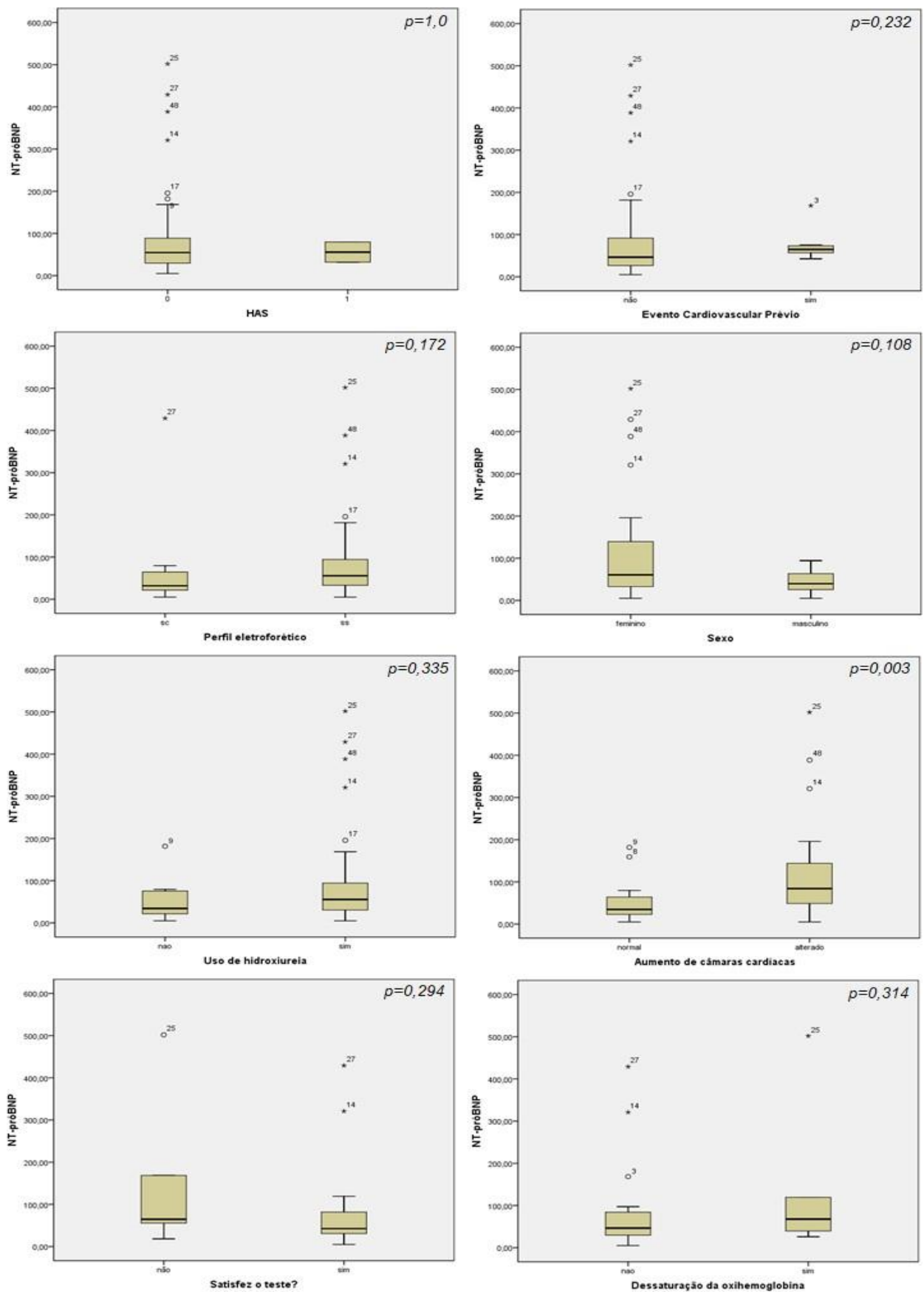


Figura 2 - Gráficos *Boxplot* correlacionando os valores de NT-próBNP dos pacientes com síndrome falciforme do ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e as variáveis categóricas do estudo.

DISCUSSÃO

Na síndrome falciforme, a HbS é muito menos solúvel que a hemoglobina normal quando desoxigenada, além de ter reduzida afinidade pelo oxigênio em comparação com a HbA. A baixa afinidade pelo oxigênio da HbS exacerba sua polimerização, reduzindo ainda mais sua afinidade pelo oxigênio¹³. A HbS desoxigenada, por sua vez, ao sofrer polimerização, se agrega no interior dos eritrócitos circulantes na microvasculatura. Por ser rígida e densa, altera a forma (passa para a forma de foice) e as propriedades físicas dos eritrócitos, provocando vaso-occlusão, processos de isquemia, reperfusão, inflamação e estresse oxidativo que conferem, ao paciente, episódios sistêmicos frequentes como dores ósseas, crises hemolíticas, manifestações renais, cardiovasculares, pulmonares e oculares³.

Na doença falciforme, a hemoglobina é o indicador mais direto de gravidade clínica. Seus níveis podem estar próximos a valores normais em formas leves (Hb > 10 g/dL) ou significativamente reduzidos em formas moderadas (Hb 8-10 g/dL), graves (Hb 6-8 g/dL) e muito graves (Hb < 6 g/dL)¹⁴. Pelos critérios selecionados para a população de estudo, os resultados de hematócrito e hemoglobina (24,35% e 8,9 g/dL, respectivamente) demonstraram que os pacientes apresentaram quadros de gravidade moderada. Associado a isso, a mediana da dosagem de reticulócitos e os níveis séricos de LDH (5,67% e 355 U/L, respectivamente) estão ligeiramente elevados, sugerindo um quadro hemolítico brando nesses pacientes. A LDH, por ser uma enzima encontrada dentro dos eritrócitos, tem sido considerada um marcador clínico útil de hemólise intravascular e de severidade da doença falciforme. Foram selecionados pacientes não hospitalizados, estáveis e que não estavam em crise vaso oclusiva. A mediana dos valores de NT-próBNP encontrava-se dentro da faixa de normalidade e seus níveis tiveram uma correlação inversa significativa somente com os valores de hematócrito e hemoglobina. Essa relação ainda não é completamente esclarecida, embora se saiba que a anemia crônica leva à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e à hiperatividade do sistema nervoso simpático. Em resposta, o débito cardíaco, a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) e o volume diastólico final do VE podem estar aumentados¹⁵.

A principal e mais séria consequência da hemólise intravascular é a hipertensão arterial pulmonar¹³. Esta se caracteriza como uma doença progressiva e uma grave complicação, visto que 50% dos indivíduos vão a óbito em menos de dois anos após o diagnóstico⁴. É caracterizada por lesões patológicas nas artérias pulmonares que levam ao aumento da pressão arterial pulmonar¹⁶. Seu diagnóstico é realizado por cateterismo cardíaco direito, sendo que uma pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg já cumpre critérios diagnósticos⁴.

A apresentação clínica da hipertensão arterial pulmonar no estágio inicial é geralmente inespecífica. Seus sintomas iniciais são semelhantes aos de muitas outras doenças que se apresentam com dispneia aos esforços, atrasando o diagnóstico, até que a doença esteja muito avançada. A medida da velocidade de regurgitação da tricúspide (VRT) por ecocardiograma para estimar o pico da pressão sistólica do ventrículo direito e, portanto, a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) tem sido o método não invasivo mais preciso para determinar a hipertensão arterial pulmonar, sendo quase sempre utilizado². Quanto à VRT, há evidências de hipertensão arterial pulmonar quando a velocidade excede 2,5 m/s¹⁷. Apesar disso, o ecocardiograma pode ser empregado apenas como uma ferramenta de triagem e não para fins diagnósticos. Isso porque em algumas situações são verificadas discrepâncias decorrentes de efeito hemodinâmicos como, por exemplo, o desenvolvimento de uma circulação hiperdinâmica, em consequência de um aumento do débito cardíaco secundário à anemia crônica no caso de pacientes com hemoglobinopatias⁴ ou, ainda, a impossibilidade de se estimar a PSAP, por não ser possível realizar a medida da VRT⁶.

No caso dos pacientes com síndrome falciforme avaliados no estudo, isso pode estar relacionado com o fato de que, dos 45 pacientes que realizaram ecocardiograma, apenas 26 (57,8%) tiveram a PSAP estimada. Ademais, ainda em relação a essa população, verificou-se que, quando estimada, a mediana da PSAP foi de 27mmHg, já sugerindo um quadro de hipertensão arterial pulmonar, embora nenhum dos pacientes já tenha sido diagnosticado com a doença, visto que não foram submetidos ao cateterismo cardíaco direito.

A prevalência de hipertensão arterial pulmonar estimada utilizando um valor de VRT $\geq 2,5$ m/s varia aproximadamente de 20 a 30% em adultos com síndrome falciforme, após confirmação com cateterismo cardíaco direito. Além disso, quando comprovada, a severidade da doença é leve, em comparação a pacientes

portadores de hipertensão pulmonar idiopática/primária. Contudo, apesar disso, o risco de mortalidade associado é alto nos pacientes falcêmicos, com sobrevida mediana inferior aos pacientes com hipertensão pulmonar primária¹⁸. Por isso, busca por biomarcadores sensíveis e específicos capazes de prever a doença ou seu prognóstico torna-se fundamental nos dias de hoje.

Quando o ecocardiograma não está disponível ou quando existem dificuldades na aquisição de imagens, a medida dos níveis séricos do NT-próBNP torna-se uma alternativa apropriada, visto que é um marcador de tensão ventricular direita e esquerda. Bem como a VRT e a PSAP, quanto maior o nível de NT-próBNP, maior o risco de mortalidade¹⁹. O uso de marcadores cardíacos adicionais como NT-próBNP, em combinação com VRT e PSAP, pode melhorar a triagem de complicações cardiopulmonares na doença falciforme¹⁸. Velocidade de regurgitação da tricúspide $\geq 2,5$ m/s, NT-próBNP $> 164,5$ pg/mL e distância percorrida no TC6 < 333 m, quando combinados, têm um valor preditivo positivo para presença de hipertensão pulmonar de 62%, com uma taxa de falso-negativos de 7%^{4;18;20}. Ao correlacionar, na população do estudo, os valores de NT-próBNP obtidos com as PSAPs estimadas, não foi possível observar correlação significativa ($p=0,675$). Todavia, isso pode estar associado tanto com o tamanho do n amostral como também com o fato de que, por ser uma doença progressiva, a hipertensão arterial pulmonar pode ainda não estar evidente nesses pacientes, haja visto que a idade mediana foi de 36 anos.

Nos diferentes tipos de anemia, de uma forma geral, há redução da capacidade de transporte de oxigênio no sangue, causada pela diminuição da hemoglobina. Como mecanismo compensatório, observa-se um aumento do débito cardíaco para suprir a demanda metabólica do corpo. Em um quadro agudo de perda de hemoglobina, normalmente não se faz necessário remodelar o coração estruturalmente, uma vez que a taquicardia atua, nesses casos, aumentando o débito cardíaco. Em contrapartida, o estado de alto débito em pacientes com doença falciforme está relacionado a um grande aumento no volume sistólico, associado a apenas um leve aumento da frequência cardíaca. A anemia crônica induz uma importante dilatação vascular periférica, levando a diminuição das resistências sistêmicas. A consequente pressão arterial sistêmica baixa induz a estimulação reflexa do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando a retenção de sal e água nos rins e levando a aumento de volume

plasmático. A sobrecarga de volume leva a modificações substanciais da estrutura do ventrículo esquerdo, provocando sua dilatação, bem como hipertrofia miocárdica excêntrica, a fim de normalizar o estresse sistólico da parede do ventrículo esquerdo. Assim, a remodelação cardíaca acaba por envolver também o átrio esquerdo e as cavidades direitas, começando desde a infância e avançando com a idade²¹. Com base nisso, outra informação coletada a partir do ecocardiograma se refere ao aumento de câmaras cardíacas. Foi verificado que dos 45 pacientes que haviam realizado esse exame, 20 (44,4%) apresentavam pelo menos uma das quatro câmaras cardíacas aumentadas. Esse resultado corrobora com outros estudos²², em que se verificou, por ecocardiograma, dilatação de câmaras cardíacas em pacientes com suspeita de hipertensão arterial pulmonar. Ademais, conforme mostrado na Figura 2, verificou-se na população do estudo uma correlação positiva para NT-próBNP e o aumento de câmaras cardíacas ($p=0,003$), sugerindo que os pacientes mais comprometidos apresentam dosagens mais elevadas do biomarcador.

Em relação ao TC6, foi verificado que, dos pacientes que apresentaram este resultado, a mediana da distância percorrida foi de 466 metros. Esse resultado poderia ser classificado como normal, visto que indivíduos saudáveis percorrem, em seis minutos, uma distância de 400 a 700 metros. Esses valores, no entanto, podem variar de acordo com alguns parâmetros individuais, como sexo, peso, altura e idade. Assim, para estimar a distância esperada com maior precisão para cada indivíduo, existem fórmulas disponíveis na literatura que incluem esses parâmetros⁸. O comprometimento funcional caracterizado por baixa tolerância ao exercício é uma característica comum na doença falciforme. O TC6 fornece informações sobre resposta à terapia e prognóstico em uma variedade de condições e doenças cardiopulmonares crônicas. Uma distância percorrida inferior a 300 metros está associada ao aumento da mortalidade na insuficiência cardíaca crônica²³. Estudos prévios indicam a forte correlação negativa entre NT-próBNP e a distância percorrida no TC6^{23;24}. Em um estudo realizado na Nigéria também com pacientes falcêmicos, foi verificada a incapacidade de percorrer 300m em 23% dos indivíduos com NT-próBNP elevado versus 7% daqueles com NT-próBNP normal²³. Nosso estudo não demonstrou uma correlação significativa entre a distância percorrida no TC6 e os valores de NT-próBNP ($p=0,285$). Todavia, isso pode estar associado ao baixo número de pacientes avaliados 29 (60,4%) para este exame, uma vez que, ao

analisar o gráfico *Boxplot* referente a essa correlação (Figura 2), é possível verificar que o biomarcador encontra-se mais elevado nos pacientes que não conseguiram satisfazer o teste. No entanto, apesar dessas limitações, sugerimos que as medidas de NT-próBNP, além de mais facilmente obtidas, podem servir como um marcador prognóstico útil na presença de anemia crônica relacionada à disfunção cardíaca em pacientes com síndrome falciforme.

CONCLUSÃO

A partir do estudo, foi possível verificar que a dosagem de NT-próBNP está inversamente relacionada aos valores hematócrito e hemoglobina nos pacientes com síndrome falciforme analisados. Também foi observado, nesses pacientes, que os níveis do biomarcador encontram-se mais elevados em pacientes já com comprometimento cardíaco, previamente evidenciado por ecocardiograma. Em relação às demais variáveis analisadas, foi possível verificar que, muitas delas, apesar de não significativas, sugerem algumas correlações nas diferentes populações. Embora existam evidências na literatura referentes a dosagem de NT-próBNP estar correlacionada com a pressão arterial pulmonar estimada por ecocardiograma, não foi possível verificar tal correlação nos pacientes do estudo. Todavia, isso pode estar associado ao fato de o número amostral ser relativamente pequeno, como também de os pacientes analisados no estudo, além de jovens, apresentarem quadros moderados de anemia. No entanto, apesar dessas limitações, sugerimos que as medidas de NT-próBNP são facilmente obtidas e podem servir como um marcador prognóstico útil na presença de anemia crônica relacionada à disfunção cardíaca em pacientes com síndrome falciforme.

REFERÊNCIAS

1. Andrade ML, Reis AA, Marinho LA, Melo EV, Porto MA. Caracterização clínica dos pacientes com hemoglobinopatia atendidos no hemocentro de Sergipe. *Arq. Catarin Med.* 2018; 47(2):101- 112.
2. Lamina MO, Animasahun BA, Akinwumi IN, Njokanma OF. Doppler echocardiographic assessment of pulmonary artery pressure in children with sickle cell anaemia. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019; 9(3):204-213.
3. Machado RF. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5):583-591.
4. Haw A, Palevsky H. Pulmonary hypertension in chronic hemolytic anemias: Pathophysiology and treatment. *Respiratory Medicine.* 2018; 137:191–200.
5. Siddiqu AK, Ahemed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J.* 2003; 79(933):384-90.
6. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(6):795-811.
7. Fumagalli E, Ribeiro MA, Ferreira MS, Santos CI. Utilização do Teste de Caminhada de 6 Minutos no Manejo da Hipertensão Pulmonar. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(1): e10-e13.
8. Enright PL. The six-minute walk test. *Respiratory Care.* 2003; 48:783-785.
9. Grantham JA, Burnett JC. BNP: increasing importance in the pathophysiology and diagnosis of congestive heart failure. *Circulation.* 1997;96:388-90.
10. Ministério da Saúde. Parecer técnico-científico – Uso de peptídeos natriuréticos para o diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes com dispneia aguda. 2009.
11. Song BG *et al.* Correlation Between Levels of N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Degrees of Heart Failure. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2005; 20(1):26-32.
12. Machado RF *et al.* NT-pro Brain Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Death in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Br J Haematol.* 2011; 154(4): 512–520.
13. Kato GJ *et al.* Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18010.
14. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Disease*

Markers, vol. 2015, Article ID 635670, 7 pages, 2015.

15. Takatsuki S, Ivy DD, Nuss R. Correlation of N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide levels with clinical, laboratory, and echocardiographic abnormalities in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2012; 160(3): 428–433.
16. Mauritz GJ *et al*. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(4):935-943.
17. Yates AM *et al*. Elevated tricuspid regurgitation velocity in congenital hemolytic anemias: Prevalence and laboratory correlates. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66:e27717.
18. Rai P, Niss O, Malik P. A reappraisal of the mechanisms underlying the cardiac complications of sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(11).
19. Hayes MM *et al*. Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease. *Annals ATS*. 2014; 11 (9):1488-1489.
20. Machado, RF. Hipertensão Pulmonar Associada à Anemia Falciforme. *Pulmão RJ*. 2015; 24(2):47-54.
21. Hammoudi N, Lionnet F, Redheuil A, Montalescot G. Cardiovascular manifestations of sickle cell disease. *European Heart Journal*. 2019; 0, 1–11.
22. Pazello JA, Camarozano AC. Correlação entre Graus de Hipertensão Pulmonar e Achados em Exames Complementares. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2018; 31(3):175-182.
23. Aliyu ZY *et al*. NT-proBNO as a marker of cardiopulmonary status in sickle cell anaemia in Africa. *British Journal of Haematology*. 2010; 150, 102–107.
24. Helgeson SA, Imam JS, Moss JE, Hodge DO, Burger CD. Comparison of Brain Natriuretic Peptide Levels to Simultaneously Obtained Right Heart Hemodynamics in Stable Outpatients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Diseases*. 2018; 6(2), 33.

Anexo I

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

Hematology, Transfusion and Cell Therapy, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so. The responsibility for opinions expressed in articles is solely that of the authors.

Types of article

The journal publishes the following sections: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors.

- **Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references.
- **Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance.
- **Review Articles:** Narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references.
- **Update in the Specialty:** On a theme, method, treatment etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles.
- **Case Report:** It should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. Case reports are not published with abstracts or keywords. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references.
- **Letters to the Editor:** Maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations.
- **Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, three authors and three references.
- **Scientific comments:** It will only be accepted by invitation of the editors.

Language

All papers must be submitted in good English.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you submit it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Keywords (when required)
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)

- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable) Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Experimental studies involving animals should be conducted according to the Ethical Principles for Animal Experimentation recommended by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA, http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/363950/E_book_CONCEA.html), Brazilian Law No. 11.794/2008; or equivalent international guidelines. Authors should obtain previous approval from their local Institutional Committee for Ethics in Animal Experimentation or equivalent ethics committee. A statement of protocol approval from an Animal Ethics Committee (CEUA) or equivalent as well permit numbers must be included in the Methods section of the paper.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing

Agreement' (see more information on this) to assign to the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

This is an open access journal: all articles will be immediately and permanently free for everyone to read and download. The Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) pays for the publishing costs incurred by the journal. Authors do not have to pay any Article Processing Charge or Open Access Publication Fee.

Every peer-reviewed research article appearing in this journal will be published open access. This means that the article is universally and freely accessible via the internet in perpetuity, in an easily readable format immediately after publication.

Permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's

decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://ees.elsevier.com/htct>.

PREPARATION

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use boldface, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations, including ORCID ID.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Universit Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de So Paulo). The ORCID ID must be inserted in all authors profile. To that Click 'Change Details' to update the 'My Information' page, Select 'Link to ORCID'. The ORCID website will open in a new window: Enter your ORCID username and password. If any of the authors does not have an ORCID ID, it can be registered at <https://orcid.org/register>.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract of not more than 250 words is required. For Original Article this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s).

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 5 keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine. Please avoid general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions of the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.
 TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.
 TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the

content. Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image polishing is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic

article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note that the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style

Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words *et al.*

Examples of references:

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- **Books:** Chalmers J. Clinicians manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70p.
Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997. 249 p.
- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Cligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Paris: Editions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak B. Prevalência de testes sorológicos relacionados hepatitis B e no-A, no-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; So Paulo, 2003. Anais. p.103.
- **Theses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariocítica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. So Paulo: Universidade Federal de So Paulo; 2009. 126p.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your

scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

AFTER ACCEPTANCE

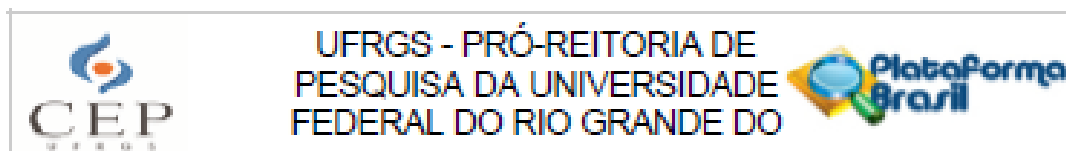
Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Anexo II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE NT-PRÓBNP E HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM SÍNDROMES FALCIFORMES

Pesquisador: Suzane Dal Bo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02660818.1.3001.5347

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.301.738

Apresentação do Projeto:

O projeto apresentado é um trabalho de conclusão do curso de Farmácia da UFRGS. Trata-se de um estudo transversal prospectivo. Dentre as complicações da doença falciforme, a hipertensão pulmonar se destaca como a maior causa de morbimortalidade nesses pacientes. Para evitar essa complicação, é fundamental que os pacientes tenham acesso a uma metodologia diagnóstica precisa e segura, bem como ferramentas capazes de avaliar prognóstico e acompanhamento terapêutico. A metodologia diagnóstica atualmente empregada nesse caso, todavia, consiste em um procedimento cirúrgico invasivo, denominado cateterismo pulmonar direito.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo consiste em correlacionar os níveis plasmáticos de NT-próBNP em pacientes com síndromes falciformes, para avaliar sua utilidade como biomarcador indicativo de hipertensão pulmonar.

Objetivo Secundário:

- a) Realizar a dosagem plasmática de NT-próBNP em pacientes com síndromes falciformes e correlacionar com risco de complicações pulmonares.
- b) Verificar se a dosagem plasmática de NT-próBNP é uma alternativa segura e viável para diagnóstico, prognóstico e monitoramento terapêutico de pacientes falcêmicos com complicações

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farrowpilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4065 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO



Continuação do Parecer: 3.301.730

pulmonares.

c) Correlacionar os valores plasmáticos de NT-próBNP em pacientes com síndromes falciformes com outros marcadores tradicionais hematológicos e bioquímicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo acarreta riscos mínimos aos participantes, uma vez que será realizado um estudo em banco de dados. Não ocorrerá coleta adicional de sangue. Os riscos maiores estão relacionados à quebra de confidencialidade que será minimizada pela assinatura do Termo de Confidencialidade para Utilização de Dados.

Benefícios:

Embora a pesquisa não proporcione benefícios imediatos ao participante, os resultados e a participação no estudo poderão contribuir para que os conhecimentos sejam aplicados no entendimento de complicações pulmonares em pacientes com síndromes falciformes

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

Será realizado um estudo transversal prospectivo.

População de estudo: Serão utilizadas amostras de 85 pacientes oriundas de pacientes diagnosticados com síndromes falciformes e em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que terão amostra coletada para as análises de rotina, sem necessidade de coleta adicional e para os quais será solicitada a assinatura do TCLE.

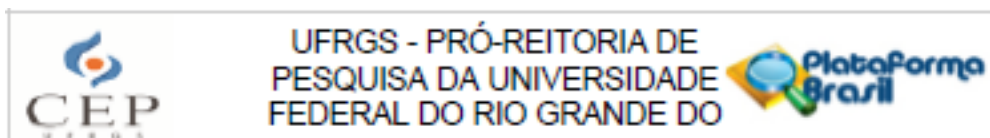
Critério de Inclusão:

Serão incluídos todos os pacientes com síndromes falciformes diagnosticados até a realização do estudo e em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serão incluídos indivíduos com idade superior à 12 anos, que não estejam em crise falciforme, que estejam ou não realizando tratamento medicamentoso com hidroxiureia e que aceitem participar do estudo.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos os indivíduos que apresentem amostras hemolisadas, de volume insuficiente e também aqueles indivíduos, ou seus responsáveis, que se recusarem a participar do estudo. Também serão excluídos aqueles que não realizarem o correto acompanhamento, isto é, faltarem

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propeq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 3.301.730

mais de duas consultas, bem como aqueles que tenham realizado transfusão sanguínea nos últimos 3 meses. Pacientes que estejam com algum tipo de infecção ou que não estejam no estado estável da doença também serão excluídos do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os termos obrigatórios adequados após a revisão das pendências anteriores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências anteriores:

1. Consta nos critérios de Inclusão a participação de indivíduos menores de idade, logo deve ser anexado ao projeto o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) com redação adequada para a idade dos participantes. Este deverá ser apresentado aos participantes menores de idade e assinado pelos mesmos. (Pendência atendida)

2. Nos TCLEs e TALE deve constar os dados do CEP UFRGS.

O TALE e o TCLE foram revisados e foram incluídos os contatos junto ao CEP UFRGS. As novas versões foram anexadas à Plataforma Brasil. (Pendência atendida)

3. O cálculo de n amostral indica 85 participantes, o que consta na Plataforma Brasil, porém no corpo do projeto ocorre a citação de que este é um estudo piloto com 60 participantes. Esta inconsistência deve ser corrigida.

Estamos corrigindo o n amostral conforme projeto. O n amostral final será de 85 pacientes. (Pendência atendida)

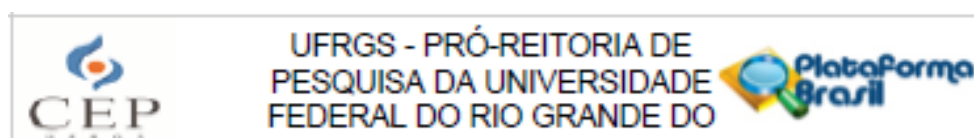
Considerações Finais a critério do CEP:

APROVADO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1283927.pdf	03/05/2019 08:14:16		Acelto
Outros	respostadiligenciaufrgs_01_05_19.docx	03/05/2019 08:11:29	Suzane Dal Bo	Acelto

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
 Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: efica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 3.301.730

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_bnp_final_01_05_19.pdf	02/05/2019 07:29:34	Suzane Dal Bo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavels_final_01_05_19.pdf	02/05/2019 07:28:33	Suzane Dal Bo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE_ ESCLARECIDO_final_01_05_.pdf	02/05/2019 07:28:05	Suzane Dal Bo	Aceito
Outros	diligencia.doc	14/12/2018 16:15:08	Simone Martins de Castro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavels.pdf	10/12/2018 18:08:28	Simone Martins de Castro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultos.pdf	10/12/2018 18:08:05	Simone Martins de Castro	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termocompromismatbiol.pdf	06/11/2018 15:20:50	Simone Martins de Castro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_bnp_final.pdf	06/11/2018 15:19:18	Simone Martins de Castro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 03 de Maio de 2019

Assinado por:
MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Fátima CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propeq.ufrgs.br

Anexo III

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE NT-PRÓBNP E HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES COM SÍNDROMES FALCIFORMES

Pesquisador: Suzane Dal Bo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02660818.1.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.110.032

Apresentação do Projeto:

O projeto apresentado é um trabalho de conclusão do curso de Farmácia da UFRGS. Trata-se de um estudo transversal prospectivo. Dentre as complicações da doença falciforme, a hipertensão pulmonar se destaca como a maior causa de morbimortalidade nesses pacientes. Para evitar essa complicação, é fundamental que os pacientes tenham acesso a uma metodologia diagnóstica precisa e segura, bem como ferramentas capazes de avaliar prognóstico e acompanhamento terapêutico. A metodologia diagnóstica atualmente empregada nesse caso, todavia, consiste em um procedimento cirúrgico invasivo, denominado cateterismo pulmonar direito. O presente projeto tem por objetivo analisar e correlacionar os níveis plasmáticos de NTpróBNP com risco de hipertensão pulmonar em pacientes com síndrome falciforme. Essa metodologia, além de ser mais simples e barata que o cateterismo pulmonar direito, tem se mostrado muito promissora para uso clínico e também pode ser facilmente aplicada a pacientes falcêmicos que não manifestem nenhum sinal ou sintoma de doença pulmonar, visto que a dosagem plasmática desses marcadores pode ser incorporada aos exames periódicos de monitoramento desses pacientes. Assim, é possível realizar um diagnóstico precoce das possíveis complicações das doenças falciformes, como, por exemplo, da hipertensão pulmonar, além de, para os pacientes já diagnosticados, realizar monitoramento terapêutico e avaliação prognóstica de forma muito mais acessível, rápida e prática. Serão analisadas amostras de 85 pacientes do ambulatório de hemoglobinopatias do HCPA e o teste será correlacionado com diversas variáveis clínicas e laboratoriais.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51) 3359-7640 **Fax:** (51) 3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.110.032

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo consiste em correlacionar os níveis plasmáticos de NT-próBNP em pacientes com síndromes falciformes, para avaliar sua utilidade como biomarcador indicativo de hipertensão pulmonar.

Objetivo Secundário:

a) Realizar a dosagem plasmática de NT-próBNP em pacientes com síndromes falciformes e correlacionar com risco de complicações pulmonares.

b) Verificar se a dosagem plasmática de NT-próBNP é uma alternativa segura e viável para diagnóstico, prognóstico e monitoramento terapêutico de pacientes falcêmicos com complicações pulmonares.

c) Correlacionar os valores plasmáticos de NT-próBNP em pacientes com síndromes falciformes com outros marcadores tradicionais hematológicos e bioquímicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo acarreta riscos mínimos aos participantes, uma vez que será realizado um estudo em banco de dados. Não ocorrerá coleta adicional de sangue. Os riscos maiores estão relacionados à quebra de confidencialidade que será minimizada pela assinatura do Termo de Confidencialidade para Utilização de Dados.

Benefícios:

Embora a pesquisa não proporcione benefícios imediatos ao participante, os resultados e a participação no estudo poderão contribuir para que os conhecimentos sejam aplicados no entendimento de complicações pulmonares em pacientes com síndromes falciformes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

Será realizado um estudo transversal prospectivo.

População de estudo: Serão utilizadas amostras oriundas de pacientes diagnosticados com síndromes falciformes e em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que terão amostra coletada para as análises de rotina, sem necessidade de coleta adicional e para os quais será solicitada a assinatura do TCLE.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229	CEP: 90.035-900
Bairro: Santa Cecília	
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640	Fax: (51)3359-7640
	E-mail: cop@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.110.032

Critério de Inclusão:

Serão incluídos todos os pacientes com síndromes falciformes diagnosticados até a realização do estudo e em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serão incluídos indivíduos com idade superior à 12 anos, que não estejam em crise falciforme, que estejam ou não realizando tratamento medicamentoso com hidroxiureia e que aceitem participar do estudo.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos os indivíduos que apresentem amostras hemolisadas, de volume insuficiente e também aqueles indivíduos, ou seus responsáveis, que se recusarem a participar do estudo. Também serão excluídos aqueles que não realizarem o correto acompanhamento, isto é, faltarem mais de duas consultas, bem como aqueles que tenham realizado transfusão sanguínea nos últimos 3 meses. Pacientes que estejam com algum tipo de infecção ou que não estejam no estado estável da doença também serão excluídos do estudo.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados obtidos a partir das análises dos prontuários, bem como os dados das quantificações de NTProBNP serão armazenados e organizados em um banco de dados no Excel 2016. As análises estatísticas para avaliar a associação entre as variáveis laboratoriais e o biomarcador serão realizadas a partir do software SPSS v20.0. A associação de significância será avaliada pelos testes qui-quadrado e exato de

Fischer. A associação de significância será avaliada pelos testes qui-quadrado e exato de Fischer, utilizando-se um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta TCLEs.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.040.921 foram adequadamente respondidas.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.110.032

pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 14/12/2018. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto de 05/11/2018, TCLEs de 10/12/2018 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 85 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1249981.pdf	14/12/2018 16:15:30		Aceito
Outros	diligencia.doc	14/12/2018 16:15:08	Simone Martins de Castro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_responsaveis.pdf	10/12/2018 18:08:28	Simone Martins de Castro	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
 Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3339-7640 Fax: (51)3339-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.110.032

Ausência	TCLE_responsaveis.pdf	10/12/2018 18:08:28	Simone Martins de Castro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adultos.pdf	10/12/2018 18:08:05	Simone Martins de Castro	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	08/11/2018 15:22:36	Simone Martins de Castro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	formfuncao.pdf	08/11/2018 15:22:14	Simone Martins de Castro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoutilidades.pdf	08/11/2018 15:21:11	Simone Martins de Castro	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termocompromisamatbiol.pdf	08/11/2018 15:20:50	Simone Martins de Castro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_bnp_final.pdf	08/11/2018 15:19:18	Simone Martins de Castro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	08/11/2018 15:18:53	Simone Martins de Castro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 10 de Janeiro de 2019

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.032-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51) 3359-7640 Fax: (51) 3359-7640 E-mail: cexpi@hcpa.edu.br