

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Ana Karine Vieira

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, DA SATURAÇÃO
BASAL DE OXIGÊNIO E PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO
NASAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA
FALCIFORME EM BELO HORIZONTE/ MG.**

Belo Horizonte
2014

ANA KARINE VIEIRA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, DA SATURAÇÃO
BASAL DE OXIGÊNIO E PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO
NASAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
DOENÇA FALCIFORME EM BELO HORIZONTE/ MG.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Cássio da Cunha Ibiapina – UFMG.

Coorientadora: Prof^a. Cristina Gonçalves Alvim – UFMG.

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina - UFMG

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof^a. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Coordenador Geral do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Ana Cristina Cortes

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Titulares

Ana Cristina Simões e Silva

Eduardo Araújo de Oliveira

Alexandre Rodrigues Ferreira

Jorge Andrade Pinto

Ivani Novato Silva

Marcos José Burle de Aguiar

Maria Cândida F. Bouzada Viana

Suplentes

Benigna Maria de Oliveira

Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Débora Marques de Miranda

Helena Maria Gonçalves Becker

Juliana Gurgel

Roberta Maia de Castro Romanelli

Cláudia Regina Lindgren

Para meus filhos,
por me tornarem uma médica melhor.

Para meus pacientes,
por me tornarem uma mãe melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Cássio da Cunha Ibiapina, pelas suas orientações, mas principalmente por me contaminar com seu otimismo e positividade.

À Professora Cristina Gonçalves Alvim, por suas ideias e apoio.

Ao Roberto Márcio Vieira, pela realização das provas de função pulmonar, além de tornar os dias de coleta sempre tão agradáveis.

Aos acadêmicos Marcos Vinícius e Ricardo, por toda a ajuda na coleta de dados e execução do trabalho.

Aos médicos Guilherme e Maria Fernanda pela ajuda com as espirometrias.

À Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), por todo o apoio, em especial à secretária Cristiane e à bibliotecária Ana Cacilda.

Ao Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) por todo o suporte na marcação dos exames, em especial à acadêmica Nádia, por sua paciência e empenho.

À Professora Eliana Viana Mancuzo, pelo seu conhecimento e ajuda imprescindível, além da amizade e carinho.

Ao meu meus queridos pais, por sempre acreditarem nos meus sonhos e me ajudarem a executá-los.

Ao meu marido, Rogério de Andrade Gomes, e filhos, José Carlos e Jorge, pela paciência e torcida.

Ao meu irmão, Érico Vieira, pela escuta e o apoio de sempre.

Às amigas de longa data, Márcia, Cristiane e Luciana, por estarem sempre ao meu lado; e Fernanda Lodi, por seu companherismo.

Agradecimento especial às mães e pacientes que participaram do estudo.

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a dissertação é apresentada sob a forma de artigo científico. Todavia, devido ao grande volume de informações obtidas, optou-se pela apresentação de dois artigos originais:

Artigo 1 - PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME.

Artigo 2 - FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2,3-DPG	2,3-difosfatoglicerato
ANOVA	Análise de variância
AVE	Acidente vascular encefálico
BTPS	<i>Body Temperature and Pressure Saturated</i>
CSSCD	Grupo cooperativo de estudo da doença falciforme
CVF	Capacidade vital forçada
DF	Doença falciforme
dp	Desvio-padrão
DVM	Distúrbio ventilatório misto
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
FCB	Frequência cardíaca basal
FCF	Frequência cardíaca fina
FEF	Fluxo expiratório forçado
FRB	Frequência respiratória basal
FRF	Frequência respiratória final
HAT	Hipertrofia de amígdalas e adenoides
HbSC	Hemoglobina SC
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Hemoglobina S forma homozigota
HEMOMINAS	Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
HP	Hipertensão pulmonar
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LDH	Desidrogenaseláctica
NO	Óxido nítrico
NT- pro-BNP	Pró-peptídeo natriurético N terminal do tipo B plasmático
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
O ₂	Oxigênio

P ₅₀	Pressão parcial de O ₂ necessária para produzir 50% de SO ₂
PETN-MG	Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais
PFE	Pico de fluxo expiratório
PFIN	Pico de fluxo inspiratório nasal
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SatO ₂	Saturação de oxigênio
SNC	Sistema nervoso central
STA	Síndrome torácica aguda
TC6	Teste de caminhada em 6 minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRV	Velocidade de regurgitação da tricúspide
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEF	Volume expiratório forçado
VO ₂ máximo	Volume de oxigênio máximo

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Hipoxemia e obstrução respiratória alta.....	13
1.2 Síndrome torácica aguda.....	16
1.3 Asma e sua associação com a doença falciforme.....	19
1.4 Hipertensão pulmonar.....	20
2 OBJETIVOS.....	26
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	27
3.1 Desenho, local e período de realização do estudo.....	27
3.2 Pacientes.....	27
3.2.1 Diagnóstico de doença falciforme.....	27
3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	28
3.3 Aspectos éticos.....	28
3.4 Métodos.....	28
3.4.1 Materiais, equipamentos e procedimentos da coleta de dados.....	28
3.4.2 Obtenção do pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN).....	29
3.4.3 Medida do PFE.....	29
3.4.4 Realização da espirometria.....	29
3.4.5 Realização do teste de caminhada em 6 minutos.....	30
3.4.6 Coleta de dados.....	31
REFERÊNCIAS.....	32
4 RESULTADOS.....	41
4.1 Artigo original: pico de fluxo inspiratório em crianças e adolescentes com doença falciforme.....	41

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

4.2 Artigo original: Função pulmonar em crianças e adolescentes com doença falciforme.....	54
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
APÊNDICES E ANEXO.....	75

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a enfermidade monogênica mais comum no Brasil. Estima-se que o número de indivíduos com DF no Brasil seja de 25.000 a 30.000, segundo dados do Ministério da Saúde. A prevalência do traço falciforme na população geral varia entre 2 e 8%¹. Em Minas Gerais (MG), a incidência de traço falciforme é de 3,3% e da DF aproximadamente 1:1.400 nascidos triados, segundo dados do programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG), que iniciou a triagem para hemoglobinopatias em 1998. O PETN-MG tem ampla cobertura no estado, atingindo 94% dos recém-nascidos vivos².

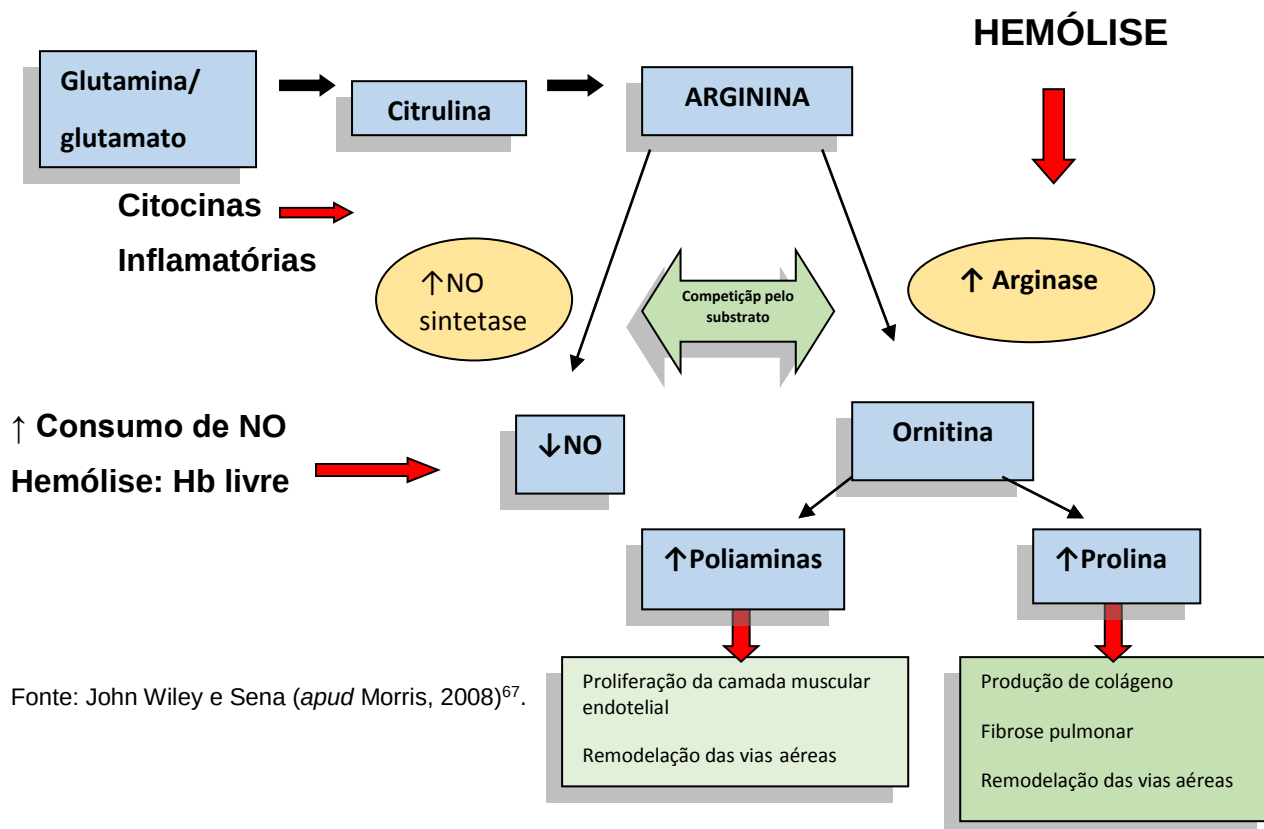
A doença é caracterizada por mutação do gene da beta-hemoglobina, que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia betaglobulina, gerando uma hemoglobina anômala, a hemoglobina S (HbS). Essa hemoglobina é menos solúvel que a hemoglobina normal, quando desoxigenada. A desoxigenação leva à polimerização da hemoglobina e à produção de uma forma anômala da hemácia, sendo a mais comum a forma alongada semelhante a uma foice. Essa forma é mais rígida e densa, com tendência à obstrução da microvasculatura. Há que se considerar, ainda, que as hemácias que contêm HbS estão constantemente expostas a danos mecânicos que levam ao estado de hemólise intravascular crônica^{1,2,3}.

Atualmente, na literatura especializada, existe tendência à divisão da DF em dois subfenótipos: um seria o fenótipo cujos pacientes têm tendência à hiperviscosidade e à vaso-oclusão; e no outro predominam os sintomas relacionados à hemólise crônica. O primeiro grupo tem tendência a manter a concentração de hemoglobina mais elevada e está mais sujeito a crises algicas, síndrome torácica aguda e osteonecrose. O outro grupo, dos pacientes com predomínio dos sintomas relacionados à hemólise crônica e níveis de hemoglobina mais baixos, possui mais propensão a desenvolver hipertensão pulmonar (HP), priapismo, úlcera de membros inferiores e possivelmente o acidente vascular encefálico (AVE). Salienta-se que esses dois subfenótipos frequentemente se sobrepõem⁴.

A hemólise crônica varia de intensidade de acordo com os genótipos, sendo mais grave na forma homozigota da doença (HbSS) e na $S\beta^0$ talassemia e menos significativa nos indivíduos com coexistência da alfa talassemia⁵. O grau de hemólise pode ser avaliado pela contagem de reticulócitos, nível de bilirrubina indireta, asparato amiotransferase e concentração de desidrogenase láctica (LDH). A anemia hemolítica está implicada em algumas complicações da doença falciforme, pois diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO).

O NO é um radical livre e potente vasodilatador que modula a homeostasia vascular⁶. Possui outras propriedades relevantes na DF, como inibição da ativação e adesividade plaquetária, diminuição da proliferação vascular, limitação da injúria de isquemia de reperfusão, modulação da proliferação endotelial e regulação da inflamação. A hemoglobina livre no plasma resultante da destruição eritrocitária consome o NO, gerando meta-hemoglobina e nitrato bioativo. Outro mecanismo de depleção do NO seria a liberação de arginase pelas hemácias lisadas que, por sua vez, quebram a L-arginina, que é um substrato para a formação do NO. Dessa forma, ocorre tendência ao desequilíbrio, com vasoconstrição e, posteriormente, proliferação endotelial^{3,4,7}. (FIG 1)

FIGURA 1 – Mecanismo fisiopatológico da doença falciforme



A DF é afecção sistêmica que potencialmente pode atingir vários órgãos como pulmão, rins, sistema nervoso central e sistema cardiovascular. O acometimento do sistema respiratório é frequente e leva a complicações que resultam em significativa morbimortalidade na faixa pediátrica. Nesse cenário, a presente introdução tem por objetivo apresentar as principais manifestações respiratórias da DF.

1.1 Hipoxemia e obstrução respiratória alta

Muitos indivíduos com anemia falciforme apresentam hipoxemia no estado basal, independentemente de possuírem problemas cardiopulmonares. Apesar dessa condição ser descrita há vários anos, ainda existem dúvidas quanto à sua fisiopatologia. Sabe-se que, em parte, essa dessaturação de oxigênio é explicada pela diminuição da afinidade dos eritrócitos falcêmicos pelo oxigênio. Essa condição é explicada por um desvio para a direita na curva de dissociação da hemoglobina, que é representada pelo aumento na pressão parcial de oxigênio (O_2) necessária para produzir 50% de saturação de O_2 (P_{50}). Alguma diminuição da afinidade pelo oxigênio é explicada pelos altos níveis intracelulares de 2,3-difosfatoglicerato (2,3-DPG)⁸.

O 2,3-DPG é um produto da glicólise anaeróbica e está aumentado em várias outras anemias. Esse aumento é considerado uma adaptação compensatória visando à promoção e ao aumento da liberação do O_2 das hemácias para os tecidos. Nos pacientes com DF, a P_{50} e os níveis intracelulares de 2,3-DPG variam muito e níveis mais aumentados parecem estar associados a decréscimo na solubilidade da HbS e aumento da falcilização do eritrócito em vigência de hipoxemia. Por isso, diferentemente das outras anemias, na anemia falciforme o decréscimo na afinidade de oxigênio não é compensatório e acaba sendo contraproducente⁹.

Outra causa para a hipoxemia seria a doença pulmonar crônica secundária a episódios repetidos de síndrome torácica aguda (STA), que levaria a um desequilíbrio na relação ventilação perfusão. Foi demonstrada, por Rackoff *et al.*, associação de hipoxemia com história prévia de STA e idade mais avançada nos pacientes portadores de hemoglobinopatia SS¹⁰. Alguns estudos recentes, porém,

não mostraram essa associação. Quinn *et al.* observaram associação da hipoxemia com valores mais baixos de hemoglobina, níveis mais altos de reticulócitos, idade mais avançada e sexo masculino. Foi apurado aumento da incidência de hipoxemia com o avançar da idade¹¹. Existe a especulação de que a piora progressiva da saturação de O₂ (SatO₂) poderia ser um marcador precoce de desenvolvimento de HP¹².

A dessaturação de oxigênio no estado basal foi identificada como um fator de risco para o AVE e HP e por isso vem sendo alvo de vários estudos^{13,14}. Importante pesquisa realizada por Campbell *et al.* contou com a participação de 391 crianças e adolescentes portadores de DF e realizou, além da saturimetria basal, ecocardiograma, teste de função pulmonar e teste de caminhada em 6 minutos (TC6)¹⁵. A frequência de saturimetria basal inferior a 99% foi maior no grupo de pacientes quando comparados ao grupo-controle (52% *versus* 24%, $p < 0,0001$). Houve dessaturação em 8% no grupo de pacientes durante o teste de caminhada, sendo considerada dessaturação a queda na SatO₂ igual ou acima de 3%. Foram indicados como fatores independentes associados à hipoxemia o nível de anemia e o grau de hemólise. Uma possível explicação para essa associação seria que a hemólise intensa induz a alterações na vasculatura pulmonar e de vias aéreas, levando a um desequilíbrio na relação ventilação/perfusão. O aumento da idade também foi um fator independente associado à dessaturação de O₂ no estado basal, notando-se maior número de casos à medida que as crianças vão envelhecendo. A hipoxemia e a queda da saturação durante o exercício não foram associadas, nesse estudo, ao AVE, STA e crise algica¹⁵.

Há vários questionamentos a respeito da acurácia da oximetria de pulso nos pacientes portadores de DF. Alguns autores mostraram que a oximetria de pulso superestima a saturação de O₂ quando comparada com o padrão-ouro, que é a cooximetria^{16,17}. Outros acharam que subestima¹⁸ e ainda há os que encontraram boa acurácia¹⁰. Existem muitas discrepâncias nas metodologias aplicadas entre os estudos, tornando muito difícil uma comparação e conclusão. De qualquer forma, a oximetria de pulso é rotineiramente utilizada no acompanhamento do paciente com doença falciforme e tem sua importância por ser um exame não invasivo e de fácil aplicação para rastreamento da hipoxemia.

A hipoxemia é reconhecida por sua importante associação com fenômenos vaso-oclusivos. Por exemplo, a hipoxemia noturna está associada a altas taxas de

crises álgicas nas crianças¹⁹, bem como ao aumento da probabilidade de surgimento de eventos relacionados ao sistema nervoso central (AVE, ataque isquêmico transitório e crises convulsivas)²⁰. A SatO₂ foi relacionada à medida da velocidade de fluxo em artéria cerebral medida por meio do doppler transcraniano e foi demonstrado que a dessaturação estava associada ao aumento da velocidade na artéria cerebral, com elevação do risco para AVE²¹. Posteriormente, em contraste com achados anteriores, estudo com menor número de pacientes não demonstrou essa associação²², ressaltando a necessidade de surgirem novas investigações prospectivas, para se conhecer a real contribuição da dessaturação para o AVE.

A abordagem ideal da hipoxemia ainda não está estabelecida. O uso da hidroxiureia parece aumentar a saturimetria de oxigênio, mas precisa ser mais bem estudada²³. Apesar de existir fraca recomendação para o uso da hidroxiureia no tratamento específico da hipoxemia, essa indicação foi contemplada no protocolo clínico de diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme do Ministério da Saúde^{24,25}.

A dessaturação noturna parece ser um fenômeno comum na doença falciforme, como foi demonstrado por Salles, que encontrou prevalência de cerca de 80% e não correlacionou com a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)²⁶. A queda da saturimetria no período da noite pode estar relacionada a vários fatores, como a própria SAOS, baixa afinidade da HbS pelo O₂ e doença pulmonar²⁶.

A hipertrofia de amígdalas e adenoides é comumente encontrada nos pacientes com DF. Salles mostrou prevalência de 55,3%, que é aumentada em relação à população normal para a mesma faixa etária, utilizando para avaliação o exame otorrinolaringológico da cavidade oral²⁷. Com metodologia diferente, pois as vias áreas superiores foram avaliadas por ressonância nuclear magnética, Strauss *et al.* encontraram maior aumento do tecido linfóide ao redor das vias aéreas superiores (adenoides, amígdalas e nódulos retrofaríngeos) em pacientes com DF quando comparados a um grupo-controle²⁸. A hiperplasia adenotonsilar compensatória pode ser explicada pelas infecções de vias aéreas de repetição, que por sua vez seriam secundárias à asplenia funcional²⁹. Embora muito raro, pode-se ter obstrução dos seios paranasais por tecido de hematopoese

extramedular em decorrência da anemia hemolítica^{30,31}. A HAT é importante fator causal para a SAOS e hipopneia em crianças^{30,32}.

A enurese noturna é comum em crianças e adolescentes com DF e sua etiologia não é totalmente esclarecida. Tem origem multifatorial, incluindo uma diminuição da capacidade de concentração da urina pelos rins e uma baixa capacidade funcional da bexiga. Sua prevalência com o aumento da idade, porém ela ainda pode estar presente nos adultos jovens e parece estar relacionada à SAOS e à hipopneia^{33,34}. Ocorreria um aumento da pressão intra-abdominal secundária aos esforços respiratórios durante os episódios de apneia e hipopneia, além da diminuição da secreção do hormônio antidiurético por hipóxia ou aumento do peptídeo atrial natriurético, levando à elevação do volume urinário³⁵. Crianças portadoras de DF com enurese devem ser rastreadas para obstrução respiratória alta e distúrbios respiratórios do sono.

1.2 Síndrome torácica aguda

A STA é a segunda causa de hospitalização na doença falciforme e é responsável por até 25% das causas de óbito³⁶. Na coorte brasileira realizada no estado de Sergipe, foi responsável por 40% das internações³⁷. Após o primeiro episódio, há muitas chances de recorrência, sendo imperativo o diagnóstico preciso⁴¹. É importante salientar que episódios repetidos estão associados ao desenvolvimento de doença pulmonar crônica e mortalidade precoce³⁸.

Define-se STA como o aparecimento de um infiltrado pulmonar novo envolvendo pelo menos um segmento pulmonar que seja compatível com consolidação alveolar e excluída a possibilidade de atelectasia no paciente com DF. A alteração radiológica deverá ser acompanhada de pelo menos um dos sintomas: febre, dor torácica, taquipneia, sibilos, tosse ou hipoxemia⁴⁰.

A etiologia é multifatorial, sendo implicadas causas infecciosas e não infecciosas. Nas causas infecciosas, citam-se microrganismos atípicos, vírus e bactérias; nas causas não infecciosas, a embolia gordurosa e o infarto pulmonar. Em elevado número de casos não é possível definir a etiologia. Série multicêntrica, envolvendo expressivo número de pacientes pediátricos e adultos, encontrou como patógeno mais comumente envolvido a *Chlamydia pneumoniae*,

seguido do *Mycoplasma pneumoniae* e vírus respiratório sincicial. Nesse mesmo estudo, a etiologia foi atribuída ao infarto pulmonar em 16% e à embolia gordurosa em aproximadamente 9% dos casos⁴⁰.

A embolia gordurosa é uma etiologia importante e geralmente é precedida de uma crise vaso-oclusiva. A crise vaso-oclusiva frequentemente envolve múltiplos ossos, principalmente a pelve e fêmur, levando a infarto medular e edema. A medula necrosada libera gordura, células e até espículas ósseas para a corrente sanguínea, que podem ser levadas até o pulmão. Deve-se pensar nessa etiologia quando há quadro abrupto de insuficiência respiratória, acompanhada de outras manifestações sistêmicas⁴².

A terceira causa seria a obstrução direta do leito vascular pulmonar pelas hemácias falcilizadas, levando ao infarto pulmonar, porém sua real prevalência é desconhecida⁴³.

É importante ressaltar os dados de alguns estudos que demonstram que cerca de 50% dos pacientes com STA são admitidos no hospital por outras causas, sendo a mais comum a crise vaso-oclusiva. Os sintomas da STA apareceram, em média, 2,5 dias após a admissão⁴⁰.

A crise álgica pode ser um pródromo da síndrome torácica aguda, sendo necessárias reavaliações clínicas e radiológicas frequentes para identificação precoce da doença. Existe correlação entre síndrome torácica aguda e complicações neurológicas como alteração do estado mental, crises convulsivas e anormalidades neuromusculares⁴⁰. Outra observação importante é o aumento da possibilidade de AVE nas duas semanas seguintes ao episódio de STA⁴⁴. Possivelmente, essa associação se deve por alterações inflamatórias e baixa perfusão de oxigênio no leito vascular cerebral.

Como fatores de risco para desenvolver a STA, além da crise vaso-oclusiva, pode-se citar o nível de hemoglobina mais alto, que leva ao aumento da viscosidade e este promove o aparecimento de fenômenos vaso-oclusivos. Frequentemente, precedendo a STA, há queda no valor basal da hemoglobina e aumento da LDH, levando à suspeita de que a hemólise aguda também exerceria papel na injúria pulmonar^{39,40}. A incidência da STA foi fortemente associada à idade, sendo mais frequente em crianças mais novas e menos frequente nos adultos. Podem-se citar como outros fatores de risco a baixa concentração de hemoglobina fetal e a elevada leucometria, sendo que a maior concentração de

hemoglobina fetal funciona como fator protetor⁴¹. O diagnóstico de asma também está associado à alta incidência de STA⁴⁵. Devido à importância da associação entre asma e DF, ela será abordada separadamente.

O tratamento ideal ainda não está completamente estabelecido. O uso de dexametasona parece ter benefício na síndrome torácica aguda moderada a grave, porém está associada a rebote de crise vaso-oclusiva e alta taxa de reinternação hospitalar^{46,47}. Kumar *et al.* mostraram, em trabalho retrospectivo, benefício no uso da prednisona, de maneira análoga ao tratamento da asma aguda, com bons resultados e com baixa taxa de readmissão⁴⁸. A transfusão sanguínea simples ou exsanguineotransfusão deverá ser realizada nos casos moderados e graves. A transfusão de hemácias leva a aumento na SatO₂ e possivelmente atua diminuindo mediadores inflamatórios, que têm grande importância na etiologia da STA^{40,49}. A hipoxemia não deve ser o único fator determinante para a realização da transfusão, uma vez que grande parte desses pacientes possui hipoxemia no estado basal. Não há estudos controlados que comparem a transfusão simples com a exsanguíneotransfusão, sendo que a escolha deve ser baseada na experiência do serviço. Tanto a transfusão simples como a exsanguineotransfusão resultam em melhora da oxigenação, porém se deve evitar aumento exagerado na concentração de hemoglobina, devido ao risco de elevação da viscosidade sanguínea, além do potencial risco de aloimunização⁵⁰.

O uso de antibioticoterapia é imperativo, utilizando-se um macrolídeo para cobertura de bactérias atípicas e um antimicrobiano de espectro ampliado. Deve-se sempre tentar identificar o patógeno envolvido com base em culturas e, nos casos mais graves ou com suspeita de embolia gordurosa, a broncoscopia deverá ser realizada⁴⁰.

Os broncodilatadores devem ser usados em pacientes com hiper-reatividade de vias aéreas, sendo que alguns autores sugerem o uso para todos os pacientes⁴⁰.

A analgesia e hidratação devem ser usadas de maneira criteriosa, devido ao risco de piora do quadro clínico. Os narcóticos podem levar a hipoventilação e atelectasia; e a hiper-hidratação ao quadro de congestão pulmonar⁴⁰.

Na literatura existem relatos isolados de uso de inalação de NO para os casos refratários, com resultados conflitantes⁵¹.

O diagnóstico preciso de STA é extremamente importante, uma vez que a recorrência é muito comum. Para a prevenção da STA têm-se na literatura algumas recomendações, incluindo a transfusão de hemácias no pré-operatório, tratamento adequado e preventivo das crianças portadoras de asma, terapia com hidroxiureia e o uso de espirometria de incentivo durante os episódios de crises álgicas que requerem hospitalização^{45,50,52,53,54}. O transplante de medula óssea também desempenha papel promissor nos pacientes mais graves que não responderam ao uso de hidroxiureia^{55,56}.

1.3 Asma e sua associação com a doença falciforme

A asma é muito comum no nosso meio, sendo encontrada prevalência de 17,8% em Belo Horizonte, segundo dados do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC)⁵⁷. A prevalência da asma nos indivíduos com doença falciforme ainda não é totalmente conhecida, porém essa associação leva a maior morbidade e mortalidade nesses pacientes^{45,58}.

A associação de asma com STA já está bem estabelecida na população pediátrica^{45,59,60}. Na coorte realizada pelo grupo cooperativo de estudo da doença falciforme (CSSCD), quase 300 crianças foram acompanhadas e a prevalência de asma foi de 16,8%, com taxa de STA duas vezes mais alta nas crianças que apresentavam o diagnóstico concomitante de asma quando comparadas ao grupo que tinha apenas DF⁴⁵. Além disso, as crianças portadoras de asma têm mais chance de desenvolver STA após um episódio de crise álgica. Boyd *et al.* demonstraram que os pacientes que tinham diagnóstico clínico de asma tiveram chance quatro vezes mais alta de apresentarem STA durante um episódio de crise álgica, além do fato de desenvolverem o primeiro episódio de STA em idade mais tenra⁶⁰.

A associação de asma com aumento do número de crises álgicas foi observada na grande coorte americana realizada pelo CSSCD⁴⁵ e em outro estudo menor realizado por Glassberg *et al.*, que além de alta incidência de crises vaso-oclusivas mostrou também que nos pacientes asmáticos as crises eram precedidas de sintomas respiratórios⁶¹. No entanto, no estudo retrospectivo realizado na França essa associação não foi confirmada⁶².

A associação de asma com alta incidência de eventos neurológicos ainda não está elucidada, pois faltam estudos prospectivos e bem controlados. Estudo retrospectivo conduzido por Nordness *et al.* revelou elevada taxa de AVE nos pacientes que apresentavam asma como comorbidade⁶³.

Uma possível relação entre asma e hipertensão pulmonar foi demonstrada por Morris *et al.*, que identificaram HP em 51% dos casos nos pacientes com teste de função pulmonar alterada, sendo a identificação dessa doença baseada apenas em sinais do ecocardiograma⁶⁴. Essa porcentagem é maior que os 30% que habitualmente são encontrados na população adulta com DF. Há necessidade de maiores estudos para esclarecer essa relação.

A asma, como a DF, tem mecanismo fisiopatológico complexo e multifatorial. Ambas são doenças que levam a processos inflamatórios e provavelmente a asma reforça o ciclo vicioso de falcização da DF a partir do desequilíbrio na relação ventilação/perfusão, gerando hipoxemia local. O mecanismo fisiopatológico pode, em parte, ser explicado pela elevada atividade da arginase, com consequente desequilíbrio da arginina, que por sua vez leva à depleção de óxido nítrico e alterações na vasculatura pulmonar⁶⁵. A asma também está associada à elevação da arginase e à deficiência de NO e possivelmente reforça a injúria pulmonar⁶⁶.

É muito importante que a asma seja reconhecida nessa população, para que sejam tomadas medidas eficientes e radicais de controle dos sintomas. Não existem protocolos de tratamento diferenciado da asma na DF, mas é imprescindível que os hematologistas que lidam com a DF tenham conhecimento dos protocolos já consagrados⁶⁵.

1.4 Hipertensão pulmonar

O avanço no tratamento da doença falciforme levou ao aumento da sobrevida e, conseqüentemente, ao reconhecimento de novas complicações da doença. A hipertensão arterial pulmonar é uma complicação grave que vem se tornando uma das maiores causas de morbimortalidade nos adultos com hemoglobinopatias, incluindo a anemia falciforme e talassemia^{68,69}. Estudos

recentes vêm sendo publicados para elucidar o papel da hipertensão pulmonar na faixa etária pediátrica.

A definição da HP é o aumento na pressão arterial pulmonar igual ou superior a 25 mmHg. Em alguns pacientes ela parece ser predominantemente pré-capilar, em outros pós-capilar, podendo, ainda, ser de etiologia mista. Essa entidade parece representar a manifestação pulmonar da vasculopatia sistêmica encontrada na anemia falciforme juntamente como priapismo, o acidente vascular cerebral e a falência renal⁷⁰.

O quadro clínico é inespecífico, podendo ser assintomático. O sintoma mais comum é a dispneia progressiva aos exercícios físicos, que muitas vezes é atribuída à doença de base.

A fisiopatologia é complexa e está intimamente relacionada à destruição das hemácias. A destruição eritrocitária resulta em dois mecanismos associados à redução de NO: produz hemoglobina livre no plasma que consome o NO, e libera arginase, limitando a produção de NO. A diminuição da biodisponibilidade do NO implica em vasoconstrição, estresse oxidativo/inflamatório e angiogênese. Esses mecanismos contribuem para o desenvolvimento progressivo da vasculopatia da doença falciforme, caracterizada por vasoconstrição, hiperplasia da camada íntima e muscular endotelial e trombose⁷¹.

Nesse contexto, testes não invasivos foram desenvolvidos para detecção precoce da HP. Um deles é o ecocardiograma, que identifica sinais que sugerem HP como aumento do átrio direito, dilatação ou hipertrofia ventricular direita e regurgitação da tricúspide. A medida de velocidade do jato de regurgitação da tricúspide (TRV) é usada para estimar-se a pressão arterial pulmonar sistólica. A velocidade $\geq 2,5$ m/s corresponde à pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 25-35 mmHg, que é aproximadamente dois desvios-padrão acima da média. No estudo prospectivo realizado pelo *National Institute of Health* foram obtidas as medidas da TRV em 195 pacientes adultos com anemia falciforme⁷². A HP foi definida como a TRV $\geq 2,5$ m/s e foi detectada em 32% dos pacientes. Para o exame, o paciente deveria se encontrar no estado basal com pelo menos duas semanas sem um episódio de crise vaso-oclusiva ou STA. Essa velocidade foi um marcador independente de aumento de risco de morte. Outros estudos confirmaram esses achados, porém apresentaram a limitação de também não

confirmarem a HP por meio do cateterismo cardíaco direito, que é o exame padrão-ouro^{73,74}.

Paralelamente, o aumento da TRV foi associado aos índices de hemólise (anemia, reticulocitose, aspartato aminotransferase e níveis de bilirrubina), sobrecarga de ferro, disfunção colestática, hipertensão arterial sistêmica, úlcera de membros inferiores e priapismo^{72,73,74}.

De maneira geral, apesar do ecocardiograma com Doppler ser um exame simples e não invasivo, ele não tem acurácia suficiente para estabelecer o diagnóstico. Estudos realizados recentemente mostraram que, apesar do aumento da TRV estar presente em cerca de 30 a 40% dos adultos com DF, a prevalência real da HP diagnosticada por intermédio do cateterismo cardíaco direito é de 6-11%^{75,76,77}.

Na atualidade, sabe-se que a dosagem plasmática do pró-peptídeo natriurético N terminal do tipo B plasmático (NT-pro-BNP) é um exame não invasivo que, quando aumentado (≥ 160 pg/mL), é um marcador de disfunção ventricular e tem grande correlação com a medida da TRV. O aumento do NT-pro-BNP foi um fator de risco independente para mortalidade em adultos com anemia falciforme, mas também não pode ser usado para o diagnóstico de hipertensão pulmonar⁷⁸.

Numa perspectiva semelhante, vem sendo investigado o papel da disfunção do ventrículo esquerdo no aumento da pressão pulmonar nos pacientes com anemia falciforme. A disfunção diastólica é comum nessa população, porém apenas em uma pequena parcela de pacientes ela contribuiu para o aumento da pressão arterial pulmonar⁷⁶. Apesar disso, a disfunção diastólica foi identificada como um marcador independente de aumento de mortalidade na anemia falciforme⁷⁹.

Auspiciosamente, grande estudo prospectivo e multicêntrico demonstrou associação independente entre hemoglobina mais baixa e disfunção diastólica⁸⁰. A relação de parâmetros do Doppler com o ecocardiograma tecidual (relação E/e') foi utilizada para avaliação da disfunção ventricular esquerda. Foi também mostrado que os pacientes com aumento da TRV e da relação E/e' apresentaram impacto negativo na capacidade funcional, mensurada por meio do teste de caminhada em 6 minutos.

Por outro lado, o TC6 é um exame de fácil execução e permite avaliar de maneira global e integrada os sistemas envolvidos na atividade física, incluindo o sistema respiratório, cardiovascular, neuromuscular e circulação periférica. Sua indicação clássica é para acompanhamento da resposta a intervenções terapêuticas, porém vem sendo utilizado cada vez mais para avaliação da capacidade funcional e como teste complementar de outras provas cardiopulmonares⁸⁰. Estudos mais recentes vêm tentando estabelecer valores de referências para a população brasileira, inclusive na faixa pediátrica^{81,82,83}.

O TC6 vem ganhando importância na doença falciforme, pois foram encontrados resultados mostrando relação negativa entre a distância percorrida no TC6 e a TRV, sugerindo que o TC6 possa ser um método não invasivo de avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar e capacidade funcional nessa população⁸⁴. Inclusive para a população pediátrica foi demonstrado que o aumento da TRV foi associado a um declínio na distância percorrida pelo TC6 durante acompanhamento que variou entre 13 e 35 meses⁸⁵. Alguns autores recomendam a realização do TC6 como auxiliar no rastreamento da hipertensão pulmonar e principalmente para acompanhamento dos pacientes em tratamento de HP^{86,87}.

De forma complementar, o estudo conduzido por Waltz *et al.*⁸⁸ propôs analisar a reologia eritrocitária e parâmetros hematológicos induzidos pelo exercício físico em crianças com DF. Foi observada dessaturação de oxigênio durante o TC6 tanto nos pacientes com HbSS (34%), quanto nos pacientes com hemoglobina SC (HbSC) (18%). A prevalência duas vezes maior na forma homozigótica evidencia a importância de complicações induzidas pelo exercício nessa população, levando a episódios de hipoxemia transitória e consequente alterações da reologia das hemácias e ativação endotelial. Nenhum paciente portador de HbSC apresentou alteração na saturimetria basal, enquanto 50% dos pacientes com HbSS tinham SatO₂ inferior a 98%.

A literatura demonstra que a prevalência e principalmente a importância da HP na população pediátrica ainda não está esclarecida⁸⁹. O maior estudo prospectivo na faixa pediátrica foi realizado Minniti *et al.* e contou com a participação de 310 crianças e adolescentes (<20 anos) norte-americanas com doença falciforme¹⁴. Foram realizados os perfis ecocardiográficos e encontrou-se TRV ≥ 2,6 m/s em 11% dos pacientes. Reforçando os achados encontrados na

população adulta, os marcadores de hemólise foram fatores independentes associados ao aumento da TRV. Houve correlação também da hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 98\%$) com o aumento da TRV (OR: 3,2, $p=0,028$), sugerindo uma possível contribuição para a HP. Outro importante achado foi que houve alto número de crianças com dessaturação durante o teste de caminhada em 6 minutos no grupo que apresentava aumento da TRV. Mais recentemente, outras séries norte-americanas relataram maior prevalência de $\text{TRV} \geq 2,5$ na faixa pediátrica, como Oneykwere *et al.*, que encontraram em 46%,; e Pashankar *et al.*, que constataram taxa de 30%^{90,91}.

Importante trabalho fora do eixo norte-americano, realizado por Colombatti *et al.*, detectou prevalência de $\text{TRV} \geq 2,5$ em 21,6% dos pacientes. Como significantes achados, destacam o aumento da TRV em crianças bem novas e a STA como fator de risco na análise multivariada⁹². Como foi visto aumento da TRV em uma criança de apenas três anos, os autores recomendaram a realização do ecocardiograma a partir dessa faixa etária, como triagem para detecção precoce da regurgitação da tricúspide. Apesar dessa recomendação, existem muitas controvérsias a respeito da melhor idade para início do rastreamento da HP, sendo que na Hemominas é iniciada com a idade de cinco anos⁹³.

É importante salientar que existem dúvidas também se a hipertensão pulmonar na faixa pediátrica seria realmente a manifestação precoce da HP nos adultos ou uma entidade distinta. Na tentativa de se esclarecer essa dúvida foi proposta a investigação das possíveis associações com a HP na população pediátrica e em adultos portadores de DF⁹³. A definição de HP foi baseada apenas em achados do ecocardiograma ($\text{TRV} \geq 2,5$ ou $\text{PSAP} \geq 25$). Como se tratava de um trabalho retrospectivo, o primeiro achado interessante foi que apenas 57% dos pacientes possuíam ecocardiograma nos registros médicos. As variáveis associadas à HP foram bem diferentes entre as crianças e os adultos, sendo a STA a única variável em comum. A STA teve efeito protetor nos adultos e possivelmente é explicada pela intervenção após o primeiro episódio com uso da hidroxiureia ou esquema de transfusão crônica. Na faixa pediátrica, a história de sepse ou bacteremia teve forte associação com a HP, com possível explicação de que sepse induziria a deficiência de arginina, que por sua vez levaria à disfunção endotelial. Outra variável associada à HP, na faixa pediátrica, foi a asma. Nos

adultos, a idade, anormalidades renais, hepatite C, uso de oxigênio e transfusões crônicas foram variáveis associadas à HP. Diante do exposto, foi sugerido um provável mecanismo fisiopatológico diferente para a HP nas crianças, que deverá ser futuramente elucidado.

O tratamento da HP na anemia falciforme ainda traz algumas dúvidas. Recentemente, na tentativa de uniformizar as orientações, surgiram as diretrizes da *American Thoracic Society*⁹⁴. Pacientes com risco aumentado de mortalidade, como TRV $\geq 2,5$, NT-por-BNP ≥ 160 pg/mL ou HP confirmada pelo cateterismo direito, devem ser referendados para serviços com experiência em HP, preferencialmente com experiência também em DF, e devem receber tratamento com hidroxiureia. Para os pacientes de risco que não tiveram resposta com o uso da hidroxiureia ou contraindicação ao uso da mesma, o esquema de transfusão crônica pode ser benéfico. O tratamento específico da HP é ainda mais difícil, pois há escassez de estudos com número de pacientes suficientes para estabelecer a recomendação. A sildenafil, inibidor da fosfodiesterase-5, que diminui seletivamente a pressão pulmonar e inibe a ativação plaquetária, foi avaliada para essa população, porém notou-se acentuado aumento de hospitalizações por crises álgicas⁹⁵. Os antagonistas do receptor da endotelina, inalação de NO e suplementação de arginina vêm sendo investigados^{96,97,98}. Diante da lacuna no tratamento da hipertensão pulmonar na anemia falciforme, fica a critério do serviço especializado a decisão do tratamento. Isso acaba por reforçar a necessidade do caráter preventivo para essa afecção.

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar a função respiratória de crianças e adolescentes com doença falciforme (DF) com base na espirometria, teste da caminhada de seis minutos, saturimetria de oxigênio transcutânea e pico de fluxo inspiratório nasal.

Objetivos específicos

1. Avaliar a medida do pico de fluxo inspiratório nasal e compará-la com variáveis clínicas e saturação de oxigênio em crianças e adolescentes com DF.
2. Avaliar a saturação de oxigênio e compará-la com variáveis clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com DF.
3. Descrever a frequência de síndrome torácica aguda e asma em crianças e adolescentes com DF.
4. Avaliar as alterações da função pulmonar pela espirometria e pelo teste de caminhada de 6 minutos e compará-las com variáveis clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com DF.

3 PACIENTES E MÉTODOS

Neste capítulo descrevem-se a natureza do estudo, a amostra e os métodos utilizados neste estudo.

3.1 Desenho, local e período de realização do estudo

Trata-se de estudo de corte transversal, analítico e descritivo, realizado no Ambulatório de Hemoglobinopatias da Fundação Hemominas, na cidade de Belo Horizonte, Brasil, no período de setembro de 2013 a fevereiro de 2014.

3.2 Pacientes

A população estudada foi composta por crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idade entre oito e 15 anos, com DF. Incluíram-se os genótipos SS e S β^0 talassemia.

3.2.1 Diagnóstico de doença falciforme

As crianças foram selecionadas a partir do Programa de Triagem Neonatal do estado de Minas Gerais e tiveram o diagnóstico confirmado com um ano de idade por meio da eletroforese de hemoglobina por focalização isoelétrica e HPLC.

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico confirmado de DF, englobando os genótipos SS, S β^0 talassemia. Para a pesquisa de função pulmonar, os pacientes deveriam residir na cidade de Belo Horizonte, ter entre oito e 15 anos e ser capazes de realizar as manobras de função respiratória e o teste de caminhada. Para a pesquisa do pico de fluxo inspiratório (PFIN), deveriam ter entre oito e 15 anos e ser capazes de realizar a manobra.

Foram excluídos os pacientes incapazes de realizar as manobras respiratórias ou teste de caminhada, por incapacidade cognitiva ou física. Também foram excluídos os pacientes que apresentavam outra doença grave associada. Para a pesquisa do PFIN, foram excluídos os pacientes que apresentavam sintomas gripais no momento do exame.

3.3 Aspectos éticos

O protocolo de estudo e o termo de consentimento livre foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS) e Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Todos os pacientes maiores de 13 anos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), juntamente com seus responsáveis e, para os participantes menores de 13 anos, os responsáveis assinaram o TCLE.

3.4 Métodos

3.4.1 Materiais, equipamentos e procedimentos da coleta de dados

Os materiais e equipamentos utilizados neste estudo são abordados nos próximos subitens.

3.4.2 Obtenção do pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN)

Na visita do paciente era medido o PFIN (*In-check-inspiratoryflow meter*, Clement Clarke, Harlow, Inglaterra). Essa medida era obtida com o paciente de pé. Antes da aferição, o paciente realizava a higiene nasal habitual assoando o nariz levemente para eliminar a secreção nasal residual. A máscara facial era cuidadosamente adaptada e ele era instruído a fazer forte inspiração nasal com a boca fechada e, a partir do volume residual, atingia a capacidade pulmonar total. Após o mínimo de três aferições, o melhor valor era escolhido. O valor encontrado era comparado ao valor de referência para a idade estudada, utilizando-se, para isso, as tabelas sugeridas por Ibiapina *et al.* (2011)⁹⁹.

3.4.3 Medida do PFE

Para a medida do pico do fluxo expiratório (PFE), que avalia obstrução das grandes vias aéreas, foi utilizado o *Mini-Wright Peak Expiratory Flow Meter* (Clement Clarke, Reino Unido). O melhor valor individual de três aferições consecutivas foi escolhido para análise, usando-se os valores de referência obtidos por Polgar e Promadhat¹⁰⁰, por serem valores de referência aceitos internacionalmente.

3.4.4 Realização da espirometria

As espirometrias foram realizadas no ambulatório da HEMOMINAS por um único técnico habilitado em função pulmonar. Foi utilizado o espirômetro modelo **KoKo®PFT**. Os exames foram feitos com o paciente sentado e utilizando clipe nasal. Aplicaram-se testes de broncodilatação (400 mcg de salbutamol *spray*), sendo considerada resposta quando houve aumento $\geq 12\%$ no VEF1. Foram obtidas no mínimo três curvas, obedecendo aos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society*¹⁰¹. A partir dessas curvas foram retirados os valores da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado (VEF1) e fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF 25-75%), todos

corrigidos para as condições *Body Temperature and Pressure Saturated* (BTPS). Aguardou-se o período mínimo de duas semanas entre uma internação hospitalar ou transfusão sanguínea e a realização do exame. Os resultados foram interpretados por equipe composta de médicos da Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

3.4.5 Realização do teste de caminhada em 6 minutos

Os testes de caminhada em 6 minutos foram realizados por um único técnico habilitado em função pulmonar no corredor do ambulatório da HEMOMINAS. Foram respeitadas as diretrizes da *American Thoracic Society*⁷³, com exceção da utilização de corredor com metragem de 20 metros. Foram utilizados oxímetro de modelo relógio portátil modelo Wrist 3100 Nonin medical e cronômetro. O paciente era orientado a fazer uma caminhada tão rápida quanto fosse possível pelo período de 6 minutos. O técnico usava frases de encorajamento ao paciente. Todas as caminhadas foram acompanhadas pelo médico responsável pela pesquisa. A saturação transcutânea de oxigênio era aferida antes, durante e imediatamente após a caminhada, tomando-se o cuidado de se aguardar pelo período mínimo de 1 minuto para a estabilização da curva do oxímetro. A distância percorrida era medida em metros. Foram executados dois testes com intervalo de 30 minutos; e quando havia discordância entre os exames era realizado um terceiro teste. A dessaturação de oxigênio foi definida quando se apresentava queda da $\text{SatO}_2 \geq 3\%$ em relação ao basal.

A porcentagem predita da distância percorrida foi calculada com base na equação proposta por Priesnitz⁷⁶, inclusive para os pacientes com idade entre 13 e 15 anos.

Os resultados foram interpretados por equipe composta de médicos da Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG e as dúvidas revisadas por uma médica pneumologista do laboratório de função pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG.

3.4.6 Coleta de dados

Procedeu-se à coleta de dados a partir de entrevista, avaliação física e pesquisa no prontuário médico. A entrevista era realizada com um questionário semiestruturado (APÊNDICE A). A avaliação física baseava-se na medida de dados vitais, saturimetria, aferição do peso e estatura. A pesquisa no prontuário consistia em encontrar dados relevantes à função pulmonar, como uso de hidroxiureia, hipertransfusão, número de STAs, número de internações por crises álgicas no último ano e enurese noturna. A STA foi definida como aparecimento de um infiltrado pulmonar novo à radiografia de tórax, associado a dor torácica, febre, dispneia ou tosse. Essas informações foram buscadas no prontuário médico e por meio da entrevista. Hemoglobina, número de leucócitos, reticulócitos e plaquetas foram obtidos da média aritmética dos três últimos hemogramas encontrados no prontuário. Para a hemoglobina fetal foi usado o exame mais recente. Os exames bioquímicos, quando disponíveis, foram retirados do arquivo médico e utilizados os valores mais recentes. Consideraram-se os dados do ecocardiograma mais recente, sendo que este deveria ter no máximo três anos do dia da realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter, [editorial], 2007; 29(3):204-206.
2. Fernandes APPC, JN, Cangussu CB, Macedo DLD, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. J Pediatrics, 2010; 86(4):279-284.
3. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev Bras Hematol Hemoter, 2007; 29(3):207-14.
4. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Rev, v. 21, n. 1, p. 37-47, 2007.
5. Belisário AR, Viana MB. Efeitos da talassemia alfa nas manifestações clínicas e hematológicas da anemia falciforme: uma revisão sistemática. RMMG, 2012; 21(3).
6. Moncada SEA, Hodson HF, Knowles RG, López-Jaramillo P, McCall T, Schulz R. The L-arginine: nitric oxide pathway. J Cardiovasc Pharmacol, 1991; 17:S1&hyphen.
7. Wood KC, Hsu LL, Gladwin MT. Sickle cell disease vasculopathy: a state of nitric oxide resistance. Free Rad Biol Med, 2008; 44(8):1506-1528.
8. Milner PF. Oxygen transport in sickle cell anemia. Arch Int Med, 1974; 133(4):565-572.
9. Safo MK, Kato GJ. Therapeutic strategies to alter the oxygen affinity of sickle hemoglobin. Hematol Oncol Clin NA, 2014; 28(2):217-231.
10. Rackoff WRN, Silber JH, Asakura T, Ohene-Frempong, K. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. Blood, 1993; 81(12):3422-3427.
11. Quinn CT, Ahmad N. Clinical correlates of steady-state oxyhaemoglobin desaturation in children who have sickle cell disease. Br J Haematol, 2005; 131(1):129-134.
12. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Eng J Med, 2004; 350(9):886-895.
13. Quinn CT, Sargent JW. Daytime steady-state haemoglobin desaturation is a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anaemia. Br J Haematol, 2008; 140(3):336-339.

14. Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Ensing G, Dham N, *et al.* Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica*, P Haematol, 2009; p. 13812.
15. Campbell A, Minniti CP, Nouraie M, Arteta M, Rana S, Onyekwere O, *et al.* Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol*, 2009; 147(3):352-359.
16. Blaisdell CJ, Goodman S, Clark K, Casella JF, Loughlin GM. Pulse oximetry is a poor predictor of hypoxemia in stable children with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adoles Med*, 2000; 154(9):900-903.
17. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, Reber-Brodecki D, Bauer N, Dampier C, *et al.* Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatric Pulmonol*, 1999; 28(6):418-422.
18. Fitzgerald RK, Johnson A. Pulse oximetry in sickle cell anemia. *Critical Care Med*, 2001; 29(9):803-1806.
19. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood*, 2003; 101(3):846-848.
20. Kirkham FJ, Hewes DKM, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JPM. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *The Lancet*, 2001; 357(9269):1656-1659.
21. Quinn CT, Variste J, Dowling MM. Haemoglobin oxygen saturation is a determinant of cerebral artery blood flow velocity in children with sickle cell anaemia. *Br J Hhaematol*, 2009; 145(4): 500-505.
22. Goldstein NA, Keller R, Rey K, Rao S, Weedon J, Dastgir G, *et al.* Sleep-disordered breathing and transcranialDopplers in sickle cell disease. *Arch Otolaryngol–Head Neck Sur*, 2011; 137(12):1263-1268.
23. Singh SA, Koumbourlis AC, Aygun B. Resolution of chronic hypoxemia in pediatric sickle cell patients after treatment with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer*, 2008; 50(6):1258-1260.
24. Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2012; 59(2):365-371.
25. Cançado RD, Lobo C, Angulo IL, Araújo PI, Jesus JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2009; 31(5):361-6.

26. Salles C, Ramos RTT, Daltro C, Barral A, Marinho JA, Matos MA. Prevalência da apneia obstrutiva do sono em crianças e adolescentes portadores da anemia falciforme. *J Bras Pneumol*, 2009; 35(11):1075-83.
27. Salles C, Ramos RTT, Daltro C, Nascimento VM, Matos MA. Associação entre hipertrofia adenotonsilar, tonsilites e crises álgicas na anemia falciforme; Association between adenotonsillar hypertrophy, tonsillitis and painful crises in sickle cell disease. *J Pediatría (Rio J)*, 2009; 85(3):249-253.
28. Strauss T, Sin S, Marcus CL, Mason TB, McDonough JM, Allen JL, *et al.* Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease. *CHEST J*, 2012; 142(1): 94-100.
29. Maddern BR, Reed HT, Ohene-Frempong K, Beckerman RC. Obstructive sleep apnea syndrome in sickle cell disease. *Ann Otol, Rhinol, Laryngol*, 1989; 98(3):174-178.
30. Collins WO, Ramzi TY, Garcia MT. Extramedullary hematopoiesis of the paranasal sinuses in sickle cell disease. *Otolaryngol Head Neck Sur*, 2005; 132(6):954-956.
31. Stamataki S, Behar P, Brodsky L. Extramedullary hematopoiesis in the maxillary sinus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra*, 2009; 4(1): 32-35.
32. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatrics & adolescent medicine*, 2005; 159(8):775-785.
33. Field JJ, Austin PF, An P, Yan Y, DeBaun MR. Enuresis is a common and persistent problem among children and young adults with sickle cell anemia. *Urology*, 2008; 72(1):81-84.
34. Lehmann GC, Bell TR, Kirkham FJ, Gavlak JC, Ferguson TF, Strunk RC, *et al.* Enuresis associated with sleep disordered breathing in children with sickle cell anemia. *The J Urol*, 2012; 188(4):1572-1577.
35. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakynthinos E, *et al.* Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *CHEST J*, 2006; 130(5):1377-1384.
36. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, *et al.* Mortality in sickle cell disease--life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*, 1994; 330(23):1639-1644.
37. Araújo JG, Araújo-Melo CA, de Menezes-Neto OA, da Silveira DFC, Correia JB, *et al.* Risk factors for acute chest syndrome in patients from low socioeconomic background: a cohort study from Sergipe, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011; 33(7):484-486.

38. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon TAMARA, Niland JC, Johnson C. Sick cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine*, 1988; 67(1):66-76.
39. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood*, 1997; 89(5):1787-1792
40. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, & *et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2000; 342(25):1855-1865.
41. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, *et al.* The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*, 1994; 84(2), 643-649.
42. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2008; 359(21):2254-2265.
43. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Resp Crit Care Med*, 2012; 185(11):1154.
44. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, & Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*, 1998; 91(1):288-294.
45. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*, 2006; 108(9):2923-2927.
46. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood*, 1998; 92(9):3082-3089.
47. Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer*, 2008; 50(5):1006-1012.
48. Kumar R, Qureshi S, Mohanty P, Rao SP, Miller ST. A short course of prednisone in the management of acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010; 32(3):e91-e94.
49. Liem RI, O'Gorman MR, Brown DL. Effect of red cell exchange transfusion on plasma levels of inflammatory mediators in sickle cell patients with acute chest syndrome. *Am J Hematol*, 2004; 76(1):19-25.

50. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, *et al.* A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med*, 1995; 333(4):206-214.
51. Al Hajeri A, Serjeant GR, Fedorowicz Z. Inhaled nitric oxide for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, 2008.
52. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, *et al.* Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 1995; 332(20):1317-1322.
53. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med*, 1995; 333(11):699-703.
54. Reagan MM, DeBaun MR, Frei-Jones MJ. Multi-modal intervention for the inpatient management of sickle cell pain significantly decreases the rate of acute chest syndrome. *Pediatric Blood Cancer*, 2011; 56(2):262-266.
55. Locatelli F, Pagliara D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Pediatric Blood Cancer*, 2012; 59(2):372-376.
56. Bhatia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplant*, 2007; 41(2):109-117.
57. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase 3. *J Pediatrics*, 2006; 82(5):341-346.
58. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica*, 2007; 92(8):1115-1118.
59. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax*, 2005; 60(3):206-210.
60. Boyd JH, Moinuddin A, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma and acute chest in sickle-cell disease. *Pediatric Pulmonol*, 2004; 38(3):229-232.
61. Glassberg J, Spivey JF, Strunk R, Boslaugh S, DeBaun MR. Painful episodes in children with sickle cell disease and asthma are temporally associated with respiratory symptoms. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006; 28(8):481.

62. Bernaudin F, Strunk RC, Kamdem A, Arnaud C, An P, Torres M, *et al.* Asthma is associated with acute chest syndrome, but not with an increased rate of hospitalization for pain among children in France with sickle cell anemia: a retrospective cohort study. *Haematologica*, 2008; 93(12):1917-1918.
63. Nordness ME, Lynn J, Zacharisen MC, Scott PJ, Kelly KJ. Asthma is a risk factor for acute chest syndrome and cerebral vascular accidents in children with sickle cell disease. *Clin Mol Allergy*, 2005; 3(2).
64. Morris CR, Gardner J, Wen A, Gardner J, Wen A, Robertson S, *et al.* Abnormal pulmonary function in adults and children with sickle cell disease. *Blood*, 2005; 106:652a (abstr 2319).
65. Morris C.R. Asthma management: reinventing the wheel in sickle cell disease. *American journal of hematology*, 2009; 84(4), 234-241.
66. Morris CR, Poljakovic M, Lavrisha L, Machado L, Kuypers FA, Morris Jr, SM. Decreased arginine bioavailability and increased serum arginase activity in asthma. *Am J Resp Crit Care Med*, 2004; 170(2):148-153.
67. Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *ASH Education Program Book*, 2008; (1):177-185.
68. Collins FS, Orringer EP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in the sickle hemoglobinopathies. *The Am J Med*, 1982; 73(6):814-821.
69. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, *et al.* Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood*, 2001; 97(11):3411-3416.
70. Machado RFP. Sickle cell anemia-associated pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*, 2007; 33(5):583-591.
71. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and hemolytic anemia. *ASH Education Program Book*, 2005; (1):51-57.
72. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Méd*, 2004; 350(9):886-895.
73. Ataga KI, Sood N, De Gent G, Kelly E, Henderson AG, Jones S, *et al.* Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *The Am J Med*, 2004; 117(9): 665-669.
74. De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension in SS, SC and S β Thalassemia: prevalence, associated clinical syndromes, and mortality. *Blood*, 2004; 104(11):1663-1663.

75. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA*, 2012; 307(12):1254-1256.
76. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, *et al.* A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2011; 365(1):44-53.
77. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *European Respiratory Journal*, 2012; 39(1):112-118.
78. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ, *et al.* Investigators. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *Jama*, 2006; 296(3):310-318.
79. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, *et al.* Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 49(4):472-479.
80. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med*, 2002; 166(1):111.
81. Soares MR, Pereira CADC. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*, 2011; 37(5):576-583.
82. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2009; 42(11):1080-1085.
83. Priesnitz CV, Rodrigues GH, da Silva Stumpf C, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, *et al.* Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6–12 years. *Pediatric Pulmonol*, 2009; 44(12):1174-1179.
84. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Da Silva AM, Rubin LJ, Hunter L, *et al.* Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*, 2007; 175(12):1272.
85. Gordeuk VR, Minniti CP, Nouraie M, Campbell AD, Rana SR, Luchtman-Jones, L, *et al.* Elevated tricuspid regurgitation velocity and decline in exercise capacity over 22 months of follow up in children and adolescents with sickle cell anemia. *Haematologica*, 2011; 96(1):33-40.
86. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirculation*, 2011; 49(1):151-163.

87. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Resp Crit Care Med*, 2012; 185(11):1154.
88. Waltz X, Romana M, Lalanne-Mistrih ML, Machado RF, Lamarre Y, Tarer V, *et al.* Hematologic and hemorheological determinants of resting and exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Haematologica*, 2013; 98(7):1039-1044.
89. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatric Hematol Oncol*, 2007; 24(3):159-170.
90. Onyekwere OC, Campbell A, Teshome M, Onyeagoro S, Sylvan C, Akintilo A, *et al.* Pulmonary hypertension in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Cardiol*, 2008; 29(2):309-312.
91. Pashankar FD, Carbonella J, Bazzi-Asaad A, Friedman A. Prevalence and risk factors of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease. *Pediatrics*, 2008; 121(4):777-782.
92. Colombatti R, Maschietto N, Varotto E, Grison A, Grazzina N, Meneghello L, *et al.* Pulmonary hypertension in sickle cell disease children under 10 years of age. *Br J Haematol*, 2010; 150(5):601-609.
93. Hagar RW, Michlitsch JG, Gardner J, Vichinsky EP, Morris CR. Clinical differences between children and adults with pulmonary hypertension and sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2008; 140(1):104-112.
94. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, *et al.* An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Resp Crit Care Med*, 2014; 189(6):727-740.
95. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Kato GJ, Gordeuk VR, *et al.* Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood*, 2011; 118(4):855-864.
96. Minniti CP, Machado RF, Coles WA, Sachdev V, Gladwin MT, Kato GJ. Endothelin receptor antagonists for pulmonary hypertension in adult patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2009; 147(5):737-743.
97. Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L, *et al.* DeNOVO Investigators. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *Jama*, 2011; 305(9):893-902.
98. Morris CR, Morris Jr, SM, Hagar W, van Warmerdam J, Claster S, Kepka-Lenhart D, *et al.* Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Resp Crit Care Med*, 2003; 168(1), 63-69.

99. Ibiapina CC, Ribeiro DAC, Moreira CP, Gonçalves AC, Augusto CA. Reference values for peak nasal inspiratory flow in children and adolescents in Brazil. *Rhinology*, 2011; 49(3), 304-308.
100. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards (pp. 12-17). Philadelphia: Saunders, 1971.
101. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*, 1991; 144(5):1202-1218.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo original: Pico de fluxo inspiratório em crianças e adolescentes com doença falciforme

Resumo

Introdução: a doença falciforme (DF) é a mais frequente das hemoglobinopatias hereditárias e apresenta repercussões multissistêmicas. Uma manifestação que é comumente encontrada na DF é a obstrução respiratória alta, principalmente a hipertrofia adenotonsilar (HAT). **Objetivo:** o presente trabalho tem como objetivo avaliar as medidas do pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN) de crianças e adolescentes com anemia falciforme. **Métodos:** trata-se de estudo transversal realizado na cidade de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil. Realizado entre os meses de março de 2013 e março de 2014. Incluídas crianças e adolescentes entre 8 e 15 anos com diagnóstico de DF. Medidas do PFIN e saturimetria de oxigênio foram obtidas dos pacientes. **Resultados:** participaram 94 pacientes, com média de idade de 11,4 anos. Para o sexo feminino, 34,6% apresentaram valores de PFIN iguais ou inferiores ao valor mínimo esperado, enquanto 28,2% dos indivíduos do sexo masculino manifestaram valores iguais ou abaixo do limite inferior esperado. Foi encontrada prevalência de enurese noturna de 26,7% e saturimetria de oxigênio abaixo de 95% em 57% dos participantes. **Conclusão:** o presente estudo demonstrou elevada prevalência de valores reduzidos de PFIN em indivíduos com anemia falciforme e certamente poderá ser incorporado na avaliação clínica cotidiana dos pacientes como um instrumento de triagem.

Palavras-chave: Doença falciforme. Obstrução respiratória. Hipertrofia adenotonsilar. Pico de fluxo inspiratório. Hipoxemia.

Abstract

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is the most frequent hereditary hemoglobinopathies and it has multisystemic effects. One of these commonly found effects is the upper airway obstruction, especially the adenotonsillar hypertrophy (ATH). **Aims:** To measure the peak nasal inspiratory flow (PNIF) of children and adolescents with sickle cell anemia. **Methods:** This was a cross-sectional study conducted in the city of Belo Horizonte, state of Minas Gerais, Brazil. The work was conducted between the months of March 2013 and March 2014 and it included children and adolescents aged 8-15 years with a diagnosis of SCD. PNIF measurements and oxygen saturation were obtained from patients. **Results:** 94 patients with a mean age of 11.4 years participated in the study. 34.6% of the females had values PNIF below the minimum expected value, while 28.2% of males had values bellow the expected lower limit. The prevalence of nocturnal of enuresis was 26.7% and oxygen saturation below 95% was found in 57% of participants. **Conclusion:** The present study demonstrated a high prevalence of reduced values of PNIF in individuals of sickle cell disease and can certainly be incorporated into routine clinical assessment of patients as a screening instrument.

Key words: Sickle cell disease. Upper airway obstruction. Adenotonsillar hypertrophy. Peak nasal inspiratory flow. Hypoxemia.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a mais frequente das hemoglobinopatias hereditárias, tendo como aspecto fisiopatológico mais importante os fenômenos de falcização das hemácias, com repercussões multissistêmicas¹. A incidência de DF no estado de Minas Gerais, Brasil, é de aproximadamente 1:1.400 nascidos vivos de acordo com o programa de triagem neonatal de Minas Gerais (PETN-MG)². Entre essas repercussões figuram as manifestações das vias aéreas superiores.

A hipertrofia adenotonsilar (HAT) é mais comumente encontrada nos pacientes com DF^{3,4}. Especula-se que ela ocorreria em decorrência de infecções de repetição das vias aéreas, secundárias à asplenia funcional^{5,6}. A HAT é um fator causal importante para a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) e hipopneia em crianças⁷. Os distúrbios respiratórios do sono frequentemente estão relacionados à queda da saturação de oxigênio (SatO₂) no período noturno. A dessaturação noturna nos pacientes com DF está associada a altas taxas de crises álgicas em crianças, bem como ao aumento da probabilidade de surgimento de eventos relacionados ao sistema nervoso central (SNC)^{8,9}. Entre os eventos do SNC destaca-se o infarto silencioso, que gera grande morbidade, levando a importante déficit neurocognitivo^{10,11}.

Apesar da importância dos sintomas relacionados às vias aéreas superiores, não existem trabalhos na literatura descrevendo as alterações de parâmetros objetivos de fluxo aéreo nasal na anemia falciforme. Nesse contexto, a avaliação do PFIN seria conveniente e informativa, por ser um método simples, barato, reproduzível, principalmente quando comparado a métodos mais dispendiosos como a rinomanometria e rinometria acústica. Uma vez que estudos anteriores já mostraram boa correlação entre os resultados da rinomanometria quando comparados às medidas do PFIN optamos por utilizar essa ferramenta valiosa¹²⁻¹⁴.

O presente estudo tem por objetivo avaliar transversalmente as medidas do PFIN de crianças e adolescentes com idades entre oito e 15 anos, com anemia falciforme, comparando com os valores de referência já estabelecidos na literatura para essa faixa etária, e verificar a associação dos valores obtidos com variáveis

de interesse, como índices hematológicos, saturimetria de oxigênio, passado de amigdalectomia e ou adenoidectomia e presença de enurese¹⁵.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal realizado na Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), na cidade de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil, entre os meses de março de 2013 e março de 2014. Participaram da pesquisa crianças e adolescentes com idades entre oito e 15 anos, com doença falciforme.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas no estudo crianças e adolescentes acompanhados no Ambulatório de Hematologia da HEMOMINAS, selecionadas pelo programa de triagem neonatal de Minas Gerais. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de doença falciforme confirmado com um ano de vida. Foram incluídos os genótipos SS e S β^0 talassemia, com idades entre oito e 15 anos. Foram excluídos os pacientes que: apresentavam infecções agudas das vias aéreas; não tinham os genótipos supracitados para anemia falciforme; eram incapazes de realizar as manobras respiratórias.

Procedimentos

Procedeu-se à coleta de dados por meio de entrevista, avaliação física e pesquisa no prontuário médico. A entrevista era realizada com um questionário semiestruturado. A avaliação física baseava-se na medida de dados vitais, aferição do peso e da estatura. A pesquisa no prontuário consistia em encontrar dados relevantes como enurese noturna, cirurgia de amígdalas e adenoides, transfusão crônica e uso de hidroxiureia.

PFIN: foi medido o pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN) - (*In-check-inspiratory flow meter*, Clement Clarke, Harlow, Inglaterra). Essa medida foi obtida com o paciente de pé. Antes da aferição, o paciente realizava a higiene nasal habitual assoando o nariz levemente para eliminar a secreção nasal residual. A máscara facial era cuidadosamente adaptada e ele era instruído a fazer forte inspiração nasal com a boca fechada e, a partir do volume residual, atingia a

capacidade pulmonar total. Após o mínimo de três aferições, o melhor valor era escolhido. O valor encontrado era comparado ao valor de referência para a idade estudada, utilizando-se, para isso, as tabelas sugeridas por Ibiapina *et al.* (2011)¹⁵.

Saturimetria de oxigênio: foi utilizado oxímetro de modelo relógio portátil Wrist 3100 Nonin medical. Tomou-se o cuidado de aguardar por no mínimo um minuto para a estabilização da curva do oxímetro.

Análises estatísticas

A seleção dos pacientes foi por amostragem não probabilística. A análise descritiva foi utilizada para caracterizar a população. O teste de qui-quadrado foi empregado para comparação de porcentagem prevista de PFIN e sexo. Para comparação de grupos independentes foi usado o teste T de student. A análise univariada prestou-se a avaliar a correlação entre as variáveis estudadas: PFIN, amigdalectomia, enurese noturna e saturimetria de oxigênio. A comparação das três faixas de saturimetrias (SatO₂ > 98, entre 95-98 e < 98%) foi realizada a partir da análise de variância (ANOVA). O valor de p considerado estatisticamente significativo foi inferior a 0,05.

Aspectos éticos

O protocolo de estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da HEMOMINAS e da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESULTADOS

Foram analisadas medidas do PFIN de 94 indivíduos, dos quais 41,5% eram do sexo masculino. A média de peso foi de 36,2 ± 11,8 kg. A média de idade foi de 11,4 ± 2,4 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de meninos e meninas em relação a idade, peso, estatura e percentual do PFIN em relação ao valor esperado (%PFIN). A TAB. 1 apresenta as características descritivas da população estudada.

TABELA 1 - Análise descritiva e comparativa entre as crianças do sexo masculino e feminino em relação às variáveis de interesse

Variável	Medidas descritivas (n=94)				
	Sexo	Mediana	Média	dp	p
Idade (anos)	Masc	11,0	11,2	2,2	0,400
	Fem.	12,0	11,6	2,4	
	Geral	12,0	11,4	2,4	
Peso (kg)	Masc	32,8	35,4	10,5	0,536
	Fem	32,0	36,8	12,8	
	Geral	32,5	36,2	11,8	
Estatura (cm)	Masc	141,0	142,3	13,2	0,495
	Fem	141,0	144,3	15,0	
	Geral	141,0	143,4	14,2	
PFIN (L/min)	Masc	90,0	95,5	30,6	0,046
	Fem.	80,0	83,9	21,6	
	Geral	90,0	88,7	26,2	
% PFIN	Masc	83,2	86,2	26,0	0,605
	Fem	86,6	83,5	21,9	
	Geral	84,9	84,6	23,6	

O valor da probabilidade de significância (p) refere-se ao teste *t de student* para amostras independentes.

Dp: desvio-padrão; PFIN: pico de fluxo inspiratório.

Entre os indivíduos do sexo feminino, 34,6% apresentaram valores de PFIN iguais ou inferiores ao valor mínimo esperado, enquanto 28,2% dos indivíduos do sexo masculino apresentaram valores iguais ou abaixo do limite inferior esperado (Gráfico 1 e 2).

GRÁFICO 1 - Distribuição das medidas do PFIN em crianças do sexo masculino (n=39) em comparação às medidas previstas em crianças normais de acordo com Ibiapina et al. (2011)¹⁵.

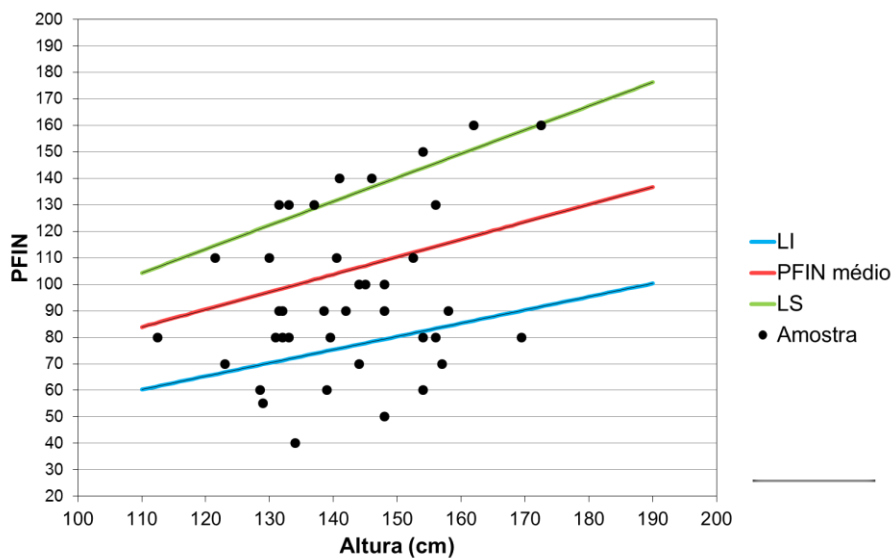
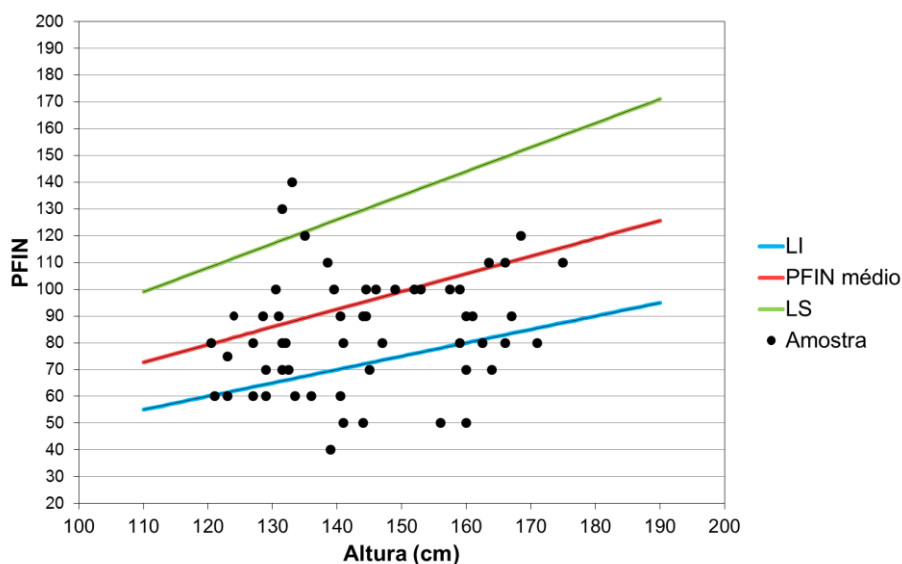


GRAFICO 2 - Distribuição das medidas do PFIN em crianças do sexo feminino (n=55) em comparação às medidas previstas em crianças normais de acordo com Ibiapina et al. (2011)¹⁵



Quanto às variáveis enurese noturna e porcentagem prevista do PFIN(%PFIN), foram encontrados 26,7% de crianças com enurese noturna (23/86), sendo essa informação faltosa em oito pacientes. Ao se comparar a %PFIN do grupo que apresentava enurese noturna com o que não apresentava,

não foi registrada diferença estatisticamente significativa ($p=0,819$). O mesmo ocorreu em relação ao grupo de pacientes submetidos à cirurgia de amígdalas e adenoides, quando comparado aos não operados ($p=0,893$) (Tabela 2).

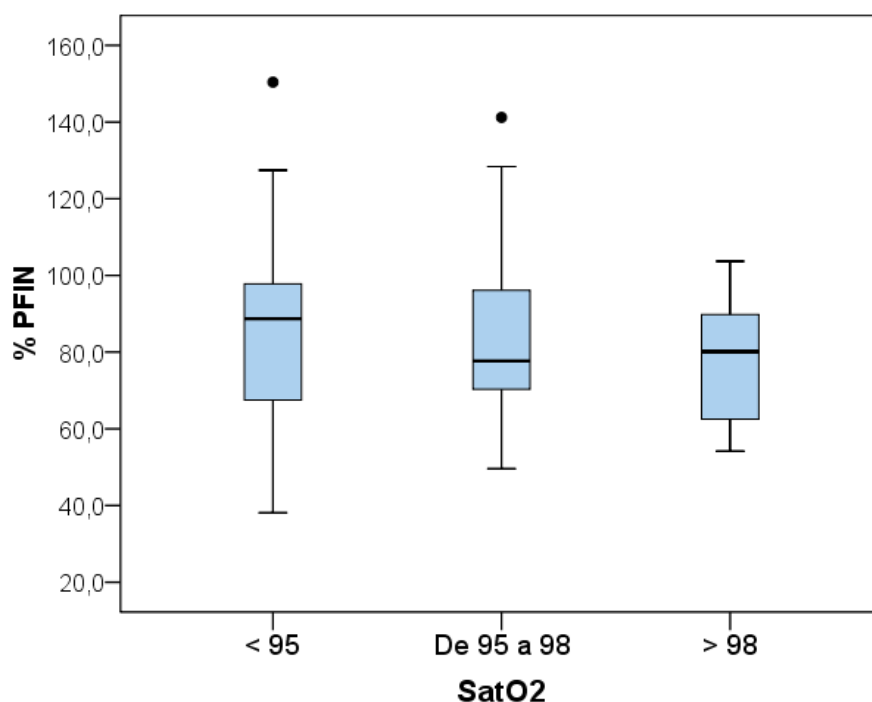
TABELA 2 - Análise descritiva e comparativa entre os valores previstos de PFIN em relação às variáveis estudadas

Medidas descritivas					
Variável	Grupo	Mediana	Média	dp	p
Amigdalectomia/ adenoidectomia	Não	86,9	84,6	22,7	0,893
	Sim	77,5	85,6	28,8	
Enurese noturna	Não	84,9	83,3	22,7	0,819
	Sim	78,4	82,0	22,6	
SatO ₂	< 95	88,7	85,8	25,0	0,627*
	95 a 98	77,7	83,7	22,7	
	> 98	80,2	78,1	17,3	
SatO ₂	< 95	88,7	85,8	25,0	0,462
	≥ 95	78,8	82,3	21,4	

SatO₂: saturação de oxigênio.

Fazendo-se a comparação entre os três níveis de saturimetria de oxigênio (SatO₂), apurou-se SatO₂ acima de 98% em 10,8%, entre 95 e 98% em 32,2% e abaixo de 95% em 57% das crianças. Também não houve diferença entre os grupos separados por faixas de saturação de O₂ quando comparadas ao %PFIN (Gráfico 3)

GRÁFICO 3 - *Boxplot* das medidas do percentual do PFIN de acordo com as três faixas de SatO₂



DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou alta prevalência de crianças e adolescentes com PFIN igual ou inferior ao mínimo esperado, sendo 34,6% do total de meninas e 28,2% do total de meninos. Esses valores são especialmente altos quando se considera que numa população normal não se espera encontrar mais que 2,5% de indivíduos com PFIN abaixo do limite inferior. Embora tenha havido diferença entre meninos e meninas no que se refere às médias do PFIN significativamente mais altas nos meninos do que nas meninas, essa diferença não foi observada no que se refere ao %PFIN (corrigido por sexo e estatura). Essa diferença entre valores absolutos de PFIN de indivíduos de diferentes sexos foi observada por Ibiapina *et al.*¹⁵. À análise apresentada neste estudo, não foram identificados fatores correlacionados à baixa do PFIN.

Apesar do estudo não ter sido desenhado para este fim, notou-se uma prevalência de enurese noturna em 26,7% dos pacientes, o que é particularmente

relevante, pois a idade mínima no presente estudo foi de oito anos. A enurese noturna é comum na anemia falciforme e leva a repercussões emocionais como ansiedade, culpa e baixa autoestima¹⁶. Outros estudos salientaram resultados semelhantes, como o conduzido por Portocarrero *et al.*, que acusaram prevalência de 32,3% em pacientes com idade entre cinco e 17 anos¹⁷. Na coorte do grupo cooperativo de estudo da doença falciforme (CSSCD) foi constatada taxa de enurese de 33% para crianças e adultos jovens, até a idade de 20 anos¹⁸. Notou-se queda na prevalência da enurese com o avançar da idade, porém ela persiste nos adultos jovens¹⁸. A etiopatologia da enurese na DF ainda não é totalmente esclarecida. Tem origem multifatorial, incluindo uma diminuição da capacidade de concentração da urina pelos rins e uma baixa capacidade funcional da bexiga. Além disso, parece estar relacionada também a distúrbios respiratórios do sono¹⁹. Ocorreria aumento da pressão intra-abdominal secundária aos esforços respiratórios durante os episódios de apneia e hipopneia, além da diminuição da secreção do hormônio antidiurético por hipóxia ou aumento do peptídeo atrial natriurético, levando à elevação do volume urinário²⁰.

A hipoxemia no estado basal é um fenômeno comum na anemia falciforme, mas ainda existem dúvidas sobre a sua fisiopatogênese. A etiologia da hipoxemia nesses pacientes é complexa e multifatorial. Sabe-se que, em parte, é explicada pela diminuição da afinidade dos eritrócitos falcêmicos pelo oxigênio e desvio para a direita na curva de dissociação da hemoglobina, além dos altos níveis intracelulares de 2,3-difosfatoglicerato (2,3-DPG)^{21,22}. Outra possível causa seria a doença pulmonar crônica secundária a episódios repetidos de STA, que levaria a um desequilíbrio na relação ventilação perfusão²³. No presente estudo foi obtida alta prevalência, sendo a SatO₂ abaixo de 95% em 57% dos pacientes. O maior estudo que avaliou a saturimetria de oxigênio em DF foi publicado por Quinn *et al.* e fazia parte da coorte da triagem neonatal de Dallas²⁴. Eles ressaltaram 33% de pacientes com SatO₂ abaixo de 96%. Discrepância entre esses resultados pode, em parte, ser explicada pela extrema variabilidade fenotípica existente entre as populações de portadores de DF^{25,26}. Com isso, ressalta-se a importância de se ter maior número de estudos brasileiros sobre o assunto.

O presente estudo mostra-se pioneiro ao analisar um método objetivo de mensuração do fluxo inspiratório nasal em indivíduos com anemia falciforme, começando a preencher uma lacuna existente na literatura e servindo de ponto de

partida para novos trabalhos. Já foi demonstrada nas publicações a associação entre anemia falciforme e algumas afecções respiratórias altas, sobretudo hipertrofia amigdalotonsilar e hipertrofia dos cornetos nasais^{3,4}. Considerando que tais afecções têm o potencial de afetar o fluxo aéreo nasal e sendo o PFIN um método de mensuração desse fluxo, ele pode vir a ser um importante método auxiliar na avaliação dos pacientes com doença falciforme. Os valores inegavelmente alterados observados nesse experimento corroboram tal possibilidade.

Como limitação, o estudo apresenta um desenho que não conseguiu demonstrar quais são os fatores que influenciam os valores do PFIN em pacientes com anemia falciforme. Por se tratar de estudo transversal, também não foi possível estabelecer a dinâmica da evolução das medidas do PFIN ao longo da progressão da doença. Destaca-se outra limitação, que foi o fato de ter sido utilizado o saturímetro de pulso, pois sua acurácia tem sido questionada nessa população²⁷⁻²⁹. De qualquer maneira, importantes pesquisas utilizaram a mesma metodologia, além de alguns autores evidenciarem boa correlação entre o saturímetro de pulso e a cooximetria, que é o padrão-ouro^{23,24,30}.

O acompanhamento clínico atual dessa doença hematológica ainda não incorporou parâmetros objetivos de avaliação do fluxo nasal, estando mais relacionada a uma propedêutica de imagem dispendiosa de avaliação arquitetural das vias aéreas. A incorporação de um parâmetro funcional de avaliação das vias aéreas superiores poderá enriquecer o acompanhamento, facilitar as decisões terapêuticas e prevenir complicações sistêmicas. A certeza da eficácia da medida do PFIN necessita, no entanto, de mais estudos abordando outros aspectos das repercussões da doença, relacionando-as ao fluxo aéreo nasal e comparação com outros métodos objetivos de avaliação da patência nasal, como a rinomanometria e rinometria acústica.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a existência de elevada prevalência de valores reduzidos de PFIN em indivíduos com doença falciforme. Nesse contexto, mais pesquisas são necessárias para se determinar a causa desse prejuízo do fluxo aéreo nasal nesses pacientes, bem com os fatores associados a um PFIN

reduzido. Seria interessante verificar, no futuro, quais os impactos da melhora dos níveis desse parâmetro no curso sistêmico da doença. Por outro lado, ainda que seja um estudo pioneiro e preliminar, os resultados oferecem informações fundamentais para que em pesquisas futuras o PFIN seja incorporado aos métodos de avaliação e acompanhamento dos pacientes com doença falciforme.

REFERÊNCIAS

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sick cell disease. *The Lancet*, 2004; 364(9442):1343-1360.
2. Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DLD, Viana M. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr*, 2010; 86(4):279-284.
3. Salles C, Ramos RTT, Daltro C, Nascimento VM, Matos MA. Association between adenotonsillar hypertrophy, tonsillitis and painful crises in sickle cell disease. *J Pediatr*, 2009; 85(3):249-253.
4. Strauss T, Sin S, Marcus CL, Mason TB, McDonough JM, Allen JL, *et al.* Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease airway lymphoid tissue size in sickle cell disease. *CHEST J*, 2012; 142(1):94-100.
5. Samuels MP, Stebbens VA, Davies SC, Picton-Jones E, Southall DP. Sleep related upper airway obstruction and hypoxaemia in sickle cell disease. *Arch Dis Childhood*, 1992; 67(7), 925-929.
6. Maddern BR, Reed HT, Ohene-Frempong K, Beckerman RC. Obstructive sleep apnea syndrome in sickle cell disease. *The Ann Otol, Rhinol and Laryngol*, 1998; 98(3):174-178, 1989.
7. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatrics & Adolescent Med*, 2012; 159(8):775-785.
8. Hargrave DR, Wade A, Evans JP., Hewes, D. K., Kirkham, F. J. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood*, 2003; 101(3):846-848.
9. Kirkham FJ, Hewes DKM, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JPM. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *The Lancet*, 2001; 357(9269):1656-1659.
10. Armstrong FD, Thompson RJ, Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miller S, *et al.* Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *Pediatrics*, 1996; 97.6: 864-870.
11. Bernaudin F, Verlhac S, Freard F, Roudot-Thoraval F, Benkerrou M, Thuret I, *et al.* Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol*, 2000; 15.5: 333-343.
12. Holmstron M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology*. 1990; 28: 191-196.
13. Wihl JA, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. *Ann Allergy*. 1988; 61: 50-55.

14. Frølund L, Madsen F, Mygind N, Nielsen NH, Svendsen UG, Weeke B. Comparison between different techniques for measuring nasal patency in a group of unselected patients. *Acta Otolaryngol.* 1987; 104: 175-179.
15. Ibiapina CC, Ribeiro DAC, Moreira CP, Goncalves AC, Augusto CA. *et al.* Reference values for peak nasal inspiratory flow in children and adolescents in Brazil. *Rhinology*, 2011; 49:304-308.
16. Hägglöf B, Andren O, Bergström E, Marklund L, Wendelius M. Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. *Scan J Urol Nephrol*, 1996; Supplementum, v. 183: 79-82.
17. Portocarrero ML, Sobral MM, Lyra I, Lordêlo P, Barroso Jr, U. Prevalence of enuresis and daytime urinary incontinence in children and adolescents with sickle cell disease. *J Urol*, 2012; 187(3):1037-1040.
18. Field JJ, Austin PF, An P, Yan Y, DeBaun MR. Enuresis is a common and persistent problem among children and young adults with sickle cell anemia. *Urology*, 2008; 72(1):81-84.
19. Lehmann GC, Bell TR, Kirkham FJ, Gavlak JC, Ferguson TF, Strunk RC, *et al.* Enuresis associated with sleep disordered breathing in children with sickle cell anemia. *J Urol*, 2012; 188(4):1572-1577.
20. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakyntinos E, *et al.* Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *CHEST J*, 2006; 130(5):1377-1384.
21. Milner PF. Oxygen transport in sickle cell anemia. *Arch Int Med*, 1974; 133(4):565-572.
22. Safo MK, Kato GJ. Therapeutic strategies to alter the oxygen affinity of sickle hemoglobin. *Hematol Oncol Clin NA*, 2014; 28(2):217-231.
23. Rackoff WR, Kunkel N, Silber JH, Asakura T, Ohene-Frempong K. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Blood*, 1993; 81(12):3422-3427.
24. Quinn CT, Ahmad N. Clinical correlates of steady-state oxyhaemoglobin desaturation in children who have sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2005; 131(1):129-134.
25. Alexander N, Higgs D, Dover G, Serjeant GR. Are there clinical phenotypes of homozygous sickle cell disease? *Br J Haematol*, 2004; 126(4):606-611.
26. Christakis J, Hassapopoulou H, Papadopoulou M, Mandraveli K, Vavatsi N, Loukopoulos D, *et al.* Comparison of homozygous sickle cell disease in northern Greece and Jamaica. *The Lancet*, 1990; 335(8690):637-640.
27. Blaisdell CJ, Goodman S, Clark K, Casella JF, Loughlin GM. Pulse oximetry is a poor predictor of hypoxemia in stable children with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000; 154(9):900-903.
28. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, Reber-Brodecki D, Bauer N, Dampier C, *et al.* Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*, 1999; 28(6):418-422.
29. Fitzgerald RK, Johnson A. Pulse oximetry in sickle cell anemia. *Crit Care Med*, 2001; 29(9):1803-1806.
30. Campbell A, Minniti CP, Nouraie M, Arteta M, Rana S, Onyekwere O, *et al.* Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol*, 2009; 147(3): 352-359.

4.2 Artigo original: Função pulmonar em crianças e adolescentes com doença falciforme

Resumo

Introdução: a doença falciforme (DF) é a enfermidade monogênica mais comum no Brasil. Leva a acometimento multissistêmico, sendo o acometimento pulmonar uma importante causa de morbidade e mortalidade. Alguns estudos têm sido publicados sobre a avaliação da função pulmonar nos adultos com DF, mostrando que a principal alteração é o distúrbio ventilatório restritivo (DVR). A asma e a hipoxemia destacam-se entre outras afecções respiratórias que frequentemente atingem as crianças com DF. Foi demonstrado que alterações nas provas de função pulmonar são sinais objetivos e precoces do desenvolvimento da doença pulmonar crônica em pacientes com DF. **Objetivo:** avaliar as alterações respiratórias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. **Métodos:** foi realizado estudo transversal com 71 crianças e adolescentes com doença falciforme, com realização de saturimetria de oxigênio de pulso e provas de função respiratória, que consistiam em, espirometria e teste de caminhada em 6 minutos (TC6). **Resultados:** foi encontrada saturação de oxigênio abaixo de 95% em 52,9% e dessaturação com o teste de caminhada em 42,95% dos pacientes. Quanto à espirometria, a maioria dos testes apresentou laudo normal, porém foi demonstrado distúrbio ventilatório restritivo (DVR) em 29,2% e distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) em 16,9% dos casos. **Conclusão:** foi demonstrada elevada prevalência de hipoxemia no estado basal em crianças e adolescentes com doença falciforme, bem como elevada proporção de pacientes com dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada. A elevada prevalência de distúrbios ventilatórios reforça a necessidade de um olhar atento para as alterações pulmonares desde a infância.

Palavras-chave: Doença falciforme. Hipoxemia. Função pulmonar. Teste de caminhada em 6 minutos. Asma.

Abstract

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is the most common monogenic disease in Brazil. The SCD leads to multisystem involvement being lung involvement an important cause of morbidity and mortality. Some studies have been published on the assessment of lung function in adults with SCD, showing that the main change is the restrictive ventilatory disturbance (RVD). Asthma and hypoxemia stand out as respiratory diseases that often afflict the children with SCD. These studies demonstrated that changes in pulmonary function tests are objective and early signs of the development of chronic lung disease in SCD patients. **Objective:** The aim of this study is to assess lung function in children and adolescents with sickle cell anemia. **Methods:** A cross sectional study was conducted in 71 patients with sickle cell disease based on pulmonary function tests: transcutaneous pulse oximetry, spirometry and 6-minute walk test (6MWT). **Results:** Oxygen saturation below 95% was found in 52.9% and oxygen desaturation with walk test was found in 42.95% of patients. For the spirometry, most tests had a normal report, but it was demonstrated a restrictive lung disease (RLD) in 29.2%, and obstructive lung disease (OLD) in 16.9% of cases. **Conclusion:** It was detected a high prevalence of hypoxemia at steady state in children and adolescents with sickle cell anemia, as well as a high proportion of patients with oxygen desaturation during the walk test. The high prevalence of abnormalities found reinforces the need for a closer look at these pulmonary changes since childhood.

Keywords: Sickle cell disease. Hypoxemia. Pulmonary function. Six-minute walk test. Asthma.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a enfermidade monogênica mais comum no Brasil. Estima-se que o número de indivíduos com DF no Brasil seja de 25.000 a 30.000¹. A incidência no estado de Minas Gerais, Brasil, é de aproximadamente 1:1.400 nascidos vivos, de acordo com o Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG)². As manifestações da doença são decorrentes do predomínio de hemácias em forma de foice, que levam à doença hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos³. A DF conduz a prejuízo multissistêmico, sendo o acometimento pulmonar uma importante causa de morbidade e mortalidade^{4,5}.

Alguns estudos têm sido publicados sobre a avaliação da função pulmonar nos adultos com DF, mostrando que a principal alteração é o distúrbio ventilatório restritivo (DVR)^{6,7}. Desde a década de 70 vêm sendo publicados artigos sobre a função pulmonar na faixa pediátrica⁸, trazendo resultados conflitantes, sendo que

a maioria mostra como alteração mais frequente o distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO)^{9,10}. O DVR também foi frequente em algumas séries pediátricas, ressaltando a importância da realização das provas de função pulmonar nessas crianças^{11,12,13}.

Destacam-se outras afecções respiratórias que frequentemente acometem as crianças com DF, como asma e hipoxemia. A asma é, reconhecidamente, uma comorbidade que interfere no curso da DF, com aumento da morbidade e mortalidade^{14,15}. Existem várias pesquisas revelando associação entre a asma e o aumento do número de crises vaso-oclusivas e STA¹⁴⁻²⁰. A hipoxemia no estado basal é uma manifestação comum na anemia falciforme e está associada ao nível de anemia e ao grau de hemólise^{21,22}.

Foi demonstrado que alterações nas provas de função pulmonar são sinais objetivos e precoces do desenvolvimento da doença pulmonar crônica da DF²³. Apesar disso, existem poucos autores brasileiros que se propuseram a investigar a função pulmonar dos portadores de DF^{24,25,26}. Diante desse desafio, o objetivo do presente estudo foi avaliar a saturimetria basal de oxigênio e as provas de função pulmonar (espirometria e teste de caminhada em 6 minutos) de crianças e adolescentes com doença falciforme.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, analítico e descritivo, realizado no Ambulatório da Hemominas, na cidade de Belo Horizonte, Brasil, no período de setembro de 2013 a fevereiro de 2014.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas crianças e adolescentes selecionados pelo PETN-MG, residentes na cidade de Belo Horizonte/MG. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de DF confirmado com 1 ano de vida. Foram incluídos os genótipos SS, S β^0 talassemia. A seleção dos 70 pacientes foi por amostragem não probabilística.

Foram excluídos os pacientes incapazes de realizar as manobras respiratórias ou teste de caminhada, tanto por incapacidade cognitiva ou física. Também foram excluídos os que apresentavam outra doença grave associada.

Procedimentos

Procedeu-se à coleta de dados a partir de entrevista, avaliação física e pesquisa no prontuário médico. A entrevista era realizada com um questionário semiestruturado. A avaliação física baseava-se na medida de dados vitais, aferição do peso e estatura. A pesquisa no prontuário consistia em buscar dados clínicos e laboratoriais relevantes à pesquisa. Os valores médios de hemoglobina, contagem de leucócitos e reticulócitos foram obtidos a partir da média aritmética dos três últimos hemogramas encontrados no prontuário.

A STA foi investigada a partir da busca no prontuário médico usando-se a definição: aparecimento de um infiltrado pulmonar novo envolvendo pelo menos um segmento pulmonar acompanhada de pelo menos um outro sintoma como febre, dor torácica, taquipneia, sibilos, tosse ou hipoxemia.

As espirometrias e os testes de caminhada em 6 minutos foram realizados no ambulatório da Hemominas por um único técnico habilitado em função pulmonar. Os resultados foram interpretados por equipe composta de médicos da Pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG e as dúvidas revisadas por uma médica pneumologista do Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG.

Foi utilizado o espirômetro modelo KoKo® PFT . Os exames foram feitos com o paciente sentado e utilizando clipe nasal. Aplicou-se teste de broncodilatação (400 mcg de salbutamol spray) e considerou-se resposta positiva o aumento $\geq 12\%$ no volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1). Foram obtidas no mínimo três curvas, obedecendo aos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da American Thoracic Society²⁷. A partir dessas curvas foram retirados os valores da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado (VEF1) e fluxo expiratório forçado (FEF) entre 25-75% da CVF (FEF 25-75%), todos corrigidos para as condições BTPS. Aguardou-se período mínimo de duas semanas entre a internação hospitalar ou transfusão sanguínea e a realização do exame.

Para os testes de caminhada em 6 minutos foram respeitadas as diretrizes da American Thoracic Society²⁸, com exceção da utilização de corredor com metragem de 20 metros. Foram empregados oxímetro de modelo relógio portátil modelo *Wrist 3100 Nonin medical* e cronômetro. O paciente era orientado a fazer

uma caminhada tão rápida quanto fosse possível, pelo período de 6 minutos. O técnico usava frases de encorajamento ao paciente e todas as caminhadas foram acompanhadas pelo médico responsável pela pesquisa. A saturação transcutânea de oxigênio era aferida antes, durante e imediatamente após a caminhada, tomando-se o cuidado de se aguardar por período mínimo de um minuto para a estabilização da curva do oxímetro. A distância percorrida foi medida em metros. Foram realizados dois testes com intervalo de 30 minutos e quando havia discordância entre os exames era efetuado um terceiro teste. A dessaturação de oxigênio foi definida quando se apresentava queda da $\text{SatO}_2 \geq 3\%$ em relação ao basal.

A porcentagem predita da distância percorrida foi calculada com base na equação proposta por Priesnitz²⁹. Devido à falta de estudos brasileiros para valores de referência para adolescentes, usou-se também aqui a equação proposta Priesnitz para os pacientes com idade entre 13 e 15 anos.

Análises estatísticas

A seleção dos pacientes foi feita por amostragem não probabilística. A análise descritiva foi utilizada para caracterizar a população. O teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação das variáveis. Para comparação de grupos independentes, foi usado o teste T de Student. O teste de Levene foi empregado com o objetivo de averiguar a homogeneidade das variâncias de cada variável estudada por grupo. A comparação entre os três grupos de laudos de espirometrias e das três faixas de saturimetrias foi realizada por análise de variância (ANOVA). O modelo de Regressão Logística foi usado para correlacionar a saturimetria com as variáveis que tiveram valor estatístico significativo na análise univariada. O valor de p que foi considerado estatisticamente significativo foi menor que 0,05, porém na análise multivariada foi usado o valor $p < 0,07$, por serem variáveis com relevância clínica no dia-a-dia do atendimento dos pacientes.

Aspectos éticos

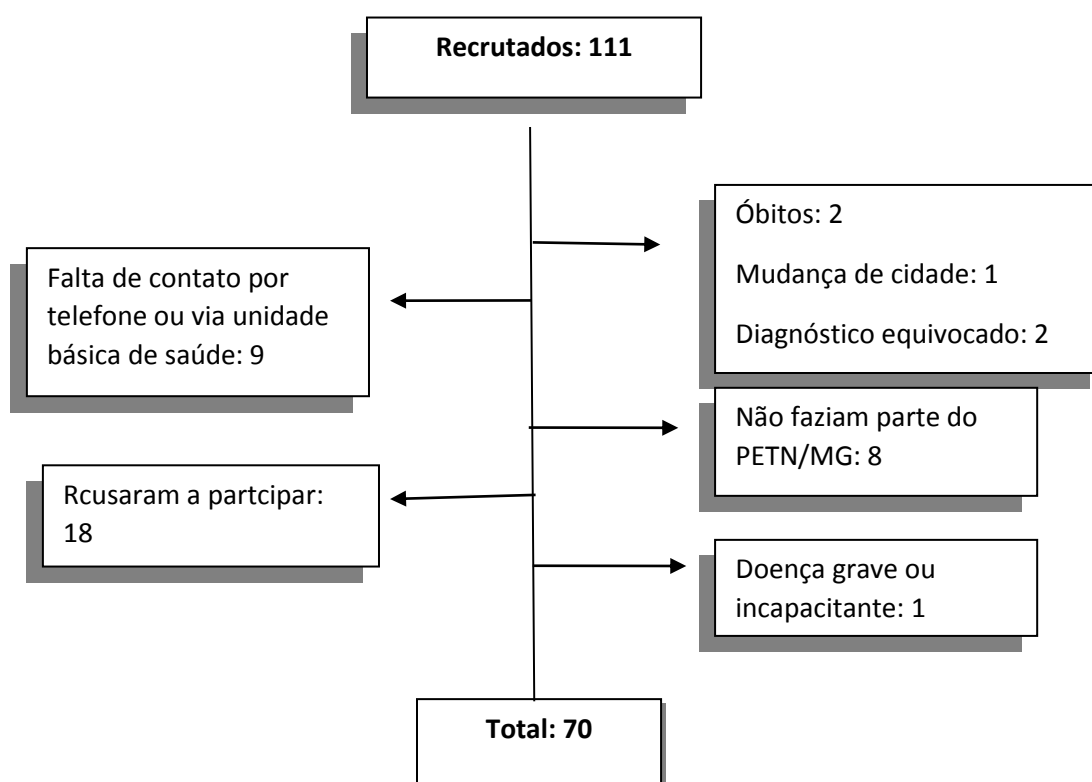
O protocolo de estudo e o termo de consentimento livre foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Hemominas, do NUPAD e da Universidade Federal de Minas Gerais. Todos os pacientes maiores de 13 anos assinaram o

TCLE juntamente com seus responsáveis; e para os participantes menores de 13 anos, os responsáveis assinaram o termo.

RESULTADOS

Foram recrutados todos os pacientes com doença falciforme, residentes em Belo Horizonte e oriundos do PETN-MG. Fez-se contato telefônico ou via unidade básica de saúde com as famílias que foram convidadas a participar (Figura 1).

FIGURA 1 – Processo de seleção da amostra



Desse modo, a amostra foi composta de 70 pacientes, sendo 31 (44,3%) do sexo masculino e 39 (55,7%) do sexo feminino, com média de idade de $11 \pm 2,3$ anos. Quanto ao fenótipo, 66 indivíduos apresentavam a forma homozigótica SS e quatro a $S\beta^0$ talassemia. A concomitância do traço para alfatalassemia foi encontrada em 29,1%. O valor médio da hemoglobina basal foi de $8,8 \pm 1,4$ g/dL (variação: 6,1 a 11,8), contagem leucocitária basal média de 11.666 ± 4.437 leucócitos/mm³ (variação: 4090 a 26000), média de reticulócitos de $10,8\% \pm 5,3$ (variação: 0,7 a 22).

Quanto ao tratamento, 55,7% (n=39) faziam uso de hidroxiureia e 14,3% (n=10) estavam em regime de transfusão crônica. Desses, em cinco a indicação foi por AVE prévio e em cinco por outras complicações, principalmente alteração ao doppler transcraniano.

A asma, como comorbidade, foi identificada em 33,3%, tendo como base a coleta de informação no arquivo médico e por meio do questionário. Os pacientes com diagnóstico clínico de asma não tiveram na análise univariada aumento do número de crises vaso-oclusivas e STA.

Quanto à STA, 63,1% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio, sendo que, destes, 23,1% manifestaram dois ou mais episódios.

Saturimetria basal de oxigênio

A saturação média de oxigênio pela oximetria transcutânea foi de $93,6 \pm 4,8$ (variação: 78-99). A distribuição da SatO₂ foi 52,9% (n=37) < 95%; 31,4%(n=22) entre 95 e 98% e 15,7% (n=11) > 98%, não havendo diferença estatisticamente significativa na distribuição em relação ao sexo entre os três grupos.

Para melhor estudar a distribuição, a saturimetria foi dividida em dois grupos: < 95%(n=37) e ≥ 95 (n=33) A análise univariada de associação entre as variáveis de interesse e SatO₂ abaixo do valor 95 está apresentada na Tabela 1.

TABELA 1 - Análise comparativa entre os dois grupos da SatO₂ em relação às variáveis

Variável	Saturação de O ₂		p
	< 95% (n = 37)	≥ 95% (n = 33)	
Idade (anos)	11,5 ± 2,1 Md = 12,0	11,3 ± 2,5 Md = 11,0	0,778
Sexo			
Masculino	48,6%	39,4%	0,478*
Feminino	51,4%	60,6%	
Hemoglobina	8,2 ± 1,0 Md = 8,1	9,6 ± 1,3 Md = 9,4	< 0,001
Leucócitos	15.183 ± 11.098 Md = 13.560	9.977 ± 3.830 Md = 8.353	0,013
Hemoglobina fetal	12,3 ± 8,5 Md = 11,9	24,6 ± 11,0 Md = 26,0	< 0,001
Reticulócitos	12,0 ± 5,2 Md = 12,3	9,4 ± 5,3 Md = 9,5	0,049
LDH	1.172,8 ± 525,0 Md = 1.082,0	689,9 ± 353,2 Md = 750,0	0,010
Síndrome torácica aguda	1,0 ± 1,0 Md = 1,0	2,0 ± 2,4 Md = 1,5	0,029
Crises álgicas	0,7 ± 1,1 Md = 0,0	0,7 ± 1,0 Md = 0,0	0,772
Asma	32,4%	37,5%	0,801*
Uso Hidroxiureia	35,1%	75,8%	0,001* O.R. = 5,6
Hipertransfusão	15,2%	15,6%	1,000**
Traço α-talassemia	22,2%	33,3%	0,544*
% caminhada***	85,2 ± 6,9 Md = 85,7	84,4 ± 9,8 Md = 83,5	0,699

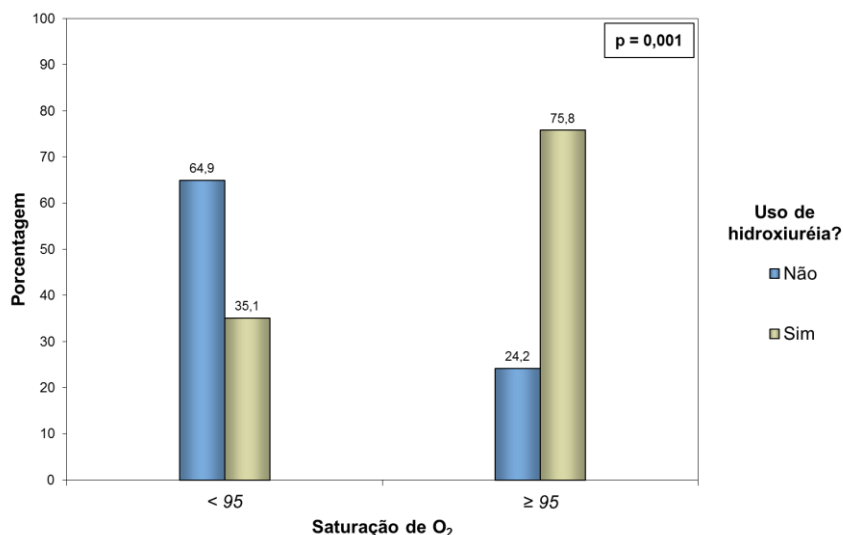
* O valor de p refere à probabilidade de significância ao teste do *qui-quadrado*

** O valor de p refere à probabilidade de significância ao teste *Exato de Fisher*

*** Porcentagem predita da distância percorrida no TC6

A associação entre uso de hidroxiureia e saturimetria está representada no Gráfico 1 (OR: 5,6, $p=0,001$).

GRÁFICO 1 - Associação entre saturação de O₂ e uso de hidroxiureia



A análise multivariada está apresentada na Tabela 2, sendo que as variáveis que tiveram associação significativa ($p < 0,07$) com $\text{SatO}_2 < 95\%$ foram idade e taxa de reticulócitos maiores e medidas mais baixas para as variáveis hemoglobina basal e hemoglobina fetal. A síndrome torácica aguda (STA) na análise multivariada foi um fator protetor para a $\text{SatO}_2 < 95\%$, sendo provavelmente explicada pelo uso da hidroxiureia (Tabela 3). A variável LDH não participou na análise multivariada, por conter elevado número de casos sem informação para os pacientes e a variável idade entrou no modelo, apesar de, *a priori*, não ser significativa, por ser uma variável que poderia impactar nas medidas estudadas.

TABELA 2 - Análise de regressão logística para identificar fatores associados à saturação de O₂ < 95%

Variável	β	Qui-quadrado (<i>Wald</i>)	p
Intercepto	+19,686	7,334	0,007
Idade do paciente (anos)	+0,438	3,303	0,069
Hemoglobina	-2,054	7,447	0,006
Hemoglobina fetal	-0,155	7,948	0,005
Reticulócitos	-0,236	3,483	0,062
Síndrome Torácica Aguda	-0,701	3,307	0,069

Variáveis independentes: idade do pacientes (anos); hemoglobina fetal (medida bruta; hemoglobina basal (medida bruta); reticulócitos (medida bruta); leucócitos basais (medida bruta), síndrome torácica aguda (medida bruta).

TABELA 3 - Análise comparativa entre os dois grupos com ou sem uso de hidroxiureia em relação à variável síndrome torácica aguda (STA)

Variável	Uso de Hidroxiureia		p
	Não (n = 28)	Sim (n = 37)	
Síndrome torácica aguda	0,8 ± 0,9 Md = 1,0	2,0 ± 2,3 Md = 2,0	0,008

Avaliação da função pulmonar

A espirometria foi realizada em 64 dos 70 pacientes, sendo que dois pacientes não foram capazes de realizar as manobras e quatro não realizaram o exame devido a problemas com o agendamento. Entre os 64 pacientes, 30 (46,9%) exibiram prova de função respiratória alterada. Em 29,7% (n=19) foi observado distúrbio ventilatório restritivo (DVR) e, em 17,2% (n=11), distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO). Desses 11 pacientes, apenas dois manifestaram resposta broncodilatadora. Os resultados das espirometrias estão explicitados na Tabela 4.

TABELA 4 - Análise descritiva dos pacientes quanto às variáveis da espirometria (n=64)

Variável	Medidas descritivas (anos)				
	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	dp
PFE					
Absoluto	140,0	420,0	240,0	247,9	64,2
% PFE	50,0	106,3	81,0	79,4	13,9
CVF					
Absoluto	1,25	3,39	2,13	2,17	0,56
% CVF	63,0	115,0	85,0	85,0	10,6
VEF₁					
Absoluto	0,00	2,86	1,78	1,82	0,51
% VEF ₁	57,0	117,0	78,5	78,7	10,7
VEF₁CVF					
Absoluto	0,72	0,96	0,86	0,86	0,05
% VEF ₁ CVF	84,0	112,0	100,0	99,7	6,2
FEF					
Absoluto	1,19	3,94	1,99	2,14	0,61
% FEF	43,0	125,0	72,0	76,0	17,6

PFE: pico de fluxo expiratório; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF: fluxo expiratório forçado.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros espirométricos e as variáveis hemoglobina, leucócitos, reticulócitos, LDH, saturação de O₂, STA, crises vaso-oclusivas e uso de hidroxiureia. Nenhuma associação significativa foi encontrada quando os pacientes foram estratificados segundo o laudo da espirometria (normal, DVO, DVR).

O teste de caminhada em 6 minutos foi aplicado nos 69 pacientes e os resultados estão apresentados na Tabela 5. Desses pacientes, detectou-se queda $\geq 3\%$ na SatO₂ em 29 (42%) pacientes. Não houve diferença entre o grupo que apresentou dessaturação quando comparado ao grupo que não a manifestou quanto às variáveis sexo, hemoglobina basal, leucócitos basais, hemoglobina

fetal, saturação, STA, crise vaso-oclusiva, asma, uso de hidroxiureia, traço para alfatalassemia e distância percorrida.

TABELA 5 - Análise descritiva dos pacientes quanto às variáveis do teste de caminhada

Variável	Medidas descritivas (anos)				
	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	dp
Saturação basal	78,0	99,0	94,0	93,6	4,8
Saturação final	72,0	99,0	91,0	89,3	7,6
Dessaturação	-3,0	26,0	2,0	4,6	6,3
Distância prevista	488,0	724,4	616,1	623,2	43,5
Distância caminhada	380,0	640,0	520,0	527,3	51,4
% Caminhada	56,4	114,8	85,1	84,9	8,3
FCB	60,0	120,0	87,0	87,9	13,7
FCF	91,0	175,0	131,0	132,4	18,8
FRB	12,0	28,0	16,0	18,0	3,4
FRF	20,0	36,0	28,0	27,7	3,6
VO ₂	10,86	15,98	13,62	13,70	1,06

FCB: frequência cardíaca basal; FCF; frequência cardíaca final; FRB: frequência respiratória basal; FRF: frequência respiratória final; VO₂ máximo: volume de oxigênio máximo.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a hipoxemia no estado basal tem elevada frequência nas crianças e adolescentes com doença falciforme e foi associada ao grau de anemia. O aumento da idade foi preditor de baixa saturimetria de oxigênio, enquanto que o uso da hidroxiureia foi protetor para hipoxemia. A dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada foi observada em 42%

dos pacientes e não teve associação com a distância percorrida. A função pulmonar, mensurada por meio da espirometria, mostrou que cerca de metade dos pacientes evidenciava alguma alteração, sendo o distúrbio ventilatório restritivo a mais frequente. A história de asma esteve presente em 33,3% dos pacientes, quase o dobro da prevalência na população de adolescentes em Belo Horizonte, que foi de 17,8%, segundo dados do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)⁴⁵.

A hipoxemia no estado basal é um fenômeno comum na anemia falciforme, mesmo na ausência de doença cardiopulmonar³⁰. A etiologia da hipoxemia nesses pacientes é complexa e multifatorial. Sabe-se que em parte é explicada pela diminuição da afinidade dos eritrócitos falcêmicos pelo oxigênio e desvio para a direita na curva de dissociação da hemoglobina, além dos altos níveis intracelulares de 2,3-difosfatoglicerato (2,3-DPG)^{31,32}. Rackoff *et al.* mostraram que 44% dos pacientes com hemoglobinopatia SS tinham saturimetria < 96% e que estava associada à história de síndrome torácica aguda (STA)³³. Esses foram os resultados que mais se assemelharam aos achados do presente estudo, que encontrou SatO₂ < 95% em 52,8% das crianças e adolescentes

O maior estudo que avaliou a saturimetria de oxigênio em DF foi publicado por Quinn *et al.*, que encontraram SatO₂ abaixo de 96% em 33% de pacientes e na análise multivariada a anemia, contagem de reticulócitos, idade avançada e o sexo masculino explicaram 45% da variabilidade da saturimetria²¹. É importante salientar que a discrepância entre os resultados da prevalência da hipoxemia pode, em parte, ser explicada pela extrema variabilidade fenotípica existente entre as populações de portadores de DF^{34,35}.

O uso da hidroxiureia no presente estudo foi protetor para hipoxemia e até o presente momento não existem estudos conduzidos para explicar o efeito dessa droga sobre a saturação de oxigênio. Foi publicado relato com três casos mostrando a resolução da hipoxemia com o uso da hidroxiureia³⁶. Possivelmente, a hidroxiureia promoveria o aumento da hemoglobina fetal, que por sua vez tenderia a desviar a curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda, com melhora da oximetria³⁷.

Ressalta-se que não foi encontrada alguma publicação brasileira sobre hipoxemia, sendo este estudo pioneiro e inovador.

A dessaturação de oxigênio noturna vem sendo relacionada a várias manifestações da anemia falciforme, como aumento do número de crises algicas e eventos do sistema nervoso central, tais como crises convulsivas, ataques isquêmicos transitórios e acidente vascular encefálico (AVE)^{38,39}. Ao mesmo tempo, a hipoxemia no estado basal foi identificada como fator de risco para o AVE por Quinn *et al.*⁴⁰. Posteriormente, os mesmos autores mostraram associação da hipoxemia com o aumento da velocidade da artéria cerebral pelo doppler transcraniano (DTC), porém apenas 5% da variação na velocidade ao DTC podem ser atribuídos à hipoxemia⁴¹. Estudo não controlado e com reduzido número de pacientes correlacionou hipoxemia ao aumento da velocidade ao DTC e baixa função intelectual, mas essa associação necessita de mais investigação⁴². Minniti *et al.* acusaram correlação significativa entre baixa SatO₂ e aumento da velocidade de regurgitação da tricúspide, mesmo quando ajustada pelo índice de hemólise⁴³. Esse achado reforça a suspeita de que a hipoxemia em associação com a hemólise contribui para hipertensão pulmonar. Ao mesmo tempo, a hipoxemia não foi associada ao aumento de crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda⁴⁴.

Atualmente, vem surgindo maior número de publicações sobre a função pulmonar nas crianças com DF. A função pulmonar avaliada pela espirometria, no presente estudo, revelou alteração em cerca de metade dos pacientes, com predomínio de DVR. Nossa prevalência de DVR foi mais alta que a encontrada por outras séries, como as conduzidas por Koumbourlis e Boyd, que demonstraram prevalência de 8 e 13%, respectivamente. Essa diferença pode ser parcialmente explicada pelo fato de não termos realizado a pletismografia para confirmar a alteração encontrada na espirometria^{9,12}. No entanto, o estudo brasileiro que avaliou a função pulmonar em adolescentes e adultos jovens com DF, com idade entre 10 e 26 anos, encontrou 25% de DVR nas espirometrias, que é um resultado semelhante ao nosso, porém em população mais velha²⁵.

Nos dias de hoje, o teste de caminhada em 6 minutos (TC6) vem ganhando importância na doença falciforme, pois foram encontrados resultados, em adultos, com relação negativa entre a distância percorrida no TC6 e a velocidade de regurgitação da tricúspide ao ecocardiograma (TRV), sugerindo que o TC6 pode ser um método não invasivo de avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar e capacidade funcional nessa população⁴⁶. Estudos na população pediátrica ainda

não são numerosos. No entanto, importante trabalho com crianças e adolescentes realizado por Minniti *et al.* constatou que o aumento da TRV não estava associado à curta distância percorrida, como nos adultos, porém associou-se à dessaturação durante o teste da caminhada⁴³. De forma complementar, pesquisa conduzida por Waltz *et al.* propôs analisar a reologia eritrocitária e parâmetros hematológicos induzidos pelo exercício físico em crianças com DF⁴⁷. Foi observada dessaturação de oxigênio durante o TC6 tanto nos pacientes com HbSS (34%), quanto nos pacientes com HbSC (18%). A prevalência duas vezes maior na forma homozigótica evidencia a importância de complicações induzidas pelo exercício nessa população, levando a episódios de hipoxemia transitória e consequente alterações da reologia das hemácias e ativação endotelial.

No presente estudo 46% dos pacientes apresentaram dessaturação durante o TC6, identificando-se a necessidade de mais atenção para esse problema. Há necessidade de maior número de estudos para esclarecimento do papel do TC6 nas crianças com doença falciforme, porém parece que a dessaturação de oxigênio acima de 3% durante o teste poderá servir como marcador precoce de desenvolvimento de hipertensão pulmonar nas crianças⁴⁸.

Este estudo apresenta limitações como o uso do oxímetro de pulso para a aferição da saturimetria de oxigênio, pois esse vem tendo sua acurácia questionada nos pacientes com anemia falciforme⁴⁹⁻⁵¹. Entretanto, vários estudos utilizaram a mesma metodologia e alguns autores evidenciaram uma boa correlação entre o saturímetro de pulso e a co-oximetria, considerado padrão ouro^{33, 34, 48}. Outra limitação que para a avaliação da função pulmonar foi usado apenas a espirometria, sendo importante a realização também da pletismografia.

CONCLUSÃO

Finalmente, este estudo mostrou a existência de elevada frequência de hipoxemia no estado basal em crianças e adolescentes com anemia falciforme, bem como uma significativa proporção de pacientes com dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada e com alterações à espirometria. O reconhecimento e abordagem específica da hipoxemia são de suma importância e maiores estudos são necessários para determinar a relação da dessaturação de oxigênio durante o exercício físico com a hipertensão pulmonar nas crianças com

doença falciforme. A elevada prevalência de alterações encontradas na avaliação da função pulmonar reforça a necessidade de um olhar atento e de medidas objetivas para as alterações pulmonares desde a infância.

REFERÊNCIAS

1. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*, [editorial], 2007; 29(3):204-206.
2. Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DLD, Viana M. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatría*, 2010; 86(4):279-284.
3. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2007; 29(3):207-14.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, *et al.* Mortality in sickle cell disease--life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*, 1994; 330(23):1639-1644..
5. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematology*, 2006; 81(11):858-863.
6. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Resp Crit Care Med*, 2006; 173(11):1264-1269.
7. Young Jr, RC, Rachal RE, Reindorf CA, Armstrong EM, Polk Jr, OD, Hackney Jr, RL, *et al.* Lung function in sickle cell hemoglobinopathy patients compared with healthy subjects. *J Nat Med Assoc*, 1988; 80(5):509.
8. Wall MA, Platt OS, Strieder DJ. Lung function in children with sickle cell anemia. *Am Rev Respirat Dis*, 1979; 120(1):210-214.
9. Koumbourlis AC, Hurlet-Jensen A, Bye MR. Lung function in infants with sickle cell disease. *Pediatric Pulmonol*, 1997; 24(4):277-281.
10. Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Resp J*, 1998, 12(5):1124-1129.
11. Pianosi P, D'Souza SJA, Dic CT, Esseltine DE, Coates AL. Pulmonary function abnormalities in childhood sickle cell disease. *J Pediatr*, 1993; 122(3):366-371.
12. Boyd JH, DeBaun MR, Morgan WJ, Mao J, Strunk RC. Lower airway obstruction is associated with increased morbidity in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*, 2009; 44(3):290-296.
13. MacLean JE, Atenafu E, Kirby-Allen M, MacLusky IB, Stephens D, Grasemann H, *et al.* Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. *Am J Resp Crit Care Med*, 2008; 178(10):1055-1059.
14. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*, 2006; 108(9):2923-2927.

15. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica*, 2007; 92(8):1115-1118.
16. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax*, 2005; 60(3):206-210.
17. Boyd JH, Moinuddin A, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma and acute chest in sickle-cell disease. *Pediatric Pulmonol*, 2004; 38(3):229-232.
18. Bernaudin F, Strunk RC, Kamdem A, Arnaud C, An P, Torres M, *et al*. Asthma is associated with acute chest syndrome, but not with an increased rate of hospitalization for pain among children in France with sickle cell anemia: a retrospective cohort study. *Haematologica*, 2008; 93(12):1917-1918.
19. Nordness ME, Lynn J, Zacharisen MC, Scott PJ, Kelly KJ. Asthma is a risk factor for acute chest syndrome and cerebral vascular accidents in children with sickle cell disease. *Clin Mol Allergy*, 2005; 3(2).
20. Glassberg J, Spivey JF, Strunk R, Boslaugh S, DeBaun MR. Painful episodes in children with sickle cell disease and asthma are temporally associated with respiratory symptoms. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006; 28(8):481.
21. Quinn CT, Ahmad N. Clinical correlates of steady-state oxyhaemoglobin desaturation in children who have sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2005; 131(1):129-134.
22. Campbell A, Minniti CP, Nouraie M, Arteta M, Rana S, Onyekwere O, *et al*. Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol*, 2009; 147(3):352-359.
23. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon TAMARA, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine*, 1988; 67(1):66-76.
24. Souza LC, Viegas CA. Qualidade de sono e função pulmonar em adolescentes portadores de anemia falciforme clinicamente estáveis. *J Bras Pneumol*, 2007; 33(3):275-281.
25. Fonseca CSV, Araújo-Melo CA, Carvalho RM, Barreto-Neto J, Araújo JG, Cipolotti R. Função pulmonar em portadores de anemia falciforme. *Rev Paul Pediatr*, 2011; 29(1), 85-90.
26. Ohara DG, Ruas G, Walsh IA, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther*, 2014; 18(1):79-87.
27. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*, 1991; 144(5), 1202-1218.
28. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med*, 2002; 166(1):111.
29. Priesnitz CV, Rodrigues GH, da Silva Stumpf C, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, *et al*. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6–12 years. *Pediatric Pulmonol*, 2009; 44(12):1174-1179.
30. Homi J, Levee L, Higgs D, Thomas P, Serjeant G. Pulse oximetry in a cohort study of sickle cell disease. *Clinical & Laboratory Haematology*, 1997; 19(1), 17-22.
31. Milner PF. Oxygen transport in sickle cell anemia. *Arch Int Med*, 1974; 133(4):565-572.

32. Safo MK, Kato GJ. Therapeutic strategies to alter the oxygen affinity of sickle hemoglobin. *Hematol Oncol Clin NA*, 2014; 28(2):217-231.
33. Rackoff WR, Kunkel N, Silber JH, Asakura T, Ohene-Frempong K. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Blood*, 1993; 81(12):3422-3427.
34. Alexander N, Higgs D, Dover G, Serjeant GR. Are there clinical phenotypes of homozygous sickle cell disease? *Br J Haematol*, 2004;126(4):606-611.
35. Christakis J, Hassapopoulou H, Papadopoulou M, Mandraveli K, Vavatsi N, Loukopoulos D, *et al.* Comparison of homozygous sickle cell disease in northern Greece and Jamaica. *The Lancet*, 1990; 335(8690):637-640.
36. Singh SA, Koumbourlis AC, Aygun B. Resolution of chronic hypoxemia in pediatric sickle cell patients after treatment with hydroxyurea. *Pediatric blood & cancer*, 2008; 50(6), 1258-1260.
37. Milner PF. Oxygen transport in sickle cell anemia. *Arch Int Med*, 1974; 133(4): 565-572.
38. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood*, 2003; 101(3), 846-848.
39. Kirkham FJ, Hewes DKM, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JPM. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *The Lancet*, 2001; 357(9269), 1656-1659.
40. Quinn CT, Sargent JW. Daytime steady-state hemoglobin desaturation is a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anaemia. *Br. J Haematol*, 2008; 140(3):336-339.
41. Quinn CT, Jennifer V, Dowling MM. Hemoglobin oxygen saturation is a determinant of cerebral artery blood flow velocity in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*, 2009; 145(4):500-505.
42. Hogam AM, Pit-ten Cate IM, Vargha-Khadem F, Prengler M, Kirkham FJ. Physiological correlates of intellectual function in children with sickle cell disease: hypoxaemia, hyperaemia and brain infarction. *Develop Sci*, 2006; 9(4):379-387.
43. Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Ensing G, Dham N, *et al.* Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica*, *P Haematol*, 2009; p. 13812.
44. Uong EC, Boyd JH, DeBaun MR. Daytime pulse oximeter measurements do not predict incidence of pain and acute chest syndrome episodes in sickle cell anemia. *J Pediatr*, 2006; 149(5):707-709.
45. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Nasipitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase 3. *J Pediatr (RJ)*, 2006; 82(5), 341-346.
46. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Da Silva AM, Rubin LJ, Hunter L, *et al.* Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*, 2007; 175(12):1272.
47. Waltz X, Romana M, Lalanne-Mistrih ML, Machado RF, Lamarre Y, Tarer V, *et al.* Hematologic and hemorheological determinants of resting and exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Haematologica*, 2013; 98(7):1039-1044.

48. Campbell A, Minniti CP, Nouraie M, Arteta M, Rana S, Onyekwere O, *et al.* Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol*, 2009; 147(3):352-359.
49. Blaisdell CJ, Goodman S, Clark K, Casella JF, Loughlin GM. Pulse oximetry is a poor predictor of hypoxemia in stable children with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000; 154(9):900-903.
50. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, Reber-Brodecki D, Bauer N, Dampier C, *et al.* Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*, 1999; 28(6):418-422.
51. Fitzgerald RK, Johnson A. Pulse oximetry in sickle cell anemia. *Crit Care Med*, 2001; 29(9), 1803-1806.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste presente estudo poderão contribuir muito para os pacientes atendidos na Hemominas. A pesquisa clínica permite que se aprofunde os conhecimentos a respeito do assunto escolhido, isso acaba por se estender por toda equipe, modificando a prática médica.

A identificação de vários problemas respiratórios representa a gravidade da população estudada. O grande número de pacientes com alterações ao PFIN revela a necessidade de reconhecer e tratar as afecções respiratórias altas. O PFIN é uma avaliação simples e de fácil execução e poderá ser incorporada ao cotidiano de atendimento dos pacientes, para rastreamento e acompanhamento do tratamento dessas afecções. Ao mesmo tempo, a alta prevalência de hipoxemia e de dessaturação de oxigênio durante o exercício detectadas, inclusive diferente de outros estudos, mostra a importância de termos mais dados a respeito da nossa população brasileira.

A anemia falciforme por muitos anos foi negligenciada pelos pesquisadores e por isso existem tantas lacunas no entendimento da doença. Houve progresso no tratamento, principalmente com o surgimento da hidroxiureia e do transplante de medula, porém há necessidades de mais avanços. Por exemplo, há carência de pesquisas que investiguem o efeito da hidroxiureia sobre a hipoxemia, bem como o melhor entendimento da hipoxemia na doença falciforme.

Ainda permaneceram muitas dúvidas, principalmente em relação à função pulmonar e ao papel do teste de caminhada em 6 minutos na população pediátrica. Alguns estudos sugerem a realização de provas de função pulmonar anuais desde a infância, para o rastreamento da doença pulmonar crônica, e neste estudo apenas um paciente havia realizado espirometria antes da pesquisa. Não há consenso em relação ao rastreamento da manifestação pulmonar, nem de qual época ele deveria iniciar. De qualquer forma, a prevalência do distúrbio ventilatório restritivo neste reforça a necessidade de um olhar atento para alguns pacientes de alto risco. Devido ao curto tempo do mestrado, não foi possível constituir um grupo-controle, o que seria muito importante. Ao mesmo tempo, fica a sugestão de se ampliar o estudo, com formação de um grupo-controle e

realização dos ecocardiogramas. Sem dúvida existe um campo muito fértil de pesquisa a ser explorado.

APÊNDICES E ANEXO

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO PARA RESPONSÁVEIS E CRIANÇAS ENTRE 8 E 12 ANOS

Título do projeto: Avaliação da função respiratória (pulmonar e nasal) em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme

Pesquisadores: Ana Karine Vieira
Professor Cássio da Cunha Ibiapina
Professora Cristina Gonçalves Alvim

A senhora (ou o senhor), responsável pela criança, está sendo convidada (o) a participar da pesquisa Avaliação da função respiratória (pulmonar e nasal) em crianças e adolescentes com anemia falciforme. Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que leia e compreenda as explicações. A criança que vai participar vai ser informada verbalmente sobre a pesquisa. Esta declaração descreve os objetivos, os procedimentos, os benefícios e as precauções deste estudo. Também esclarece que você tem o direito de sair do estudo a qualquer momento.

PROCEDIMENTOS

Se você concordar em participar, a criança que está sob sua responsabilidade, realizará exame clínico, que já faria normalmente, e os exames de função pulmonar. Os exames de função pulmonar servem para verificar a capacidade e funcionamento dos pulmões e consistem de espirometria, teste de caminhada de seis minutos, pico de fluxo expiratório e pico de fluxo inspiratório. Esses exames não fazem parte do protocolo de atendimento, mas são realizados com frequência em crianças com doenças pulmonares e provavelmente serão incorporados na rotina de atendimento do portador de anemia falciforme após o término desta pesquisa. Serão colhidos também dados do prontuário do seu filho.

BENEFÍCIOS

A justificativa de se estudar as alterações respiratórias na anemia falciforme é permitir o conhecimento dessas alterações e como elas podem interferir no quadro hematológico. Alguns estudos identificaram piora do andamento da anemia falciforme quando ela está associada a algumas doenças respiratórias, como asma e hipertrofia de amígdalas e adenoides. O melhor conhecimento desses problemas respiratórios pode levar a uma intervenção precoce do problema e melhora da qualidade de vida do paciente.

CONFIDENCIALIDADE

As informações neste estudo serão confidenciais e as pessoas que participarem do estudo não serão identificadas. Em certas situações, pessoas responsáveis por assegurar que o estudo foi conduzido apropriadamente poderão

rever os seus dados. Essas pessoas manterão seus dados confidenciais. Pessoas não envolvidas no estudo não terão acesso a alguma informação pessoal.

DESLIGAMENTO DA PESQUISA

Sua participação é voluntária. Sua recusa em participar ou seu desejo de se desligar do estudo não sofrerá alguma penalidade nem perderá os benefícios aos quais você tem direito. Se você desistir de participar, seu acompanhamento médico não será prejudicado.

COMPENSAÇÃO FINANCEIRA

Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo.

CONTATOS COM A COMISSÃO DE ÉTICA

Se você tiver qualquer dúvida como participante da pesquisa, você poderá telefonar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa. Av. Antônio Carlos, 6.627
Unidade Administrativa II – 2º andar *Campus Pampulha*.
Belo Horizonte, MG – Brasil 31270 001 31- 3409-4592 coep@prpg.ufmg.br

_____, ____ / ____ / ____

Responsáveis:.....

Criança:

Médico assistente.....

Médico pesquisador.....

Pesquisadores responsáveis: Prof. Cássio da Cunha Ibiapina e Dr^a. Ana Karine Vieira

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO PARA RESPONSÁVEIS POR ADOLESCENTES ENTRE 13 E 15 ANOS

Título do projeto: Avaliação da função respiratória (pulmonar e nasal) em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme

Pesquisadores: Ana Karine Vieira
Professor Cássio da Cunha Ibiapina
Professora Cristina Gonçalves Alvim

A senhora (ou o senhor), responsável pelo adolescente, está sendo convidada(o) a participar da pesquisa Avaliação da função respiratória (pulmonar e nasal) em crianças e adolescentes com anemia falciforme. Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda as explicações. Esta declaração descreve os objetivos, os procedimentos os benefícios e as precauções deste estudo. Também esclarece que você tem o direito de sair do estudo a qualquer momento.

PROCEDIMENTOS

Se você concordar em participar, a criança que está sob sua responsabilidade realizará exame clínico que já faria normalmente e os exames de função pulmonar, compreendendo a realização de espirometria, teste de caminhada de seis minutos, pico de fluxo expiratório e pico de fluxo inspiratório. Salienta-se que esses exames não fazem parte do protocolo de atendimento, mas são realizados rotineiramente em crianças com doenças pulmonares e provavelmente serão incorporados na rotina de atendimento do portador de anemia falciforme após o término desta pesquisa. Serão colhidos também dados do prontuário do seu filho.

BENEFÍCIOS

A justificativa de se estudar as alterações respiratórias na anemia falciforme é permitir o conhecimento da prevalência dessas alterações e como elas podem interferir no quadro hematológico. Alguns estudos identificaram piora do prognóstico da anemia falciforme quando ela está associada a alguma doença respiratória como asma e hipertrofia de amígdalas e adenoides. O melhor conhecimento desses distúrbios respiratórios pode levar a uma intervenção precoce do problema e melhora da qualidade de vida do paciente.

CONFIDENCIALIDADE

As informações neste estudo serão confidenciais e as pessoas que participarem do estudo não serão identificadas. Em certas situações, pessoas responsáveis por assegurar que o estudo foi conduzido apropriadamente, poderão rever os seus dados. Essas pessoas manterão seus dados confidenciais. Pessoas não envolvidas no estudo não terão acesso a alguma informação pessoal.

DESLIGAMENTO DA PESQUISA

Sua participação neste estudo é voluntária. Sua recusa em participar ou seu desejo de se desligar do estudo não sofrerá alguma penalidade nem perderá os benefícios aos quais você tem direito. Se você desistir de participar seu acompanhamento médico não será prejudicado.

COMPENSAÇÃO FINANCEIRA

Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo.

CONTATOS COM A COMISSÃO DE ÉTICA

Se você tiver qualquer dúvida como participante da pesquisa, você poderá telefonar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa

Av. Antônio Carlos, 6.627 Unidade Administrativa II – 2º andar *Campus Pampulha*
Belo Horizonte, MG – Brasil 31270-001 31- 3409-4592 coep@prpg.ufmg.br

_____, / /

Responsáveis.....

Médico assistente.....

Médico pesquisador.....

Pesquisadores responsáveis: Prof. Cássio da Cunha Ibiapina e Dr^a. Ana Karine Vieira

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO PARA ADOLESCENTES DE 13 A 17 ANOS

Título do projeto: Avaliação da função respiratória (pulmonar e nasal) em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme

Pesquisadores: Ana Karine Vieira
Professor Cássio da Cunha Ibiapina
Professora Cristina Gonçalves Alvim

Você está sendo convidado a participar da pesquisa Avaliação da função respiratória (pulmonar e nasal) em crianças e adolescentes com anemia falciforme. Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda as explicações. Esta declaração explica os objetivos, os exames que serão realizados e os benefícios e as precauções deste estudo. Também esclarece que você tem o direito de sair do estudo a qualquer momento.

PROCEDIMENTOS

Se você concordar em participar, será feito um exame clínico que já faria normalmente e os exames de função pulmonar. Os exames de função pulmonar servem para ver a capacidade e funcionamento dos seus pulmões e consistem de espirometria, teste de caminhada de seis minutos, pico de fluxo expiratório e pico de fluxo inspiratório. Esses exames não são dolorosos, porém exigem sua participação ativa e atenção. Salienta-se que eles não fazem parte do protocolo de atendimento, mas são realizados rotineiramente em crianças com doenças pulmonares e provavelmente poderão fazer parte da rotina de atendimento ao portador de anemia falciforme após o término desta pesquisa. Serão colhidos também dados do seu prontuário.

BENEFÍCIOS

A justificativa de se estudar as alterações respiratórias na anemia falciforme é permitir o aumento do conhecimento dessas alterações e como elas podem interferir no quadro hematológico. Alguns estudos identificaram piora do andamento da anemia falciforme quando ela está associada a alguma doença respiratórias como asma e hipertrofia de amígdalas e adenoides. O melhor conhecimento desses problemas respiratórios pode levar a uma intervenção precoce do problema e melhora da qualidade de vida do paciente.

CONFIDENCIALIDADE

As informações neste estudo serão confidenciais e as pessoas que participarem do estudo não serão identificadas. Em certas situações, pessoas responsáveis por assegurar que o estudo foi conduzido apropriadamente poderão rever os seus dados. Essas pessoas manterão seus dados confidenciais. Pessoas não envolvidas no estudo não terão acesso a alguma informação pessoal.

DESLIGAMENTO DA PESQUISA

Sua participação neste estudo é voluntária. Sua recusa em participar ou seu desejo de se desligar do estudo não sofrerá algum prejuízo nem perderá os benefícios aos quais você tem direito. Se você desistir de participar, seu acompanhamento médico não será prejudicado.

COMPENSAÇÃO FINANCEIRA

Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo.

CONTATOS COM A COMISSÃO DE ÉTICA

Se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante da pesquisa, você poderá telefonar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa

Av. Antônio Carlos, 6.627 Unidade Administrativa II – 2º andar *Campus* Pampulha
Belo Horizonte, MG – Brasil 31270-001 31- 3409-4592 coep@prpg.ufmg.br

_____, ____/____/____

Responsáveis.....

Médico assistente.....

Médico pesquisador.....

Pesquisadores responsáveis: Prof. Cássio da Cunha Ibiapina e Dr^a. Ana Karine Vieira

Questionário semi-estruturado

Nome: _____ Número do protocolo _____ Número do registro: _____ Data nascimento ____/____/____

Mãe/ resp _____ Tel: _____

Endereço: _____ CEP: _____

Sexo: ____ (1-M 2-F) Cor ____ 1-leucoderm 2-faioderm 3-melanoderm 4-outra

Peso(kg): _____ Est(cm): _____ PA: ____ x ____ FC: _____

Profissão do pai: _____ Profissão da mãe: _____

Renda familiar: _____ salários mínimos: _____

Número de irmãos: _____

Instrução mãe ou responsável:

1-analfabeta _____ 2-1º grau incompleto _____

3-1º grau completo 4-2º grau incompleto

5- 2º grau completo 6- Superior incompleto

7-Superior completo 8-Sem informação: ____ anos escolaridade

Estudo Familiar: Pai: _____ Mãe: _____

Uso de Hidroxiuréia: ____ (1-Não 2-Sim)

Motivo da indicação de Hidroxiuréia: ____ data de Início: ____/____/____

1-crises álgicas 2-hemoglobina abaixo de 7,0g/dl 3-Síndrome torácica aguda 4- Doppler transcraniano alterado 5- osteonecrose 6- priapismo 7-outras

Esquema de hipertransfusão: ____ 1-Não 2-Sim

Motivo da indicação da hipertransfusão:

1-AVC 2-Sequestro esplênico de repetição 3-outras

Número de internações por crises álgicas no último ano: _____

Número de Síndromes Torácicas Agudas: _____

Esplenectomia: ____ (1-Não 2-Sim)

Hemoglobina basal: _____ Reticulócitos basais(%): _____

Leucócitos basais: _____ Plaquetas basais: ____ Hb fetal: _____

LDH: _____ BbTotal: _____ Bb indireta: _____ Ferritina: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____ TGO: _____ TGP: _____

Presença de traço para Alfa-Talassemia: ____ (1-Não 2- Sim) Se sim: ____ (1-uma deleção 2-duas deleções)

Doppler transcraniano: ____ (1- Baixo Risco 2- Condicional baixo 3- Condicional alto 4- Alto Risco)

Presença de enurese noturna: ____ (1-Não 2-Sim) Densidade urinária: _____

Us de abdome: presença de Litíase biliar: _____ (1-Não 2-Sim)

História familiar e da casa: ____ rinite atópica (1) (2) (9) ____ asma (1) (2) (9)

____ eczema (1) (2) (9) ____ mofo (1) (2) (9)

____ poeira (1) (2) (9) ____ cão (1) (2) (9)

____ gato (1) (2) (9) ____ pássaros (1) (2) (9)

____ barata (1) (2) (9)

____ plantas dentro de casa ____ (1) (2) (9)

____ capa travesseiro e colchão ____ (1) (2) (9)

Fumantes: pai ____ (1) (2) (9) mãe ____ (1) (2) (9)

pai e mãe ____ (1) (2) (9) outros ____ (1) (2) (9)

Número de cômodos na casa: ____ número de pessoas no quarto ____

Início de sintomas de: ____ asma ____ rinite alérgica

Tratamento anterior de rinite (1) (2) Quando: ____ Qual: ____ Melhorou ____ (1) (2) (9)

Tratamento anterior de Asma (1) (2) Quando: ____ Qual: ____ Melhorou ____ (1) (2) (9)

Uso de profilaxia para Rinite: ____ (1-Não 2-Sim)

Uso de profilaxia para Asma: ____ (1-Não 2-Sim)

Data do exame	
PFin	
PFE	
CVF	
VEF ₁	
VEF ₁ /CVF	
FEF 25-75%	
% FEF 25-75%	
Teste de caminhada de 6 minutos	
Saturimetria de O ₂	

ANEXO A – Parecer ético

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 08480212.6.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Cássio da Cunha Ibiapina
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de março de 2013, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da função respiratória (nasal e pulmonar) em crianças e adolescentes com anemia falciforme"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

 Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais HEMOMINAS	CADASTRO DE PESQUISA	Folha: 1 / 4
		CCD: _____
1. Título:		
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA (NASAL E PULMONAR) EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME		
2. Resumo:		
A Anemia Falciforme é uma doença muito prevalente em Minas Gerais e está incluída no programa de triagem neonatal desde 1998. As complicações pulmonares são responsáveis por 20-30% das mortes em adultos com anemia falciforme. Geralmente, as alterações pulmonares aparecem na segunda década e culminam com óbito na quarta década de vida. Uma série de lesões pulmonares provocadas por obstrução de via aérea superior, infecções pulmonares, e um estado pró-inflamatório, levam a distúrbio ventilatório obstrutivo e/ou restritivo, culminando com hipertensão pulmonar e morte. Além das complicações pulmonares as crianças portadoras de Anemia Falciforme parecem ter uma incidência aumentada de obstrução respiratória alta. Esta alteração vai levar a vários problemas como aumento do número de crises algícas, dissaturação noturna e enurese noturna. Acreditamos que o reconhecimento precoce das alterações respiratórias é fundamental para o início das intervenções terapêuticas. Poucos estudos brasileiros estudaram as alterações respiratórias nesta população. O objetivo do presente estudo é avaliar a função respiratória de crianças e adolescentes com anemia falciforme através da realização da espirometria, teste da caminhada de 6 minutos e medidas de pico de fluxo expiratório e pico de fluxo inspiratório nasal. O objetivo secundário é identificar as variáveis que possam ter relevância para serem introduzidas na prática clínica de acompanhamento dos pacientes.		
3. Palavras chave (5 palavras, no máximo):		
<i>anemia falciforme, espirometria, pico de fluxo inspiratório, função pulmonar,</i>		
HM-T.GDT-20		
4. Pesquisador responsável: Ana Karine Vieira		4.1. Maior titulação: 3º grau
4.2. Endereço: Aimorés 351, 101		
4.3. Telefone: (31) 9206-4617	4.4. E-mail: anakvieira@hotmail.com	
4.4. Instituição à qual pertence: Hemominas : ambulatório Belo Horizonte		4.5. Setor: Ambulatório
5. Lista de todos os membros da equipe /instituição à qual pertencem:		
Orientador: Prof. Cássio da Cunha Ibiapina Co-orientadora: Prof. Cristina Gonçalves Alvim Ana karine Vieira(aluna de mestrado do programa de pós-graduação da saúde da criança e adolescente da faculdade de medicina da UFMG)		

6.3. Cidade (UF): Belo Horizonte		6.4. Fone: (31) 3248-4596				
7. Outras instituições participantes:						
8. Participação Estrangeira: () Sim (x) Não		9. Multicêntrico: () Sim (x) Não () Nacional () Internacional				
10. Setor(es) da Fundação HEMOMINAS envolvido(s) na pesquisa/nome do contato Ambulatório Contato: Ana Karine Vieira Tel: 3248-4596						
HM-T.GDT- 20						
11. Produtos finais pretendidos			Número			
Artigos em revistas especializadas			1			
Publicações eletrônicas indexadas			1			
Trabalhos completos em Anais de Congresso			1			
Resumos publicados			1			
Apresentação de trabalhos em congressos			1			
Tese de doutorado			NA			
Dissertação de mestrado			1			
Orientação de BIC						
Outros (especificar)						
12. Cronograma:						
Data de início da pesquisa: Dezembro 2012(logo que liberado)		Data prevista para conclusão: Dezembro de 2013				
Ano 1						
Atividades	meses					
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
Coleta de dados	x	x	x			
Redação da tese				x	x	x

 Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais HEMOMINAS	CADASTRO DE PESQUISA	Folha: 3 / 4
		CCD: _____

--	--	--	--	--	--	--

Ano 2						
Atividades	meses					
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

HM-T.GDT-20

13. Financiamento
13.1. () Solicitado (x) Não solicitado
13.2. Nome do patrocinador:
13.3. Tipo de financiamento:
() Material de Consumo () Material permanente () Bolsa
() Estágio Remunerado
() Outros. Especificar:

Concordância da Instituição:

Declaro que conheço o projeto apresentado e que esta instituição tem condições que permitem o desenvolvimento deste projeto. Autorizo sua execução, após cumprimento de todas as normas para o desenvolvimento de pesquisas na Fundação Hemominas.

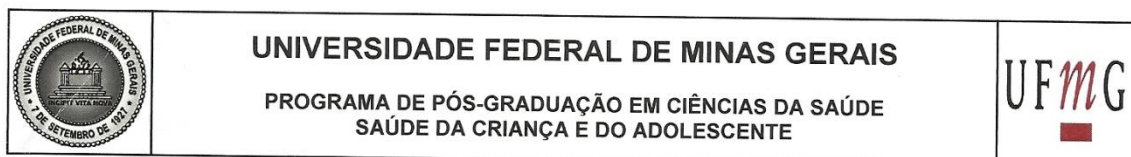
De acordo
 Gisela Hollander Nunes
 CRM-MG: 20.007 - MASP: 1.049.792-3
 Gerente Técnica do Hemocentro de Belo Horizonte
 Fundação Hemominas

Cintia
 Dra. Ana Maria Tiviana Barbosa
 CRM-MG 24846 MASP 10499929
 Chefe do Serviço do Ambulatório
 Hemocentro de Belo Horizonte

Assinatura*/carimbo:

Data: 31/10/12

(*) coordenador do Hemocentro ou, na sua ausência/impedimento, Gerente Técnico

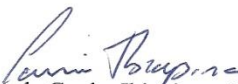
ANEXO B – Folha de Aprovação**FOLHA DE APROVAÇÃO**

“AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, DA SATURAÇÃO BASAL DE OXIGÊNIO E PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM BELO HORIZONTE/ MG.”

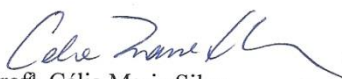
ANA KARINE VIEIRA

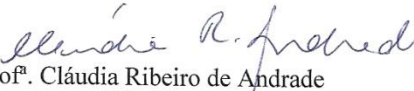
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde

Aprovada em 25 de julho de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof^ª. Cassio da Cunha Ibiapina - Orientador
UFMG


Prof^ª. Cristina Gonçalves Alvim - Coorientadora
UFMG


Prof^ª. Célia Maria Silva
UFOP


Prof^ª. Cláudia Ribeiro de Andrade
UFMG

Belo Horizonte, 25 de julho de 2014.

ANEXO C: ata da defesa

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE	
---	--	---

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA ANA KARINE VIEIRA

Realizou-se, no dia 25 de julho de 2014, às 10:00 horas, sala 022, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **“AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, DA SATURAÇÃO BASAL DE OXIGÊNIO E PICO DE FLUXO INSPIRATÓRIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM BELO HORIZONTE/ MG”**, apresentada por **ANA KARINE VIEIRA** número de registro 2012655780, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos professores doutores: Cássio da Cunha Ibiapina (Orientador), Cristina Gonçalves Alvim (Coorientadora), Célia Maria Silva e Cláudia Ribeiro de Andrade (todos da UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

☒ Aprovada

☐ Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 25 de julho de 2014.


 Prof. Cássio da Cunha Ibiapina (Doutor)


 Profª. Cristina Gonçalves Alvim (Doutora)


 Profª. Célia Maria Silva (Doutora)


 Profª. Cláudia Ribeiro de Andrade (Doutora)