

ALTERAÇÕES NAS PROPRIEDADES RESISTIVAS E REATIVAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Marinho, C.L.^{1,2}, Lopes, A.J.^{3,4} Maioli, M.C.⁵ e Melo, P.L.^{1,4}

¹ Laboratório de Instrumentação Biomédica – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

² Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

³ Laboratório de Provas de Função Pulmonar – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

⁴ Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular – BioVasc

⁵ Ambulatório de Hematologia – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Fone: (0XX21) 2334-0705, Fax: (0XX21) 2334-0692

e-mail: plopes@uerj.br

Resumo: O objetivo do presente estudo foi investigar o uso da Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) na detecção das alterações de mecânica respiratória em indivíduos com Doença Falciforme (DF). Grupos de pacientes com DF e espirometria normal (n=14) e alterada (n=16) foram comparados com um grupo de voluntários sem alterações pulmonares (n=20). Foi observado um aumento na resistência total ($p<0,0001$) e uma diminuição na complacência dinâmica ($p<0,0001$) e da homogeneidade ($p<0,0001$) com o aumento da obstrução. Os parâmetros obtidos pela FOT identificaram a presença de alterações respiratórias mesmo em indivíduos com espirometria dentro da normalidade (AUC>0,84). Concluímos que as fases iniciais da DF introduzem alterações respiratórias importantes e que a FOT pode ser útil na identificação das anormalidades na mecânica respiratória destes pacientes.

Palavras-chave: Técnica de Oscilações Forçadas, Doença Falciforme, mecânica respiratória.

Abstract: *The aim of the present study is to investigate the use of the Forced Oscillation Technique (FOT) in the detection of the alterations in the respiratory mechanics of patients with Sickle Cell Disease (SCD). One group of patients with SCD and normal spirometry test (n=14) and a second group with altered spirometry (n=16) were compared with a group without pulmonary alterations (n=20). An increase in the total resistance ($p<0.0001$) and a decrease in dynamic compliance ($p<0.0001$) and homogeneity ($p<0.0001$) with increasing obstruction was observed. The parameters obtained by FOT identified the presence of respiratory abnormalities even in individuals with spirometry within normal limits (AUC>0.84). We conclude that the early stages of SCD introduce respiratory changes and that the FOT may be useful in identifying abnormalities in respiratory mechanic in these patients.*

Keywords: *Forced Oscillation Technique (FOT), Sickle Cell Disease, Respiratory Mechanics.*

Introdução

A Doença Falciforme (DF) corresponde a uma condição genética recessiva que resulta em defeitos na

estrutura da hemácia. Em nosso país, esta doença acomete anualmente cerca de 3.000 crianças, sendo considerado um dos distúrbios com maior prevalência entre o grupo das doenças hereditárias existentes [1].

Os pulmões frequentemente são acometidos nesta doença através da Síndrome Torácica Aguda (STA). Além de ser a maior causa de óbito e a segunda maior causa de internação hospitalar na DF, a STA apresenta correlação com quadro de disfunção cognitiva nesses pacientes, resultantes de Acidente Vascular Cerebral secundário à hipóxia [2,3,4,5].

Os testes tradicionais de Função Pulmonar (espirometria e pletismografia) permitem estimar se o indivíduo apresenta algum comprometimento respiratório, seja ele obstrutivo, restritivo ou misto. Para execução destes exames é necessário que o paciente compreenda e realize uma manobra de expiração forçada para a obtenção de resultados confiáveis [5]. No caso particular da DF, a realização destes exames é muito dificultada devido à presença de disfunção cognitiva. Isto resulta no subdiagnóstico da STA, comprometendo o acompanhamento e a eficiência na terapêutica destes pacientes.

Inicialmente descrita por Dubois et al. [6], a Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) é um exame simples, e que exige pouca cooperação por parte dos pacientes, características que a configuram como um método adequado na avaliação de pacientes com disfunção cognitiva [7]. Um grande esforço de pesquisa vem sendo desenvolvido em nosso Laboratório no sentido de aprimorar o uso clínico e a tecnologia empregada nos exames baseados na FOT. Dentre os principais resultados obtidos se encontram a identificação precoce dos efeitos do tabagismo [8], sarcoidose [9], artrite reumatóide [10], silicose [11] e esclerose sistêmica [7]. Estes resultados fornecem evidências de que a FOT pode contribuir para simplificar as avaliações respiratórias em pacientes portadores de DF, assim como para elucidar o mecanismo fisiopatológico da STA e para o diagnóstico precoce destas anormalidades respiratórias. Embora este método apresente elevado potencial em aprimorar as avaliações respiratórias na DF, não existem trabalhos na literatura neste sentido.

Assim, os objetivos do presente trabalho foram: (1) aprofundar nosso conhecimento sobre as alterações na biomecânica respiratória de pacientes portadores de DF por meio da avaliação das propriedades resistivas e reativas nestes pacientes; (2) Investigar o potencial de utilização clínica da FOT no diagnóstico destas anormalidades.

Materiais e Métodos

A fase experimental desta pesquisa foi desenvolvida no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e no Laboratório de Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do referido hospital. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os voluntários e pacientes. O protocolo deste estudo obedece a Declaração de Helsinki e a Resolução CNS 466/12.

Indivíduos analisados - O grupo controle foi composto por indivíduos acima de 18 anos, sem histórico de tabagismo, doenças respiratórias ou cardíacas, ausência de comprometimentos ortopédicos, e com exame espirométrico e de Técnica por Oscilações Forçadas compatíveis com a normalidade.

No grupo de pacientes foram incluídos indivíduos acima de 18 anos e com tipagem da Hemoglobina SS. Os critérios de exclusão foram: Ausência de histórico de infecções respiratórias e hospitalização nos últimos três meses, asma, tabagismo, doenças reumatológicas e oncológicas, dor aguda e incapacidade de deambulação independente. Os dados antropométricos dos grupos estudados são apresentados na Tabela 1.

Exames de FOT e Espirometria – Na realização dos exames com a FOT, os voluntários permaneceram sentados, com a cabeça na posição neutra e utilizaram um clipe nasal. Foram orientados a manter uma respiração basal durante todo o período do exame através de um bocal de silicone, tendo as bochechas sustentadas pelas mãos com o objetivo de reduzir o efeito shunt. O sistema utilizado aplica sinais senoidais de pressão que emitem ondas oscilatórias na faixa de frequência de 4 a 32 Hz. Os resultados obtidos para serem considerados adequados, devem apresentar uma função de coerência $\geq 0,9$. Foram realizados três mensurações de 16 segundos, com intervalo de descanso entre elas. Ao final, para a análise dos parâmetros mensurados, obteve-se a média dos resultados. A Espirometria foi realizada no Laboratório de Prova de Função Pulmonar no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Os resultados foram descritos pelos seguintes parâmetros: Volume expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), Capacidade Vital Forçada (CVF) e relação Volume expiratório Forçado no primeiro segundo e Capacidade Vital Forçada (VEF_1/CVF).

Processamento e apresentação – Os parâmetros resistivos foram obtidos a partir da extrapolação linear da componente real da impedância entre 4 e 16 Hz, permitindo a análise da inclinação da reta de resistências (S), associada à homogeneidade do sistema respiratório e da resistência total do sistema respiratória (R0) [7,8]. A resistência média nesta faixa de frequência, associada ao calibre das vias aéreas, foi também calculada. As propriedades elásticas foram descritas por meio da complacência dinâmica (Cdin), obtida a partir da reatância (Xrs) em 4Hz ($C_{din}=1/2\pi f X_{rs} 4Hz$) [7,8]. Os resultados são apresentados como média +/- DP. As análises estatísticas foram efetuadas por meio de pacotes comerciais [STATISTICA 5.0 (StatSoft, EUA) e Origin 6.0 (Microcal Software, EUA)]. Inicialmente, a análise incluiu o teste de normalidade Shapiro Wilk's. Quando os dados apresentavam distribuição normal, as comparações foram efetuadas empregando o teste-t pareado. Quando os dados não apresentavam distribuição normal, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

A utilização da FOT como teste diagnóstico foi também avaliada. Para este fim, a sensibilidade e a especificidade dos parâmetros relacionados à FOT foram analisadas por meio da elaboração da *receiver operating characteristic (ROC) curves*. Esta análise foi efetuada usando o pacote SPSS versão 10.0 (IBM Inc., EUA).

Resultados

Testes espirométricos – Os parâmetros obtidos através da Prova de Função Pulmonar apresentaram redução significativa entre os grupos estudados.

Tabela 1: Características biométricas e espirométricas dos grupos estudados (média±desvio padrão). VEF_1 , volume expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada e VEF_1/CVF , relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada, n = número de pacientes avaliados. O hífen indica diferença estatística significativa entre os grupos.

	Controle Grupo A (n=20)	DFEN Grupo B (n=14)	DFEA Grupo C (n=16)	ANOVA / Entre grupos
Idade (anos)	44,00±11,80	34,29±12,61	35,00±9,63	ns
Massa Corporal (kg)	63,05±7,93	65,92±13,32	61,93±9,29	ns
Altura (m)	1,62±0,06	1,65±0,08	1,64±0,07	ns
IMC (kg/m²)	23,89±2,12	24,11±4,06	22,96±2,94	ns
VEF_1 (L)	3,13±0,69	2,95±0,63	2,07±0,46	0.0001/A,B-C
CVF (L)	3,66±0,79	3,59±0,77	2,71±0,58	0.0001/A,B-C
VEF_1/CVF	85,30±2,92	82,27±2,91	76,40±5,88	0.0001/A,B-C

Testes com a FOT - A progressão da DF resultou em significativo aumento na resistência total do sistema respiratório (Figura 1A, ANOVA $p < 0,0001$) e na resistência associada às vias aéreas (Figura 1B, ANOVA $p < 0,0001$). Foram também observadas reduções na homogeneidade da ventilação (Figura 1C, ANOVA $p < 0,0001$) e na complacência dinâmica (Figura 1D, ANOVA $p < 0,0001$).

FOT na detecção das alterações de mecânica ventilatória: Sensibilidade e Especificidade dos parâmetros - Os resultados destas análises são apresentados na Tabela 2. Foram obtidos valores elevados de AUC em pacientes com espirometria normal ($AUC > 0,80$). Valores ainda mais elevados foram observados em pacientes com espirometria alterada ($R0$, $AUC = 0,97$).

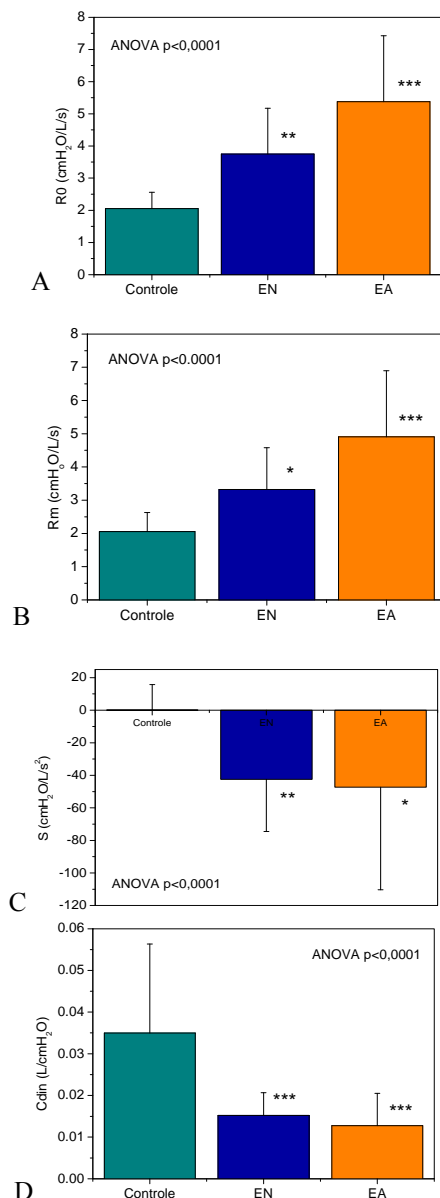


Figura 1: Comportamento da resistência total do sistema respiratório (A), resistência média (B), inclinação da curva de resistência (C) e complacência dinâmica (D) em indivíduos normais e pacientes portadores de Doença Falciforme com espirometria normal (EN) e alterada (EA). * $p < 0,02$ em relação ao controle; ** $p < 0,004$ em relação ao controle; *** $p < 0,0001$ em relação ao controle.

Tabela 2: Análise do desempenho diagnóstico dos parâmetros da FOT. AUC: área sob a curva ROC; Se: sensibilidade; Sp: especificidade; $R0$: resistência total do sistema respiratório; Rm : resistência média; S: inclinação da curva de resistência. $Cdin$: complacência dinâmica em pacientes portadores de Doença Falciforme e espirometria normal (EN) e alterada (EA).

	$R0$		Rm		S		$Cdin$	
	EN	EA	EN	EA	EN	EA	EN	EA
AUC	0,88	0,97	0,84	0,93	0,87	0,87	0,84	0,89
Se(%)	79	94	71	81	90	95	70	100
Sp(%)	80	100	85	100	86	81	72	75

Discussão

Considerando os resultados espirométricos (Tabela 1), observou-se que dos 30 indivíduos estudados, 53% apresentaram anormalidades na função pulmonar, sendo que neste grupo, 69% foram de caráter restritivo. Segundo Miller et al [5], este comportamento está associado com a ocorrência de episódios repetidos de STA, que desenvolvem áreas de cicatrização local, com maior ocorrência nas bases pulmonares.

No grupo de pacientes com Espirometria Normal os resultados dos parâmetros estudados foram semelhantes ao Grupo Controle. Porém confrontando os resultados desses grupos, o Grupo Espirometria Alterada apresentou significativa redução nos seus índices.

Os resultados descritos na Figura 1 indicam que, além das conhecidas características restritivas [3, 4, 5], a DF introduz também alterações de homogeneidade e obstrução respiratória. Estas novas informações contribuem para a compreensão da progressiva presença de limitação ao exercício nestes pacientes.

A Doença Falciforme resulta em heterogeneidade na aeração do parênquima pulmonar, com áreas de insuflação normal e de forma mais predominante, áreas de fibrose pulmonar, observadas principalmente nas bases pulmonares. Este evento é resultado de episódios repetidos de crise vaso-oclusiva nas artérias pulmonares e embolia pulmonar que disparam um processo inflamatório com recrutamento de fibrócitos [15] e posterior remodelamento, culminando em distúrbios de difusão e troca gasosa. Somado a isso, episódios de infarto ósseo desencadeiam áreas de cicatrização local, dificultando o adequado movimento biomecânico dessas estruturas pelo quadro algico, contribuindo para menor expansibilidade torácica e ocorrência de áreas de atelectasia. No presente estudo, esses dados são comprovados pelas alterações verificadas através do aumento da resistência total do sistema respiratório, elevação da resistência média, redução da homogeneidade e da complacência pulmonar nesses indivíduos (Figura 1).

A fibrose pulmonar é resultante dos episódios repetidos de Síndrome Torácica Aguda. O aumento na resistência verificado nesses pacientes pode estar associado aos eventos de infarto local que disparam vias de sinalização inflamatória com recrutamento de fibrócitos e edema local. As células de reparo remodelam a área que sofreu a lesão substituindo as fibras elásticas por fibras

de colágeno, o mesmo ocorre no capilar que sofreu o processo de obstrução pelo coágulo. Além disso, episódios de hipoxemia geram vasoconstrição das artérias pulmonares, aumento do espaço morto e favorecimento de áreas de atelectasia pulmonar, contribuindo para maior desequilíbrio na relação ventilação-perfusão. O comportamento associado ao aumento de resistência se justifica pela maior presença de fibras de colágeno no parênquima pulmonar, resultante do remodelamento dos espaços aéreos, vias aéreas, fibrose intersticial e espessamento capilar, concordando com estudos que citam a ocorrência de fibrose pulmonar moderada no perfil dos pacientes estudados. [5,16]

A presença de alterações significativas no grupo Espirometria Normal fornece evidências de que a FOT poderia ser útil no diagnóstico precoce das alterações respiratórias na DF. No sentido de avaliar esta importante possibilidade, o desempenho diagnóstico foi avaliado por meio da elaboração de curvas *ROC* (*receiver operating characteristic curve*) [17]. As anormalidades respiratórias em pacientes com espirometria alterada foram identificadas com elevada exatidão (Tabela 2, $RO=97\%$). Este resultado indica que a FOT pode ser usada como método alternativo na análise de pacientes com DF que não estão aptos a realização dos exames espirométricos. Em pacientes onde as alterações respiratórias não foram identificadas pela espirometria (grupo EN), os quatro parâmetros descritos na Figura 1 mostram claras modificações de mecânica respiratória, enquanto a Tabela 2 mostra que estas alterações foram identificadas adequadamente pela FOT ($AUC>0,80$) [17].

Conclusões

Foram observadas alterações de mecânica pulmonar em pacientes portadores de Doença Falciforme com espirometria normal. Isso indica que pacientes expostos a episódios repetidos de Síndrome Torácica Aguda tendem a apresentar, mais tardiamente, o desenvolvimento de fibrose pulmonar.

Estes resultados fornecem suporte adicional à hipótese de que a FOT é um método de avaliação aplicável na investigação das alterações precoces na Doença Falciforme, aprimorando a atenção oferecida a esses pacientes.

Agradecimentos

A todos os voluntários que participaram da realização dessa pesquisa, ao CNPq e a FAPERJ pelo suporte financeiro e às equipes dos ambulatórios de Pneumologia e Hematologia do HUPE e do Laboratório de Instrumentação Biomédica.

Referências

- [1] Ministério da Saúde. Doença Falciforme – Condutas Básicas para Tratamento. www.bvsmg.gov.br, 2012.
- [2] Booth C., Inusa B., Obaro S.K. Infection in sickle cell disease: A review. *Int J of Infec Dis*, 14: e2-e12, 2010.
- [3] Gladwin M.T. and Vichinsky E. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.*, 359(21): 2254-2260, 2008.
- [4] Paul R.N., Castro O.L., Aggarwal A., Oneal P.A. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *Eur J Haem*, 87:191-207, 2011.
- [5] Miller A.C., Gladwin M.T. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 185(11): 1154-1165, 2012.
- [6] Dubois, A.B., Brody A.W., Lewis D.H., Burgess Jr.BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*, 8:587-594, 1956.
- [7] Miranda I.A., Faria A.C.D., Lopes A.J., Jansen J.M. and Melo P.L. On the respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in patients with systemic sclerosis. *PLoS One*, 26;8(4),2013.
- [8] Faria A.C.D.; Lopes, A.J.; Jansen J.M. and Melo P.L.. Evaluating the Forced Oscillation Technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. *Biom Eng OnLine*, 8:22,2009.
- [9] Faria A.C.D., Lopes A.J., Jansen J.M. and Melo P.L.. Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: correlations with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. *Respiration*. 78:93-104, 2009.
- [10] Faria, A.C.D., Barbosa W.R., Lopes A.J., Pinheiro G.R.C., Melo P.L.. Contrasting diagnosis performance of forced oscillation and spirometry in patients with rheumatoid arthritis and respiratory symptoms, *Clinics* 67(9):987-994, 2012
- [11] Sá P.M., Lopes A.J., Jansen J.M., Melo P.L.. Oscillation mechanics of the respiratory system in never-smoking patients with silicosis: pathophysiological study and evaluation of diagnostic accuracy, *Clinics*, 68(5): 644-651, 2013.
- [12] Connes P., Machado R., Hue O. and Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemor and Microc* 49,151:163, 2011.
- [13] Hostyn S.V., Carvalho W.B., Johnston C., Braga J.A.P. Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle-cell disease through the six-minute walk test. *J Pediatr*, 95:1-7, 2013.
- [14] American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:111-117, 2002.
- [15] Field J.J., Burdick M.D. et al. The role of fibrocytes in Sickle Cell Lung Disease. *PLoS One*, 7;3:1-11, 2012.
- [16] Vij R., Machado F.R. Pulmonary Complications of Hemoglobinopathies. *Chest*; 138 (4):973-983,2010.
- [17] Swets, J.A. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240, 1285–1293, 1988.