UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

NEULY ALMEIDA FIGUEIRÊDO ROCHA

DISTÚRBIOS VENTILATÓRIOS EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

ARACAJU-SE
2011

NEULY ALMEIDA FIGUEIRÊDO ROCHA

DISTÚRBIOS VENTILATÓRIOS EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profª. Drª. Rosana Cipolotti
Co-orientadora: Profª. Drª. Maria Luíza Dória

ARACAJU-SE
2011

NEULY ALMEIDA FIGUEIRÊDO ROCHA

DISTÚRBIOS VENTILATÓRIOS EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

.

Aprovada em: ___/___/___

_____

Orientadora: Profª. Drª. Rosana Cipolotti

_____

1º Examinador: Prof. Dr. Clemax Couto Sant'Ana

_____

2º Examinador: Prof. Dr. José Barreto Neto

PARECER

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Este trabalho é dedicado à minha família:

Ao meu
amado esposo Raimundo;

A minha
querida e amada filha Nina;

Meus queridos pais Neudo
(in memorian) e Marly;

Minha
irmã e amiga Nely;

“Lute com determinação, abrace a vida com paixão,
perca com classe e vença com ousadia.
O mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito
para ser insignificante”.

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder mais esta conquista.

Ao meu amado esposo Raimundo e minha querida filha Nina, pela paciência, amor e carinho dedicado.

Aos meus pais, Neudo Figueirêdo (*in memorian*) e Marly Almeida Figueirêdo, pelo amor e pelos ensinamentos de caráter e humildade.

A minha irmã Nely pelo carinho e amizade.

.

À minha orientadora, Profª Drª Rosana Cipolotti, pelos ensinamentos, carinho e dedicação dispensados, fundamentais para a realização desse trabalho.

A minha co-orientadora, Profª Drª Maria Luíza Dória, pela atenção e carinho de sempre.

Ao Núcleo de Pós-graduação em Medicina (NPGM) pela oportunidade concedida.

A todos os professores do NPGM, principalmente: Profª. Rosana Cipolotti, Profª Ângela Silva, Prof. Ricardo Gurgel e Profª. Jérsia.

Ao meu amigo e Prof. Enaldo pela gentileza dispensada ao meu trabalho.

A todos os colegas do mestrado, principalmente: José Fernandes, Edson, Irlaneide, Sara, Nara, Norma e Lívia.

A minha querida "amiga irmã" Ana Lúcia apesar da distância sempre presente.

A minha tia Izabel pelo carinho e dedicação constante.

Aos meus queridos tios, tias, primos e primas em especial tio Murilo sempre atento e generoso.

Aos meus amigos Carlos Alberto, Carlos Ubiratan, Luccas, Jerônimo, Geovana, Débora, Simone, Gilvanice e Jussiara.

Aos funcionários da Secretaria do NPGM e do Ambulatório de Hematologia Pediátrica do HU.

Aos familiares e pacientes portadores de Anemia Falciforme do Ambulatório de Hematologia Pediátrica do HU, pela realização deste estudo.

A todas as pessoas, que de alguma maneira, contribuíram para execução deste trabalho.

MUITO OBRIGADA!

RESUMO

ROCHA, N. A. F. **Distúrbios ventilatórios em portadores de Anemia Falciforme.** 2010. Dissertação (Mestrado)– Universidade de Federal de Sergipe, Aracaju, 2010.

A Anemia Falciforme (AF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo, e a cada ano nascem no Brasil cerca de 2500 crianças portadoras de AF. Os fenômenos vaso-oclusivos característicos podem ocorrer em qualquer órgão, incluindo o pulmão. Com o aumento da sobrevida, aumentou a incidência de falência crônica de órgãos, sendo que as complicações pulmonares estão entre as principais causas de morbimortalidade. Objetivando avaliar o comprometimento pulmonar de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de AF e identificar os possíveis fatores de risco para distúrbios ventilatórios, foi realizado um estudo transversal através de avaliação clínica e espirométrica. Foram estudados 125 pacientes portadores de AF, com idade média de 14,3 ± 4,9 anos (entre seis e 27 anos), sendo 52% do sexo masculino. Foi observado que 57,6% dos pacientes apresentavam alteração ventilatória à espirometria (44,8% possuíam padrão restritivo, 10,4%, padrão obstrutivo e 2,4%, padrão misto). Quando os grupos com e sem alteração espirométrica foram comparados segundo as variáveis: sexo, antecedentes familiares, síndrome torácica aguda (STA), história clínica de alergia, chiado, medicação broncodilatadora (BD), portadores de fumantes em domicílio, internação e calendário vacinal, não se observou diferença significativa. Porém, ao avaliarmos a relação de hemotransfusão com os padrões espirométricos, não se verificou diferença estatística (p=0,06), então, procedeu-se a uma análise comparando a frequência de hemotransfusão com os padrões normal *versus* restritivo, observando-se uma diferença significativa do grupo restritivo em relação ao normal com p=0,045. Observou-se que a média anual de hemoglobina do grupo de pacientes sem alterações espirométricas foi significantemente maior em relação ao grupo com perfil restritivo (p<0,004), assim como a média de idade cronológica (p=0,04). Nenhuma outra variável associou-se ao perfil espirométrico. Conclui-se que os distúrbios na função pulmonar são frequentes nos portadores de AF, surgindo, muitas vezes, na infância e na adolescência. Dentre esses, há predomínio do distúrbio restritivo. Além disso, hemoglobina baixa, perfil transfusional e idade do paciente relacionam-se ao comprometimento da função pulmonar.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Doença pulmonar crônica; Espirometria

ABSTRACT

ROCHA, N. A. F. **Chronic lung disease in carries the Sickle Cell Anemia.** 2010. Dissertação (Mestrado)– Universidade de Federal de Sergipe, Aracaju, 2010.

The Sickle Cell Anemia (SCA) is the most common hematologic inherit disease in the world and, according to the Health World's Organization (HWO) estimative, about 2.500 children with the sickle cell disease are born each year in Brazil. The characteristic vaso-occlusive phenomenon can occur in any organ, as for the lung one are among the main causes of the morbidity. With the aim of analyzing the pulmonary commitment of the children, teenagers and young adults with the SCA and identify the possible risk factors to the aerobics disturbance, a transversal study was made through a clinical and spirometric evaluation. The study involved 125 patients with the SCA, at ages between 14,3 +/- 4,9 years old (six and twenty-seven years), being 52% of the male gender. It was observed that 57,6% of the patients showed some alterations from aerobics to espirometric (44,8% had a restrictive pattern, 10,4% obstructive and 2,4% mixed). When the groups with spirometric alteration were compared according to the variations: genders, family background, acute chest syndrome, personal allergies background, lung noise, bronchodilator (BD) medication, home smokers, internship and vaccine calendar, there wasn't any alteration related to none of them. However, when the relation of hemotransfusion with the espirometric patterns was analyzed, the statistic difference (p=0,06) was not found, therefore a comparative analyses between the the frequency of the hemotransfusion and the normal patterns versus the restrictive was made, observing a significant difference in the restrictive group in relation to the normal with p=0,045. It was observed that the annual average of the hemoglobin of the group of patients without spirometric alterations was significantly smaller when comparing to the group with restrictive profile (p<0,004), as for the chronological age average (p=0,04). No other variation was associated with the espirometric profile. It is possible to concluded that the disturbance in the pulmonary function in the patients with SCA, many times appearing in childhood and adolescence. Among them, there is a greater number of the restrictive disturbance. Beyond that, low hemoglobin, transfusion profile and the age of the patient related to endangerment of the pulmonary function.

Key-words: Sickle Cell Anemia; Chronic pulmonary disease and spirometria.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de frequência das variáveis clínicas em pacientes portadores de Anemia Falciforme submetidos à espirometria (n=125)..... 38

Tabela 2 - Distribuição de frequência das categorias de saturação transcutânea de oxigênio nos pacientes portadores de Anemia Falciforme submetidos à espirometria..... 39

Tabela 3 - Frequência dos distúrbios ventilatórios através das espirometrias nos pacientes portadores de Anemia Falciforme 39

Tabela 4 - Frequência dos distúrbios ventilatórios através das espirometrias nos pacientes portadores de Anemia Falciforme em relação à gravidade do distúrbio..... 40

Tabela 5 - Distribuição de frequência das variáveis clínicas em portadores de Anemia Falciforme submetidos à espirometria..... 40

Tabela 6- Distribuição da frequência (mediana) das variáveis clínicas e laboratoriais em portadores de Anemia Falciforme submetidos à espirometria..... 41

Tabela 7- Razão de chances ajustadas para fatores associados aos distúrbios ventilatórios em portadores de anemia falciforme..... 43

Tabela 8 -Variáveis retiradas do modelo de regressão logística com critério de permanência de $p \leq 0,05$..... 44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da alteração da função ventilatória em tipo restritivo ou obstrutivo..... 30

Quadro 2 - Comparação de alguns estudos e prevalência do padrão ventilatório 47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática de herança falciforme..... 18

Figura 2 - Formato da célula falciforme..... 20

Figura 3 - Volumes e capacidades pulmonares..... 29

Figura 4 - Distribuição proporcional de pacientes portadores de Anemia Falciforme que já realizaram hemotransfusão, conforme o padrão espirométrico..... 41

Figura 5 - Distribuição da Média de idade dos pacientes portadores de Anemia Falciforme relacionada com a espirometria..... 42

Figura 6 - Distribuição de média anual de hemoglobina dos pacientes portadores de Anemia Falciforme relacionada com a espirometria..... 43

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Anemia Falciforme
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BD	Broncodilatadora
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CI	Capacidade Inspiratória
CPD	Chronic Pulmonary Disease
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CRF	Capacidade Residual Funcional
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
Desoxi – HbS	Hemoglobina S Desoxigenada
DPC	Doença Pulmonar Crônica
FEF 25-75%	Fluxo Expiratório Médio entre 25 e 75 segundos
Hb A	Hemoglobina A
Hb A2	Hemoglobina A2
Hb F	Hemoglobina Fetal
Hb S	Hemoglobina S
HP	Hipertensão Pulmonar
HWO	Health World's Organization
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
NO	Óxido Nítrico
O2	Oxigênio
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
PHHF	Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal
SCA	Sickle Cell Anemia
SCD	Sickle Cell Diseases
SS	Forma Homozigótica da Anemia Falciforme
STA	Síndrome Torácica Aguda
VC	Volume Corrente
VRI	Volume de Reserva Inspiratória
VRE	Volume de Reserva Expiratória
VR	Volume Residual
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF	Índice de Tiffenau (Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital lenta)

LISTA DE SÍMBOLOS

α Alfa

ζ Zeta

β Beta

δ Delta

γ Gama

ε Epsílon

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

2 REVISÃO DE LITERATURA 16
2.1 Anemia Falciforme 16
2.1.1 Epidemiologia 16
2.1.2 Fisiopatologia 18
2.1.3 Manifestações clínicas 22
2.1.3.1 Repercussões pulmonares da AF 24
2.2 Espirometria 27
2.2.1 Particularidades do paciente portador de Anemia Falciforme à espirometria 31

3 JUSTIFICATIVA 32

4 OBJETIVOS 33

5 MÉTODO E CASUÍSTICA 34
5.1 Modelo de estudo 34
5.2 População de estudo 34
5.3 Amostra por conveniência 34
5.4 Métodos 35
5.4.1 Questionário 35
5.4.2 Exame clínico 35
5.4.3 Exames complementares 35
5.4.4 Espirometria 36
5.5 Considerações éticas 36
5.6 Análise estatística 37

6 RESULTADOS 38

7 DISCUSSÃO 45

8 CONCLUSÃO 49

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO..... 50

REFERÊNCIAS..... 51

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO..... 57
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..... 59

1 INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo. É originária da África, sendo no Brasil a doença hereditária mais prevalente, acometendo 0,1% a 0,3% da população negra (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). Segundo estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), a cada ano nascem no Brasil cerca de 2500 crianças portadoras de doença falciforme; especialmente nas regiões norte e nordeste, e calcula-se, que em todo o mundo, aproximadamente 250.000 crianças nascem com AF (*apud* MACHADO, 2007). A doença interfere na vida escolar e profissional dos indivíduos, acarretando dependência financeira aos familiares ou ao Estado. Além de alta taxa de morbidade, apresenta uma expectativa de mortalidade 17 vezes maior que a população geral (MARTINS *et al.*, 1998). A inclusão da eletroforese de hemoglobina nos testes de triagem neonatal representou um passo importante para o reconhecimento de relevância das hemoglobinopatias como um problema de Saúde Pública no Brasil e também o começo da mudança da história natural da doença em nosso país. O diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal, além da inserção das crianças diagnosticadas em um programa de atenção integral multiprofissional representam papel fundamental para a redução da morbimortalidade desses pacientes (CANÇADO; JESUS, 2007). As várias formas de apresentação clínica dos pacientes portadores dessa patologia, em diferentes localidades no mundo, variam de formas leves, quase assintomáticas, a formas incapacitantes (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

Trata-se de uma doença que se apresenta com alteração na estrutura molecular da hemoglobina, decorrente de mutação do gene, originando a hemoglobina S, uma variável estrutural que é muito menos solúvel que a hemoglobina normal quando desoxigenada (MACHADO, 2007). Essa alteração promove modificações físico-químicas na molécula da hemoglobina, que diante da hipóxia, pode sofrer polimerização com falcização das hemácias. Esses eritrócitos falciformes dificultam a circulação sanguínea, provocando vaso-oclusão e infarto da área afetada. Consequentemente, esses problemas resultam em isquemia, dor, necrose, e disfunções, bem como em danos permanentes aos tecidos e órgãos (ANVISA, 2002).

O quadro clínico mais frequente é a crise dolorosa vaso-oclusiva. Outras intercorrências de relevância são a Síndrome Torácica Aguda (STA) e as infecções bacterianas, que, com a crise dolorosa, levam às internações hospitalares e a alta mortalidade (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

Complicações pulmonares ocorrem de forma significativa e aumentam a morbimortalidade dessas crianças. A doença pulmonar crônica (DPC), causada por comprometimento endotelial progressivo que acomete estes pacientes, acarreta manifestações como infiltrados intersticiais à radiografia de tórax e perda de função pulmonar, culminando muitas vezes com hipertensão pulmonar (HP) (SIDDIQUI; AHMED, 2003). Estudos recentes mostraram que pacientes com maior incidência de STA apresentam alterações da função pulmonar (CABOOT; ALLEN, 2008).

A função pulmonar dos pacientes portadores de AF é bastante conflitante. Em vários estudos foi observado que este distúrbio muitas vezes inicia na infância, onde essas alterações, podem ter um predomínio do padrão restritivo e/ou obstrutivo. Segundo Morris (2009), o predomínio do padrão restritivo em adultos estaria relacionado com a idade, e o obstrutivo possivelmente, por eventual predomínio de asma na infância.

É necessário conhecer o perfil de função pulmonar desses pacientes, bem como os fatores associados ao seu comprometimento, a fim de proporcionar um melhor entendimento sobre a doença falciforme e de permitir a elaboração de estratégias terapêuticas e preventivas adequadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anemia Falciforme

2.1.1 Epidemiologia

A AF é a doença hereditária monogênica mais comum do nosso país, ocorrendo, predominantemente, entre afro-descendentes (CANÇADO; JESUS, 2007). Originária da África, foi trazida às Américas através do comércio de escravos negros, distribuindo-se de forma heterogênea pelo Brasil (ARAÚJO, 2003). No Brasil, entre 0,1% e 0,3% da população negra é afetada pela doença (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005). Quando se considera a população branca junto com a negra, existe uma prevalência maior no norte do país, atingindo 4,49% da população, decrescendo gradualmente em direção ao sul, a ponto de, nesta região, a prevalência ser de 1,87%. Assim, as prevalências das hemoglobinopatias estão intimamente relacionadas com as etnias que compõem a maioria da população (NAOUM, 2000a). Dados do Ministério da Saúde (MS) obtidos pelo programa de Triagem Neonatal do Sistema Único de Saúde relatam que há um nascimento anual de 200.000 pessoas com traço falciforme, com 3.500 novos casos de AF por ano. Ainda segundo o MS, há mais de 7.000.000 portadores de traço falciforme no Brasil. A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo de composição negróide ou caucasóide da população. Portanto, a prevalência de heterozigotos para a hemoglobina S (Hb S) é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (CANÇADO; JESUS, 2007).

O estado brasileiro com maior número de casos é a Bahia, com 5,48% de acometidos. Em seguida, aparecem Alagoas (4,83%), Piauí (4,77) e Pará (4,40%) (NAOUM, 2000 a). Uma pesquisa na Bahia no ano de 2003, observou-se que para cada 650 nascidos, um apresentava hemoglobinopatia (ALMEIDA *et al.*, 2006). Um estudo piloto de triagem neonatal de hemoglobinopatias, realizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, indicou que 2,5% dos indivíduos analisados tinham resultados alterados; destes, 1,2% era portador do gene para Hb S (DAUDT *et al.*, 2002).

A AF tem um desenvolvimento clínico extremamente variável que se caracteriza,

principalmente, por diversos graus de intensidade da anemia hemolítica (NAOUM, 2000 a).

Há três características geneticamente determinadas que têm importância na gravidade da evolução clínica: os níveis de hemoglobina fetal (Hb F), a concomitância de alfa-talassemia e os haplótipos associados ao gene da Hb S.

Existem cinco diferentes haplótipos associados ao gene da Hb S, cada um recebendo a denominação de acordo com os locais de sua origem ou grupo étnico em que é mais prevalente: Senegal, Benin, Banto, Camarões e Árabe-indiano (ANVISA, 2002). Denomina-se haplótipo ao padrão de combinação dos sítios polimórficos de qualquer cromossomo (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

A descoberta dos haplótipos do gene β globina apresentou-se como importante elemento de análise antropológica para estudo das composições populacionais, bem como elementos de estudo clínico, os quais podem fornecer dados preditivos acerca da evolução da doença e seu nível de gravidade. A importância dos haplótipos na evolução clínica dos pacientes com AF foi determinada através das observações quanto ao surgimento e à intensidade das complicações de natureza orgânica e da curva de sobrevida dos pacientes, sugerindo melhores prognósticos para os portadores dos haplótipos Senegal e árabe-indiano, e pior evolução clínica para os portadores dos haplótipos Banto e Benin (POWARDS; NAGEL, 1991).

No Brasil, predomina o haplótipo Banto seguido do haplótipo Benin, sendo quase ausente o haplótipo Senegal; como consequência, a gravidade e a evolução clínica da doença no Brasil podem ser diferentes das observadas em outros países (ANVISA, 2002).

No Brasil, Alves *et al*. (1996), observaram que 78,6% dos óbitos devidos à AF ocorreram até os 29 anos de idade, e 37,5% concentram-se nos menores de nove anos. Já Di Nuzzo e Fonseca (2004), relatam que a percentagem de mortalidade entre as crianças menores de cinco anos com AF atinge de 25% a 30%. Em um estudo de coorte, a expectativa de vida encontrada foi de 42 anos para os homens e de 48 anos para as mulheres (PLATT, *et al.*,1994). A elevada letalidade, que acomete especialmente os jovens, reflete a gravidade da doença. (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

Para uma criança ser portadora dessa patologia, é necessário que os pais sejam heterozigotos para o gene da Hb S. Os heterozigotos são também conhecidos como portadores de “traço falcêmico” e, ao transmitirem o gene alterado para a criança, dão origem à forma homozigótica SS, denominada “AF”.

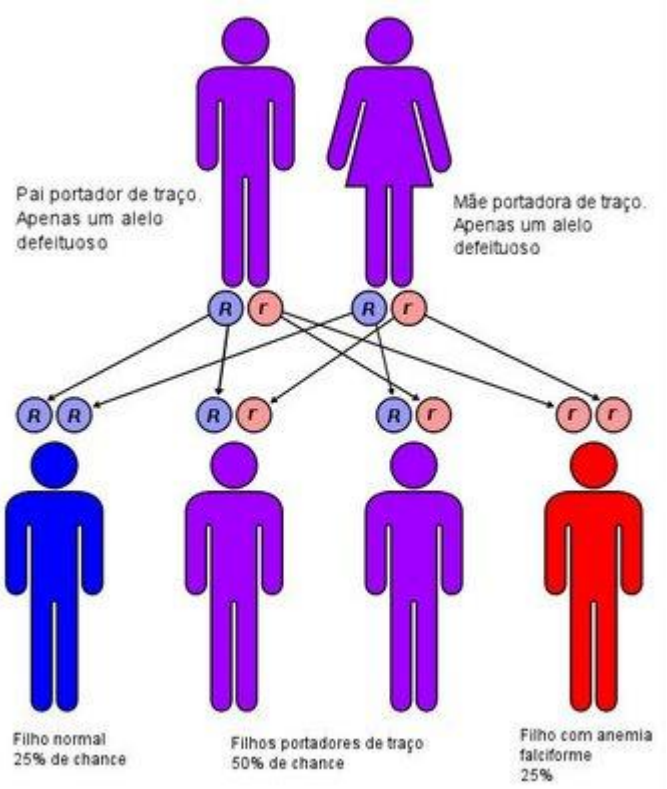

Figura 1 – Representação esquemática de herança falciforme
Fonte: Reis, 2010.

Outras variantes menos comuns ocorrem quando há interação da Hb S com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinopatias, gerando combinações também sintomáticas, mas de curso clínico mais brando. As principais são: hemoglobinopatia SC, SD e S/β-talassemia. Todas essas combinações, em conjunto com a forma homozigótica, são caracterizadas como "doença falciforme" (ANVISA, 2002).

2.1.2 Fisiopatologia

A AF (do latim *falx, falcis:* "em forma de foice") é o protótipo das hemoglobinopatias hereditárias, caracterizadas como distúrbios que atingem a estrutura, a função ou a produção da hemoglobina (HARRISON *et al.,* 2002).

A hemoglobina é a proteína respiratória presente no interior dos eritrócitos que tem como principal função o transporte de oxigênio (O_2) por todo o organismo. A sua estrutura é

de uma proteína esferóide, globular, formada por quatro subunidades, compostas de dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas, sendo um par denominado de cadeias do tipo alfa (alfa-α e zeta-ζ) e o outro de cadeias do tipo não-alfa: (beta-β, delta-δ, gama-γ, e epsílon-ε). Durante grande parte da vida intrauterina predomina a produção da hemoglobina fetal (HbF), devido ao incremento das cadeias α e γ , decaindo logo após os primeiros seis meses de vida. O gene da cadeia β globínica é expresso, com pouca intensidade, nas primeiras seis semanas de vida fetal, mas a partir deste período ocorre uma mudança (*switch*), quando a síntese da cadeia γ é largamente substituída pela cadeia β, dando origem à produção da hemoglobina A (α2/ β2) (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

A produção das cadeias δ tem início por volta da 25ª semana da gestação, em concentrações reduzidas e, nestes níveis, permanece até o nascimento, aumentando lentamente, estabilizando-se até o sexto mês de vida. Essas, quando ligadas às cadeias α, darão origem à hemoglobina A_2 (α2/ δ2). A hemoglobina A está presente a partir dos seis meses e permanece por toda a vida. Sua estrutura é quimicamente unida a um núcleo protéico de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), que detém a propriedade de receber, ligar e/ou liberar o O2 nos tecidos (GALIZA NETO, PITOMBEIRA 2003). A hemoglobina normal do adulto é constituída de 96% a 98% de Hb A, 2,5% a 3% de Hb A2 e 0% a 01% de Hb F (TORRES; BONINI-DOMINGOS, 2005).

No caso da AF existe uma hemoglobina mutante, a Hb S, que surge a partir da substituição da base nitrogenada timina (T) por adenina (A), ocasionando a mudança do aminoácido ácido glutâmico por valina, na posição seis da cadeia beta modificando sua estrutura molecular (BALLAS; MOHANDAS, 1996).

A Hb S, no estado de baixa tensão do O2, sofre uma modificação na sua combinação molecular devido à presença do aminoácido valina, que interage com o receptor fenilalanina (β-85) e leucina (β-88) na molécula adjacente de hemoglobina S (BALLAS; MOHANDAS, 1996). Esta interação de natureza hidrofóbica desencadeia a formação de polímeros, compostos por quatorze fibras de desoxiemoglobinas, enoveladas entre si, num processo denominado nucleação com o alongamento e alinhamento de mais fibras, acarretando mudança em sua morfologia para a forma de foice. A velocidade e a formação de polímeros no interior das hemácias dependem primariamente de três variáveis independentes: grau de desoxigenação, concentração intracelular de Hb S e a presença ou ausência de Hb F (BUNN, 1997). Portanto, o processo primário na patogênese da AF é a polimerização da Hb S desoxigenada (desoxi-Hb S) (DORN-BEINEKE; FRIETSCH, 2002).

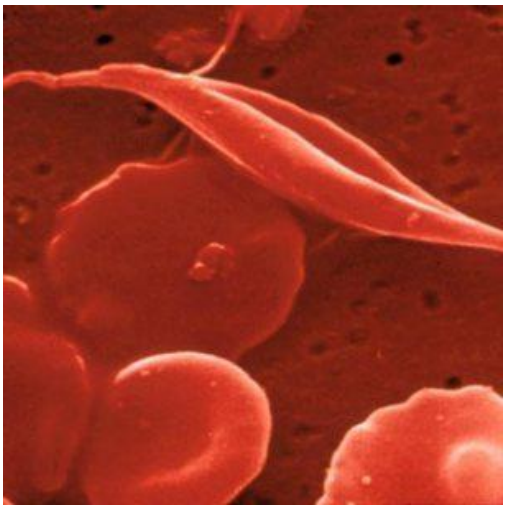

Figura 2- Formato da célula falciforme
Fonte: Andrade, 2008.

O espaço de tempo durante o qual a Hb S permanece desoxigenada também influi na formação dos polímeros. A polimerização aumenta com a lentificação do trânsito dos eritrócitos através da microcirculação (ANVISA, 2002). O fenômeno de falcização não é instantâneo, mas surge após um retardo, de forma que se a hemoglobina voltar a se oxigenar, o mesmo não ocorrerá. Assim, para que isso aconteça, é necessário que a hemácia sofra um retardo na circulação. Isso ocorre de forma heterogênea, mas predomina em alguns órgãos como, por exemplo, o baço, onde a circulação através do sinusóides é lenta, predispondo a falcização (ZAGO; PINTO, 2007).

O afoiçamento das hemácias, inicialmente, é um fenômeno reversível; com a oxigenação, a Hb S retorna ao seu estado despolimerizado. No entanto, após episódios repetidos de afoiçamento e desafoiçamento, ocorre uma lesão da membrana celular e a hemácia permanece com a forma de foice de forma irreversível, mesmo quando totalmente oxigenada (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 1996). Com a lesão da membrana, acontece a ativação do co-transporte cloro e potássio, com perda deste último para o meio externo. Além disso, há entrada de cálcio nas células e perda de água. O resultado é a alteração do volume intracelular, tornando as células desidratadas e, portanto, mais densas. O aumento da densidade reflete-se em uma elevação da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), podendo atingir níveis acima de 46g/dl, com influência favorável à polimerização (DORN-BEINEKE; FRIETSCH, 2002).

As células irreversivelmente falcizadas, formadas em decorrência do afoiçamento, são removidas e destruídas tanto no meio extravascular como intravascularmente, encurtando

assim a sua sobrevida média eritrocitária para cerca de 17 dias, contribuindo, desse modo, para o agravamento da anemia (SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Níveis aumentados de Hb F conferem menor gravidade à doença (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 1996). No entanto, a produção de Hb F cai, significativamente, após os primeiros seis meses de vida. Algumas condições genéticas estão relacionadas a um aumento da quantidade de Hb F, a exemplo da persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHHF). Os pacientes portadores de PHHF apresentam elevação dos níveis de Hb F, mesmo após o sexto mês de vida. O significado clínico da associação AF e PHHF é que, nesta interação, as células F têm baixas concentrações de Hb S, fato que inibe a polimerização da Hb S bem como o desencadeamento da falcização dos eritrócitos (NAOUM, 2000 b).

Uma importante alteração desta hemácia se deve à perda do seu poder deformatório, fato que lhe impossibilita transpor o menor diâmetro dos capilares da microcirculação. A perda da elasticidade da célula deve-se ao incremento da concentração de Hb S intracelular, resultando no aumento da viscosidade no citosol, na polimerização da Hb S e na rigidez da membrana. Estes fatores, associados a uma maior adesão do eritrócito falcizado ao endotélio, mediado pelo complexo de integrina $\alpha 4\beta 1$, trompospondina, fator de Von Willebrand e fibronectina, favorecem a formação de trombos na micro e na macrocirculação (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

As doenças falciformes caracterizam-se por manifestações inflamatórias crônicas. De fato, parece que a origem de grande parte das manifestações clínicas dessas doenças liga-se a três mecanismos interrelacionados: a) adesão de eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas ao endotélio vascular; b) fenômenos inflamatórios crônicos, exacerbados por episódios agudos; c) produção de intermediadores inflamatórios, como citocinas e alterações do metabolismo de Óxido Nítrico (NO) (ZAGO; PINTO, 2007).

A ocorrência de vaso-oclusões, principalmente em pequenos vasos, representa o evento fisiopatológico determinante na gênese da grande maioria dos sinais e sintomas presentes no quadro clínico dos pacientes com AF, tais como: crises álgicas; crises hemolíticas; úlceras de membros inferiores; STA; sequestro esplênico; priapismo; necrose asséptica de fêmur; retinopatia; insuficiência renal crônica; autoesplenectomia; acidente vascular cerebral, entre outros (BALLAS; MOHANDAS, 1996).

2.1.3 Manifestações clínicas

Os pacientes com AF apresentam quadro clínico diversificado, a principal causa da anemia nesses pacientes é a menor sobrevida das hemácias; trata-se, pois, de anemia hemolítica, com aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide da medula óssea e elevação dos reticulócitos. No entanto, além da hemólise, outros fatores podem contribuir para a gênese da anemia ou agravá-la: carência de folato, insuficiência renal, crises aplásticas e esplenomegalia.

Manifestações decorrentes da anemia, porém, fazem parte da evolução das doenças falciformes, em especial, dos homozigotos: retardo da maturação sexual, sobrecarga cardíaca com insuficiência cardíaca na terceira década de vida e contribuição para a gênese das úlceras de perna.

As crises aplásicas são mais frequentes nos primeiros anos de vida e são causadas por infecção por parvovírus, que provocam uma parada passageira da eritropoese (ZAGO; PINTO, 2007).

A **dor** no paciente falciforme pode ser um sintoma agudo ou crônico. No quadro agudo, a dor está associada à isquemia tecidual aguda causada pela vaso-oclusão. Apresenta início súbito, sem explicação, intensidade variável, duração de horas ou dias, caráter persistente ou recorrente e migração de um lugar para outro (ANGULO, 2003). A topografia mais frequentemente acometida são os membros inferiores e superiores. Em casos mais graves, a dor na região torácica, quando acompanhada de febre, dispnéia e hipoxemia, caracteriza a síndrome torácica aguda (STA), complicação aguda com maior índice de mortalidade na AF. No quadro agudo, o controle rápido da dor é essencial para interromper o processo vaso-oclusivo (ZAGO; PINTO, 2007). A dor crônica por sua vez, caracterizada por uma duração maior do que três meses, pode levar à debilitação física e mental (ANGULO, 2003).

As **crises vaso-oclusivas** são características da doença falciforme, gerando dor isquêmica, de intensidade variável, geralmente intensas, com recorrências imprevisí- veis que podem iniciar-se aos seis meses de idade e durar toda a vida (ANGULO, 2003). Em geral, não se identifica alguma causa predisponente, embora tenha sido observada significativa associação com baixas temperaturas, infecção, desidratação e acidose. Os locais mais comumente afetados pelos episódios vaso-oclusivos são os ossos, os pulmões, o fígado, o cérebro, o baço e o pênis (RAFHAEL; VICHINSKY, 2005).

A **"síndrome mão-pé" (dactilite)** é um exemplo de crise álgica, decorrente da isquemia dos ossos das mãos, pés ou de ambos. Limita-se aos primeiros anos de vida, a maioria dos casos ocorrem antes dos dois anos de idade. É tipicamente uma exteriorização de necrose e inflamação da medula óssea das extremidades dos membros, e, com o crescimento, a medula óssea dessa região é substituída pela medula gordurosa, e a manifestação não mais ocorre (ZAGO; PINTO, 2007).

O **acidente vascular cerebral (AVC)** acomete 5% dos pacientes, especialmente, AF (Hb SS), e apresenta alto índice de recorrência (67%). Ocorre em crianças, por oclusão arterial, intracraniana, e nos adultos, por trombose ou hemorragia. Os fatores de risco são a presença de leucocitose, anemia grave, crise vasoclusiva, STA, AVC anterior e hipertensão arterial (ANGULO, 2003). Devido à elevada morbimortalidade relacionada a estes eventos, há necessidade de identificação precoce dos fatores de risco (FIXLER; STYLES, 2002). A clínica, nos casos clássicos, nem sempre presente, manifesta-se com sinais neurológicos focais, hemiplegia, hemiparesia, convulsões e coma. Podem aparecer, também, cefaléia de forte intensidade, alterações visuais e perda breve da consciência (ANGULO, 2003).

As **úlceras de membros inferiores** quase sempre se desenvolvem nos tornozelos, acima dos maléolos lateral e medial; raramente, surgem na região pré-tibial e dorso do pé. Clinicamente, as úlceras podem variar em tamanho e profundidade, podendo ser indolores ou até mesmo extremamente dolorosas. Estão entre as mais evidentes manifestações cutâneas, em virtude de sua elevada frequência, cronicidade e resistência à terapia, com elevadas taxas de recorrência (ANVISA, 2002).

O **priapismo** é a ereção dolorosa, permanente e não desejada, é comum em crianças e adolescentes ou adultos jovens, e se manifesta nas primeiras horas da manhã, com risco de causar impotência sexual. Há obstrução da drenagem venosa do pênis. São definidas duas formas clínicas: o priapismo agudo, caracterizado por duração prolongada (mais de três horas), que pode levar à impotência, e o priapismo intermitente crônico, caracterizado por crises repetidas, mas de curta duração (menos de três horas) e que pode evoluir para o priapismo agudo (ANGULO, 2003).

O **baço** é um dos órgãos mais acometidos pela disfunção isquêmica crônica. As repercussões da hipofunção esplênica nas doenças falciformes concentram-se, principalmente, na maior suscetibilidade a infecções. A partir dos seis meses de idade, pode-se encontrar esplenomegalia, decorrente da congestão na polpa vermelha pelo sequestro de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusóides; no entanto, após determinado tempo, o acúmulo de múltiplos infartos resulta em atrofia e fibrose do órgão. Esse fato é denominado

de autoesplenectomia e ocorre geralmente até os cinco anos de idade. Entretanto, mesmo na fase de esplenomegalia, a função do órgão pode estar comprometida em consequência da persistente agressão esplênica (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Como consequência da asplenia, haverá uma maior susceptibilidade a infecções por organismos encapsulados, notadamente o *Haemophilus influenzae* tipo B, *Pneumococo* e *Salmonela* (FIXLER; STYLES, 2002).

O pulmão é um órgão muito propício à falcização devido às suas peculiaridades anatômicas. Nos capilares alveolares, os glóbulos vermelhos não marcham em fila, com fluxo semelhante a uma cachoeira. As arteríolas pré-capilares e as vênulas pós-ca-pilares, se localizam na interseção dos alvéolos, sendo fundamental combater a atelectasia. Além disso, a fisiologia pulmonar favorece o sequestro de células densas, sendo a circulação pulmonar um filtro mais eficiente do que a circulação sistêmica (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007).

2.1.3.1 Repercussões pulmonares da AF

O acometimento pulmonar pode ser de natureza aguda ou crônica. As complicações agudas são representadas pelo tromboembolismo pulmonar e pela STA. As complicações crônicas levam a alterações da função pulmonar (restritiva e/ou obstrutiva) e à hipertensão pulmonar (HP). A STA e HP estão entre as causas mais importantes de morbimortalidade desta população (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007).

A **STA** é uma doença caracterizada por combinação de sinais e sintomas incluindo dispnéia, dor torácica, febre, tosse e um novo infiltrado pulmonar, em geral multifocal, na radiografia de tórax. O aparecimento de alterações radiológicas pode ser tardio, dificultando o reconhecimento imediato da síndrome (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007).

Aproximadamente metade dos pacientes adultos com AF apresenta, pelo menos, um episódio de STA durante a vida. Desses pacientes 13% necessitam de ventilação mecânica, com uma taxa de mortalidade de 3%. O referido episódio é também, a principal complicação de cirurgia e anestesia (VICHINSKY *et al.*, 2000). É mais frequente em crianças do que em adultos, porém a mortalidade é maior entre adultos. A incidência é maior em pacientes com níveis de hemoglobina mais altos, hemoglobina fetal mais baixa e leucócitos mais elevados. A recorrência é comum (VICHINSKY *et al.*, 1997).

Do ponto de vista fisiopatológico, todos os fatores que favorecem a hipóxia favorecem também a falcização na circulação pulmonar, podendo deflagrar a STA: infecções, embolia gordurosa decorrente de infarto da medula óssea, hiper-hidratação, atelectasia devido à hipoventilação secundária à dor torácica, ao tromboembolismo, à apnéia do sono e ao broncoespasmo (GUALANDRO; FONSECA, GUALANDRO, 2007).

A asma é considerada um fator de risco para STA. A concomitância de doença falciforme e asma leva ao surgimento mais precoce de STA, com idade média de 2,4 anos. Segundo o estudo de Boyd (2006), os asmáticos precisaram de mais transfusões, tiveram quase o dobro de episódios de STA e mais crises dolorosas durante o ano, quando comparados aos não asmáticos.

Os pacientes com STA têm um risco aumentado de infecção por anormalidades em seu sistema imune, incluindo disfunção do sistema complemento e asplenia funcional. Os agentes etiológicos mais comuns são *Chlamydia pneumoniae e Mycoplasma pneumoniae* e Vírus Sincicial Respiratório (VICHINSKY, 2002).

As principais causas dessa patologia são: infecção pulmonar, embolização por gordura de matriz óssea e sequestro pulmonar intravascular de eritrócitos doentes, resultando em lesão pulmonar e infarto. Destas, a principal é a infecção pulmonar por patógenos adquiridos na comunidade, responsável por cerca de um terço dos casos da síndrome. (VICHINSKY, *et al.*, 2000).

A embolia gordurosa é a segunda principal causa, contribuindo com cerca de 9% da síndrome. Geralmente está associada a um quadro de dor em múltiplos ossos, especialmente em pélvis e fêmur, causado por um fenômeno vaso-oclusivo intenso, levando a infarto e ao edema da matriz óssea. Com isso, há necrose óssea e liberação de seus componentes na circulação sanguínea. O que faz com que sejam levados à circulação pulmonar onde causarão a lesão. A fosfolipase A_2 converte os fosfolipídios da matriz óssea em ácidos gordurosos livres, dando início, assim, a uma resposta inflamatória (GLADWIN; RODGERS, 2000).

A circulação pulmonar é um filtro mais eficiente do que a circulação sistêmica e, diferente desta, a vasculatura pulmonar responde à hipóxia com vasoconstricção. Na STA existe um aumento da endotelina-1 e redução do NO. Agudamente, a diminuição do NO promove aumento na expressão endotelial de VCAM-1, aumentando a aderência dos eritrócitos ao leito vascular pulmonar (GUALANDRO; FONSECA, GUALANDRO, 2007).

Junto com a dor torácica, geralmente aparecem também febre acima de 38°C e leucometria acima de 20.000/mm^3. Os sinais sugestivos que precedem a STA são o

decréscimo de 0,78g/dl no valor de hemoglobina, um aumento nos marcadores de hemólise e o decréscimo no valor de plaquetas (VICHINSKY, *et al.*, 2000).

O **tromboembolismo pulmonar** está relacionado à AF devido ao estado de hipercoagulação. Esta situação clínica está associada ao aumento do fator pró-coagulante tecidual, dos marcadores formadores de trombina, e à diminuição dos níveis de proteínas anticoagulantes naturais com evidência da ativação das plaquetas e sistema fibrinolítico. As alterações hemostáticas na AF não são tão pronunciadas, todavia são aparentes (ATAGA, 2007).

A **hipertensão pulmonar,** um distúrbio caracterizado por elevações da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar, vem sendo reconhecida, com maior frequência, em pacientes com AF (VERRESEN; BACKER; VERMEIRE, 1990).

A prevalência de HP diagnosticada por ecocardiografia em pacientes avaliados em centros de referência varia de 20 a 30% (DE CASTRO, 2008). Em estudos de autópsia, aproximadamente 75% dos pacientes com AF apresenta evidência histológica de HP (HAQUE *et al*, 2002). Estudos retrospectivos demonstram que pacientes com HP associada à AF têm pior prognóstico (MACHADO, 2007).

A patogênese da HP em pacientes com hemoglobinopatias resulta do processo de hemólise. A hemoglobina liberada no plasma reage com NO, consumindo-o e provocando um estado de resistência aos seus efeitos vasodilatadores dependentes de NO (REITER *et al.*,, 2002; KATO *et al.*,, 2006). Além disso, a hemólise também causa a liberação de arginase no plasma, o que diminui a concentração de arginina, substrato para a síntese de NO (MORRIS, 2005). Outros efeitos associados à hemólise que podem contribuir para a patogênese da HP incluem: aumento da expressão celular de endotelina, geração de radicais livres, ativação plaquetária e aumento da expressão de moléculas mediadora de adesão endotelial (ROTHER, *et al.*, 2005).

O acometimento pulmonar crônico devido a episódios repetidos de STA pode levar à fibrose pulmonar e à hipóxia crônica, o que eventualmente pode levar ao desenvolvimento de HP. O diagnóstico da HP em pacientes portadores dessa patologia é difícil, pois a dispnéia de esforço, o sintoma mais comumente associado à HP é também muito comum em pacientes anêmicos (MACHADO, 2007).

Deve-se enfatizar que a HP em pacientes com hemoglobinopatias é um distúrbio bastante diferente da hipertensão arterial pulmonar clássica, devido à presença de anemia crônica, o que ocasiona um estado de débito cardíaco elevado (geralmente ao redor de 10 l/min), que busca compensar a diminuição na capacidade carreadora de oxigênio, resultante

dos baixos níveis de hemoglobina. Devido a esse fenômeno, é bastante provável que, nesses pacientes com anemia severa, qualquer grau de HP seja mal tolerado, o que resulta em morbidade e, possivelmente, em mortalidade significativa (MACHADO, 2007).

A **doença pulmonar crônica** em portadores de AF é progressiva. A exata incidência e prevalência não foram estabelecidas, porém alguns estudos sugerem que os distúrbios ventilatórios iniciem na primeira infância (MORRIS, 2009).

As células falciformes que são caracteristicamente rígidas e densas obstruem a microvasculatura, um processo que é intensificado por sua propensão de aderir ao endotélio vascular, resultando em um processo de isquemia e reperfusão, inflamação e estresse oxidativo. Essas vaso-oclusões pulmonares acarretam danos pulmonares, e consequentemente, hipóxia crônica (MACHADO, 2007).

Sabe-se também que a prevalência de desaturação noturna da hemoglobina em crianças e adolescentes com AF é superior a 40%, e essa hipóxia crônica sugere poder contribuir para o desenvolvimento da vasculopatia arterial pulmonar (SOUZA; VIEGAS, 2007; MACHADO, 2007).

A alta prevalência de hiper-reatividade brônquica nessa população pode não ser somente por alterações genéticas, como também pelas alterações inflamatórias. A inflamação crônica ao longo dos anos, potencialmente, leva a uma perda da reversibilidade brônquica, ocasionando a remodelação das vias aéreas e perda progressiva da função pulmonar (MORRIS, 2009). A relação entre a AF e os pacientes com asma aumenta a incidência de alterações na função pulmonar, e consequentemente, sua morbidade (BOYD *et al.*,, 2009).

À medida que a idade aumenta, existe uma perspectiva de maiores danos pulmonares (SYLVESTER, *et al.*, 2004). Geralmente, essas crianças apresentam anormalidades da função pulmonar, caracterizadas por alterações: restritiva, obstrutiva ou mista. Apresentam também alterações radiológicas, com diminuição da radioluscência do pulmão e infiltrados insterticiais pulmonares. Existe evidência de progressão da doença culminando com HP (SIDDIQUI; AHMED, 2003).

2.2 Espirometria

Fisiologia Pulmonar - Os pulmões estão confinados dentro da caixa torácica, onde estão protegidos e podem deslizar. É o aumento e a diminuição do volume torácico pela

contração de grupos musculares específicos que fazem a expansão dos pulmões, sendo assim responsável pelo ato de respirar. Isso acontece para que haja a troca gasosa necessária, o equilíbrio ácido-básico e térmico, dentre outras funções (GUYTON; HALL, 2002).

Espirometria - Para avaliar a função pulmonar usamos a espirometria (do latim *spirare* = respirar + *metrum* = medida) através da medida do ar que entra e sai dos pulmões. Pode ser realizada durante respiração lenta ou durante manobras expiratórias forçadas. A espirometria é um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. Deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória conhecida. É um exame peculiar em medicina, por isso exije a compreensão e colaboração do paciente, equipamentos adequados e emprego de técnicas padronizadas aplicadas por pessoal especialmente treinado. Os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada. Sua interpretação deve ser feita por um pneumologista (PEREIRA, 2002).

A avaliação da função pulmonar é indispensável para pacientes com DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), asma, infiltrações pulmonares difusas e outras doenças respiratórias, para a determinação do risco operatório e ocupacional (SILVA, 2005).

Através da espirometria são medidos alguns dos volumes pulmonares, particularmente a capacidade vital, o VEF1 e os fluxos aéreos. Atualmente, utilizam-se equipamentos computadorizados, que fornecem, além dos valores numéricos das variáveis mensuradas, gráficos das curvas volume-tempo e fluxo-volume (PEREIRA, 2002). A curva volume-tempo auxilia, principalmente, na interpretação de que o tempo de expiração foi adequado. A curva fluxo-volume, além de também auxiliar na verificação da boa técnica do exame, é útil na sua interpretação: tipo de distúrbio obstrutivo, restritivo, ou misto (SILVA, 2005).

Através da avaliação dos volumes pulmonares, consegue-se, de forma simples e de baixo custo, auxiliar no entendimento da função pulmonar do paciente. Esses volumes são classicamente definidos como:

1. Volume Corrente (VC): volume de gás inspirado ou expirado em cada respiração;
2. Volume de Reserva Inspiratório (VRI): quantidade máxima de ar que pode ser inspirado após o término de uma inspiração normal;
3. Volume de reserva expiratório (VRE): quantidade máxima de ar que pode ser expirado após o final de uma expiração normal;
4. Volume residual (VR): volume de gás remanescente no pulmão após uma expiração forçada;
5. Capacidade residual funcional (CRF): soma da VRE e da VR, ou seja, representa o

volume de gás remanescente nos pulmões após uma expiração normal;

6. Capacidade inspiratória (CI): soma do VC e do VRI, correspondendo ao máximo de volume que pode ser inalado a partir da CRF;
7. Capacidade vital (CV): máximo de volume de ar que pode ser expirado após uma inspiração máxima;
8. Capacidade pulmonar total (CPT): volume de ar contido nos pulmões pós uma inspiração máxima (JARDIM, RATTO; CORSO, 2002).

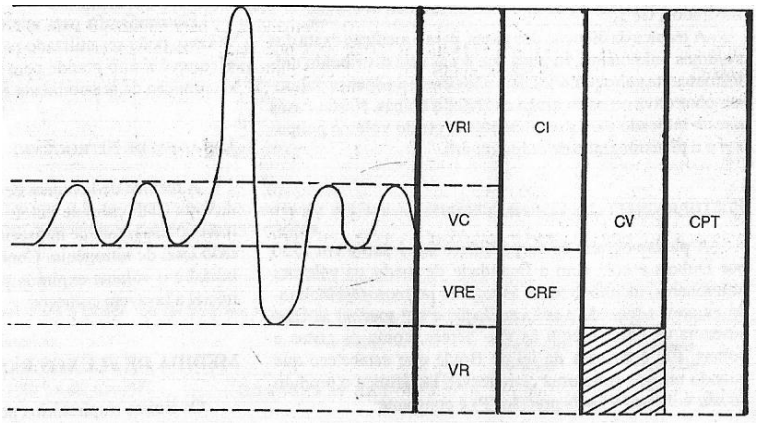

Figura 03 - Volumes e capacidades pulmonares
Fonte: Adaptado de JARDIM, RATTO; CORSO, 2002.

Os parâmetros habitualmente mensurados são o volume expiratório forçado em litros após um segundo (VEF1), o fluxo expiratório forçado médio entre 25% e 75% da curva de CVF em litros/segundos (FEF 25-75%), a CVF, usualmente expressa em litros, a relação VEF1/CVF (índice de Tiffenau). Os valores são expressos em números absolutos e em porcentagem da CVF. O pico de fluxo expiratório (PFE) e o VEF1 são medidas muito úteis da função pulmonar. O VEF1 é a medida de função pulmonar mais útil clinicamente, tem maior reprodutibilidade porque é mais esforço-independente, porém a dependência do esforço torna a medida do PFE um bom indicador da colaboração na fase inicial da expiração. A espirometria não mede o VR, o que impede, portanto, a obtenção dos valores de CPT e CRF. Os resultados espirométricos devem ser expressos em gráficos de volume-tempo e fluxo-volume. É essencial que um registro gráfico acompanhe os valores numéricos obtidos no teste (PEREIRA, 2002).

Interpretação:

1) Distúrbio ventilatório restritivo

Um distúrbio restritivo se caracteriza fisiologicamente por uma redução na CPT. Na prática, a CVF é a variável usada como indicador. A redução da CPT é o critério que caracteriza a presença deste distúrbio, entretanto a CV(F) é mais frequentemente reduzida do que a CPT, em doenças difusas devido ao menor efeito sobre o volume residual e à grande variação de volume necessária para caracterizar CPT reduzida. Ou seja, o espirograma é semelhante ao de um indivíduo normal, mas com tamanho reduzido porque os fluxos tendem a ser baixos em valores absolutos, ainda que normais ou altos em relação aos volumes pulmonares. O tempo expiratório está reduzido (PEREIRA, 2002). A relação VEF1/CVF costuma ser normal ou aumentada. A CVF pode estar reduzida por outras causas: a) manobras interrompidas precocemente; b) fechamento das vias aéreas por fatores obstrutivos anatômicos (tampões de muco, broncoconstricção excessiva, broncoestenose). Quando a CVF se normaliza após o broncodilatador, fica afastada doença restritiva (SILVA, 2005).

2) Distúrbio ventilatório obstrutivo

Distúrbio ventilatório obstrutivo pode ser definido como uma redução desproporcional dos fluxos aéreos em relação à CV. O VEF1 e o índice de Tiffenau são os índices mais usados e melhor padronizados para caracterizar a presença do distúrbio obstrutivo. A diminuição do VEF1 na presença de índice de Tiffenau reduzido define um distúrbio obstrutivo. Redução desse índice em pacientes sintomáticos respiratórios, mesmo com VEF1% normal, define igualmente distúrbio obstrutivo. Ou seja, nesse tipo de disfunção, os fluxos estão diminuídos em relação ao volume pulmonar e há prolongamento da expiração (PEREIRA, 2002; SILVA, 2005).

VARIÁVEIS	RESTRITIVO	OBSTRUTIVO
CVF	Diminuído	Normal ou Diminuído
VEF1	Diminuído	Diminuído
VEF1/CVF	Normal	Diminuído
FEF 25-75%	Normal ou Diminuído	Diminuído
CRF	Normal ou Diminuído	Aumentado
VR	Normal ou Diminuído	Aumentado
CPT	Diminuído	Aumentado

Quadro 01: Classificação da alteração da função ventilatória em tipo restritivo ou obstrutivo
Fonte: Adaptado de JARDIM, RATTO; CORSO, 2002.

3) Distúrbio misto

Ocorre quando há associação dos dois tipos de distúrbio. É também chamado de distúrbio obstrutivo-restritivo. Defeitos obstrutivos e restritivos associados, pela presença de mecanismos fisiopatológicos opostos no mesmo paciente, ocorrem, na prática, com relativa frequência. Pode-se afirmar a existência de distúrbio misto em casos de redução da CPT e redução de VEF1/CVF, usualmente com aumento de VR e VR/CPT. A capacidade de difusão pulmonar está usualmente bem reduzida, refletindo os impactos dos dois mecanismos (PEREIRA, 2002; SILVA, 2005).

4) Distúrbio ventilatório inespecífico

O achado de CV e VEF1 proporcionalmente reduzidos e a preservação dos fluxos aéreos instantâneos máximos nos remetem à determinação da CPT. Se esta estiver dentro dos limites da normalidade, caracteriza-se um distúrbio ventilatório inespecífico. Para definição do padrão disfuncional, impõem-se uma investigação clínica e funcional completa, bem como controle evolutivo funcional. Só deve ser considerado quando: ausência de dados indicativos de doença restritiva, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica; a CV for maior que 50%; a CVF pós-broncodilatador permanecer reduzida e FEF 25-75%/ CVF for menor que 150% e difusão normal (JARDIM; RATTO; CORSO, 2002).

2.2.1 Particularidade do paciente portador de AF à espirometria

A função pulmonar dos pacientes portadores de AF é bastante heterogênea. Morris (2009), descreveu que é alta a freqüência de DPC na AF, embora a idade média em que a disfunção ventilatória se inicia seja desconhecida. Em um estudo feito com crianças cuja idade média era de 12,6 ± 3 anos, observou que somente 20% tinham prova de função pulmonar normal, sugerindo que a disfunção pulmonar começa na primeira infância.

Em outro estudo de Sylvester *et al* (2004), com 124 crianças (64 crianças com doença falciforme e 60 controles), verificou-se a presença de distúrbio ventilatório restritivo, obstrutivo ou misto.

Segundo Morris (2009), o predomínio do padrão restritivo em adultos estaria relacionado com a idade, e o padrão obstrutivo em crianças por eventual predomínio de asma na infância.

3 JUSTIFICATIVA

Os distúrbios ventilatórios pulmonares associados à AF são importantes causas de morbimortalidade, e déficit da qualidade de vida do falcêmico. Sendo assim, faz-se necessário traçar o perfil de uma amostra de pacientes acometidos desses distúrbios, identificando fatores associados ao comprometimento da função pulmonar. E, a partir da compreensão desses fatores, melhorar a qualidade de vida desses pacientes, propondo diagnóstico precoce e terapêutica adequada, tanto farmacológica, quanto à reabilitação pulmonar, já que, em muitos casos, os mesmos apresentam perda da função respiratória progressiva.

4 OBJETIVOS

a) Avaliar a função pulmonar de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de AF;

b) Identificar possíveis fatores clínicos e laboratoriais associados aos distúrbios ventilatórios com AF.

5 MÉTODOS E CASUÍSTICA

5.1 Modelo de estudo

Estudo observacional, transversal, descritivo.

5.2 População de estudo

Grupo de estudo: pacientes portadores de AF acompanhados no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Sergipe, que compareceram para consulta eletiva, no período de janeiro a julho de 2010, num total de 125 pacientes.

5.3 Amostra por conveniência

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão:

a) Diagnóstico de AF confirmado por eletroforese de hemoglobina;
b) Idade a partir dos seis anos;
c) Paciente capaz de colaborar com a execução da espirometria.

Critérios de exclusão:

a) Doenças neuromusculares;
b) Malformação de caixa torácica;
c) Sequela motora grave de AVE.

5.4 Métodos

5.4.1 Questionário

Os pacientes participantes da pesquisa e seus responsáveis foram convidados a responder a um questionário, que foi aplicado pelo pesquisador durante a consulta no ambulatório. Por ocasião de uma mesma consulta, foi feita a entrevista e a espirometria. Este questionário continha perguntas sobre idade, idade do diagnóstico, sexo, antecedentes pessoais de alergia (asma ou rinite), se tinha chiado, internação por pneumonia ou STA nos últimos 12 meses, transfusão nos últimos 12 meses, se usava medicação broncodilatadora (como fenoterol em aerossol ou salbutamol), controle de vacinação, antecedentes de STA, se tinha fumantes no domicílio, antecedentes familiar de asma, frequência respiratória, frequência cardíaca, aferição da pressão arterial e verificação da saturação transcutânea, que foram usadas com variáveis do estudo. Ao perguntar se o paciente tinha rinite questionava se o mesmo espirrava, corizava, coçava o nariz ou tinha obstrução nasal com freqüência. Para o chiado foi perguntado se tinha tosse com freqüência ou chiado e se tinha melhora com alguma medicação broncodilatadora (APÊNCIDE A).

5.4.2 Exame clínico

Foi feita a ausculta cardíaca e respiratória, com verificação das frequências das mesmas e aferição da pressão arterial. Essa avaliação era feita após o questionário.

5.4.3 Exames complementares

Espirometria, saturação transcutânea de O_2 e hemograma com determinação de hemoglobina e contagem de glóbulos brancos. A verificação da saturação transcutânea foi feita após o questionário por duas vezes, e considerada a média aritmética entre as medidas.

Foi usado oxímetro portátil Nonin, modelo 9500, fabricado por NONIN MEDICAL INC., MINNEAPOLIS, USA. As dosagens de hemogloblina e contagens de glóbulos brancos foram obtidas através da média aritmética dos resultados, registrados nos prontuários, dos exames de rotina solicitados a cada seis meses.

5.4.4 Espirometria

Foi realizada espirometria de cada paciente, ambulatorialmente. Usou-se um espirômetro portátil modelo MicroLoop (MK8), fabricado por CARDINAL HEALTH U.K. 232 LTD, ENGLAND, e seus resultados foram comparados com dados pré-estabelecidos de acordo com idade, peso e altura, de acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (PEREIRA, 2002).

Se o paciente tivesse infecção recente ou internação, era convidado a retornar após trinta dias para realizar o exame. Cada paciente fez três curvas espirométricas, sendo escolhida a melhor. Foi realizada a prova broncodilatadora em 120 pacientes, pois cinco se recusaram; porém destes, três apresentavam prova de função pulmonar normal e dois apresentavam padrão espirométrico restritivo. Houve boa colaboração durante a execução do exame na maioria dos pacientes. Os parâmetros espirométricos analisados foram: CVF, VEF1 e CVF/VEF1.

Todas as espirometrias foram realizadas pela pneumologista e analisadas por dois pneumologistas.

5.5 Considerações éticas

Este estudo faz parte do projeto temático “Estudos Clínicos em Doença Falciforme”, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, sob o número CAAE 0140.0.107.000-07.

Os pacientes com idade superior a 18 anos e os responsáveis pelos pacientes menores de 18 anos apreciaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e foram incluídos apenas aqueles que estavam de acordo e o assinaram (APÊNDICE B).

5.6 Análise estatística

As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão ou mediana (P25 e P75), se o pressuposto da normalidade não foi obedecido. Quanto às variáveis categóricas, utilizou-se para sumarizá-las frequências simples e relativas e intervalo de confiança para 95% quando pertinente. Adotou--se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar o pressuposto de normalidade. Para o teste de hipóteses relativas às variáveis categóricas utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, quando mais adequado.

A comparação entre os grupos: normal *versus* restritivo *versus* obstrutivo foi realizada por meio do teste de ANOVA (análise de variância com uma via) seguido de pós-teste de Tukey para as variáveis numéricas com pressuposto de normalidade, já o teste de Kruskal Wallis foi utilizado quando tal premissa não foi encontrada.

Para avaliar a associação entre a variável desfecho: distúrbios ventilatórios (obstrutivo e restritivo) e os fatores independentes (idade, sexo, chiado, internação, transfusão, vacinação e oximetria), a técnica de regressão logística foi utilizada. Para isso, utilizou-se a estratégia em que para entrada no modelo considerou-se um $p \leq 0,25$ e para permanecer no modelo utilizou-se uma significância $p \leq 0,05$. O nível de confiança foi 0,05 para erro α e poder de 0,80 e os testes assumidos como bicaudais.

Para realizar os cálculos estatísticos, utilizou-se o programa SPSS (Statistical *Package for Social Sciences*) versão 17.0 (versão teste).

6 RESULTADOS

Os pacientes portadores de AF acompanhados no ambulatório de Hematologia da UFS totalizavam 259, destes, 10 se recusaram a participar do estudo, 42 pacientes tinham idade inferior a seis anos, e 82, não compareceram às consultas agendadas durante o período de coleta de dados, restando 125 pacientes.

Foram estudados 125 pacientes portadores de AF, com idade média de 14,3 ± 4,9 anos, com mínima de seis e máxima de 27 anos. A distribuição quanto ao sexo mostrou uma percentagem de 48% para o sexo feminino e 52% para o sexo masculino. A idade ao diagnóstico variou de dois a 288 meses. A mediana da idade do diagnóstico foi de 36 meses, com P25 de 12 meses e P75 de 60 meses.

Nos últimos doze meses, 64 (51,2%) pacientes internaram, 67 (53,6%) tiveram necessidade de transfusão e 58 (46,4%) apresentaram quadro clínico compatível com STA. Quanto à história clínica de alergia respiratória, 85 (68%) pacientes não apresentavam, 18 (14,4%) já haviam apresentado chiado e 22 (17,6%) apresentavam sintomas de rinite. Trinta e dois pacientes (25,6%) tinham pais que fumavam no domicílio. Cento e nove pacientes (87,2%) apresentavam calendário vacinal regular. (Tabela 1).

Tabela1: Distribuição de frequência das variáveis clínicas em pacientes portadores de Anemia Falciforme submetidos à espirometria (n=125).

VARIÁVEIS	FREQUÊNCIA (N)	(%)
Internação	64	(51,2)
Transfusão	67	(53,6)
STA	58	(46,4)
História Clínica de alergia	40	(32)
Fumantes em domicílio	32	(25,6)
Vacinação	109	(87,2)

Foi observado que a saturação transcutânea de O_2 estava diminuída, pois 27 pacientes (21,6%) apresentavam valores inferiores a 90%, 59 (47,2%), entre 90 a 95% e 39 (31,2%) maior que 95% de saturação (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição de frequência das categorias de saturação transcutânea de oxigênio nos pacientes portadores de Anemia Falciforme submetidos à espirometria.

SATURAÇÃO TRANSCUTÂNEA DE OXIGÊNIO	FREQUÊNCIA N (%)
≤ que 89%	27 (21,6)
entre 90 à 94%	59 (47,2)
≥ de 95%	39 (31,2)

Foi verificada maior frequência de alteração ventilatória restritiva à espirometria: 53 pacientes (42,4%) apresentaram espirometria normal, 56(44,8%) apresentaram distúrbio ventilatório restritivo (IC 95%: 36-54,4); 13 (10,4%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo (IC 95%: 5,7-17,1) e 3 (2,4%) apresentaram distúrbio ventilatório misto (IC 95%: 0,5-6,9) (Tabela 3). Como o padrão misto apresenta uma maior característica obstrutiva, os pacientes foram alocados para a análise com padrão misto em obstrutivo.

Tabela 3: Frequência dos distúrbios ventilatórios através das espirometrias nos pacientes portadores de Anemia Falciforme

ESPIROMETRIA	FREQUÊNCIA N (%)	IC 95%
Normal	53 (42,4)	33,6 a 51,6
Distúrb. Ventil. Restrtivo	56 (44,8)	35,9 a 54,0
Distúrb.Ventil. Obstrutivo	13 (10,4)	5,7 a 17,1
Distúrb. Ventil. Misto	3 (2,4)	0,5 a 16,9

Analisando a frequência da gravidade dos distúrbios ventilatórios, observamos que 44 (35,2%) dos pacientes acometidos apresentaram padrão restritivo leve (IC 95% 26,4 a 44,0), seguidos por padrão obstrutivo leve 13 (10,4%) com IC 95% 4,8 a16,0, 8 (6,4%) restritivo moderado com IC 95% 2,4 a 11,2, 4 (3,2%) restritivo grave com IC 95% 0,8 a 6,4 e 3 (2,4%) obstrutivo grave com IC 95% 0,0 a 5,6 (Tabela 4).

Tabela 4: Frequência dos distúrbios ventilatórios através das espirometrias nos pacientes portadores de Anemia Falciforme em relação a gravidade do distúrbio.

ESPIROMETRIA	FREQUÊNCIA N (%)	IC 95%
Normal	53(42,4)	33,6 a 51,2
DV Restritivo Leve	44(35,2)	26,4 a 44,0
DV Restritivo Moderado	8(6,4)	2,4 a 11,2
DV Restritivo Grave	4(3,2)	0,8 a 6,4
DV Obstrutivo Leve	13(10,4)	4,8 a 16,0
DV Obstrutivo Grave	3(2,4)	0,0 a 5,6

IC = Intervalo de confiança
DV = Distúrbio Ventilatório

A análise de associação da presença de distúrbio ventilatório com as variáveis: sexo, história clínica de alergia, chiado, medicação BD, internação prévia, vacinas, STA, fumantes em domicílio, antecedentes familiares não mostrou significância estatística. Ao se avaliar a relação entre perfil de hemotransfusão e padrões espirométricos, não observamos diferença estatisticamente significativa (p=0,06) (Tabela 5).

Procedeu-se então uma análise comparando-se o perfil de hemotransfusão com os padrões normal *versus* restritivo, observando-se uma diferença significativa do grupo restritivo em relação ao normal (60,7 % *versus* 41,5 % com p=0,045; Poder=0,52) (Figura 4). Entre o restritivo (60,7 %) *versus* obstrutivo (68,8 %) não foi encontrada diferença estatística (p=0,56), e nem quanto ao normal *versus* obstrutivo (41,5 % *versus* 68,8 %; p=0,056; Poder=0,48).

Tabela 5: Distribuição de frequência das variáveis clínicas em portadores de Anemia Falciforme submetidos à espirometria

Espirometria/ Variável		Normal n=53 n (%)	Obstrutivo n=16 n (%)	Restritivo n=56 n (%)	p
Sexo	**F**	25(47,2)	8(50,0)	27(48,2)	0,98
	M	28(52,8)	8(50,0)	29(51,8)	
Hist. Cl. Aler.	**não**	35 (66)	12 (75)	38 (67,9)	0,32
	asma	5 (9,4)	2 (12,5)	11 (19,6)	
	rinite	13,9 (24,5)	2 (12,5)	7 (12,5)	
Chiado		5 (9,4)	2 (12,5)	10 (17,9)	0,44
Med. BD		2 (3,8)	1 (6,3)	5 (8,9)	0,55
Internação		23 (43,4)	7 (43,8)	34 (60,7)	0,16
Vacina		7 (13,2)	3 (18,8)	6 (10,7)	0,69
STA		26 (49,1)	6 (37,5)	26 (46,4)	0,72
Fumante Pas.		12 (22,6)	6 (37,5)	14 (25)	0,48
Antec. Fam.		5 (9,4)	1 (6,3)	6 (10,7)	0,87
Transfusão		22 (41,5)	11 (68,8)	34 (60,7)	**0,06**

Teste qui-quadrado.

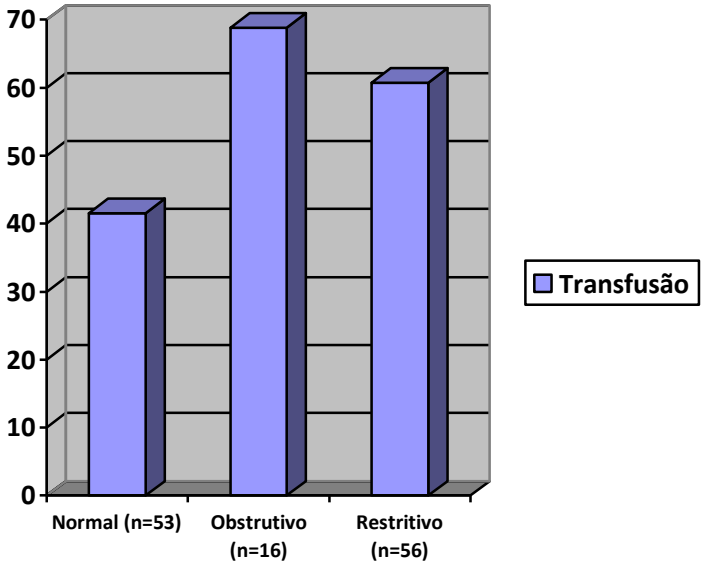

Figura 4: Distribuição proporcional de pacientes portadores de Anemia Falciforme que já realizaram hemotransfusão, conforme o padrão espirométrico.

Quando comparamos os grupos (normal *versus* restritivo *versus* obstrutivo) para as variáveis: idade do diagnóstico, FC, FR, PA máxima, PA mínima, oximetria, glóbulos brancos, em relação à espirometria, não foi observada diferença estatística. No entanto, para as variáveis idade e hemoglobina média verificou-se diferença significativa entre os grupos, sendo p = 0,04 e 0,004 respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição da média ± DP e mediana (P25;P75) das variáveis clínicas e laboratoriais em portadores de Anemia Falciforme submetidos à espirometria.

Espirometria/ Variável	**Normal n=53**	**Obstrutivo n=16**	**Restritivo n=56**	**p**
FC[2]	85,9 ± 10,2	81,8 ± 7,5	84,4 ± 10,1	0,32
FR[2]	20 ± 1,0	19,7 ± 0,9	20,3 ± 1,3	0,14
PA Max.[2]	103,5 ± 8,7	104,1 ± 7,1	104,1 ± 7,1	0,11
PA mín.[2]	64,4 ± 5,8	65,6 ± 5,7	65,5 ± 6,2	0,58
Oximetria[2]	92,5 ± 4,2	91,7 ±3,2	91,4 ± 4,6	0,38
Glób. brancos[1]	11.664 ± 4.008	12.118 ± 3.629	12.949 ± 3.961	0,24
Hb média [1]	8,7 ± 1,5	8,0 ± 1,0	7,8 ± 1,0	**0,004**
Id. do diag[3]**.**	24,0	42,0	36,0	0,43
(P25; P75)	(12,0; 60,0)	(24,0; 93,0)	(12,8; 60,0)	
Idade [1]	13,0 ± 4,7	14,5 ± 4,3	15,4 ± 5,1	**0,04**

1. Teste de ANOVA uma via, Teste de Tukey para variável idade e Hb média.
2. Teste qui-quadrado.
3. Teste de Kruskal Wallis.

Analisando-se os grupos, identificou-se que essa diferença significativa ocorreu entre o padrão restritivo *versus* normal, sendo a diferença média de idade 2,3 +/- 0,9 anos, com IC95% de 0,1 a 4,5 e p=0,03. Não se observou diferença significativa entre as médias de idade e padrão obstrutivo *versus* normal (p=0,54) e restritivo *versus* obstrutivo (p=0,80) (Figura 5).

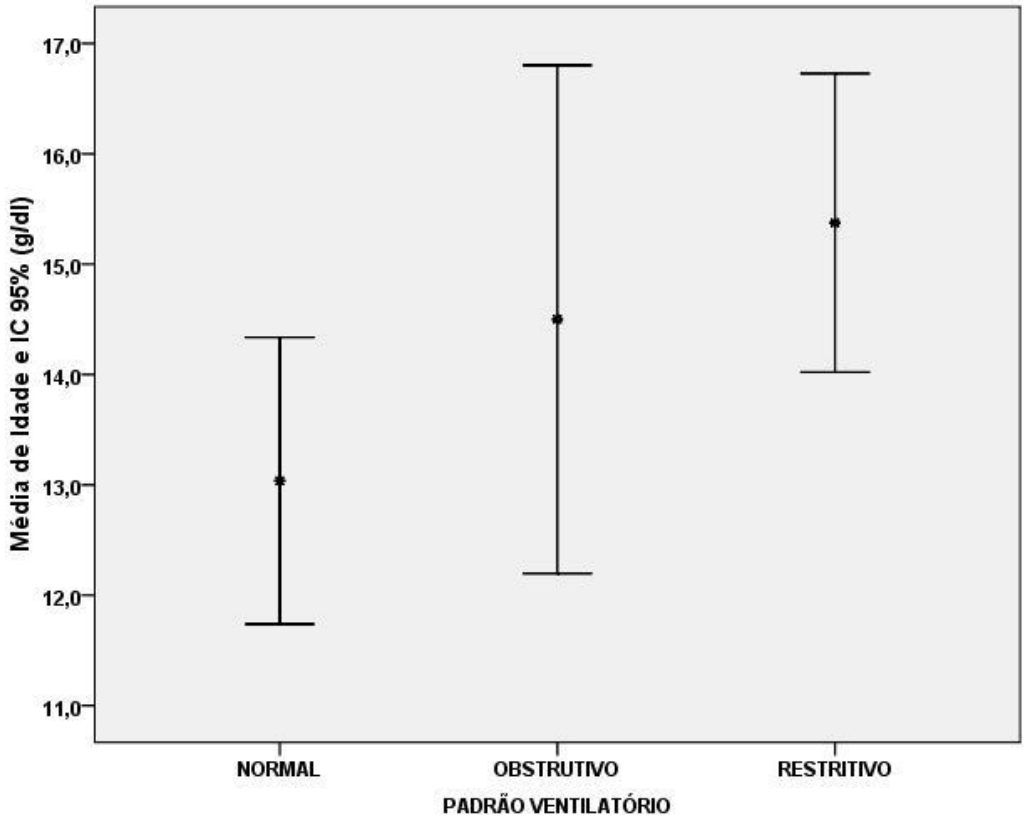

Figura 5: Distribuição da Média de idade dos pacientes portadores de Anemia Falciforme relacionada com a espirometria

Verificou-se diferença entre as médias dos valores de hemoglobina média anual dos grupos normal *versus* restritivo de 0,9 ± 0,2 g/dl com p= 0,003 e IC 95% de 0,3 a 1,5, não se verificando diferença entre obstrutivo *versus* restritivo (p=0,93), e normal *versus* obstrutivo (p= 0,14; Figura 6)

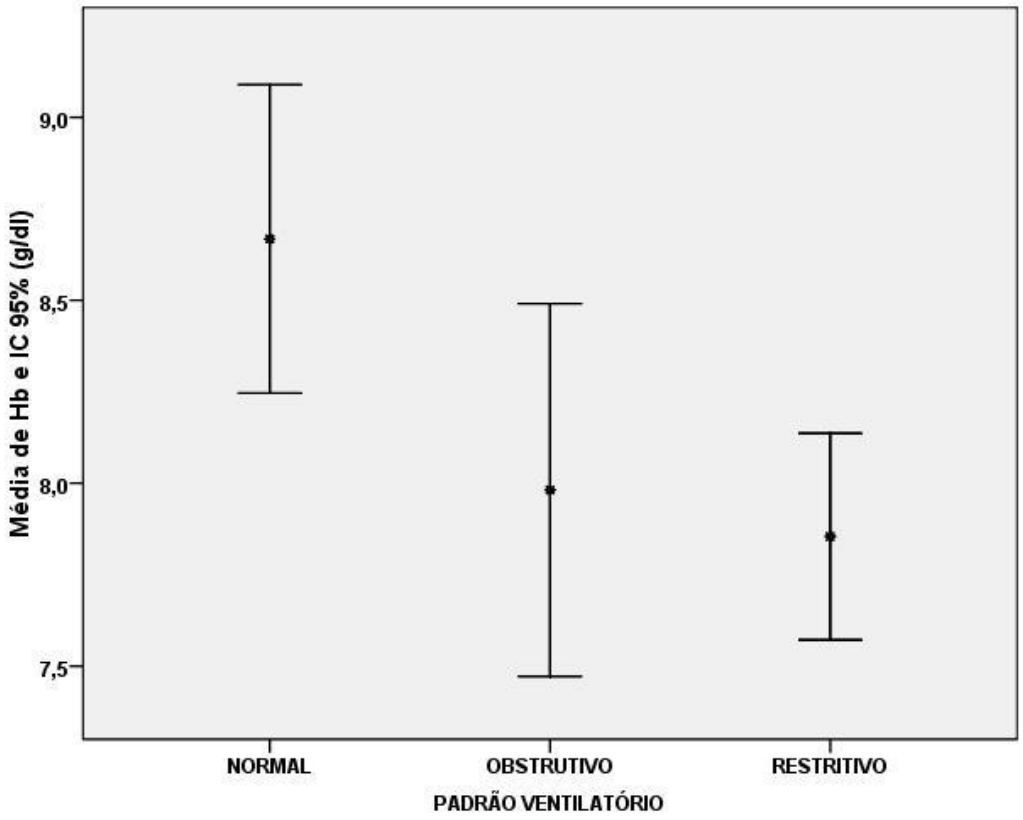

Figura 6: Distribuição de média anual de hemoglobina dos pacientes portadores de Anemia Falciforme relacionada com a espirometria

A análise dos fatores independentes aos distúrbios ventilatórios (fatores preditores dos distúrbios) através da regressão logística mostrou que os pacientes submetidos a hemotransfusão apresentaram 2,42 chance de ter distúrbio ventilatório em relação aos que não foram transfundidos. A Tabela 7 apresenta os resultados de um modelo de regressão logística ajustado para idade, sexo, antecedentes familiares de asma, chiado, internação, transfusão, vacinação e oximetria, onde se observa que a idade e a hemotransfusão foram fatores preditores para o distúrbio ventilatório.

Tabela 7: Razão de chances ajustadas para fatores associados aos distúrbios ventilatórios em portadores de anemia falciforme.

Variável	Razão de chance	IC 95%	p
Transfusão			
Sim	2,42	1,15 – 5,10	**0,02**
Não	1		
Idade	1,10	1,02 – 1,19	**0,02**

A Tabela 8 mostra as demais variáveis incluídas no modelo e excluídas do mesmo após ajuste por não terem alcançado significância estatística.

Tabela 8: Variáveis retiradas do modelo de regressão logística com critério de permanência de $p \leq 0,05$.

Variáveis	p
Chiado	0,29
Internação	0,66
Antec. familiares de asma	0,91
Sexo	0,80
Vacinas	0,34
Fumante	0,27
Oximetria	0,27

.

7 DISCUSSÃO

Foram estudadas 125 pacientes portadores de AF e observou-se que 57,6% dos pacientes apresentaram provas de função pulmonar com distúrbio ventilatório, quando comparados às espirometrias normais (42,4%). Dentre os portadores de distúrbios ventilatórios predominavam o padrão restritivo leve com 35,2% e obstrutivo leve com 10,4%.

Segundo estudo de Klings *et al* (2006), foi observado função pulmonar anormal em 90% dos pacientes adultos com AF, o que sugere que estas alterações sejam devido a episódios recorrentes de STA.

Este estudo, que avaliou pacientes de seis a 27 anos, ao analisar-se as espirometrias, foi observada relação significativa entre idade cronológica mais elevada e padrão ventilatório restritivo (p=0,04). Sylverster *et al* (2004) observaram em um estudo feito com 124 crianças (64 crianças com doença falciforme e 60 controles), com idade de cinco a 16 anos, que estas anormalidades iniciam-se na infância e que a gravidade aumenta com a idade. Segundo os autores, estas alterações se devem aos eventos pulmonares de repetição e a danos causados por alterações vaso-oclusivas. Nesse estudo, verificou-se a presença de distúrbio ventilatório restritivo, obstrutivo ou misto, com redução significativa do VEF1 e da CVF em relação aos controles, nas crianças acima de 10 anos.

Morris (2009) descreveu que é alta a frequência de DPC na AF, embora a idade média em que a disfunção pulmonar se inicia seja desconhecida. Em um estudo feito com crianças com idade média de 12,6 +/- 3 anos no *Northern California Comprehensive Sickle Cell Center*, somente 20% das crianças selecionadas tinham prova de função pulmonar normal, o que sugere que a doença pulmonar começa na primeira infância. Segundo Morris (2009), a prevalência de asma não está somente ligada às alterações genéticas como também ao conjunto de alterações inflamatórias. A biodisponibilidade de arginina e NO estão diminuídas através dos mecanismos ligados à hemólise. O estresse oxidativo, a inflamação e a hipoxemia contribuem para a vasculopatia, e as consequências destes fatores sobre os eritrócitos falciformes contribuem para um ciclo vicioso de falcização ou de qualquer condição que colabore para o aparecimento da hipoxemia, que abastecerá este ciclo. Morris (2009) ainda comenta que a inflamação crônica ao longo dos anos, potencialmente leva a uma perda da reversibilidade das vias aéreas e, com a remodelação dessas vias, ocorre uma perda progressiva da função pulmonar ao longo do tempo.

Com a análise da frequência de diagnóstico prévio de asma na amostra observada, verificou-se que o achado de 14,4% é inferior ao esperado na literatura, resultado possivelmente corroborado pela proporção reduzida de indivíduos com padrão espirométrico obstrutivo. A maioria dos nossos pacientes não apresentava diagnóstico de asma confirmado, somente quatro tinham acompanhamento regular e o diagnóstico possível de asma foi um dado subjetivo através do questionário, no qual se perguntava ao paciente ou genitor se o mesmo apresentava chiado ou usava medicação broncodilatadora com frequência. Boyd *et al* (2009) relataram que a asma é um importante preditor para aumento da morbidade da AF.

Ao avaliar a frequência de internações (51,2%) e STA (46,4%) dos pacientes pesquisados, observamos que não tivemos diferença estatística em relação aos distúrbios ventilatórios. Boyd *et al* (2009) estudaram crianças com AF e obstrução das vias aéreas e avaliaram a relação dos distúrbios ventilatórios com internação por dor e STA, não encontrando também diferença. Uma preocupação crescente é a ligação entre doença pulmonar obstrutiva e STA, particularmente em crianças. Estudos sugerem, segundo Klings (2006), que referida doença desempenha um papel importante na patogênese da STA e pode ser uma sequela de longo prazo de episódios recorrentes de STA.

O percentual de pacientes com calendário vacinal completo foi de 87,2%, o que confere proteção contra infecções, principalmente pneumocócica, cuja ocorrência é um importante fator de aumento de morbimortalidade na AF.

Quando os pacientes foram avaliados em relação à espirometria, observou-se que 42,4% apresentam padrão normal, 44,8% apresentam padrão restritivo, 10,4%, padrão obstrutivo e 2,4%, misto. Segundo a literatura, os resultados da espirometria em crianças são conflitantes. Koumbourlis *et al (*2001) realizaram um estudo retrospectivo com 63 crianças e adolescentes para avaliar a prevalência e reversibilidade da obstrução aérea inferior e observaram padrão predominantemente obstrutivo, com aumento da prevalência do perfil restritivo ao longo do tempo. Maclean *et al* (2008) publicaram, recentemente, uma perda aproximadamente de 3% do VEF1 previsto por ano em crianças com AF, a qual é mais acentuada do que a perda esperada da função pulmonar em pacientes portadores de asma ou fibrose cística.

Morris (2009) descreveu que existe um predomínio de padrão espirométrico restritivo em adultos, em contraste com maior frequência de padrão obstrutivo em crianças com AF, justificada por eventual predomínio de asma na infância.

Segundo um estudo de Koumbourlis; Hurlet-Jensen; Bye (1997), ao analisar a função pulmonar de crianças com doença falciforme em crianças de três a 30 meses, foi observado que elas apresentavam elevação da CRF e diminuição dos fluxos expiratórios máximos,

sugerindo obstrução das vias inferiores, também a doença restritiva foi encontrada nesse grupo de pacientes, dando a entender que as alterações ventilatórias iniciam na primeira infância e reatividade das vias aéreas pode ter um papel na patogênese da doença pulmonar.

Segundo Siddiqui e Ahmed (2003) 35% dos testes de função pulmonar com alteração ventilatória em crianças apresentam característica obstrutiva, pois a hiper-reatividade das vias aéreas é comum em pacientes com AF. No mesmo artigo, o autor comenta que a doença pulmonar restritiva é também vista em pacientes portadores de AF.

Autor	**Ano**	**Tipo de estudo**	**No pac. com AF**	**Idade em anos (média)**	**Padrão Ventilatório predominante**
Koumbourlis, Hurlet-Jensen; Bye	1997	SC	20	1,2	Obstrutivo
Koumbourlis *et al*	2001	ER	63	11,5	Obstrutivo
Sylverster *et al*	2004	ER	64	10	Normal
Sylverster *et al*	2006	SC	20	11	Obstrutivo
Klings *et al*	2006	ER	310	30	Restritivo
Sylverster *et al*	2007	ER	24	11	Restritivo
Boyd *et al*	2009	ER	102	12	Normal

SC série de casos, ER estudo retrospectivo

Quadro 2 : Comparação de alguns estudos e prevalência do padrão ventilatório

Como causas extrapulmonares de doença restritiva, sugere-se a inspiração ineficaz devido ao comprometimento da parede torácica e à estrutura vertebral devido a infartos ósseos repetidos durante o crescimento, assim como pela osteoporose que esses pacientes apresentam na idade adulta (KLINGS, 2006).

Valores médios mais baixos de hemoglobina e necessidade de transfusão de hemácias relacionaram-se positivamente ao padrão restritivo com p=0,04 e 0,02 respectivamente. Os pacientes com HbSS apresentam hemoglobina mais baixa e maior incidência de STA e crises vaso-oclusivas em relação as outras hemoglobinopatias.

Foi observado também neste estudo que 68,8% dos pacientes apresentam saturação transcutânea de oxigênio menor que 95% em vigília. Ocorre um aumento deste percentual à noite, já que existe uma desaturação fisiológica noturna, contribui ainda mais para a hipoxemia.

São necessários maiores estudos, principalmente, com as crianças menores para melhor se delinear o perfil desses pacientes, já que foi verificado que a maioria das alterações começa na infância. Na amostra que compôs este estudo observamos um predomínio do padrão

restritivo. Estudos complementares devem ser realizados para melhor entendimento, a longo prazo, destas disfunções ventilatórias relacionadas com esta patologia.

8 CONCLUSÕES

- A alteração da função pulmonar foi verificada desde a infância e o distúrbio ventilatório predominante foi o restritivo;
- A idade mais elevada, a hemoglobina média baixa e a necessidade de transfusão de hemácias foram fatores relacionados ao padrão restritivo.

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Devido ao pequeno número de pacientes portadores de asma na amostra estudada, houve dificuldades de relacioná-la à AF. Também não foi possível analisar a relação entre a gravidade de cada um dos distúrbios ventilatórios e as variáveis avaliadas, em virtude da amostra de pacientes com padrão obstrutivo ter sido insuficiente.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA)**. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.** Brasília, Ministério da Saúde, 2002,11-17 p. http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/sangue/hemoglobinopatia/diagnostico.pdf Acessado em: 10 set. 2010.

AHMED, S. *et al*. Echocardiografhic abnormalities in sickle cell disease**. American Journal of Hematology**, v.76, p.195-98, 2004.

ALMEIDA, A. M. *et al.* Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003**. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.,** Recife, v. 6, n. 1, p. 85-91, 2006.

ALVES, A.L. *et al.* Estudo da mortalidade por anemia falciforme**. Inf. Epidemiol. SUS,** v. 5, n. 4, p. 45-53, 1996.

ANDRADE. Linda. O que é anemia falciforme?. 2008. **Jornal Livre**. Disponível em: http://www.jornallivre.com.br/168403/o-que-e-anemia-falciforme.html acesso em: 10 out. 2010.

ANGULO, I. L. Crises falciformes. **Medicina,** Ribeirão Preto, v. 36, p. 427-430, 2003.

ARAÚJO, R. S. **A construção política da anemia falciforme como doença genética no Brasil.** 2003. (Dissertação)- Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2003. p. 12.

ATAGA, K. I; KEY, N., S. Hipercoagulability in sickle cell disease: New approaches to an old problem. **Hematology,** p.91-6, 2007.

BALLAS, S.K; MOHANDAS, N. Pathophisiology of vaso-occlusion**. Hematology/ Oncology Clinics of North America.** v.10, p.6,1996.

BOYD, J. H. *et al.* Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. **Blood**. v.108, n. 9, p. 2923-2927, 2006.

BOYD, J. H. *et al.* Lower obstruction is associated with increased morbidity in children with sickle cell disease**. Pediatr Pulmonol**.,v. 44,n. 3, p. 290-1002, 2009.

BUNN, H .F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **N Eng J Med,** v. 337, n.11, p.762-9, 1997.

CABOOT,J. B., ALLEN, J. L. Pulmonary complications of sickle cell disease in children. **Curr. Opin. Pediatr.,** v. 20, n. 3, p. 279-287, 2008.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T**. Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 524-532, 1996.

DAUDT, L.E.*et al*. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 833-41, 2002.

DE CASTRO, L. M. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. **Am. J. Hematol**.,v. 83, p. 19-25, 2008.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **J. Pediatr.,**v. 80, p. 347-53, 2004.

DIRETRIZES PARA TESTE DE FUNÇÂO PULMONAR. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, supl.3, p. S1-S92, S207- S218; 2002.

DORN-BEINEKE, A.; FRIETSCH, T. Sickle cell disease – Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Implications. **Clin Chem Lab Med.,** v. 40, n.11, p. 1075-84, 2002.

FIXLER, J.; STYLES, L. Sickle cell disease. **Pediatr Clin N Am**.,v. 49, p. 1193-1210, 2002.

GALIZA NETO, G. C..; PITOMBEIRA, M. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 51-6, 2003.

GLADWIN, MT; RODGERS, GP. Pathogenesis and treatment of acute chest syndrome of sickle-cell anemia. **Lancet** 2000; 355: 1476-8.

GUALANDRO, S. F. M.; FONSECA, G. H. H.; GUALANDRO, D. M. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. São Paulo. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 29,

n. 3, p. 291-298, 2007.

GUYTON, AC; HALL, JE. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2002, 360-68 p.

HAQUE, A. K. *et al*. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. **Hum Pathol.,** v. 33, n.10, p. 1037-43, 2002.

HARRISON, T. R. *et al.* **Medicina Interna**. 15. ed. Rio de Janeiro. 2002, v. 1, cap. 106, 708-16 p.

JARDIM, J. R; RATTO, O. R; CORSO, S. D. Função Pulmonar. In: TARANTINO AB. **Doenças Pulmonares**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 113-258.

KATO, G. J. *et al.* Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. **Blood Rev**. v. 107, n. 6, p. 2279-85, 2006.

KLINGS, E. S. *et al.* Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** Boston, v. 173, p. 1264-69, 2006.

KOUMBOURLIS, A. C.; HURLET-JENSEN, A.; BYE, M. R. Lung function in infants with sickle cell disease. **Pediatric Pneumology**, v. 24, p. 277-281, 1997.

KOUMBOURLIS, A. C. *et al.* Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with sickle cell disease.**The Journal of Pediatrics**, v 138, p.188-192, 2001.

LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Revista Saúde Pública,** v. 39, n.6, p. 943-9, 2005.

MACHADO, R. F. P. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme**. J Bras. Pneumol.,** Bethesda, EUA.; v. 33, n.5, p. 583-591, 2007.

MACLEAN J.E; ATENAFU E; KIRBY-ALLEN M; et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. **Am J Respir Crit Care Med,** v.178, p.1005–1009, 2008.

MARTINS, M. F.; SILVA, L. B.; GONÇALVES, R. P. Estudo da correlação entre os níveis de hemoglobina fetal e o prognóstico dos pacientes com anemia falciforme. **Rev Bras. Hematol. Hemoter**., São Paulo., v. 31, n. 6, p. 1-6, 2009.

MARTINS, W. A. *et al.* Alterações Cardiovasculares na Anemia Falciforme. **Arq Bras Cardiol**, v. 70, n.5, p. 365-370, 1998.

MORRIS, C. R. Asthma management: reiventingnthe wheel in sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 84, p. 234-241, 2009.

MORRIS, C. R. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hipertension, and mortality in sickle cell disease. **JAMA**, v. 294, n. 1, p. 81-90, 2005.

NAOUM, P. C. Prevalência e controle da hemoglobina S. **Rev. Bras. Hematol. He-moter.,** v. 22 , p.142-148, 2000a., suplem. 2.

NAOUM, P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**., v. 22, n. 1, p. 05-22, 2000b.
.

PEREIRA, C. A. C. Diretrizes para Teste de Função Pulmonar .**J. Pneumol**.,v. 28, p.1-62, 2002, suplem.3.

PLATT, O. S. *et al.* Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death**. N Eng J Med**, v. 330, n. 23, p. 1639-44.1994.

POWARDS, R. D. NAGEL, R. L. B5-gene-cluster haplotypes in sickle cell anemia. **Hematology Oncology Clinics of North America- Hemoglobinopathies**, v. 5, n. 3, p.475-93, 1991.

REIS, Waggner. **Anemia Falciforme**, 2010. Disponível em http://waggner7.wordpress.com/2010/07/05/anemia-falciforme-2/ Acesso em: 10 out. 2010.

REITER, C.D. *et al.* Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease**. Nat Med,** v. 8, p. 1383-1389, 2002.

ROTHER, RP; BELL, L; HILLMEN, P; GALDWIN, MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. **JAMA,** v. 293, n.13, p. 1653-62, 2005.

SIDDIQUI, A.K.; AHMED, S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. **Postgrad Med J,** v. 79, p. 384-90, 2003.

SILVA, C. M. SHIMAUTI, E. L.T., Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematolol. Hemoter**., São José do Rio Preto, v. 28, p. 2006.

SILVA,L. C. C. Espirometria na prática médica. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, v. 49(3), p. 183-194, 2005.

SYLVESTER, K. P. *et al.* Impact of Acute Chest Syndrome on Lung Funcion of Children with Sickle Cell Disease. **The Journal of Pediatrics**, p. 17-22, 2006.

SYLVESTER, K. P.*et al*. Pulmonary function abnormalities in children with sicle cell disease. **Thorax**, v. 59, p. 67-70, 2004.

SYLVESTER, K. P. *et al* Lung gss transfer in children with sickle cell anaemia. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v.158, p.70-74, 2007.

SONATI, M. F.; COSTA, F. F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglo-binopatias hereditárias. **J. Pediatria**, v. 84, n. 4, p. S40-S47, 2008. (sup.)

SOUZA, L. C. N. A.; VIEGAS, C. A. A. Qualidade de sono e função pulmonar em adolescentes portadores de anemia falciforme clinicamente estáveis. Brasília. **J Bras. Pneumol.**, Brasília, v. 33, n. 3, p. 275-281, 2007

TORRES, F. R.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemoglobinas humanas-hipótese malária ou efeito materno? **Rev Bras Hematol Hemoter**., v. 27, n. 1, p. 53-60, 2005.

VERRESEN, D; DE BACKER, W; VERMEIRE, P. Pulmonary hypertension and sickle hemoglobinopathy. **Chest**, v. 98, n. 4, p. 1042, 1990.

VICHINSK, E. New therapies in sickle cell disease. **Lancet**, Oakland, n. 360, p. 629-31, 2002.

VICHINSKY, E. P. *et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. **N Eng J Med**., n. 342, p. 1855-65, 2000.

VICHINSKY, E. P. *et al.* Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. **Blood**; n. 89. p. 1787-92, 1997

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**.,Ribeirão Preto, v. 29 n. 3, p. 207-214, 2007.

YOO, H. H. B. *et al*. Síndrome aguda do tórax como primeira manifestação de anemia falciforme em adulto. **J. Pneumol.**, Botucatu, v. 28 n. 4, p. 237-240, 2002.

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO

1-Nome:

2-Endereço:

3-Idade:

4-Sexo: M ( ) F( )

5-Telefone:

6-Tempo de diagnóstico:

7-Tempo de acompanhamento:

8- Followp: de 3 em 3 meses ( ) -1
Até 6 meses ( ) -2
Mais de 6 meses ( ) -3

9-Antecedentes de alergia Não( ) -1
Asma ( ) -2
Rinite( )-3

10- Algum médico diagnosticou asma: Não ( ) -1
Sim ( ) -2

11-Você já teve chiado no peito: Não ( ) -1
Sim ( ) -2

12-Você já fez exame como espirometria: Não ( ) -1
Sim ( ) -2

13- Você toma alguma medicação broncodilatadora?
Não ( ) -1
Sim ( ) -2

16-Você se internou nesses últimos 12 meses? Não ( ) -1
Sim ( ) -2

17-Se SIM, quantas vezes: somente 1 vez ( ) -1
de 2 a 4 vezes ( ) -2
mais de 4 vezes ( ) -3

18-Recebeu transfusão de sangue nesse últimos 12 meses? Não ( ) -1
Sim ( ) -2

19-Se SIM, quantas transfusões recebeu? Não ( ) -1
Sim ( ) -2

20- Vacinação Não ( ) -1
Sim ( ) -2

21- Antecedentes de STA Não ( ) -1
Sim ( ) -2

22- Fumantes no domicílio Não ( ) -1
Sim ( ) -2

23- Antecedentes familiar de asma Não ( ) -1
Sim ( ) -2

24-Apresenta cianose e ou baqueteamento Não ( ) -1
Sim ( ) -2

25-FR
26-FC
27- PA
28- Oximetria

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você (seu filho/sua filha) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine no final desse documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador.

Título do projeto: DOENÇA PULMONAR CRÔNICA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Pesquisadora responsável:	Neuly Almeida Figueiredo Rocha
	CPF: 37517600591
Telefone de contato:	88156778
Orientador (a):	Prof . Dra. Rosana Cipolotti

A pesquisa tem por objetivos traçar o perfil clínico dos pacientes com Anemia alciforme (AF) que possam desenvolver a Doença Pulmonar Crônica (DPC), de modo a identificar os fatores desencadeantes da DPC nos pacientes com AF e padronizar a forma de tratamento para o paciente portador de doença pulmonar crônica. O estudo não causará qualquer problema ou transtorno para o paciente, pois os dados colhidos na pesquisa serão arquivados. Caso haja a necessidade da utilização dos resultados deste estudo, para a publicação em congressos ou revista, não haverá qualquer espécie de identificação, preocupando-se, sempre com a integridade física e moral do paciente. O paciente tem todo o direito de parar com a colaboração da pesquisa, sem nenhum comprometimento ao seu atendimento médico.

Concordo, após entender perfeitamente o que me foi explicado, em colaborar com a pesquisa e ceder os dados referentes à minha doença para a realização do estudo.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG_____CPF_____, abaixo-assinado, concordo em participar do estudo- distúrbios ventilatórios em portadores de Anemia Falciforme - como sujeito. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora _____ sobre a pesquisa e, os procedimentos nela envolvidos, bem como os benefícios decorrentes da minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento.

Local:_____

Data:_____/_____/_____.

_____ _____

Assinatura do sujeito da pesquisa ou Responsável legal

Assinatura da pesquisadora