

Repercussões respiratórias da anemia falciforme

Respiratory repercussions of sickle cell anemia

Gustavo Antonio Moreira

A anemia falciforme é uma doença com herança autossômica recessiva, secundária a uma mutação no gene da cadeia β da hemoglobina, transformando a hemoglobina normal (HbA) em hemoglobina falciforme (HbS). No estado oxigenado, a HbS tem função normal. Em situações de baixa tensão de oxigênio, a HbS sofre polimerização, levando à distorção das hemáceas, com a forma característica de foice. Essa deformação provoca oclusão vascular, isquemia e infarto tecidual. Esse ciclo vicioso entre hipoxemia e deformação das hemáceas leva às conhecidas complicações da anemia falciforme, tais como acidente vascular cerebral, crise de vaso-oclusão dolorosa, e síndrome torácica aguda. Por isso, o reconhecimento da hipóxia e seu tratamento são vitais nos portadores de anemia falciforme.

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.

Crianças e adolescentes freqüentemente apresentam doenças respiratórias de via aérea superior e inferior, que podem levar à redução da oferta de oxigênio. A hipertrofia adenotonsilar freqüentemente leva à síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), caracterizada por obstrução intermitente de via aérea superior e hipoxemia noturna. Acidentes vasculares cerebrais são mais freqüentes nos portadores de anemia falciforme, entre os 5 e 7 anos de idade, período que coincide com maior crescimento adenotonsilar. Essas crianças têm maior risco de apresentar a SAOS, por crescimento compensatório adenotonsilar após autoesplenectomia, por aumento reativo às múltiplas infecções por germes encapsulados, e por aumento das necessidades hematopoiéticas pela anemia hemolítica. A apnéia obstrutiva do sono em crianças está associada à maior freqüência de crises vaso-oclusivas matinais, e essas diminuem em freqüência após a adenotonsilectomia.⁽¹⁾ Como a apnéia obstrutiva do sono em crianças é facilmente tratável, é de fundamental importância realizar investigação

clínica e laboratorial nas crianças com história de ronco habitual, crises vaso-oclusivas matinais ou ambos. Por outro lado, infecções pulmonares e síndromes torácicas agudas repetidas podem levar a múltiplos infartos pulmonares, e evoluir com perda gradativa da função pulmonar e morte súbita.⁽²⁻³⁾

O avanço tecnológico nas últimas décadas permitiu a medida não invasiva da saturação percutânea de oxigênio (SpO_2). Atualmente, a saturação de oxigênio é considerada o quinto sinal vital, sendo utilizada de forma universal nas unidades de terapia intensiva, centros cirúrgicos, prontos-socorros e ambulatórios. A SpO_2 é fundamental nas decisões clínicas de pneumologistas, tais como indicação de oxigenoterapia, ou de terapia com pressão positiva em via aérea. No entanto, o clínico deve estar atento para situações em que essa medida pode ser espúria. O artigo de Souza e Viegas neste volume do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, sobre sono e função pulmonar na anemia falciforme, é um exemplo de como a interpretação da SpO_2 , em situações especiais, pode ser confusa.⁽⁴⁾

A acurácia da SpO_2 na anemia falciforme já foi estudada em diversas situações. O oxímetro de pulso pode superestimar, subestimar, ou ser correto na sua avaliação da oxigenação arterial. Existem vários aspectos que contribuem para essa variabilidade. O oxímetro de pulso emite luz com dois comprimentos de ondas (vermelho e infravermelho), que passam pelo leito vascular e medem a absorção de luz pela oxihemoglobina e pela desoxihemoglobina. O analisador calcula o valor da saturação, baseado em dados experimentais de voluntários normais. A maior parte dos equipamentos de gasometria no nosso meio calcula a saturação da oxihemoglobina a partir da medida da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), usando uma curva padrão de dissociação da HbA. Os pacientes com anemia falciforme apresentam a curva de dissociação da hemoglobina desviada para a direita. A PaO_2 em que a hemoglobina está 50% saturada (P_{50}) é de 42-56 mmHg em pacientes com anemia falciforme, em comparação com a média de 26,5 mmHg na população geral. Portanto, pacientes com anemia falciforme podem apresentar medidas da SpO_2 abaixo de 90% e mesmo assim apresentar PaO_2 acima de 80 mmHg.⁽⁴⁻⁵⁾ Ou seja, ao utilizar a curva de dissociação da HbA para calcular

a SpO_2 em pacientes com anemia falciforme, geram-se dados espúrios. Assim, a medida da PaO_2 é mais precisa para avaliar a oxigenação arterial na anemia falciforme. A PaO_2 é o melhor indicador de risco para crises vaso-oclusivas, já que a polimerização da HbS aumenta com PaO_2 abaixo de 75 mmHg.

Os equipamentos de gasometria com co-oxímetro utilizam um método para calcular a saturação arterial de oxigênio (SaO_2) similar ao oxímetro de pulso. O co-oxímetro tem maior acurácia para o cálculo da SaO_2 , por utilizar luz com 4-6 comprimentos de onda, podendo determinar os valores de hemoglobina oxigenada, hemoglobina desoxigenada, metahemoglobina (MetHb) e carboxihemoglobina (COHb). Assim, é possível calcular a fração da hemoglobina oxigenada:

$$\text{fração da hemoglobina oxigenada} = \frac{\text{Hb oxigenada}}{\text{Hb oxigenada} + \text{Hb desoxigenada} + \text{MetHb} + \text{COHb}} \quad (1)$$

A COHb tem absorção similar à oxihemoglobina, na faixa de 660 nm, levando o oxímetro de pulso a superestimar a SpO_2 . Nas anemias hemolíticas existe um aumento da COHb; assim, é necessário o co-oxímetro para obter uma medida precisa da SaO_2 . A discrepância entre SpO_2 e SaO_2 , na anemia falciforme, é devida à presença de COHb, MetHb, e às diferenças das curvas de dissociação. Um estudo recente, envolvendo 390 pacientes com anemia falciforme, demonstrou que a SpO_2 basal, em consultas de rotina, pode variar de 86 a 99%, mas somente 2,3% dos pacientes tinham $SpO_2 < 90\%$. Na análise multivariada, os autores encontraram que a SpO_2 está inversamente relacionada à hemoglobina, e diretamente relacionada aos reticulócitos, à idade e ao sexo masculino. Entretanto, não foi demonstrada relação entre a SpO_2 e a frequência de eventos de síndrome torácica aguda.⁽⁵⁾

A segunda particularidade na interpretação da polissonografia de crianças e adolescentes é função de sua faixa etária. Os critérios polissonográficos em crianças pré-púberes são distintos dos critérios definidos nos adultos. As apnéias obstrutivas de crianças com dois ou mais ciclos respiratórios (<10 s) são consideradas anormais. Além disso, crianças saudáveis raramente apresentam eventos obstrutivos e, portanto, considera-se anormal um índice de apnéia obstrutiva > 1 evento/h. Em adolescentes, ainda não existe, na literatura, uma definição clara de qual critério utilizar, o critério de crianças ou o de adultos

(índice de apnéia-hipopnéia > 5 eventos/h). Exames simplificados para substituir a polissonografia, como a oximetria noturna isolada, não é recomendação de rotina para a triagem de distúrbios respiratórios do sono, por ter baixa especificidade. Pelos aspectos já salientados, torna-se proibitivo o uso de oximetria noturna isolada na anemia falciforme. O ideal para estes pacientes é realizar polissonografia com medida de fluxo de ar através de cânula de pressão, o que aumenta a sensibilidade na detecção de eventos obstrutivos, além da medida transcutânea da pressão parcial de oxigênio ($PtcO_2$) e da pressão parcial de gás carbônico ($PtcCO_2$), evitando as medidas espúrias da SpO_2 . Essas medidas são importantes não só para o diagnóstico da apnéia obstrutiva do sono, mas também para o diagnóstico precoce de hipoxemia noturna, antes que se desenvolva lesão pulmonar permanente.

Os adolescentes portadores de anemia falciforme têm importantes alterações na função pulmonar. No estudo já citado, os distúrbios ventilatórios foram observados em mais de um terço dos adolescentes clinicamente estáveis.⁽⁴⁾ Os distúrbios ventilatórios encontrados foram do tipo obstrutivo ou restritivo. Acredita-se que a restrição pulmonar seja resultado de inspiração ineficaz, por dor, infarto das costelas durante o crescimento, osteoporose ou osteomalacia vertebral. Episódios frequentes de síndrome torácica aguda podem contribuir para o desenvolvimento de fibrose pulmonar. Evidências sugerem um processo pro-inflamatório da anemia falciforme, devido à leucocitose, aumento de moléculas vasculares de adesão, e elevação de citocinas (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 β e interleucina-6). Esse processo pró-inflamatório é o provável agente causal da obstrução reversível de vias aéreas inferiores. Outros fatores que aceleram a lesão pulmonar, como infecções de repetição, embolia gordurosa pós-infarto ósseo, e hipercoagulabilidade, também contribuem substancialmente para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar.

Como as complicações pulmonares são responsáveis por 20-30% das mortes em adultos com anemia falciforme, o reconhecimento precoce dessas alterações é fundamental para o início de intervenções terapêuticas, como hidratação, transfusão sanguínea judiciosa, prevenção de infecções, e hidroxiúria. Investigações em fases iniciais da doença, como a descrita por de Souza e Viegas neste volume do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, são fundamentais

para o reconhecimento precoce das alterações respiratórias, proporcionando intervenções que possam ter impacto sobre a morbi-mortalidade de portadores de anemia falciforme.

Gustavo Antonio Moreira
Doutor em Ciências pela Universidade
Federal de São Paulo; Pediatra e Pesquisador
da Disciplina de Medicina e Biologia do
Sono, Departamento de Psicobiologia da
Universidade Federal de São Paulo –
UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil

Referências

1. Samuels MP, Stebbens VA, Davies SC, Picton-Jones E, Southall DP. Sleep related upper airway obstruction and hypoxaemia in sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 1992;67(7):925-9.
2. 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 Respir J.* 1998;12(5):1224-9.
3. 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).* 1998;67(1):66-76.
4. Souza LCNA, Viegas CAS. Qualidade do sono e função pulmonar em adolescentes portadores de anemia falciforme. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):275-281
5. Quinn CT, Ahmad N. Clinical correlates of steady-state oxyhaemoglobin desaturation in children who have sickle cell disease. *Brit J Haematol.* 2005, 131(1):129-34.