



Função pulmonar em crianças e adolescentes com doença falciforme: temos dado atenção adequada a esse problema?

Ana Karine Vieira¹, Cristina Gonçalves Alvim²,
Maria Cristina Marquez Carneiro³, Cássio da Cunha Ibiapina⁴

1. Fundação Hemominas, Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Grupo de Pneumologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 9 março 2016.

Aprovado: 31 outubro 2016.

Trabalho realizado no Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais e na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função pulmonar e a capacidade funcional em crianças e adolescentes com doença falciforme. **Métodos:** Estudo transversal com 70 crianças e adolescentes com doença falciforme (8-15 anos), submetidos a testes de função respiratória (espirometria) e de capacidade funcional (teste de caminhada de seis minutos). Os resultados da avaliação da função pulmonar foram comparados com variáveis relacionadas à gravidade da doença falciforme e à presença de história de asma e de síndrome torácica aguda. **Resultados:** Dos 64 pacientes submetidos à espirometria, 15 (23,4%) apresentaram resultados alterados: distúrbio ventilatório restritivo, em 8; (12,5%) e distúrbio respiratório obstrutivo, em 7 (10,9%). Dos 69 pacientes submetidos ao teste de caminhada de seis minutos, 18 (26,1%) apresentaram resultados alterados na distância em % do previsto para a idade, e houve uma queda $\geq 3\%$ na SpO₂ em 36 (52,2%) dos pacientes. Não houve associações significativas entre função pulmonar alterada e as outras variáveis analisadas, exceto para hipoxemia e distúrbio ventilatório restritivo. **Conclusões:** Observou-se uma significativa prevalência de alterações na função pulmonar nesta amostra de crianças e adolescentes com doença falciforme. A elevada prevalência de distúrbios ventilatórios sugere a necessidade de um olhar mais atento à função pulmonar desde a infância nessa população.

Descritores: Anemia falciforme; Testes de função respiratória; Teste de esforço.

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.⁽¹⁾ 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.⁽²⁾ As manifestações da doença são decorrentes do predomínio de hemácias em forma de foice, que leva a doença hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos.⁽²⁾ A DF conduz a prejuízo multissistêmico, sendo o acometimento pulmonar uma importante causa de morbidade e mortalidade.⁽³⁾

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).^(4,5) Desde a década de 70 vêm sendo publicados artigos sobre a função pulmonar na faixa pediátrica⁽⁶⁾ com resultados conflitantes; porém, a maioria mostra como alteração mais frequente o distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO).^(7,8) O DVR também foi frequente em algumas séries pediátricas, ressaltando a importância da realização de testes de função pulmonar nessas crianças.^(9,10)

Outra importante afecção respiratória que acomete as crianças com DF é a asma. A asma é, reconhecidamente, uma comorbidade que interfere no curso da DF, com aumento da morbidade e mortalidade.^(11,12) Existem várias

pesquisas revelando a associação entre asma e aumento do número de crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda (STA).⁽¹¹⁻¹⁴⁾ A associação de asma com hipertensão pulmonar em crianças foi demonstrada por Hagar et al., levantando a suspeita de haver um mecanismo compartilhado e possivelmente associado à hemólise crônica.⁽¹⁵⁾

A mortalidade associada à doença pulmonar é um problema grave nessa população.^(16,17) Foi demonstrado que alterações nos testes de função pulmonar são sinais objetivos e precoces do desenvolvimento da doença pulmonar crônica da DF.⁽¹⁶⁾ Recentemente foi publicado que a redução no VEF₁ está associada a um aumento da mortalidade em adultos com DF.⁽¹⁸⁾ Apesar disso, existem poucos autores brasileiros que se propuseram a investigar a função pulmonar em portadores de DF.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Nossa hipótese é a de que a alteração na função pulmonar da DF se inicia precocemente, ainda na infância. Diante desse desafio, o objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações de função pulmonar e capacidade funcional, por meio da realização de espirometria e do teste de caminhada de seis minutos (TC6), em crianças e adolescentes com DF e compará-las com variáveis clínicas e laboratoriais nesses pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal, analítico e descritivo. Foram incluídos crianças e adolescentes

Endereço para correspondência:

Cássio da Cunha Ibiapina. Avenida Professor Alfredo Balena, 110, CEP 30160-042, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3409-9772 ou 55 31 9976-7871. Fax: 55 31 3409-9772. E-mail: cassioibiapina@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

com idade entre 8 e 15 anos, oriundos do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte (MG), e que tiveram o diagnóstico de DF confirmado com 1 ano de vida, e que estavam em acompanhamento nesse serviço no período entre fevereiro de 2013 e fevereiro de 2014. Foram incluídos pacientes com os fenótipos SS ou S β^0 talassemia, por sabidamente apresentarem uma evolução clínica mais grave, e que fossem residentes na cidade de Belo Horizonte. Foram excluídos os pacientes incapazes de realizar as manobras respiratórias ou o TC6 por incapacidade cognitiva ou física. Também foram excluídos os pacientes que apresentavam outra doença grave associada, como doenças inflamatórias crônicas, afecções hematológicas ou afecções neurológicas.

Procedeu-se a coleta de dados a partir de entrevista, avaliação física e pesquisa no prontuário médico. A entrevista era realizada com um protocolo semiestruturado para a coleta de dados. A avaliação física baseava-se na medida de dados vitais e aferição do peso e da estatura. A pesquisa no prontuário consistia em buscar dados clínicos e laboratoriais relevantes à pesquisa. Os valores basais de hemoglobina e a contagem de leucócitos e de reticulócitos foram obtidos a partir da média aritmética de três hemogramas antes do uso de hidroxiureia ou transfusões sanguíneas.

A STA foi investigada a partir da busca no prontuário médico usando-se a seguinte definição: aparecimento de um infiltrado pulmonar novo, envolvendo pelo menos um segmento pulmonar, e acompanhado de, pelo menos, outro sintoma, como febre, dor torácica, taquipneia, sibilos, tosse ou hipoxemia.⁽²²⁾ A presença de asma foi definida tendo como base o diagnóstico médico registrado no prontuário e os critérios clínicos e funcionais de *Global Initiative for Asthma*.⁽²³⁾

As espirometrias e os TC6 foram realizados no ambulatório do serviço de referência para DF por um único técnico habilitado para realizar testes de função pulmonar. Os resultados foram interpretados por médicos pneumologistas pediátricos e revisados por um pneumologista especialista em função pulmonar.

Foi utilizado o espirômetro modelo Koko PFT (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA). Os exames foram feitos com o paciente sentado e utilizando um clipe nasal. Aplicou-se teste de broncodilatação (400 μ g de salbutamol spray) e considerou-se como resposta positiva o aumento $\geq 12\%$ no VEF₁ ou o aumento no volume absoluto > 200 ml.⁽²⁴⁾ Foram obtidas no mínimo três curvas. A partir dessas curvas, foram retirados os valores da CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}, todos corrigidos para as condições *body temperature, pressure saturated*. A interpretação dos testes foi realizada segundo as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2002.⁽²⁵⁾ Os valores encontrados nos testes foram relatados como valores absolutos e proporções em relação aos valores categóricos previstos de acordo com Mallozzi.⁽²⁶⁾ Os achados da espirometria foram classificados em normal, DVR, DVO e distúrbio ventilatório inespecífico.^(24,25) Para a medida do PFE foi utilizado o medidor Mini-Wright

(Clement Clarke International, Essex, Reino Unido). O melhor valor individual de três aferições consecutivas foi escolhido para a análise, usando-se os valores de referência obtidos por Polgar e Promadhat.⁽²⁷⁾ Aguardou-se um período mínimo de duas semanas entre a internação hospitalar ou transfusão sanguínea e a realização do teste.

Para os TC6 foram respeitadas as diretrizes da *American Thoracic Society*.⁽²⁸⁾ Foram empregados um oxímetro de modelo relógio portátil (Wrist 3100; Nonin Medical, Plymouth, MN, EUA) e um cronômetro. O paciente era orientado a fazer uma caminhada tão rápida quanto fosse possível, pelo período de seis minutos. As caminhadas foram acompanhadas pelo médico responsável pela pesquisa. A SpO₂ era aferida antes, durante e imediatamente após a caminhada, tomando-se o cuidado de se aguardar por um período mínimo de um minuto para a estabilização da curva do oxímetro. A distância percorrida foi medida em metros. Foram realizados dois testes num intervalo de 30 minutos, e, quando havia discordância entre os testes, era efetuado um terceiro. Foi considerado como teste normal quando a distância percorrida em relação ao predito para a idade foi maior que 80%, como resultado moderado quando essa distância foi entre 60 e 80% do predito e como grave, quando essa foi menor que 60% do predito.⁽²⁹⁾ A queda da SpO₂ (dessaturação) foi considerada significativa quando essa foi $\geq 3\%$ em relação ao basal.⁽³⁰⁾

A proporção predita da distância percorrida foi calculada com base na equação proposta por Priesnitz et al.⁽³¹⁾ Devido à falta de estudos brasileiros para valores de referência para adolescentes, usou-se também aqui a equação proposta por Priesnitz et al.⁽³¹⁾ para os pacientes com idade entre 13 e 15 anos.

A análise descritiva foi utilizada para caracterizar a população. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para a comparação das variáveis. Para a comparação de grupos independentes, foi usado o teste t de Student. As variáveis contínuas foram avaliadas através do teste de normalidade de Shapiro-Wilk e/ou de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre os três grupos de resultados de espirometrias foi realizada por ANOVA e o teste de Kruskal-Wallis. O valor de p considerado estatisticamente significativo foi $< 0,05$. Para o cálculo da amostra foi utilizada como base a prevalência de um estudo brasileiro prévio, que identificou 37% de espirometrias com laudo alterado.⁽¹⁹⁾ Diante disso, a partir da amostra do presente estudo (70 casos), a margem de erro de estimação é de 6,3% para mais ou para menos, dentro de um IC95%. Foi realizada uma análise multivariada com base em análise de regressão logística para avaliar os fatores associados com a variável de desfecho "dessaturação de oxigênio". Foram utilizadas as variáveis iniciais para construção do modelo final. Uma vez que tínhamos variáveis não significativas no modelo inicial, foi preciso fazer uma redução desse modelo para reavaliar a significância das variáveis remanescentes, ou seja, retirar primeiramente a variável com valor de p mais

alto e sucessivamente até chegar ao modelo final com variáveis estatisticamente significativas.

O projeto faz parte do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Fundação Hemominas e da Universidade Federal de Minas Gerais, entidades colaborativas envolvidas, sob o protocolo número CAE-08480212.6.0000.5149. Os responsáveis pelas crianças e adolescentes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes maiores de 13 anos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido com linguagem própria para a sua idade.

RESULTADOS

Foram selecionados 100 pacientes com DF a partir de contato telefônico ou via unidade básica de saúde com as famílias, que foram convidadas a participar. Desses, 2 pacientes tinham falecido, 1 apresentava uma doença incapacitante associada, 9 não foram localizados, e 18 recusaram a participação. A amostra, então, foi composta por 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 (variação: 8-15 anos). Quanto ao fenótipo, 66 indivíduos apresentavam a forma homocigótica SS, enquanto 4, a S β^0 talassemia. A concomitância do traço para alfa talassemia foi encontrada em 29,1% dos participantes.

Em relação ao tratamento, 39 pacientes (55,7%) faziam uso de hidroxiureia, e 10 (14,3%) estavam em regime de transfusão crônica. A asma, como comorbidade, foi identificada em 23 pacientes (33,3%). O diagnóstico de asma não esteve associado, na análise univariada, ao número de crises vaso-oclusivas e STA. Quanto à STA, 44 pacientes (63,1%) apresentaram pelo menos um episódio, sendo que, desses, 10 (23,1%) manifestaram dois ou mais episódios.

As variáveis encontradas na espirometria e no TC6 são apresentadas na Tabela 1. A espirometria foi concluída com sucesso em 64 dos 70 pacientes incluídos. Dois pacientes não foram capazes de realizar as manobras, e 4 não realizaram o exame devido a problemas com o agendamento; porém, não foram excluídos, pois participaram do TC6. Dos pacientes que realizaram a espirometria, 15 (23,4%) exibiram prova de função respiratória alterada. Nenhum paciente foi classificado como tendo distúrbio ventilatório misto ou inespecífico. Os resultados das espirometrias estão apresentados na Tabela 2.

Os resultados da análise univariada, pela qual foram comparados os laudos da espirometria com variáveis intervenientes, estão apresentados na Tabela 2. Pacientes com laudo de DVO apresentaram idade mais avançada quando comparados aos pacientes com laudos normais ou com DVR. O grupo de pacientes que foram classificados com DVR apresentou saturação de pulso basal mais baixa ($89,8\% \pm 5,4\%$), quando comparados aos pacientes com DVO e resultado normal ($92,3\% \pm 4,6\%$ e $94,5\% \pm 4,4\%$, respectivamente; $p = 0,02$).

O TC6 foi aplicado em 69 pacientes, sendo que 1 paciente, que havia realizado a espirometria, recusou realizá-lo. Os resultados estão apresentados na Tabela 2. Os valores da SpO₂ basal revelam que a hipoxemia foi comum nessa população: 37 (52,9%) apresentavam valores inferiores a 95%, com média de 93,6%. Quanto à distância percorrida, 18 pacientes (26,1%) apresentaram valores < 80% da distância predita para sua faixa etária, sendo que apenas 1 paciente apresentou valor < 60%. Observou-se queda na SpO₂ $\geq 3\%$ em 36 pacientes (52,2%). A análise univariada mostrou que a presença de STA foi a única variável que apresentou associação estatisticamente significativa entre o grupo que não apresentou dessaturação $\geq 3\%$ quando comparado ao grupo que a manifestou, como mostrado na Tabela 3. A mediana (intervalo interquartil) para STA foi de 1,0 (0,0-3,0) para o grupo

Tabela 1. Análise descritiva dos pacientes quanto às variáveis relacionadas a espirometria e teste de caminhada de seis minutos.

Variáveis	Mínimo	Máximo	Mediana	Média \pm dp
PFE, % do previsto	50,0	106,3	81,0	79,4 \pm 13,9
CVF, % do previsto	63,0	115,0	85,0	85,0 \pm 10,6
VEF ₁ , % do previsto	57,0	117,0	78,5	78,7 \pm 10,7
Relação VEF ₁ /CVF	84,0	112,0	0,86	0,86 \pm 0,05
FEF _{25-75%}	43,0	125,0	72,0	76,0 \pm 17,6
SaO ₂ basal, %	78,0	99,0	94,0	93,6 \pm 4,8
SaO ₂ final, %	72,0	99,0	91,0	89,3 \pm 7,6
Dessaturação, %	-3,0	-26,0	-2,0	-4,6 \pm 6,3
DTC6, m	380	640	520,0	527,3 \pm 51,4
DTC6, % do previsto	56,4	114,8	85,1	84,9 \pm 8,3
FCB, bpm	60,0	120	87,0	87,9 \pm 13,7
FCF, bpm	91,0	175,0	131,0	132,4 \pm 18,8
FRB, ciclos/min	12,0	28,0	16,0	18,0 \pm 3,4
FRF, ciclos/min	20,0	36,0	28,0	27,7 \pm 3,6

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; FCB: frequência cardíaca basal; FCF: frequência cardíaca final; FRB: frequência respiratória basal; e FRF: frequência respiratória final.

Tabela 2. Análise comparativa entre os pacientes divididos em três grupos (N = 64) em função do resultado da espirometria e variáveis de interesse.^a

Variáveis	Grupos			p*
	Normal (n = 49)	DVR (n = 8)	DVO (n = 7)	
Idade, anos	11,0 ± 2,3	11,9 ± 1,7	13,3 ± 1,5	0,045
Sexo, %				
Masculino	44,9	25,0	71,4	0,241**
Feminino	55,1	75,0	28,6	
Hemoglobina basal, g/dl	8,1 ± 1,2	7,4 ± 0,5	8,0 ± 0,5	0,151
Hemoglobina fetal, %	11,2 ± 8,4	11,7 ± 9,8	12,1 ± 6,7	0,875
Leucócitos basais/μl	14.542 ± 2.988	14.222 ± 2.680	14.269 ± 4.931	0,979
Reticulócitos, %	14,6 ± 5,6	13,6 ± 3,9	14,9 ± 6,6	0,604
SaO ₂ , %	94,5 ± 4,6	89,8 ± 5,4	92,3 ± 4,4	0,020
Episódios de STA	1,7 ± 2,1	1,4 ± 1,5	0,4 ± 0,5	0,245
Asma, %	28,6	37,5	57,1	0,274**
Uso de hidroxiureia, %	55,1	28,6	57,1	0,457**
Hipertransfusão, %	16,3	0,0	16,7	0,667**
Traço α-talassemia, %	30,8	0,0	28,6	0,638**
Dessaturação, %				
< 3	45,8	50,0	28,6	0,693**
≥ 3	54,2	50,0	71,4	
DTC6, % do previsto	84,1 ± 7,4	84,5 ± 11,1	86 ± 9,3	0,879**

DVR: distúrbio ventilatório restritivo; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; STA: síndrome torácica aguda; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. *Teste de Kruskal-Wallis, exceto onde indicado. **Teste exato de Fisher.

com dessaturação < 3% e de 1,0 (0,0-2,0) para o grupo com dessaturação ≥ 3%.

Não houve uma associação estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes que apresentou dessaturação em relação à distância percorrida no TC6 em % do predito na análise univariada (Tabela 3). Em relação à distância absoluta, houve associações significativas com a idade e o regime de hipertransfusão (Tabela 3).

A análise multivariada demonstrando os possíveis fatores preditores da dessaturação de oxigênio está apresentada na Tabela 4. Uma observação interessante é que a variável história de STA, como na análise univariada, mostrou-se como um fator de proteção em relação à dessaturação de oxigênio durante o TC6 (p < 0,05). De acordo com as medidas de acuidade do modelo de regressão logística, os valores de sensibilidade e de especificidade foram, respectivamente, de 48,4% e 59,0%.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a função pulmonar, mensurada por meio da espirometria, evidenciou alterações em cerca de um quarto dos pacientes com DF, sendo predominante o DVR. Foi identificada uma alta taxa de dessaturação durante o TC6, que não esteve associada nem com a distância percorrida nem com a função pulmonar à espirometria.

A história de asma esteve presente em um terço dos pacientes, quase o dobro da prevalência na população de crianças e adolescentes observada na cidade de Belo Horizonte (17,8%) segundo o *International*

Study of Asthma and Allergies in Childhood.⁽³²⁾ Foi encontrada uma prevalência semelhante em uma coorte retrospectiva conduzida por Williams et al.,⁽³³⁾ que demonstraram que 35,9% dos pacientes tinham diagnóstico de asma e que o declínio do VEF₁ em relação ao previsto está associado à progressão para disfunção pulmonar. Esses achados reforçam a necessidade do reconhecimento da asma, bem como a importância do acompanhamento longitudinal da função pulmonar, nessa população.

O padrão da doença pulmonar na DF é heterogêneo e pode modificar-se ao longo dos anos. No presente estudo, foi encontrada uma prevalência de DVO de 11%; desses, 57% tinham o diagnóstico clínico de asma. Similarmente, foi encontrada uma prevalência de DVO de 13% na coorte coordenada por Boyd et al.,⁽¹²⁾ e dentre aqueles 13%, 77% tinham o diagnóstico de asma, sendo também demonstrada uma associação entre DVO e aumento das taxas de hospitalização por crise alérgica e STA. Outro importante estudo mostrou que 63% dos pacientes com asma apresentavam espirometria normal e que apenas 40% dos pacientes classificados como com DVO apresentavam história de asma.⁽³⁴⁾ Esses achados assinalam que possivelmente existem vários mecanismos inflamatórios envolvidos na gênese da obstrução respiratória na DF. A prevalência de DVR (12,5%) encontrada no presente estudo também foi semelhante àquelas encontradas em outras séries, como as conduzidas por Boyd et al. e Tassel et al., ambas demonstrando uma prevalência de 13%.^(12,35)

Uma das limitações do presente estudo refere-se à falta da confirmação do DVR por pletismografia de corpo inteiro. Estudos longitudinais vêm mostrando

Tabela 3. Análise comparativa entre os pacientes (N = 69) quanto aos desfechos dessaturação de oxigênio e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em relação às variáveis de interesse.*

Variáveis	Dessaturação, %		p	DTC6	
	< 3 (n = 33)	≥ 3 (n = 36)		% do previsto	Valor absoluto, m
Idade, anos	11,6 ± 2,4	11,0 ± 2,3	0,345	r = -0,15 [†] p = 0,224	r = 0,38 [†] p = 0,001
Sexo, %	43,8	47,2	0,774*		
Masculino	56,3	52,8		85,4 ± 8,0	525,2 ± 54,4
Feminino				83,8 ± 8,6 p = 0,434	518,9 ± 48,9 p = 0,623
Hemoglobina basal, g/dl	7,9 ± 1,1	8,1 ± 1,1	0,378	r = -0,17 [†] p = 0,167	r = -0,15 [†] p = 0,249
Hemoglobina fetal, %	10,1 ± 8,7	13,0 ± 8,1	0,194	r = 0,08 [†] p = 0,544	r = -0,02 [†] p = 0,878
SaO ₂ basal, %	93,6 ± 5,0	93,6 ± 4,7	0,983	r = -0,10 [†] p = 0,429	r = -0,23 [†] p = 0,057
Episódios de STA	2,1 ± 2,5	0,9 ± 0,9	0,024	r = -0,11 [†] p = 0,389	r = 0,15 [†] p = 0,229
Asma, %			0,386**		
Sim	40,6	30,6		82,7 ± 9,0	528,3 ± 55,3
Não	59,4	69,4		85,5 ± 7,8 p = 0,210	518,2 ± 49,1 p = 0,456
Uso de hidroxiureia, %	64,5	44,4	0,100**		
Sim	35,5	55,6		84,9 ± 9,3	519,2 ± 51,6
Não				84,4 ± 7,0 p = 0,781	525,5 ± 52,0 p = 0,619
Hipertransfusão, %	9,7	17,1	0,484***		
Sim	90,3	82,9		80,5 ± 11,9	480,0 ± 56,6
Não				85,4 ± 7,6 p = 0,266	528,3 ± 48,4 p = 0,036
Traço α-talassemia, %	39,1	23,3	0,214**		
Sim	60,9	76,7		86,5 ± 5,7	530,0 ± 37,2
Não				84,3 ± 8,0 p = 0,253	520,0 ± 55,8 p = 0,455
DTC6, % do previsto	84,6 ± 9,3	85,0 ± 7,7	0,849		

STA: síndrome torácica aguda; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. *Teste t de Student para amostras independentes, exceto onde indicado. **Teste do qui-quadrado. ***Teste exato de Fisher. [†]Coefficiente de correlação de Pearson para variáveis contínuas (valor de r) e respectivo valor de p.

Tabela 4. Análise de regressão logística para identificar fatores associados à dessaturação (≥ 3%) no teste de caminhada de seis minutos.

Variáveis	β	Qui-quadrado (Wald)	p
Modelo inicial			
Intercepto	-1,116	0,157	0,692
Sexo	0,213	0,134	0,715
Hemoglobina basal	0,183	0,355	0,551
SaO ₂	0,170	0,058	0,810
Asma	-0,158	0,065	0,799
Uso de hidroxiureia	0,085	0,016	0,901
Síndrome torácica aguda	-0,309	2,024	0,155
DTC6, % do previsto	0,003	< 0,001	0,996
Modelo final			
Intercepto	0,570	2,642	0,104
Síndrome torácica aguda	-0,393	4,207	0,040

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

que há um declínio no volume e na função pulmonar ao longo dos anos em crianças com DF; porém, a fisiopatologia do distúrbio ventilatório na infância ainda não foi totalmente esclarecida.^(9,35) Esse declínio foi demonstrado em uma coorte coordenada por Lunt et

al.,⁽³⁶⁾ que demonstraram que a história de episódios de STA foi o único fator independente associado à redução dos volumes pulmonares. Sabe-se que alguns marcadores biológicos, como a leucocitose, estão associados à gravidade da DF, mas sua relação

com a função pulmonar somente vem sendo alvo de investigação mais recentemente.⁽³⁷⁾ A publicação de Tassel et al.⁽³⁵⁾ mostrou que o declínio da função pulmonar na infância estava diretamente associado a dois marcadores de gravidade da doença de base, a leucocitose e a hemólise. No presente estudo, foi notada uma associação de hipoxemia no estado basal com DVR, apontando que, possivelmente, esse grupo de pacientes tem uma tendência a apresentar maior gravidade da doença, uma vez que a hipoxemia no estado basal está associada ao grau de anemia e de hemólise.⁽³⁰⁾

O TC6 vem ganhando importância no acompanhamento da DF devido a estudos realizados em adultos, que evidenciaram uma relação entre a distância percorrida no TC6 e a medida de velocidade do jato de regurgitação tricúspide, usada para se estimar a pressão arterial pulmonar sistólica no ecocardiograma. Esse achado sugere que o TC6 pode ser um método não invasivo de avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar e da capacidade funcional nessa população.⁽³⁸⁾ Estudos na população pediátrica ainda são escassos. Um importante estudo com crianças e adolescentes realizado por Minniti et al. observou que o aumento da velocidade do jato de regurgitação tricúspide estava associado à queda na SpO₂ durante o TC6 mas não ao encurtamento da distância percorrida, como nos adultos.⁽³⁹⁾ De forma complementar, na pesquisa conduzida por Waltz et al., foi observada uma queda na SpO₂ durante o TC6 tanto nos pacientes com genótipo HbSS (em 34%) quanto nos pacientes com HbSC (em 18%).⁽⁴⁰⁾

A distância percorrida no TC6 em relação ao predito para faixa etária estava abaixo do normal em 26,1% dos pacientes; porém, um comprometimento grave foi encontrado apenas em 1 paciente. Resultado similar foi demonstrado por Dedeken et al.,⁽²⁹⁾ que encontraram 30% de alteração no TC6 numa série de 46 crianças e adolescentes. O papel do TC6 nas crianças e adolescentes com DF ainda não está totalmente estabelecido; porém, parece que a dessaturação acima de 3% durante o teste poderá servir como um marcador precoce de desenvolvimento de hipertensão pulmonar nessa população.⁽³⁰⁾

No presente estudo, 52% dos pacientes apresentaram uma queda significativa na SpO₂ de pulso ao final do TC6, que é uma prevalência maior que a encontrada em outros estudos, como o trabalho de Waltz et al.⁽⁴⁰⁾ (34%) e Campbell et al.⁽³⁰⁾ (8%), sendo que esse último envolvia pacientes com outros fenótipos (SC, SD e outros). Essa diferença necessita ser confirmada em outros estudos no Brasil, pois o presente estudo

é pioneiro e mostra a importância de uma avaliação funcional nessa população.

Na análise de regressão logística a história prévia de STA, surpreendentemente, mostrou-se como um fator de proteção em relação à dessaturação de oxigênio durante o TC6. Isso provavelmente é um reflexo da maior intensificação do tratamento em pacientes que apresentaram STA, incluindo a utilização de hidroxiureia e/ou a transfusão crônica. Esse achado também foi encontrado em um estudo que procurava compreender as diferenças entre a hipertensão pulmonar no adulto e na criança.⁽¹⁵⁾ Foi demonstrado que a história de STA foi um fator protetor para hipertensão pulmonar na população adulta.⁽¹⁵⁾ No presente estudo, os baixos valores de sensibilidade e especificidade do modelo de análise multivariada não permitem uma elucidação desse complexo processo fisiopatológico e, possivelmente, outras variáveis clínicas não estudadas podem estar associadas.

Como limitações do presente estudo, deve-se ressaltar que ele foi realizado em um único hemocentro e de forma transversal e que exames importantes, como ecocardiograma e pletismografia de corpo inteiro, não foram realizados, pois não faziam parte do protocolo de pesquisa. Dessa forma, novos estudos longitudinais envolvendo um maior número de centros para a consolidação dos resultados obtidos aqui devem ser realizados para se verificar quais variáveis clínicas e laboratoriais da DF têm importância na prática clínica, pois faltam critérios na literatura sobre quais fatores influenciam realmente no desenvolvimento de deterioração da função pulmonar.

Finalmente, o presente estudo mostrou uma relevante prevalência de alterações da função pulmonar e de queda significativa na SpO₂ durante o TC6 em uma amostra de pacientes com idade entre 8 e 15 anos, sinalizando o início precoce da doença pulmonar crônica associada à DF. O achado frequente de alterações na avaliação da função pulmonar, tanto obstrutivas quanto restritivas, reforça a necessidade de um olhar mais atento com o auxílio de medidas objetivas, como a espirometria, desde a infância para o rastreamento da doença pulmonar crônica.

Em suma, os dados apresentados reforçam a importância de estudos no Brasil sobre a função pulmonar dos pacientes com DF ao apontarem que a prevalência dessas alterações pulmonares pode ser mais significativa no nosso meio. Torna-se necessário ampliar e aprofundar o estudo sobre este tema, com a incorporação de outros métodos propedêuticos, como pletismografia de corpo inteiro e ecocardiograma, em um grande campo de pesquisa a ser explorado em nosso país.

REFERÊNCIAS

1. Cançado RD, Jesus JA. Sickle cell disease in Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):204-6.
2. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MN. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):279-84. <http://dx.doi.org/10.2223/jped.2005>
3. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am*

- J Hematol. 2006;81(11):858-63. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20685>
4. 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):1264-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200601-125OC>
 5. Young RC Jr, Rachal RE, Reindorf CA, Armstrong EM, Polk OD Jr, Hackney RL Jr, et al. Lung function in sickle cell hemoglobinopathy patients compared with healthy subjects. *J Nat Med Assoc.* 1988;80(5):509-14.
 6. Wall MA, Platt OS, Strieder DJ. Lung function in children with sickle cell anemia. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(1):210-4.
 7. Koumbourlis AC, Hurllet-Jensen A, Bye MR. Lung function in infants with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(4):277-81. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199710\)24:4<277::AID-PPUL6>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199710)24:4<277::AID-PPUL6>3.0.CO;2-H)
 8. 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):1124-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12051124>
 9. 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):290-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20998>
 10. MacLean JE, Atenafu E, Kirby-Allen M, MacLusky IB, Stephens D, Grasmann 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):1055-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200708-1219OC>
 11. 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):2923-7. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-01-011072>
 12. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica.* 2007;92(8):1115-8. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.11213>
 13. 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):1917-8. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.13090>
 14. 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):481-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mph.0000212968.98501.2b>
 15. 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):104-12.
 16. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(9):1482-6. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24557>
 17. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(1):66-76. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-198801000-00005>
 18. Low forced expiratory volume is associated with earlier death in sickle cell anemia. *Blood.* 2015;126(13):1544-50. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-05-644435>
 19. Souza LC, Viegas CA. Quality of sleep and pulmonary function in clinically stable adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):275-81. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000300008>
 20. Fonseca CS, Araújo-Melo CA, Carvalho RM, Barreto-Neto J, Araújo JG, Cipolotti R. Lung function in patients with sickle cell anemia. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(1):85-90. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822011000100014>
 21. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012005000139>
 22. 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):643-9.
 23. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2016 Feb 01]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012. [Adobe Acrobat document, 128p.]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
 24. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(5):1202-18. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
 25. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
 26. Mallozi MC. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo [thesis]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo; 1995.
 27. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
 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):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
 29. Dedeken L, Chapusette R, Lê PQ, Heijmans C, Devalck C, Huybrechts S, et al. Reduction of the six-minute walk distance in children with sickle cell disease is correlated with silent infarct: results from a cross-sectional evaluation in a single center in Belgium. *PLoS One.* 2014; 9(9):e108922. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108922>
 30. Campbell A, Minniti CP, Nouriaie 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):352-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07854.x>
 31. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, 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):1174-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21062>
 32. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspiç 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 (Rio J).* 2006;82(5): 341-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572006000600006>
 33. Williams SN, Nussbaum E, Yoonessi L, Morphey T, Randhawa I. Progression and prognostic indicators of bronchial disease in children with sickle cell disease. *Lung.* 2014;192(3):385-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-014-9572-y>
 34. Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Longitudinal changes in lung function and somatic growth in children with sickle cell disease. *Pediatric Pulmonol.* 2007;42(6):483-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20601>
 35. Tassel C, Arnaud C, Kulpa M, Fleurence E, Kamdem A, Madhi F, et al. Leukocytosis is a risk factor for lung function deterioration in children with sickle cell disease. *Respir Med.* 2011;105(5):788-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.024>
 36. Lunt A, McGhee E, Sylvester K, Rafferty G, Dick M, Rees D, et al. Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(7):717-23. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23367>
 37. Okpala I. Leukocyte adhesion and the pathophysiology of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(1):40-4. <http://dx.doi.org/10.1097/01.moh.0000190108.62414.06>
 38. Anthoni A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;175(12):1272-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200610-1498OC>
 39. 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.* 2009;94(3):340-7. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.13812>
 40. 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):1039-44. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.083576>