



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

BRUNO MEMÓRIA RODRIGUES OKUBO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA
EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DE ANEMIA – ESTUDO
COMPARATIVO ENTRE SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICAS E ANEMIAS NÃO-
CLONAIS**

FORTALEZA – CEARÁ

2016

BRUNO MEMÓRIA RODRIGUES OKUBO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA
EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DE ANEMIA – ESTUDO
COMPARATIVO ENTRE SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICAS E ANEMIAS NÃO-
CLONAIS**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Silvia Maria Meira Magalhães

FORTALEZA – CEARÁ

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

O36a

Okubo, Bruno Memória Rodrigues.

Avaliação da função pulmonar e força muscular respiratória em pacientes idosos portadores de anemia – estudo comparativo entre síndromes mielodisplásticas e anemias não-clonais / Bruno Memória Rodrigues Okubo. – 2016.
79 f.: il. color.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina.
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2016.
Área de concentração: Medicina.
Orientação: Profa. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães.

1. Anemia. 2. Síndromes Mielodisplásticas. 3. Idoso. 4. Força Muscular. I. Título.

CDD 615.152

BRUNO MEMÓRIA RODRIGUES OKUBO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA
EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DE ANEMIA – ESTUDO
COMPARATIVO ENTRE SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICAS E ANEMIAS NÃO-
CLONAIS**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, na Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção de título de mestre.

Aprovado em: 24/08/2016

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Silvia Maria Meira Magalhães (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Maria Tereza Aguiar Pessoa Morano
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

Aos meus pais Marlene Memória Rodrigues e Marco Antônio Okubo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela sua misericórdia e por estar sempre à frente em todos os meus momentos de alegria e dificuldades.

Agradeço aos meus pais, Marco Okubo e Marlene Memória, pela minha formação, pelo exemplo de vida, pelos ensinamentos e apoio nas horas mais difíceis da minha vida.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães, pela confiança, dedicação e apoio neste trabalho.

Aos professores da banca examinadora desta dissertação pelas valiosas colaborações e sugestões na melhora deste trabalho.

Aos meus amigos do Hospital Regional Unimed, que sempre me deram força para seguir com palavras de incentivo e que me admiram e acreditam na minha perseverança e dedicação aos conhecimentos.

Agradeço aos meus colegas do Laboratório de Citogenética do Câncer. Obrigado pelos ensinamentos, paciência e cooperação durante todo este trabalho e que sem a ajuda de vocês, jamais conseguiria concluir esta tarefa tão difícil. Sou muito honrado em fazer parte deste grupo.

Aos meus professores da graduação e do mestrado, que me transmitiram conhecimentos e contribuíram para o meu crescimento.

À minha amiga Anacélia, que sempre esteve ao meu lado ajudando em todas as etapas da pesquisa, sou muito grato, pois sem a parceria e cumplicidade com certeza não teria concluído este trabalho.

Mas, buscai primeiro o reino de Deus, e a sua justiça, e todas estas coisas vos serão acrescentadas.

Mateus 6:33

RESUMO

O processo de envelhecimento está associado ao declínio gradual no desempenho do sistema respiratório. A anemia é altamente prevalente entre idosos e usualmente associada a resultados adversos. As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de doenças hematológicas caracterizadas por anemia e outras citopenias. O objetivo deste estudo foi avaliar a força muscular respiratória e a função pulmonar em pacientes idosos com anemia e comparar os dados entre portadores de síndromes mielodisplásicas e anemias não-clonais. Participaram do estudo indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, dos quais 35 eram portadores de anemia secundária à SMD, 33 com anemia não-clonal e 31 idosos saudáveis. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), e VEF1 / CVF foram medidos por espirometria. A força muscular respiratória foi avaliada pela medição das pressões respiratórias estáticas máximas. A concentração de Hb média foi comparável entre pacientes com anemia ($p=0,06$). Foram detectadas diferenças significativas entre os pacientes com anemia e controles para a pressão inspiratória máxima (PImax), e pressão expiratória máxima (PEmax) ($p<0,01$ para ambas as análises). O grupo portador de SMD registrou valores significativamente menores para PImax e PEmax em percentuais do previsto quando comparado ao grupo anemia não clonal ($p<0,01$ para ambas as análises). Para CVF e VEF1, uma diferença significativa foi encontrada em pacientes anêmicos, com valores ainda mais baixos no grupo SMD ($p<0,01$ para ambas as análises). Não foram detectadas diferenças significativas para PImax e PEmax ou parâmetros de espirometria quando os pacientes anêmicos foram estratificados de acordo com o grau de anemia. Um impacto negativo de anemia foi demonstrado para a força muscular respiratória e função pulmonar em idosos, notadamente em portadores de SMD. Níveis elevados de ferritina e o excesso de blastos influenciaram negativamente os parâmetros avaliados nesses pacientes. A presença de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e a resposta inflamatória prolongada e aberrante em pacientes com SMD são postuladas como possíveis fatores envolvidos na significativa redução da função pulmonar nesses pacientes.

Palavras-chave: Idoso; Função pulmonar; Anemia; Síndrome mielodisplásica

ABSTRACT

The ageing process is associated with gradual decline in respiratory system performance. Anemia is highly prevalent among older adults and usually associated with adverse outcomes. Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of hematologic malignancies characterized by anemia and other cytopenias. The objective of this study was to evaluate respiratory muscle strength and lung function in elderly patients with anemia and compare data between myelodysplastic syndromes and non-clonal anemias. Participants were individuals aged over 60 years, of which 35 were suffering from anemia secondary to MDS, 33 with non-clonal and 31 healthy elderly anemia. Forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), and FEV1/ FVC ratio were measured by spirometry. Respiratory muscle strength was evaluated by maximal static respiratory pressures measurement. As a result, the average concentration of Hb concentration was comparable between patients with anemia ($p=0.06$). Significant differences were detected between patients with anemia and controls for maximum-effort inspiratory mouth pressure (P_Imax) and also for maximum-effort expiratory mouth pressure (P_Emax) ($p<0.01$ for all analyzes). The MDS group recorded a significantly lower P_Imax and P_Emax percent predicted when compared to non-clonal anemia group ($p<0.01$ for all analyzes). For FVC and FEV1, a significant difference was found in anemic patients, with even lower values for FVC and FEV1 in MDS group. No significant differences were detected for P_Imax and P_Emax and spirometry parameters when anemic patients were stratified according to the degree of anemia. A negative impact of anemia was demonstrated in respiratory muscle strength and lung function particularly in MDS. High ferritin levels and excess blasts adversely influence the parameters assessed in these patients. The elevated levels of proinflammatory cytokines and the prolonged and aberrant inflammatory response are postulated to play a role in the significant reduction of pulmonary function observed.

Key-words: Elderly; Pulmonary function; Anemia; Myelodysplastic syndrome

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classificação laboratorial das anemias de acordo com os índices hematimétricos.	18
Figura 2: Classificação fisiopatológica das anemias.	19
Figura 3: Trajetórias da capacidade funcional ao longo do curso da vida.	27
Figura 4: Fluxograma para coleta de dados.	40
Figura 5: Comparação do índice de massa corporal entre os três grupos.	45
Figura 6: Comparação dos valores de hemoglobina entre os três grupos.	46
Figura 7: Comparação dos valores de CVF entre os três grupos.	47
Figura 8: Comparação dos valores de VEF1 entre os três grupos.	47
Figura 9: Comparação dos valores de P _{lmax} entre os três grupos.	48
Figura 10: Comparação dos valores de P _E max entre os três grupos.	48
Figura 11: Comparação dos valores da FSS entre os três grupos.	49
Figura 12: Comparação da CVF entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb \geq 8 g/dL.	51
Figura 13: Comparação do VEF1 entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb \geq 8 g/dL.	51
Figura 14: Comparação da P _{lmax} entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb \geq 8 g/dL.	52
Figura 15: Comparação da P _E max entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb \geq 8 g/dL.	52
Figura 16: Comparação da CVF entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb $<$ 8 g/dL.	52
Figura 17: Comparação da VEF1 entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb $<$ 8 g/dL.	53
Figura 18: Comparação da P _{lmax} entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb $<$ 8 g/dL.	53

Figura 19: Comparação da PEmax entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb<8 g/dL.	53
Figura 20: Comparação da CVF entre portadores de SMD com ferritina <500 ng/mL e ≥500 ng/mL.	54
Figura 21: Comparação da Plmax entre portadores de SMD com ferritina <500 ng/mL e ≥500 ng/mL.	55
Figura 22: Comparação da PEmax entre portadores de SMD com ferritina <500 ng/mL e ≥500 ng/mL.	55
Figura 23: Comparação da CVF entre portadores de SMD com ferritina <1000 ng/mL e ≥1000 ng/mL.	55
Figura 24: Comparação da Plmax entre portadores de SMD com ferritina <1000 ng/mL e ≥1000 ng/mL.	56
Figura 25: Comparação da PEmax entre portadores de SMD com ferritina <1000 ng/mL e ≥1000 ng/mL.	56
Figura 26: Comparação da CVF entre portadores de SMD com percentual de blastos <5% e ≥5%.	57
Figura 27: Comparação da Plmax entre portadores de SMD com percentual de blastos <5% e ≥5%.	57
Figura 28: Comparação da PEmax entre portadores de SMD com percentual de blastos <5% e ≥5%.	58
Figura 29: Comparação da PEmax entre portadores de SMD classificados pelo IPSS-R em risco muito baixo, baixo ou intermediário e aqueles classificados como risco alto e muito alto.	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Causas mais frequentes de anemia no idoso.	18
Tabela 2: Classificação das síndromes mielodisplásticas de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 2008.	23
Tabela 3: Classificação revisada das síndromes mielodisplásticas (SMD).	24
Tabela 4: Variáveis incluídas no escore prognóstico IPSS.	25
Tabela 5: Representação das variáveis estabelecidas no IPSS-R.	26
Tabela 6: Características e variáveis clínicas de pacientes portadores de SMD.	44
Tabela 7: Perfil dos participantes do estudo.	45
Tabela 8: Variáveis respiratórias em grupos de pacientes com anemia, estratificados de acordo com a concentração de hemoglobina.	50
Tabela 9: Comparação das variáveis respiratórias entre grupos de acordo com a concentração de hemoglobina.	51
Tabela 10: Relação entre níveis de ferritina sérica e variáveis respiratórias entre pacientes com SMD.	54
Tabela 11: Relação entre percentual de blastos e variáveis respiratórias em pacientes com síndrome mielodisplásica.	57
Tabela 12: Relação entre grupo de risco pelo IPSS-R e variáveis respiratórias em pacientes portadores de SMD.	58

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABVD** – Atividades básicas da vida diária
- ADC** – Anemia da doença crônica
- AIVDS** – Atividades instrumentais da vida diária
- AREB-1** – Anemia refratária com excesso de blastos -1
- AREB-2** - Anemia refratária com excesso de blastos -2
- ARSA** – Anemia refratária com sideroblastos em anel
- AVDs** – Atividades da vida diária
- CF** – Capacidade funcional
- CHCM** – Concentração de hemoglobina corpuscular média
- CI** – Capacidade inspiratória
- CIF** – Classificação internacional de funcionalidade
- CPT** – Capacidade pulmonar total
- CRC** – Citopenia refratária da criança
- CRDM** - Citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens
- CRDU** – Citopenia refratária com displasia em uma linhagem
- CRF** – Capacidade residual funcional
- CV** – Capacidade vital
- CVF** – Capacidade vital forçada
- DCNT** – Doenças crônicas não transmissíveis
- DPG** - Difosfoglicerato
- DPOC** – Doença pulmonar obstrutiva crônica
- FAB** – Franco Americano Britânica
- FIS** – Escala de impacto de fadiga
- FSS** – Escala de gravidade de fadiga
- Hb** - Hemoglobina
- HCM** – Hemoglobina corpuscular média
- IBGE** – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- ICIDH** – Classificação internacional de comprometimento, incapacidades e desvantagens
- IL-8** – Interleucina-8
- IMC** – Índice de massa corporal
- IPSS** – *International Prognostic Score System*

IPSS-R - *International Prognostic Score System Revised*

LMA – Leucemia mielóide aguda

MO – Medula óssea

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

VO₂max – Consumo máximo de oxigênio

PE_{max} – Pressão expiratória máxima

PI_{max} – Pressão inspiratória máxima

SMD – Síndrome mielodisplásica

SMD-5q - Síndrome mielodisplásica associada com del(5q)

SMD-N - Síndrome mielodisplásica não classificável

SMD-t - Síndrome mielodisplásica relacionada à terapia

SpO₂ – Saturação periférica de oxigênio

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

VCM – Volume corpuscular médio

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VR – Volume residual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Envelhecimento populacional	14
1.2	Hematopoese e senescência	15
1.3	Anemia do idoso	15
1.4	Síndrome mielodisplásica	19
1.5	Capacidade funcional e senescência	26
1.6	Função pulmonar e senescência	31
2	OBJETIVOS	37
2.1	Objetivo geral	37
2.2	Objetivos específicos	37
3	MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1	Desenho do estudo	38
3.2	Aspectos éticos e legais	38
3.3	Local do estudo	38
3.4	Amostra	38
3.5	Coleta de dados	39
3.6	Análise estatística	43
4	RESULTADOS	44
5	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÃO	64
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pacientes	71
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para controles	74
	APÊNDICE C – Ficha para coleta de dados	77
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – UFC	78
	ANEXO B – Escala de severidade de fadiga – FSS	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

O envelhecimento populacional é um fenômeno que ocorre em escala global e se caracteriza pelo constante aumento da expectativa de vida e pela redução progressiva das taxas de fecundidade. Em vários países já se observam taxas de crescimento populacional muito baixas e aumento progressivo da população idosa. O Brasil vive este processo de rápido envelhecimento populacional (transição demográfica) que resulta em problemas médico-sociais que têm características e demandas muito específicas. Os dados brasileiros vêm sendo acompanhados desde a década de 60, quando a população idosa, definida como indivíduos com idade superior a 60 anos, era cerca de 3 milhões, passando para 7 milhões em 1975, 14 milhões em 2002 e, mais recentemente, para mais de 206 milhões de pessoas. O percentual de idosos é atualmente 13% da população total. (disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/> consultado em 20/07/2016). Estima-se que chegue à faixa de 30 milhões em 2020, uma velocidade de envelhecimento populacional muito mais rápida do que a média internacional. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica uma população como “envelhecida” quando um percentual superior a 14% é constituído por idosos.

Os avanços da medicina, o maior acesso aos serviços de saúde e as mudanças socioeconômicas têm elevado a média da expectativa de vida ao nascer de 45,5 anos, em 1940, para 73,1 anos, em 2010. Em relação ao gênero, os homens apresentaram um aumento da expectativa de vida de 66,3 para 69,4 anos, enquanto as mulheres apresentaram um aumento de 73,9 para 77 anos (OMS, 2010).

Essa nova realidade gera novas demandas econômicas, sociais e de saúde pública específicas e impõe um diagnóstico de saúde a níveis nacional e regional que possa orientar um correto planejamento de ações. Esse grupo populacional apresenta, com frequência, aumento da prevalência de doenças crônicas cardiovasculares, cerebrovasculares, degenerativas, respiratórias e neoplásicas, polifarmácia, internações hospitalares mais frequentes e mais longas, necessidade de exames periódicos e de cuidados especializados permanentes. É uma situação de maior vulnerabilidade caracterizada por diminuição da densidade óssea, redução

da massa corpórea magra e aumento de mediadores inflamatórios com declínio da função e reserva de múltiplos sistemas fisiológicos.

1.2 HEMATOPOESE E SENESCÊNCIA

O ambiente medular é especialmente favorável à emergência de clones anormais. A emergência de hematopoese clonal tem incidência crescente com a idade e favorece a evolução para condições pré-leucêmicas. Há progressiva resistência/resposta inadequada das células precursoras ao estímulo hormonal. Há considerável evidência de que o envelhecimento está associado à expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias, o que resulta em modulação anormal da hematopoese, devido ao estado de resposta inflamatória aberrante e prolongada (JUNG et al., 2016).

No idoso a hematopoese se caracteriza por progressiva diminuição da reserva medular e relativa hipofunção que se tornam clinicamente evidentes, sobretudo em situações de demanda aumentada (ERSHLER, 2003).

Com o avançar da idade, os níveis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) caem e as hemácias apresentam uma fragilidade osmótica aumentada, mas tais alterações são discretas e sem importância clínica. O volume corpuscular médio (VCM) aumenta com a idade e talvez explique a fragilidade osmótica. Os níveis de ferro caem gradativamente, enquanto que os níveis de ferritina aumentam refletindo um aumento dos estoques ao longo da vida. Os níveis séricos de eritropoetina se mantêm normais e aumentam em condições de hipóxia, da mesma maneira que em jovens. As dosagens de vitamina B12 e de ácido fólico mostram níveis mais baixos nestes indivíduos e é frequente encontrar pessoas com mais de 65 anos com níveis abaixo do limite inferior da normalidade, mesmo na ausência de anemia (PENNINX et al., 2006a).

1.3 ANEMIA NO IDOSO

A anemia é sinal de condição clínica e a causa, hematológica ou não, deve ser sempre investigada. Pode tornar desfavorável o prognóstico das doenças mais

comumente observadas na população geriátrica, com significativo impacto negativo na morbidade, mortalidade e qualidade de vida (EISENSTAEDT et al., 2006).

A anemia é definida como uma diminuição da concentração de hemoglobina (Hb) abaixo de 12g/dL na mulher adulta e abaixo de 13 g/dL no homem adulto. Há valores diferenciados para gestantes, mas não para a população idosa, o que foi amplamente debatido, considerando-se que os valores propostos pela OMS se baseiam em estudo não desenhado para esse fim e com métodos inadequados, há quase 50 anos. (WHO, 1968). Dados do levantamento americano *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) associados ao grande banco de dados *Scripps-Kaiser* (San Diego 1998-2002) foram analisados. De acordo com esse estudo a anemia em indivíduos com idade superior a 60 anos foi definida como valores de hemoglobina inferiores a 12,2 g/dL para mulheres e inferiores a 13,2 g/dL para homens, similares aos preconizados pela OMS (BEUTLER & WAALLEN, 2006).

A anemia tem incidência crescente com a idade e é, atualmente, considerada um problema de saúde pública no idoso. De acordo com os padrões da OMS, mais de 10% dos idosos desenvolvem anemia. A incidência é variável em diferentes estudos e maior em pacientes internados, quando comparados àqueles ambulatoriais ou domiciliares (MACEDO et al., 2011). Mais comum em mulheres dentre os adultos jovens em idade fértil, essa tendência se inverte após os 60 anos, sendo então mais frequente nos indivíduos do sexo masculino (GURALNIK et al., 2004). Em homens, a frequência varia de 2,9% a 61% e nas mulheres de 3,3% a 41% (GASKELL et al., 2008). Acredita-se que essa frequência seja ainda subestimada, considerando a natureza multifatorial e a resistência em se fazer uso de procedimentos diagnósticos mais invasivos na população geriátrica.

Em idosos, a anemia é precocemente sintomática, devido, sobretudo, à presença de comorbidades cardiovasculares e respiratórias na maioria dos casos. São sintomas frequentes, relacionados à anemia, a fadiga, fraqueza, desânimo, diminuição da tolerabilidade a esforços físicos, angina e dispnéia. Alguns desses sintomas são inespecíficos e, por isso, atribuídos equivocadamente ao envelhecimento. Mesmo nos casos de anemia leve, o impacto sobre a saúde é significativo, podendo ser fator de risco em várias condições clínicas (LUCCA et al., 2008). Na insuficiência cardíaca, representa um marcador de gravidade e seu tratamento específico com eritropoetina parece modificar seu impacto na morbimortalidade dessa condição (EZEKOWITZ et al., 2003). Num estudo de 3.607 idosos

da comunidade a anemia foi observada em 12,5% dos idosos, que foram seguidos por 4 anos. O percentual de óbitos foi significativamente maior no grupo anêmico quando comparado ao grupo não anêmico (37% x 22,1% respectivamente, $p < 0,001$), assim como foi maior a frequência de hospitalizações (65,9% x 54,6% respectivamente, $p < 0,001$) e o tempo de permanência hospitalar (25 dias x 13,7 dias, respectivamente, $p < 0,001$) (PENNINX et al., 2006b).

A anemia é frequentemente de causa multifatorial. O aumento da incidência com a idade poderia sugerir um ajuste fisiológico à diminuição do metabolismo e, portanto, a interpretação da anemia como parte do processo fisiológico de senescência. No entanto, uma causa pode ser identificada em cerca de 70% dos pacientes adequadamente investigados. **Tabela 1.**

Anemias não clonais, tais como anemias das doenças crônicas ou da inflamação crônica, anemia da insuficiência renal crônica e anemias de causa nutricional são mais frequentes que causas hematológicas como leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Aproximadamente 35% das anemias decorrem da deficiência de fosfato, vitamina B12 e ferro (resultado de perdas crônicas pelo trato gastrointestinal), individualmente ou combinadas. Cerca de 8% estão associadas à insuficiência renal e aproximadamente 34% estão associadas à anemia da doença/inflamação crônica (ADC). A ADC acomete indivíduos com neoplasias, infecções crônicas, doenças do colágeno, doenças inflamatórias crônicas, insuficiência cardíaca congestiva, trauma severo ou diabetes. O percentual de causas não identificadas varia de 17% a 34%, segundo o levantamento americano NHANES III (GURALNIK et al., 2004). O diagnóstico é suspeitado com base nas alterações induzidas pelas citocinas inflamatórias no metabolismo e cinética do ferro. Entre 15 e 30% das anemias no idoso foram ditas inexplicadas (GURALNIK et al., 2004). A síndrome mielodisplásica é a condição mais frequentemente diagnosticada nesse último terço de pacientes.

Tabela 1: Causas mais frequentes de anemia no idoso.

Causas nutricionais: deficiência de ferro, fosfato, B12
Pós-hemorragia (perdas)
Anemia da doença crônica
Insuficiência renal crônica
Doenças hematológicas
Causas não identificadas

Adaptado de BEUTLER & WALLEN, 2006.

A classificação das anemias segue critérios laboratoriais e fisiopatológicos. Os laboratoriais se baseiam nos índices hematimétricos, resultando em três categorias de anemias (**figura 1**). As anemias classificadas pelas alterações fisiopatológicas envolvidas estão descritas na **figura 2**.

**Classificação Laboratorial
de anemias**

	Normocítica	Microcítica	Macroscítica
	Normocrômica	Hipocrômica	
Eritrócitos	↓	↓/N↑	↓
Hemoglobina	↓	↓	↓
Hematócrito	↓	↓	↓
VCM	N	↓	↑
HCM	N	↓	N
CHCM	N	N/↓	N
RDW	↑	↑	↑

Figura 1: Classificação laboratorial das anemias de acordo com os índices hematimétricos. VCM: Volume Corpuscular Médio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Média, CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW: Red Cell Distribution Width. Adaptado de Naoum, 2010.

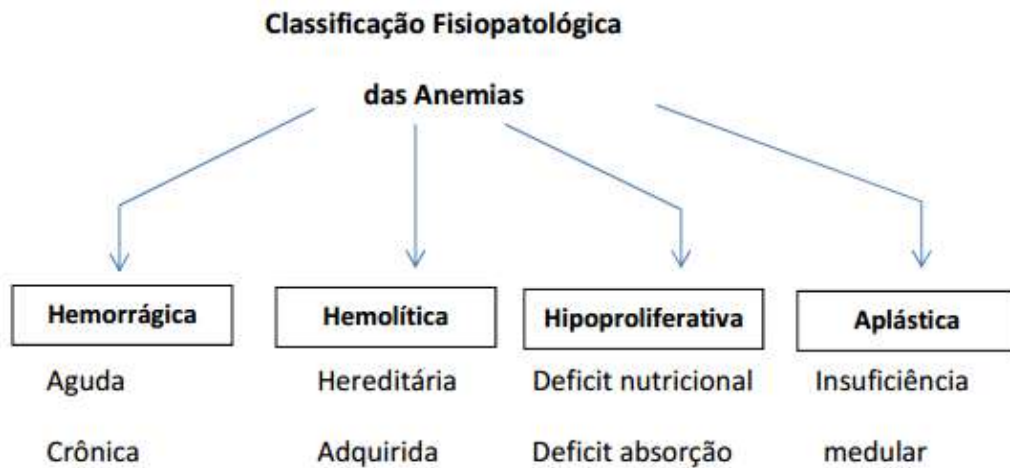


Figura 2: Classificação fisiopatológica das anemias. Adaptado de Naoum, 2010.

A anemia no idoso é, portanto, devida à doença e não ao processo de senescência e merece sempre investigação. Uma abordagem prática para o diagnóstico precoce e abordagem adequada neste grupo populacional é um desafio em saúde pública, com potencial impacto na morbi-mortalidade e na qualidade de vida dessa população (PENNINX et al., 2006a; STEENSMA & TEFFERI, 2007).

1.4 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

As Síndromes mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo de doenças hematológicas clonais caracterizadas por uma ou mais citopenias no sangue periférico e medula óssea tipicamente normocelular ou hiperclular, com hematopoese displásica e ineficaz e potencial variável de evolução para leucemia aguda (GANGAT et al., 2016).

A idade média dos indivíduos acometidos varia entre 65 e 80 anos, sendo incomum em indivíduos com menos de 50 anos. Sua incidência é crescente com a idade, variando de 4,1 a 12,6 novos casos/100.000 habitantes/ano, com aumento para cerca de 90 novos casos/100.000 habitantes/ano na população com idade superior a 80 anos. (MA, 2012). É, atualmente, considerada a doença onco-hematológica mais comum em idosos, superando as leucemias agudas e crônicas mielóides e linfóides.

As diferentes propostas de classificação da SMD, a falta de registros de base populacional e a resistência em indicar procedimentos diagnósticos invasivos em idosos dificultam o conhecimento da incidência e pressupõem sub-diagnóstico e sub-notificação.

Nos Estados Unidos, casos de SMD passaram a ter notificação compulsória em registros de câncer desde 2001. A análise desses dados mostrou que a incidência aumentou de 3,3 novos casos por 100.000 habitantes no período de 2001-2003 para 4,9 novos casos por 100.000 habitantes no período de 2007-2011 (COGLE, 2015). A mediana de idade foi de 76 anos de acordo com o grande levantamento intitulado *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) (MA, 2007).

No Brasil, não existem estudos epidemiológicos que dêem o dimensionamento do problema ou forneçam um suporte para um planejamento de ações. Magalhães e colaboradores realizaram o primeiro levantamento de SMD no Brasil, um estudo retrospectivo em 12 centros de atenção terciária de referência, em que se avaliaram dados demográficos, clínico-patológicos e terapêuticos. A idade mediana ao diagnóstico nos 476 casos avaliados foi 68,3 anos, inferior ao que se observa em estudos americanos ou europeus. (MAGALHÃES et al., 2010).

Dados de um único centro do nordeste brasileiro evidenciaram uma idade mediana de 67 anos ao diagnóstico (variação 15 a 88 anos), similar ao encontrado no estudo multicêntrico brasileiro, embora se acredite que variações regionais ocorram (MAGALHÃES et al., 2013).

Belli e colaboradores realizaram recentemente estudo comparativo entre países da América Latina. Também nesse estudo a mediana de idade foi 69 anos, com valores ainda inferiores para os pacientes chilenos e com leve predomínio do sexo feminino. (BELLI et al., 2015).

As causas da SMD não são conhecidas, no entanto vários fatores genéticos, ocupacionais e ambientais são hoje considerados fatores de risco, que incluem a idade avançada, o sexo masculino e a exposição prévia à quimio ou radioterapia. Esse último grupo é considerado doença secundária ou SMD relacionada à terapia (SMD-t) e constitui de 10% a 15% de todos os casos. Considera-se que, com o envelhecimento populacional, maior acesso aos serviços de saúde, terapias mais adequadas e maior sobrevivência dos pacientes tratados para neoplasias malignas a frequência de SMD-t deve aumentar.

A patogênese da SMD é complexa e decorre de um processo de múltiplas etapas que envolvem a célula progenitora e o microambiente medular. A hematopoese sofre modulação anormal pela aberração na produção de citocinas e suas vias de sinalização e acúmulo de lesões genômicas. A fase mais precoce, pré-SMD, é iniciada pela exposição de indivíduos geneticamente predispostos a agentes genotóxicos ocupacionais e/ou ambientais e indução de resposta imune aberrante. Na fase seguinte, intitulada SMD precoce, o percentual de blastos na medula óssea é ainda inferior a 5% e observa-se apoptose aumentada, sobretudo às custas de citocinas pró-apoptóticas e ainda resposta imune mediada por células T. Nessa fase os pacientes apresentam alterações discretas e graus mínimos de displasia. Na fase SMD tardia, há excesso de blastos observa-se o encurtamento do telômero, comprometendo a estabilidade cromossômica e o aumento da metilação do DNA de genes envolvidos na regulação do ciclo celular. Na fase avançada ou de progressão ocorre perda ou inativação de genes supressores, diminuição da apoptose e instabilidade genômica com evolução para leucemia aguda. A angiogênese encontra-se aumentada em todas as fases (CHAMSEDDINE et al., 2016).

A introdução de novas técnicas trouxe avanços recentes no conhecimento da patogênese molecular, como a identificação de mutações que comprometem o maquinário do *splicing* do RNA e alteram a regulação epigenética e aumentou a compreensão dos múltiplos mecanismos envolvidos na patogênese da SMD promovendo novas oportunidades para o desenvolvimento de terapias direcionadas a esses alvos (ZAHID et al., 2016).

Os pacientes com SMD são em geral idosos e tipicamente se apresentam com citopenias persistentes, com duração mínima de 4 a 8 semanas, inexplicadas e refratárias. A anemia está presente em mais de dois terços dos casos, sendo, portanto, a citopenia mais comum. A maioria dos casos vai se tornar dependente de transfusão em algum momento da evolução da doença e, eventualmente, desenvolver sobrecarga de ferro, com importante impacto prognóstico: disfunção em órgãos-alvo, notadamente fígado, coração, pâncreas e glândulas com significativa diminuição da sobrevida, (HARNAN et al., 2016). Neutropenia e trombocitopenia são menos comuns.

As manifestações clínicas são inespecíficas e relacionam-se em geral ao (s) grau (s) de citopenias (s) e de displasia (s) existentes: fadiga, astenia e tontura devidas à anemia; febre, infecção e sangramentos, consequências da neutropenia e

trombocitopenia, respectivamente. Adenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia são infrequentes e, quando presentes, sugerem a associação com doenças infecciosas, inflamatórias ou evolução para leucemia (CHAMSEDDINE et al., 2016).

A avaliação inicial do paciente requer, além de anamnese completa e exame físico, o estudo do sangue periférico e análise citológica, citoquímica incluindo a avaliação do ferro medular, histopatológica incluindo a avaliação da rede de reticulina e citogenética da medula óssea (MO). A contagem de blastos na MO é um parâmetro importante para estratificação de risco da doença. Anomalias cromossômicas clonais são observadas em 30% e 60% dos pacientes com SMD primária e em até 80% das SMD-t, sendo mais frequentes as deleções (5q-, 7q-, 20q-), monossomias (-5, -7, -9) e trissomias (+8). Eventualmente a avaliação por citometria de fluxo pode ser útil nos casos de diagnóstico difícil (BÉNÉ et al., 2015).

A ausência de critérios mínimos para o diagnóstico, definidos como a presença de displasia em pelo menos 10% da população de uma ou mais linhagens, alteração cromossômica clonal e evolução para excesso de blastos ou leucemia mielóide aguda (LMA) (SWERDLOW et al., 2008) torna mais difícil o diagnóstico diferencial. Para esses pacientes, é importante a exclusão de causas não clonais que se apresentam com citopenias e/ou displasia (MAGALHÃES et al., 2006).

Propostas de classificação morfológica com implicações prognósticas visam a identificar subgrupos de pacientes com diferentes estimativas de sobrevida e riscos de evolução para LMA, orientar diferentes opções terapêuticas e permitir análise comparativa de resultados. A SMD foi, desde 1982, tradicionalmente classificada de acordo com alterações citomorfológicas do sangue periférico e da medula óssea, aliadas à contagem de blastos pela classificação Franco-Americano-Britânica (FAB) (BENNETT et al., 1982).

Uma nova classificação foi proposta pela Organização Mundial da Saúde em 2001, posteriormente atualizada 2008 (VARDIMAN et al., 2009), associando a citogenética às alterações morfológicas. É considerado o número de linhagens hematopoéticas acometidas (uma ou múltiplas linhagens), reconhece-se a síndrome 5q-, reduz-se para um percentual igual ou superior a 20% a definição de leucemia aguda e excluem-se os subtipos anemia refratária com excesso de blastos em transformação e a leucemia mielomonocítica crônica. O objetivo foi reduzir o número de pacientes não classificados e agrupar categorias mais homogêneas. Oito subtipos foram então propostos, a saber: Citopenia refratária com displasia em uma

linhagem (CRDU), anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens (CRDM), anemia refratária com excesso de blastos -1 (AREB-1), anemia refratária com excesso de blastos -2 (AREB-2), síndrome mielodisplásica não classificável (SMD-N), SMD associada com del (5q) isolada (SMD-5q) e citopenia refratária da criança (CRC; provisório) (**tabela 2**).

Tabela 2: Classificação das síndromes mielodisplásicas de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 2008.

Classificação	Achados no SP	Achados na MO
Citopenia refratária com displasia em uma linhagem (CRDU)	Uni ou bicitopenia <1% blastos	Displasia de uma linhagem, <5 de blastos
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia sem excesso de blastos	Displasia eritróide isolada, <5% de blastos, ≥15% sideroblastos em anel
Citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens (CRDM)	Citopenia (s), <1% blastos <1.000/mm ³ monócitos	Displasia em duas ou mais linhagens celulares, <5% de blastos, sem bastonete de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos -1 (AREB-1)	Citopenia (s), <5% blastos	Displasia em uma ou em múltiplas linhagens 5-9% de blastos sem bastonete de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos -2 (AREB-2)	Citopenia (s), 5-19% de blastos, bastonetes de Auer	Displasia em uma ou mais linhagens 10-19% de blastos bastonete de Auer +/- ³
Síndrome mielodisplásica não classificável (SMD-NC)	Citopenias ≤1% blastos sem bastonetes de Auer	Displasia inequívoca em <de 10% das células de uma ou mais linhagens da MO, anormalidades citogenéticas recorrentes, <5% blastos.
SMD associada com del (5q) isolada (SMD-5q-)	Anemia, plaquetas normais ou aumentadas, ≤1% blastos	Megacariócitos normais ou aumentados, hipolobulação do núcleo, <5% de blastos, del (5q) isolada sem bastonete de Auer

Adaptado de: OMS, 2008.

Mais recentemente, a classificação da OMS foi novamente atualizada e algumas modificações propostas. Os subgrupos anemia refratária, neutropenia refratária e trombocitopenia refratária foram abolidos e uma nova nomenclatura foi proposta: SMD com displasia de única linhagem; SMD com sideroblastos em anel (com sideroblastos em anel e displasia de única linhagem e com sideroblastos em anel e displasia de múltiplas linhagens), SMD com displasia de múltiplas linhagens, SMD com excesso de blastos, SMD com del(5q) isolada, SMD não classificada, citopenia refratária da infância e neoplasia mielóide com predisposição da linhagem germinativa. Além disso, um marcador molecular foi, pela primeira vez, utilizado para

o subgrupo com sideroblastos em anel, que ficou definido através da presença de $\geq 15\%$ de sideroblastos em anel ou quando esse percentual for $\geq 5\%$, desde que na presença de mutação SF3B1 (ARBER et al., 2016). **Tabela 3.**

Tabela 3: Classificação revisada das síndromes mielodisplásicas (SMD)

SMD com displasia em uma linhagem
SMD com sideroblastos em anel (SMD-SA)
SMD-SR com displasia em uma linhagem
SMD-SR com displasia em múltiplas linhagens
SMD com displasia em múltiplas linhagens
SMD com excesso de blastos
SMD com del (5q) isolada
SMD não classificável
Citopenia refratária na infância
Neoplasias mielóides com predisposição genética

Adaptado de ARBER et al., 2016.

Em 1997, com o objetivo de estratificar os subtipos com relação à estimativa de sobrevida global e ao risco de evolução para LMA foi proposto o *International Prognostic Score System* (IPSS), com base na análise 816 pacientes portadores de SMD primária. O escore proposto considerou o percentual de blastos na medula óssea, a presença e tipo de anomalia citogenética e o número de citopenias, criando quatro subgrupos de risco: baixo (0 ponto); intermediário-I (0,5 a 1,0 ponto); intermediário-II (1,5 a 2,0 pontos) e alto risco (igual ou acima de 2,2 pontos), sendo o total de pontos obtido pela soma das respectivas pontuações nas colunas horizontal e vertical, conforme a tabela a seguir (**tabela 4**) (GREENBERG et al., 1997).

Tabela 4: Variáveis incluídas no escore prognóstico IPSS

PONTOS	0	0,5	1	1,5	2
Blastos MO (%)	<5	5-10	-	11-20	>20
Cariótipo*	Bom	Intermediário	Ruim	-	-
Citopenias**	0-1	2-3	-	-	-

MO: medula óssea; * bom: cariótipo normal, ou com anormalidades isoladas 5q-, 20q-, -Y; Ruim: 3 ou mais anormalidades ou alteração do cromossomo 7; Intermediário: demais alterações. ** Citopenias: Hb<10g/dL, neutrófilos <1500/mm³, plaquetas <100.000/mm³.

GRUPOS DE RISCO	ESCORE	SOBREVIDA (anos)		25% LMA (anos)	
		geral	<60 anos	geral	<60 anos
Baixo	0	5,7	11,8	9,4	>9,4
Intermediário 1	0,5-1,0	3,5	5,2	3,3	6,9
Intermediário 2	1,5-2,0	1,2	1,8	1,1	0,7
Alto	≥2,5	0,4	0,3	0,2	0,2

Adaptado de Greenberg et al., 1997. IPSS: *International Prognostic Score System*

Em 2012 o IPSS foi revisado (IPSS-R), dessa vez tomando como base a análise de 7.012 pacientes. As mesmas variáveis foram utilizadas, porém foram estratificados os valores de blastos na medula óssea, as citopenias foram categorizadas conforme a intensidade e o número de alterações citogenéticas atualizado para cinco categorias prognósticas. Cinco grupos de risco foram estabelecidos: muito baixo, baixo, intermediário e alto e muito alto risco com estimativas de sobrevida de 8,8 anos, 5,3 anos, 3,0 anos, 1,6 anos e 0,8 ano respectivamente. **Tabela 5.**

Tabela 5: Representação das variáveis estabelecidas no IPSS-R.

Variável	Valor dos escores						
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
Blastos MO	≤2%	-	>2-<5%	-	5-10%	>10%	-
Cariótipo*	muito bom	-	bom	-	intermediário	ruim	muito ruim
Hemoglobina (g/dL)	≥10		8 – 10	<8	-	-	-
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	≥100	50-100	<50	-	-	-	-
Neutrófilos (x10 ³ /mm ³)	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-
	Estratificação de risco						
	muito baixo	baixo	intermediário	alto	muito alto		
	≤1.5	>1.5 -3	>3 - 4.5	>4.5-6	>6		
Sobrevida (anos)	8.8	5.3	3.0	1.6	0.8		
Média de tempo de evolução para LMA, 25% (anos)	-	10.8	3.2	1.4	0.73		

Adaptado de Greenberg et al., 2012. IPSS-R: *International Prognostic Score System - Revised*

O IPSS-R é atualmente considerado o escore padrão-ouro para estratificação de risco e é universalmente utilizado para direcionar a conduta terapêutica.

1.5 CAPACIDADE FUNCIONAL E SENESCÊNCIA

A população de idosos é heterogênea e essa diversidade não é aleatória. É, em parte, reflexo da herança genética e dos distintos ambientes físicos e sociais. Além do que, há o impacto cumulativo das desigualdades e dificuldades de acesso aos serviços de saúde no curso da vida.

A idade cronológica não é necessariamente um marcador de declínio funcional. A **figura 3** ilustra trajetórias da capacidade física ao longo do curso da vida utilizando dados do Estudo Longitudinal Australiano sobre a Saúde das Mulheres (LEE et al., 2005), demonstrando a ampla gama de capacidade física (denotada

pelas linhas escuras na parte superior e na parte inferior da figura) na idade avançada. Quando se divide a coorte em quintis de adequação de renda, observa-se que quanto mais alto o nível de adequação de renda, mais alto o pico no início da vida na capacidade física média. E essa disparidade tende a persistir em todo o curso da vida (LEE et al., 2005).

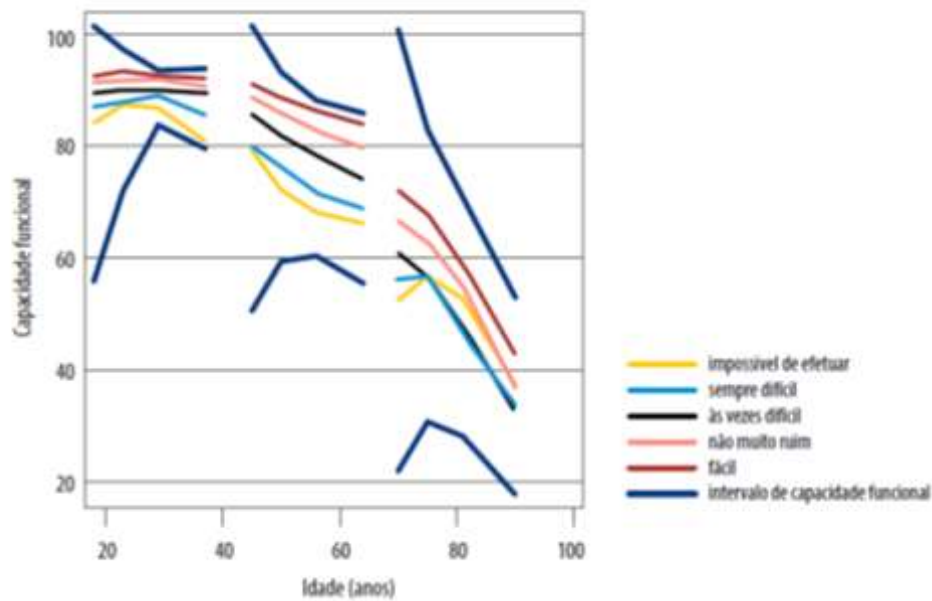


Figura 3: Trajetórias da capacidade funcional ao longo do curso da vida. Adaptado de LEE et al., 2005.

Apesar do processo de envelhecimento não estar, necessariamente, relacionado a doenças e incapacidades, a maioria dos problemas de saúde enfrentados por pessoas mais velhas são associados a condições crônicas, principalmente as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e seus agravos. Em um levantamento realizado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), as principais DCNT e agravos que afetam o idoso foram: doenças cardiovasculares, hipertensão, acidente vascular cerebral, diabetes, neoplasias, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças musculoesqueléticas (como artrite e artrose), demência, cegueira e diminuição da visão, doenças mentais e depressão (OPAS, 2005). Essas morbidades representam a principal causa de incapacidade funcional e mortalidade em todo o mundo. Segundo estudos, a presença de hipertensão arterial aumenta em 39% a chance de o idoso ser dependente nas atividades instrumentais da vida diária (AIVDs), a doença cardíaca aumenta em 82%, a artropatia em 59% e a doença pulmonar em 50%. Para a dependência nas AIVDs e atividades da vida diária (AVDs), a chance mais do que dobrou para a presença de cada uma dessas

doenças crônicas (RICCI et al., 2005; FREITAS et al., 2002). É, entretanto, digno de consideração que muitas dessas condições podem ser prevenidas ou retardadas através de comportamentos saudáveis, principalmente se detectadas cedo o suficiente.

Com o avançar da idade, ocorrem mudanças morfológicas, funcionais e bioquímicas que abrangem todo o organismo e determinam a perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade

A capacidade funcional refere-se à condição que o indivíduo possui de preservar a autonomia (capacidade de escolher) e a independência (capacidade de executar) do idoso, relacionando-se em seu meio. No idoso é definida pela ausência de dificuldades no desempenho de certos gestos e de certas atividades da vida cotidiana. Os conceitos fazem parte de um sistema de classificação internacional de comprometimento, incapacidades e desvantagens (ICIDH) da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2004). O comprometimento é o aspecto orgânico, é a perda ou alteração da estrutura ou funções sejam elas psicológicas ou fisiológicas. A incapacidade é a falta ou limitação de uma habilidade, que resulta de um comprometimento para realizar uma atividade rotineira. A desvantagem seria um prejuízo social resultante do comprometimento e da incapacidade.

No ano 2000, a OMS divulgou uma nova versão para estes conceitos, a ICIDH-2 que incorpora um modelo biopsicossocial para abordar as questões dos comprometimentos da saúde. A partir da ICIDH-2 foi elaborada a atual Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) que nada mais é do que uma referência-padrão internacional que deve ser adotada para as condições de funcionalidade humana (OMS, 2004).

A perda da capacidade funcional (CF) está associada ao maior risco de institucionalização e quedas e, em alguns estudos com longevos, foi considerada um fator de risco independente para mortalidade (JAHANA & DIOGO, 2007). Inúmeros estudos têm demonstrado associação entre o aumento da idade e a maior chance de dependência funcional ou capacidade funcional limitada na população idosa. Essas pesquisas destacam que os anos adicionais adquiridos devem ser acompanhados de qualidade de vida e isentos de um alto custo de dependência. O declínio da capacidade funcional pode estar associado a uma série de fatores multidimensionais, que interagem e determinam essa capacidade em idosos, sendo

que a identificação precoce desses fatores pode auxiliar na prevenção da dependência funcional neste grupo (GONÇALVES et al., 2006).

A OPAS, em 2005, definiu envelhecimento como “um processo sequencial, individual, acumulativo, irreversível, universal, não patológico, de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meio-ambiente e, portanto, aumente sua possibilidade de morte” (OPAS, 2005)

O processo biológico do envelhecimento se traduz pelo declínio harmônico de todo o conjunto orgânico. Alterações morfológicas e fisiológicas geradas durante o processo de envelhecimento incluem progressiva atrofia muscular, fraqueza, descalcificação óssea, aumento da espessura da parede de vasos, aumento do nível de gordura corporal total e diminuição da capacidade coordenativa. O idoso responde com mais lentidão e menos eficazmente às novas vivências, tornando-se frágil. (SIMÕES et al., 2010a).

Do ponto de vista fisiológico, a força muscular humana alcança seu pico entre a segunda e a terceira década de vida, com um lento ou imperceptível decréscimo até os 50 anos de idade. Após a idade de 65 anos, observa-se um declínio de aproximadamente 12 a 15% por década. No adulto jovem a distribuição das fibras musculares é bem organizada. As fibras do tipo I são mais resistentes à fadiga, com mecanismo de contração mais lento e são encontradas em maior volume em músculos que são exigidos constantemente. As fibras do tipo II são mais rápidas em sua contração e pouco resistentes e estão, na maioria, em músculos onde os movimentos breves e intensos são realizados (FREITAS et al., 2010). No idoso, observa-se uma diminuição das fibras do tipo II e um aumento das fibras do tipo I. Conseqüentemente, ocorrem alterações neuromusculares que podem explicar a redução da potência muscular, a lentidão motora, a dependência funcional e o aumento de incapacidades e morbidades. A sarcopenia, definida como perda de massa e força na musculatura esquelética, tem impacto significativo na saúde, sobretudo na população idosa, por suas conhecidas conseqüências funcionais no andar e no equilíbrio, aumentando o risco de queda e levando à perda da independência física funcional, contribuindo para a ampliação do risco de doenças crônicas como diabetes e osteoporose (BENEDETTI et al., 2008).

Nos idosos, a elasticidade, tendões, ligamentos e cápsulas articulares podem estar comprometidos. Durante a vida ativa, indivíduos adultos perdem cerca de 8-10

cm de flexibilidade na região lombar e no quadril. Particularmente, a flexibilidade dos músculos ísquio-tibiais durante a senescência tem importante papel no equilíbrio postural, na manutenção completa da amplitude de movimento do joelho e quadril, na prevenção de lesões e na otimização da função músculo-esquelética (SIMÕES et al., 2010).

São vários os instrumentos utilizados para avaliar a capacidade funcional, dentre eles destacam-se o Índice das Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD) desenvolvido por Sidney Katz (KATZ et al., 1963) e a Escala de Lawton e Brody, que investiga as atividades instrumentais de vida diária (LAWTON & BRODY, 1969). Cada um desses instrumentos avalia atividades cotidianas diferentes. O Índice de Katz é um dos instrumentos mais utilizados para avaliar as atividades básicas de vida diária. Foi estabelecida uma lista de seis itens que são hierarquicamente relacionados e refletem os padrões de desenvolvimento infantil, ou seja, que a perda da função no idoso começa pelas atividades mais complexas, como vestir-se, banhar-se, até chegar às de auto-regulação, como alimentar-se e às de eliminação ou excreção. Portanto, baseia-se na premissa de que o declínio funcional e a perda da capacidade para executar as atividades da vida diária nos pacientes idosos seguem um mesmo padrão de evolução, ou seja, perde-se primeiro a capacidade para banhar-se e, a seguir, para vestir-se, transferir-se da cadeira para a cama (e vice-versa) e alimentar-se. A recuperação dá-se na ordem inversa.

A maioria dessas perdas funcionais se acentua com a idade devido à insuficiente atividade do sistema neuromuscular, ao desuso e à diminuição do condicionamento físico, determinando complicações e condições debilitantes, inanição, desnutrição, ansiedade, depressão e insônia que, por sua vez, conduzem à imobilidade, desuso, debilidade muscular e enfermidade, estabelecendo-se um círculo vicioso clássico em geriatria (BENEDETTI et al., 2008).

A avaliação da fadiga também pode ser complementada através da utilização de escalas específicas como a escala de impacto de fadiga (FIS) (PAVAN et al., 2007) e a escala de gravidade da fadiga (FSS) (TOLEDO et al., 2011), A FSS contém nove declarações para a taxa de gravidade dos sintomas de fadiga. O examinador deve ler cada afirmação para o paciente e pedir para que quantifique em uma escala de 1 a 7, com base em como ele reflete com precisão a sua condição durante a semana anterior e até que ponto concorda ou discorda com a declaração proposta. Um valor baixo indica forte desacordo com a afirmação, enquanto um valor

alto indica forte concordância. Quanto maior a pontuação, maior a sensação de fadiga referida.

Em função destas limitações, tem sido apontado que a prática regular de exercício físico consiste em tratamento eficaz para a melhora da capacidade funcional de indivíduos idosos (SANTOS & TRAVENSOLO, 2011). A ação preventiva que o exercício físico produz tem importante implicação no que diz respeito à saúde, por reduzir a probabilidade de doenças, incapacidades e mortalidade desta população.

A estimulação corporal global favorece o melhor desempenho das atividades diárias. Assim, a melhor opção para o indivíduo que está envelhecendo é a realização de um programa regular de atividade física que inclua treinamento aeróbico, força muscular, flexibilidade e equilíbrio. Nos últimos anos, ficou provado que os idosos podem se beneficiar com a participação em programas de treinamento de força. Músculos preparados melhoram a função das articulações e reduzem o risco de quedas. Estudos comprovaram que até mesmo indivíduos com idade acima de 90 anos podem conseguir ganhos em força, durante um período de treinamento de oito semanas (AGARWAL et al., 2011; SCHULER et al., 2016).

1.6 FUNÇÃO PULMONAR E SENESCÊNCIA

A respiração é um processo simples nas formas de vida unicelulares, tais como as bactérias. Nos seres humanos, depende da função de um sistema complexo, o sistema respiratório. Para o bom funcionamento, todos os sistemas envolvidos diretamente ou indiretamente também devem estar em boas condições, sobretudo o sistema musculoesquelético.

A fisiologia respiratória tem como enfoque primário o ciclo ventilatório e as trocas gasosas necessárias para garantir o fornecimento de oxigênio para os tecidos.

Durante a inspiração, a partir da capacidade residual funcional (CRF), a contração diafragmática empurra o pulmão para baixo, sobre as vísceras abdominais e desloca a parede torácica para fora. O diafragma também eleva as costelas inferiores lateralmente, enquanto os intercostais externos elevam as costelas para cima e para fora e estabilizam a caixa torácica. A expansão do tórax opõe-se à retração elástica dos pulmões, cria uma pressão pleural mais negativa e aumenta a

diferença de pressão entre o espaço pleural e os alvéolos, diferença chamada pressão transpulmonar (STEIER et al., 2007).

O aumento de volume pulmonar, por sua vez, cria uma pressão subatmosférica nos alvéolos, para os quais há fluxo de ar porque a pressão dos pulmões é mais baixa que na boca. A inflação, até a capacidade pulmonar total (CPT), requer atividade contínua dos músculos respiratórios (SIMÕES et al., 2010b).

Depois que a contração muscular se conclui, ao final da inspiração, cessa o fluxo aéreo porque já não existe gradiente de pressão entre os alvéolos e a boca. A retração elástica dos pulmões faz então com que a pressão alveolar exceda a pressão atmosférica e o ar flui para fora dos pulmões até que o gradiente de pressão já não exista. Embora os músculos respiratórios sejam passivos durante a expiração normal, a contração dos músculos expiratórios forçará os pulmões até seu volume residual (VR).

Os músculos respiratórios são constituídos por fibras estriadas: 55% de fibras estriadas do tipo I vermelhas (resistentes à fadiga) e 45% de fibras estriadas tipo II brancas (fadigáveis rapidamente). Os músculos respiratórios trabalham, vencendo cargas elásticas que são as forças de retração dos pulmões e caixa torácica e cargas resistivas das vias aéreas. Os músculos respiratórios contraem-se de maneira rítmica, intermitente e durante toda a vida (SANTOS & TRAVENSOLO, 2011).

O sistema respiratório do idoso sofre progressiva diminuição do seu desempenho devido a alterações estruturais (alterações anatômicas e a reorientações das fibras elásticas) e funcionais. Essas mudanças são clinicamente relevantes, pois o declínio da função pulmonar está associado ao aumento da taxa de morbidade e mortalidade nesta população (WATSFORD et al., 2007).

A função pulmonar aumenta durante a adolescência, estabiliza até os 30 anos e, depois disso, começa a declinar. No sistema respiratório, o envelhecimento acarreta diminuição da ventilação pulmonar. Algumas alterações estruturais no aparelho respiratório são evidentes tais como o enrijecimento da caixa torácica e a diminuição na elasticidade pulmonar. A capacidade vital decresce enquanto o volume residual aumenta. A capacidade pulmonar total, no entanto, apresenta poucas alterações (GORZONI et al., 2002).

O consumo máximo de oxigênio (VO₂ max) sofre um aumento contínuo na infância e adolescência, maior estabilidade por volta dos 20 e 30 anos e declínio

gradual de aproximadamente 1% ao ano após esse período. A redução desse consumo ocorre no idoso pela redução da massa ventricular, diminuição do débito cardíaco máximo, redução arteriovenosa de oxigênio e pela diminuição do metabolismo (STRATTON et al., 1994).

Um esforço expiratório intenso pode ser responsável pelo colapso das vias respiratórias e hipóxia nos idosos. Ao praticarem exercícios intensos, frequentemente apresentam dispnéia, já que a capacidade aeróbia máxima diminui com a idade (GORZONI et al., 2002). Aqueles fisicamente ativos possuem melhor capacidade aeróbia que os inativos, comparável aos jovens ativos. Desta maneira, o exercício pode prevenir e modificar alguns processos fisiopatológicos da senescência, melhorando a eficiência cardíaca, a função pulmonar e os níveis de cálcio. A atividade física sistematizada junto ao idoso, portanto, promove a redução do cansaço, eleva o trabalho total, com importante melhoria da capacidade aeróbia (GORZONI et al., 2002). A dimensão físico-funcional é um dos aspectos mais importantes para o envelhecimento bem-sucedido com qualidade de vida dos idosos. Sua perda é fator preditivo para fragilidade, dependência, institucionalização, risco aumentado de quedas, morte e problemas de mobilidade, trazendo complicações ao longo do tempo e gerando cuidados de longa permanência e alto custo.

Associam-se às modificações e disfunções próprias do envelhecimento a presença ou concomitância de outras comorbidades, sobretudo as doenças respiratórias, reduzindo ainda mais a função respiratória.

A análise da função pulmonar é útil em uma variedade de contextos. As provas de função pulmonar auxiliam no diagnóstico das doenças pulmonares com a verificação de padrões ventilatórios (obstrutivos, restritivos e mistos), controle de evolução da doença e do tratamento, aplicação de testes de reversibilidade da obstrução das vias aéreas, ou de provocação brônquica, auxílio nos estudos da fisiologia respiratória, prescrição de atividades nas doenças respiratórias e ainda são importantes para a decisão sobre aptidão para o exercício. As mudanças da função pulmonar são avaliadas de acordo com a idade, sexo, peso, altura e condição de treinamento (PEREIRA et al., 2007).

A oximetria de pulso é muito empregada para pacientes que necessitam de monitoramento contínuo ou intermitente da saturação de oxigênio. Tem como principal finalidade a detecção precoce de hipoxemia em diversas situações e a

monitorização da perfusão e circulação. Este sistema de monitorização oferece a avaliação do nível de oxigenação de momento a momento em tempo real, refletindo a eficácia das intervenções assim como a progressão do processo de doença. Essa técnica avalia o comportamento da oxiemoglobina e da desoxiemoglobina que absorvem e transmitem a luz que incide sobre elas diferentemente (WILSON et al., 2010).

Um dos testes de função pulmonar mais informativo é o espirograma de expiração forçada, obtendo-se resultados como curvas de volume-tempo e fluxo-volume que mostram os dados em formatos diferentes, facilitando o entendimento das respostas. Uma das principais medidas objetivas é a espirometria, que analisa a função respiratória quantitativa e qualitativamente. Do ponto de vista da análise funcional, embora não forneça um diagnóstico médico específico, a espirometria permite conhecer detalhes como o grau e o tipo de distúrbio que envolve o sistema respiratório, mensurando a fidelidade e a contribuição de todos os componentes do sistema.

Deste modo, a espirometria é importante na prevenção, no auxílio ao diagnóstico e na quantificação dos distúrbios ventilatórios e, portanto, deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória conhecida.

A utilização adequada da espirometria exige a compreensão e colaboração do paciente em todas as manobras, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas aplicadas por pessoal especialmente treinado. Os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada. Sua interpretação deve ser feita à luz dos dados clínicos e epidemiológicos (PEREIRA et al., 2007).

Os valores que se assumem normais diferem de país para país. Finalmente a interpretação deve levar em conta dados clínicos e epidemiológicos. Um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) avançada será classificado como portador de distúrbio obstrutivo grave por todas as tabelas de previstos utilizados, porém a adoção de previstos inadequados em indivíduos assintomáticos saudáveis pode ter consequências indesejáveis.

A capacidade vital representa o maior volume de ar mobilizado em manobra expiratória, após o enchimento máximo dos pulmões. Pode ser medida lentamente

(CV) ou de maneira rápida (CVF). As duas manobras, lenta e forçada, devem ser feitas rotineiramente.

VEF1 é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra da CVF. Tanto a CV como o VEF1 são expressos em litros corrigidos para as condições de temperatura corporal, em pressão ambiente e saturada com vapor d'água (BTPS). As curvas expiratórias forçadas devem ser registradas plotando-se o volume no eixo vertical contra o tempo no eixo horizontal (curva de volume-tempo) e também plotando-se o fluxo no eixo vertical contra o volume no eixo horizontal (curva de fluxo-volume). O fluxo atinge seu valor máximo no início da expiração e decai gradualmente até o final da manobra. O pico de fluxo, que reflete o esforço máximo inicial, será facilmente observado na curva fluxo-volume. A manobra pode ser encerrada ao observar-se um platô ao final da curva, significando que não existe mais ar para ser exalado. Este platô será facilmente perceptível na curva volume-tempo (PEREIRA et al., 2007).

É recomendável ainda a obtenção de um fluxo derivado do meio da curva - fluxo derivado entre 25-75% da CVF na curva volume-tempo, ou fluxo instantâneo do meio da curva expiratória na curva de fluxo-volume (FEF50). Os fluxos são expressos em L, em condições de BTPS.

Avaliar a funcionalidade e/ou disposição muscular também pode ser importante. A mensuração da força dos músculos respiratórios tem uma vasta aplicação, pois permite o diagnóstico de insuficiência respiratória por falência muscular e possibilita o diagnóstico precoce da fraqueza em músculos respiratórios, ajudando o profissional da saúde a estabelecer o protocolo de treinamento físico geral e em particular da musculatura respiratória.

A força dos músculos respiratórios pode ser diretamente medida usando-se as pressões estáticas inspiratórias e expiratórias máximas por meio das pressões sub e supra-atmosférica que esses músculos são capazes de gerar. Denomina-se pressão inspiratória máxima (P_Imax) a maior pressão que pode ser gerada durante a inspiração forçada contra uma via aérea ocluída e pressão expiratória máxima (P_Emax), a maior pressão que pode ser desenvolvida durante um vigoroso esforço expiratório contra uma via aérea ocluída (SANTOS & TRAVENSOLO, 2011).

O manovacuômetro é um aparelho que tem por finalidade medir a força dos músculos expiratórios (pressões positivas) e inspiratórios (pressões negativas). Trata-se de um método simples e verdadeiramente útil para a avaliação das

pressões musculares respiratórias, ressaltando que as mensurações da P_{lmax} são de maior relevância clínica pelo fato dos músculos inspiratórios suportarem maiores cargas de trabalho ventilatório. As mensurações da P_Emax são úteis para a diferenciação entre uma fraqueza neuromuscular de músculos abdominais e uma fraqueza específica do diafragma ou de outros músculos inspiratórios (GONÇALVES et al., 2006).

A manovacuometria deve ser feita antes de se iniciar qualquer treinamento muscular respiratório, permitindo quantificar o aumento da força muscular obtida pelos exercícios respiratórios. Seu uso norteia um treinamento eficaz, sem que haja esforços desnecessários por parte dos músculos da respiração (SIMÕES et al., 2010b).

A medição da força muscular respiratória é feita através das medições das pressões máximas inspiratórias e expiratórias, com um manômetro. Aceitam-se, como pressão inspiratória máxima normal para um adulto masculino, valores próximos a -125 cmH₂O e de pressão expiratória máxima de +230 cmH₂O. Para mulheres adultas esse valor diminui em 30% e após os 20 anos de idade há uma queda de 0,5 cmH₂O por ano. Entretanto, cada indivíduo possui um valor previsto que deve ser calculado com base em dados antropométricos (VASCONCELLOS et al., 2007).

Os valores obtidos podem estar diminuídos em relação ao previsto quando o paciente apresenta doenças neuromusculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística e insuficiência cardíaca congestiva, podendo ser também um indicativo de má nutrição, doenças endócrinas associadas ao colágeno e uma das consequências de um longo tratamento com medicamentos à base de corticosteróides. Contudo, os valores das mensurações podem ser maiores em indivíduos saudáveis que se submetem regularmente a treinamento físico (SIMÕES et al., 2010b).

Considerando o rápido envelhecimento populacional, a frequência crescente de anemia em idosos, a anemia como principal apresentação de pacientes idosos portadores de SMD e o impacto negativo da anemia, em geral, na capacidade funcional do idoso, torna-se importante a avaliação das provas de função respiratória nesses grupos de pacientes e o estudo comparativo destes parâmetros entre o grupo de anemia de caráter benigno (não-clonal) e o grupo de anemia da doença hematológica maligna de patogênese complexa (SMD).

2 - OBJETIVOS

2.1 Geral:

Avaliar as repercussões da anemia sobre a função pulmonar comparando anemia secundária à SMD com outras anemias não-clonais e indivíduos saudáveis na população idosa.

2.2 Específicos:

- Determinar as principais alterações espirométricas e a força muscular respiratória em indivíduos anêmicos;
- Comparar a força muscular e a função pulmonar de pacientes com anemia associada à síndrome mielodisplásica com anemias não-clonais e com indivíduos sadios;
- Avaliar a relação das alterações da função pulmonar com o grau de anemia, com o nível de ferritina e com diferentes grupos de risco da SMD.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo observacional de coorte, transverso, realizado no período de maio de 2014 a agosto de 2016.

3.2 Aspectos éticos e legais:

Seguindo a resolução 466/12, o presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC/UFC com parecer 1.068.572 (ANEXO A)

3.3 Local de estudo:

O estudo foi realizado no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC/UFC e as análises laboratoriais foram executadas no HUWC e no Laboratório de Citogenômica do Câncer, da UFC.

3.4 Amostra

Foram estudados pacientes adultos com SMD regularmente acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC/UFC. Todos os pacientes foram diagnosticados com SMD através do estudo do hemograma e medula óssea (cito-morfologia e cariótipo) e da exclusão de causas não-clonais (MAGALHAES et al., 2006). Foram classificados de acordo com os critérios propostos pela OMS em 2008 (VARDIMAN et al., 2009) e estratificados de acordo com o IPSS-R (GREENBERG et al., 2012). Todos os prontuários de pacientes ambulatoriais foram revisados e de lá retirados os dados de interesse. Foi considerada sobrecarga de ferro um valor de ferritina sérica igual ou superior a 1.000 ng/mL. Considerando estudo recente que mostra efeitos nocivos da ferritina aumentada, porém menor que 1.000 ng/dL, (HARTMANN et al., 2013) para análise comparativa, os valores foram estratificados em <500 ng/dL e ≥500 ng/dL e <1.000ng/dL e ≥1.000 ng/dL. Os valores de blastos na medula óssea foram categorizados em <5% e ≥5%. A classificação de risco proposta pelo IPSS-R foi

utilizada para comparação entre variáveis respiratórias. Os pacientes portadores de anemias não-clonais foram recrutados a partir do ambulatório de Anemia no idoso, após ampla investigação. O grupo foi constituído, sobretudo, de pacientes com anemias carenciais. O grupo controle foi composto de idosos moradores de uma casa de repouso considerados saudáveis.

Critérios de inclusão: Pacientes adultos, com idade igual ou superior a 60 anos, em acompanhamento no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC/UFC com diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica, anemia não clonal e que concordaram em participar da pesquisa de acordo com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Idosos sadios incluídos no grupo controle também assinaram o TCLE.

Critérios de exclusão: Atividade física regular, distúrbios respiratórios prévios, cirurgia torácica, insuficiência cardíaca congestiva, doença neuromuscular, cifoescoliose, dificuldade para compreensão e cooperação das atividades, etilistas e tabagistas.

Critérios de descontinuidade: Não realização de todos os testes propostos durante o estudo.

3.5 Coleta de dados:

Instrumentos:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A e B);
- Ficha para coleta de dados da manovacuometria e oximetria (APÊNDICE C); elaborado para o estudo, com dados pessoais e número de prontuário para identificação;
- Escala de gravidade da Fadiga - FSS (ANEXO B);
- Espirômetro DATOSPIR-120C® da marca SIBELMED;
- Manovacúmetro M120 da marca DORMED;
- Oxímetro de pulso da marca FINGERTIP SB100 - Rossmax.

Testes:

O estudo incluiu 3 grupos. O **grupo 1** foi composto por 35 pacientes com síndrome mielodisplásica, **grupo 2** por 33 pacientes com anemia de caráter benigno (anemia não-clonal) e, por fim, o **grupo 3**, composto por 31 indivíduos idosos saudáveis.

Os testes foram efetivados após explicação detalhada dos objetivos do trabalho e assinatura do TCLE (APÊNDICE A e B) conforme fluxograma da **figura 4**. Inicialmente foi determinado o peso e a altura dos participantes. O índice de massa corporal foi calculado pela fórmula peso (kg) / altura (m²). No mesmo momento os pacientes foram submetidos aos testes de espirometria, manovacuometria, oximetria e aplicação da escala de gravidade da fadiga – FSS (ANEXO B).

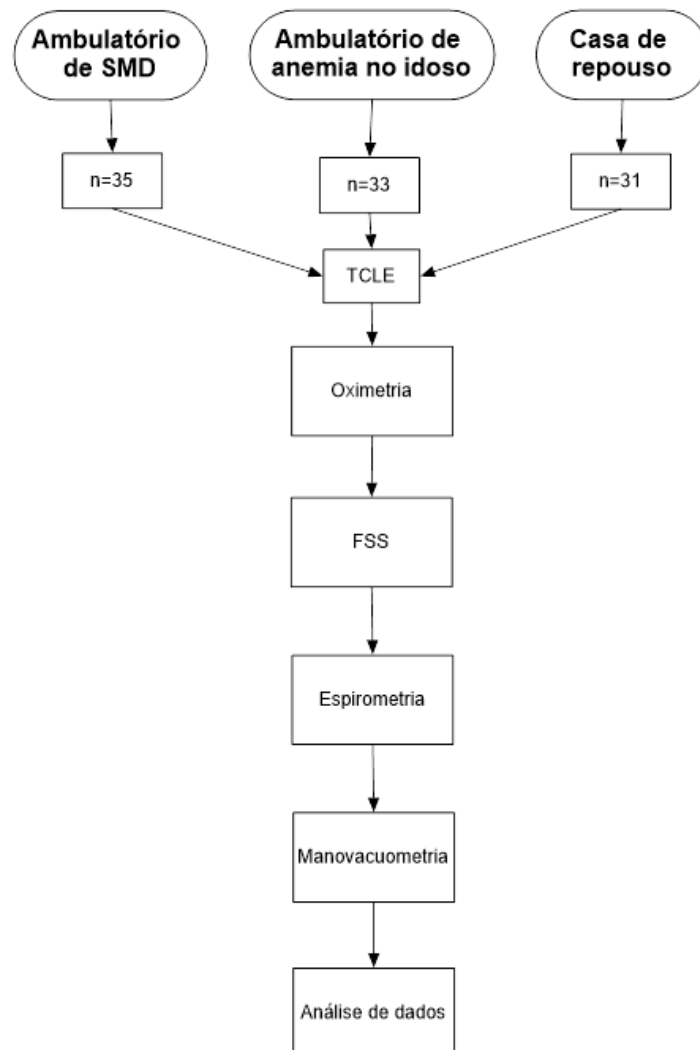


Figura 4: Fluxograma para coleta de dados. SMD: Síndrome Mielodisplásica; n: número de participantes; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; FSS: escala de gravidade de fadiga.

Espirometria:

A espirometria foi realizada com o espirômetro DATOSPIR-120C® (Sibelmed, Barcelona, Espanha), adequadamente calibrado e todos os testes espirométricos foram realizados de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS, 2002).

Informações como, idade e estatura foram adicionadas ao aparelho para configuração e início do teste. Após receberem todas as orientações, os pacientes foram posicionados sentados e fazendo uso de um clip nasal. Através de um bocal descartável, o teste foi realizado de acordo com os comandos verbais do examinador. As medidas foram feitas para as variáveis CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF, das quais os valores foram expressos em litros e percentual do previsto.

O tempo para cada exame foi indeterminado, dependente da cooperação, compreensão e condição do paciente. O teste foi realizado pelo próprio pesquisador. Os resultados foram obtidos em valores absolutos e comparados com valores de referência anteriormente publicados para a população brasileira (PEREIRA et al., 2007).

Manovacuometria:

Os pacientes foram avaliados e submetidos aos testes de manovacuometria antes ou após a consulta clínica no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. A ficha foi preenchida pelo próprio pesquisador através de perguntas diretas ao paciente e as variáveis P_{lmax} e P_{Emax} mensuradas 3 vezes cada (T1, T2 e T3), obtendo assim uma média aritmética. Durante a coleta, somente foram incluídas medidas cujos valores não oscilaram em mais de dez por cento entre si. Os testes foram realizados de acordo com as normas e recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS, 2002).

No momento da aplicação dos testes, os pacientes estavam confortavelmente sentados. Por opção dos pesquisadores, a coleta foi iniciada com a manovacuometria e a variável P_{lmax} foi a primeira a ser aferida. O teste se deu quando o paciente foi orientado a realizar uma expiração prolongada até próximo do volume residual, seguida de um esforço inspiratório máximo com o clip nasal

posicionado e conexão totalmente ocluída do manovacuômetro na boca do paciente durante cerca de 2 a 3 segundos.

Após o paciente referir boas condições, a variável PEmax foi mensurada ao solicitar ao paciente para realizar uma inspiração prolongada próximo à capacidade funcional total, em seguida de um esforço expiratório máximo com o clip nasal posicionado e conexão totalmente ocluída do manovacuômetro na boca do paciente durante cerca de 2 a 3 segundos.

Escala de gravidade da Fadiga (FSS):

A avaliação da fadiga também foi realizada através da utilização da escala específica FSS (TOLEDO et al., 2011). Foi aplicado o questionário (ANEXO B) de forma clara e com linguagem coloquial. Após o pesquisador realizar cada afirmação o paciente foi solicitado para quantificar em uma escala de 1 a 7, com base em como ele referia com precisão a sua condição durante a semana anterior e até que ponto ele concordava ou discordava com a declaração proposta. Os escores foram somados ao final da aplicação para obtenção de um resultado. Quanto maior a pontuação maior a sensação de fadiga referida.

Oximetria:

A oximetria foi verificada antes, durante e após todos os procedimentos de coleta e registrada na ficha de coleta (APENDICE C). Para as análises estatísticas foi considerada a primeira medição, antes dos testes, após um mínimo de vinte minutos de repouso.

3.6 Análise estatística

A análise dos dados foi feita com o programa estatístico *GraphPad Prism* versão 6.03. As estatísticas descritivas foram calculadas para todas as variáveis e são apresentadas como média \pm 1 desvio padrão (DP). Para comparação entre dois grupos foi utilizado o teste t não pareado ou teste de *Mann-Whitney*, e para comparações entre os três grupos foi realizada a análise de variância *one-way* ou *Kruskal-Wallis*, conforme o caso. Para todos os procedimentos, a significância foi aceita em um nível alfa de 0,05.

4 RESULTADOS

Foram incluídos 35 pacientes portadores de SMD (**grupo 1**), obedecendo os critérios de inclusão estabelecidos. Todos os indivíduos realizaram os testes propostos. Dos pacientes, 55% (19/35) eram do sexo masculino. No grupo de pacientes com anemia não-clonal (**grupo 2**), foram incluídos 33 indivíduos, sendo 31% (10/33) do sexo masculino. E por fim, no grupo controle (**grupo 3**), foram incluídos 31 idosos sendo 36% (11/31) do sexo masculino. As características dos pacientes portadores de SMD em relação à classificação e estratificação de risco estão descritas na **tabela 6**.

Tabela 6: Características e variáveis clínicas de pacientes portadores de SMD

VARIÁVEIS	Nº (%)
Sexo	
Masculino	19 (55)
Feminino	16 (45)
Idade	
Média (anos)	74,43 (60 a 88)
Número de citopenias	
0-1 citopenia	21 (60)
2-3 citopenias	14 (40)
Cariótipo	
Normal	1 (2,8)
Anormal	24 (68,5)
Sem metáfase	10 (28,5)
Classificação OMS, 2008	
AR	2 (5,7)
ARSA	8 (22,8)
CRDM	21 (60,0)
AREB-1	1 (2,8)
AREB-2	3 (8,5)
IPSS-R	
Muito baixo + baixo + intermediário	18 (51,4)
Muito alto + alto risco	7 (20)
NA	10 (28,5)

Legenda: AR: anemia refratária; ARSA: AR com sideroblastos em anel; CRDM: citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens; AREB: AR com excesso de blastos; NA: não se aplica.

A média de idade dos pacientes do grupo 1, 2 e 3 foram respectivamente 74, 71 e 73 anos. Todos os indivíduos tinham idade maior ou igual a 60 anos. Não houve, portanto, diferença significativa quando se comparou a média de idade entre

os grupos. As características dos participantes estão descritas na **tabela 7**. A avaliação descritiva foi calculada para todas as variáveis e apresentada como média \pm desvio padrão (DP). Para a comparação entre os três grupos foi realizada a análise de variância *one-way* (ANOVA *one-way*).

Tabela 7 – Perfil dos participantes do estudo

	SMD	ANEMIA NC	CONTROLE	p
IDADE (anos)	74,4 \pm 7,60	71,27 \pm 5,6	73,45 \pm 7,6	p=0,17
IMC (kg/m²)	19,53 \pm 1,11	19,57 \pm 1,13	23,62 \pm 1,77	p<0,01
Hb (g/dL)	7,56 \pm 1,43	8,10 \pm 0,75	13,46 \pm 1,07	p<0,01
CVF (% prev.)	66,09 \pm 3,30	76,18 \pm 3,37	103,8 \pm 11,48	p<0,01
VEF1 (% prev.)	59,00 \pm 3,64	68,97 \pm 3,09	88,32 \pm 4,16	p<0,01
VEF1/CVF (L)	0,761 \pm 0,02	0,763 \pm 0,03	0,768 \pm 0,02	p=0,64
PI_{max} (% prev.)	61,41 \pm 10,46	94,03 \pm 7,07	101,6 \pm 8,44	p<0,01
PE_{max} (% prev.)	64,18 \pm 6,96	89,59 \pm 4,70	103,7 \pm 11,34	p<0,01
FSS	37,14 \pm 9,00	37,15 \pm 9,25	24,84 \pm 4,20	p<0,01
SpO₂(%)	93,60 \pm 3,11	93,91 \pm 2,67	94,77 \pm 2,23	p=0,20

Dados em média \pm DP; SMD: síndrome mielodisplásica; NC: não-clonal; % prev: percentual do previsto; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PI_{max}: pressão inspiratória máxima; PE_{max}: pressão expiratória máxima; Hb: hemoglobina; FSS: escala de gravidade de fadiga; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; IMC: índice de massa corporal.

O índice de massa corporal, calculado após aferição precisa de altura e peso em todos os indivíduos participantes do estudo, revelou uma média maior no grupo controle quando comparados aos grupos 1 e 2 (p<0,01 para ambas as análises) como mostra a **figura 5**. Entre os indivíduos saudáveis, somente 12% do total (04/31) foram considerados acima do peso. A análise entre os pacientes com anemia não revelou significância (p=0,88). No grupo 1, 28% (10/35) foram considerados abaixo do peso enquanto no grupo 2, 18% (06/33) estavam abaixo do peso.

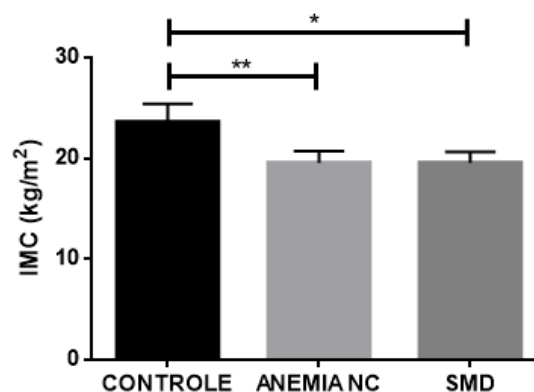


Figura 5 – Comparação do índice de massa corporal entre os três grupos. NC: não clonal; *p<0,05.

A concentração de Hb foi comparável entre os pacientes portadores de SMD e anemias não-clonais ($p = 0,06$) com uma tendência para níveis mais baixos de Hb em idosos com SMD dos quais 80% (28/35) dos indivíduos com SMD apresentaram Hb $<8,0$ g/dl enquanto no grupo 2, esse percentual foi de 75% (25/33). Para as comparações entre o grupo controle e os grupos 1 e 2 as análises obtidas foram $p < 0,0001$. **Figura 6.**

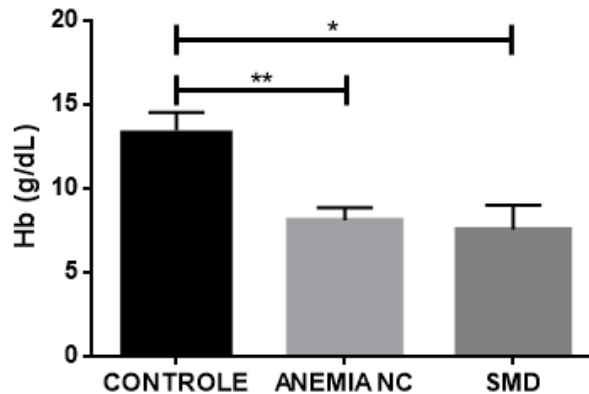


Figura 6 – Comparação dos valores de hemoglobina entre os três grupos. Hb: hemoglobina; NC: não clonal; * $p < 0,05$.

Quanto aos testes de função respiratória avaliados por espirometria (CVF e VEF1), uma diferença significativa foi observada entre pacientes do grupo 1 e 2 quando comparados ao grupo controle ($p < 0,01$ para todas as análises). Quando essas variáveis foram comparadas entre os pacientes anêmicos (grupos 1 e 2) observou-se diferença significativa ($p < 0,01$ para CVF e para VEF1), com volumes mais baixos no grupo de anemia secundária à SMD. Nesse grupo, 94% (32/35) tiveram valores $< 80\%$ do previsto para CVF e VEF1 enquanto no grupo de anemias não-clonais, 87% (28/33) dos integrantes obtiveram valores $< 80\%$ do previsto para CVF e VEF1 (**figuras 7 e 8**). Quanto à razão VEF1/CVF, não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,31$; $p = 0,55$ e $p = 0,79$ respectivamente). Todos os indivíduos analisados obtiveram médias superiores a 0,70.

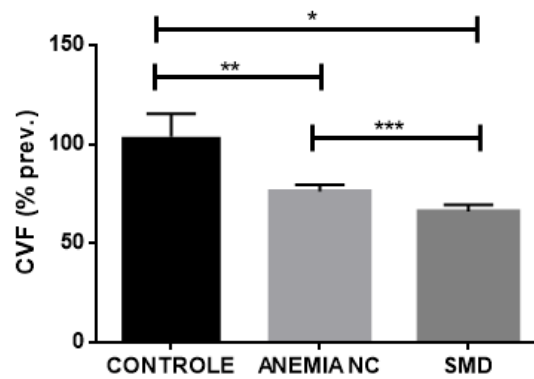


Figura 7 – Comparação dos valores de CVF entre os três grupos. CVF: capacidade vital forçada; NC: não clonal; * $p < 0,05$.

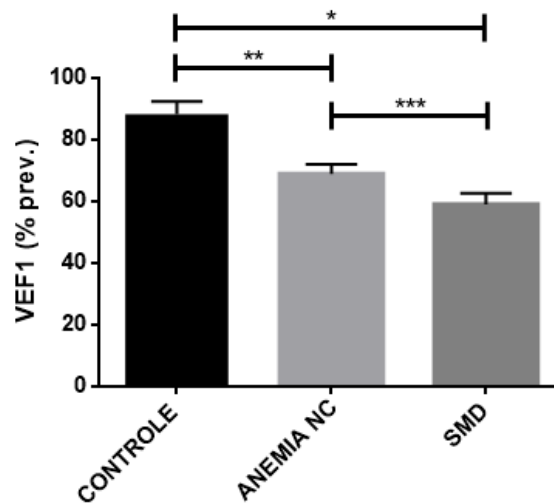


Figura 8 – Comparação dos valores de VEF1 entre os três grupos. VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; NC: não clonal; * $p < 0,05$.

Na análise das pressões estáticas observou-se diferença significativa entre controles e pacientes com anemia dos grupos 1 e 2 para PImax e PEmax ($p < 0,01$ para todas as análises). O estudo comparativo dessas variáveis entre os grupos com anemia mostrou significância estatística para PImax e PEmax ($p < 0,01$ para todas as análises). O déficit de força muscular foi maior nos pacientes com SMD (grupo 1) quando comparado aos pacientes portadores de anemias não-clonais (grupo 2), **figuras 9 e 10**. No grupo 1, 82% dos pacientes tiveram PImax inferior a 80% do previsto, enquanto que para PEmax, 74% não alcançaram 80% do previsto. Para o grupo 2, 69% dos idosos tiveram PImax inferiores a 80% e para PEmax foram 57% abaixo de 80% do previsto.

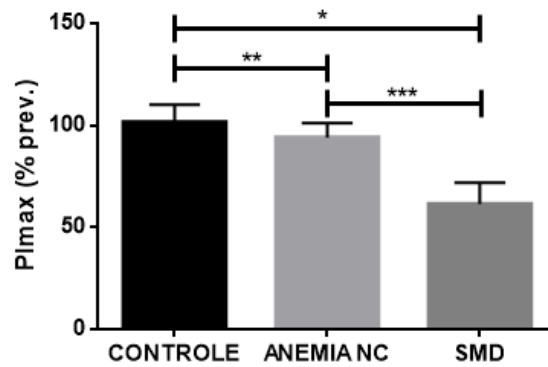


Figura 9 – Comparação dos valores de PImax entre os três grupos. PImax: pressão inspiratória máxima; NC: não clonal; * $p < 0,05$.

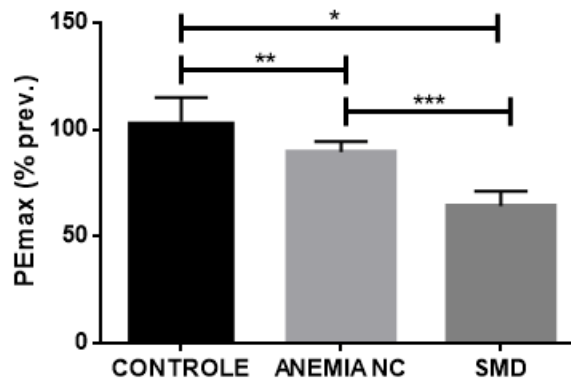


Figura 10 – Comparação dos valores de PEmax entre os três grupos. PEmax: pressão expiratória máxima; NC: não clonal; * $p < 0,05$.

A escala de gravidade de fadiga FSS contabiliza a pontuação dada pelo próprio entrevistado quanto ao grau de concordância da afirmativa proposta. Considera-se então que quanto maior a pontuação, maior foi o grau de concordância do paciente com as afirmativas colocadas e quanto maior o resultado final na somatória dos escores, maior é a sensação de fadiga referida pela pessoa entrevistada. Uma diferença significativa foi observada entre pacientes anêmicos (grupos 1 e 2) quando comparados com indivíduos saudáveis ($p < 0,01$ para ambas as análises), com melhor resultado para o grupo controle. Quando a comparação foi realizada entre os grupos com anemia, não houve diferença significativa ($p = 0,99$).

Figura 11. Dentre os pacientes com SMD, 77% (27/35) obtiveram pontuação > 30 , enquanto que naqueles com anemias não-clonais, 76% (25/33) pontuaram > 30 .

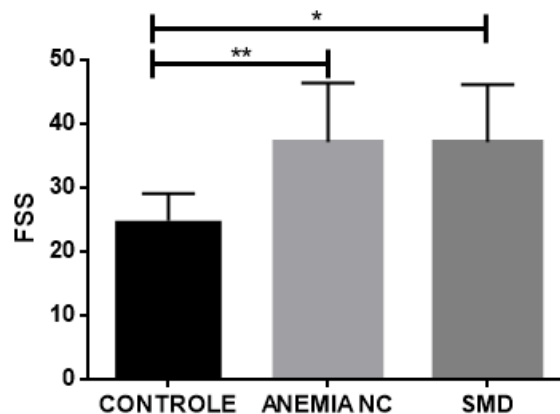


Figura 11 – Comparação dos valores da FSS entre os três grupos. FSS: escala de gravidade de fadiga; NC: não clonal; * $p < 0,05$.

A saturação periférica de O₂ (SpO₂) evidenciou uma média comparável entre os três grupos, sem significância estatística ($p=0,08$; $p=0,16$ e $p=0,66$ respectivamente). No grupo 3, 100% dos participantes tinham SpO₂% >90%, enquanto que para os grupos 1 e 2, esse percentual foi 94% e 97% respectivamente.

Na **tabela 8** estão apresentados os dados e a análise comparativa das variáveis respiratórias entre os grupos estratificados de acordo com a concentração de Hb. Estão resumidas as análises comparativas dos parâmetros coletados na espirometria e manovacuometria (CVF, VEF1, VEF1/CVF, P_{lmax} e P_Emax) entre os dois grupos com anemia, mostrando a diferença significativa observada em todos os parâmetros à exceção da relação VEF1/CVF (L) (**tabela 9**).

Tabela 8: Variáveis respiratórias em grupos de pacientes com anemia, estratificados de acordo com a concentração de hemoglobina.

	SMD GRUPO 1		p	ANEMIA NC GRUPO 2		p
	Hb < 8g/dL	Hb ≥ 8g/dL		Hb < 8g/dL	Hb ≥ 8 g/dL	
CVF (% prev.)	65,90 ± 3,46	66,33 ± 3,11	p=0,70	75,94 ± 3,62	76,47 ± 3,15	p=0,66
VEF1 (% prev.)	55,90 ± 12,33	60,13 ± 3,66	p=0,20	69,50 ± 2,99	69,53 ± 3,22	p=0,34
VEF1/CVF (L)	0,76 ± 0,02	0,75 ± 0,02	p=0,57	0,75 ± 0,03	0,77 ± 0,03	p=0,05
PImax (% prev.)	64,30 ± 9,32	60,53 ± 9,21	p=0,24	92,83 ± 6,16	94,87 ± 8,24	p=0,42
PEmax (% prev.)	64,85 ± 7,69	63,33 ± 5,71	p=0,34	89,17 ± 4,70	90,40 ± 4,74	p=0,46

Dados em média ± DP; SMD: síndrome mielodisplásica; NC: não-clonal; % Prev: percentagem prevista; L: litros; cmH₂O: cm de água; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima.

Estratificando-se os valores de hemoglobina de acordo com a gravidade da anemia (Hb<8,0 g/dL e Hb≥8,0g/dL) não se observaram diferenças significativas para qualquer dos parâmetros respiratórios avaliados em função da gravidade da anemia no grupo com SMD e no grupo com anemias não-clonais (**tabela 8**). Entretanto, quando comparados pacientes anêmicos entre os grupos 1 e 2, todos com Hb<8,0 g/L e em um segundo momento todos com Hb≥8,0 g/L, os pacientes com SMD apresentaram também maior prejuízo em relação à manutenção de volumes e capacidades pulmonares. Para Hb≥8,0 g/L foram p<0,01 para todas as análises. Para Hb<8,0 g/L foram p<0,01 para CVF, PImax e PEmax. VEF1 obteve p=0,02. A exceção da razão VEF1/CVF (L) que não representou diferença entre os grupos em nenhuma das comparações. **Tabela 9.**

Tabela 9: Comparação das variáveis respiratórias entre grupos de acordo com a concentração de hemoglobina

	SMD vs ANEMIA NC Hb \geq 8 g/dL	p	SMD vs ANEMIA NC Hb<8 g/dL	p
CVF (% prev.)	71,40 \pm 3,13	p<0,01	70,92 \pm 3,54	p<0,01
VEF1 (% prev.)	64,83 \pm 3,44	p<0,01	62,70 \pm 7,66	p=0,02
VEF1/CVF (L)	0,76 \pm 0,02	p=0,10	0,75 \pm 0,02	p=0,27
PI_{max} (% prev.)	77,70 \pm 13,33	p<0,01	78,56 \pm 7,74	p<0,01
PE_{max} (% prev.)	76,86 \pm 5,22	p<0,01	77,17 \pm 6,19	p<0,01

SMD: síndrome mielodisplásica; NC: não-clonal; % Prev: percentagem prevista; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PI_{max}: pressão inspiratória máxima; PE_{max}: pressão expiratória máxima.

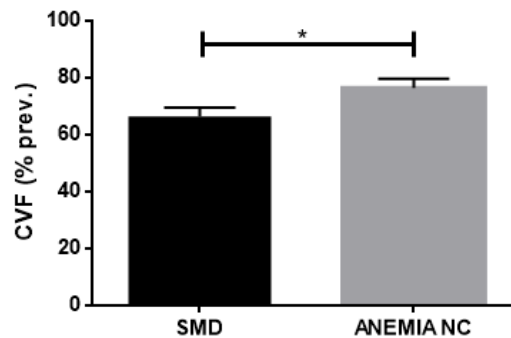


Figura 12 – Comparação da CVF entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb \geq 8 g/dL. CVF: capacidade vital forçada; NC: não clonal; *p<0,05.

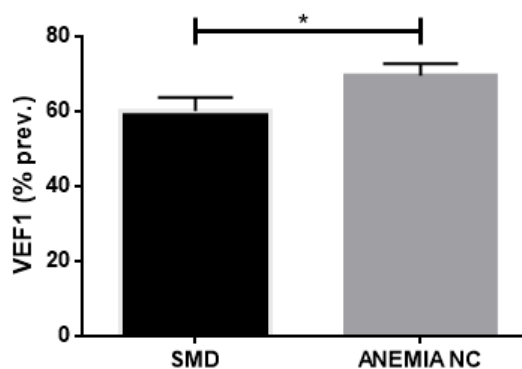


Figura 13 – Comparação do VEF1 entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb \geq 8 g/dL. VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; NC: não clonal; *p<0,05.

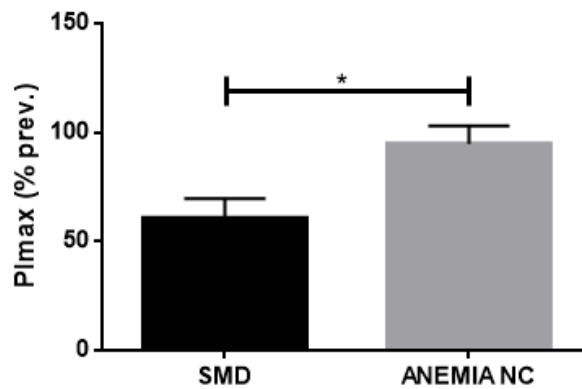


Figura 14 – Comparação da PImax entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb \geq 8 g/dL. PImax: pressão inspiratória máxima; NC: não clonal; *p<0,05.

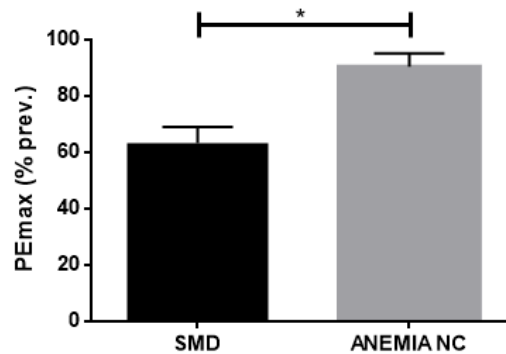


Figura 15 – Comparação da PEmax entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb \geq 8 g/dL. PEmax: pressão expiratória máxima; NC: não clonal; *p<0,05.

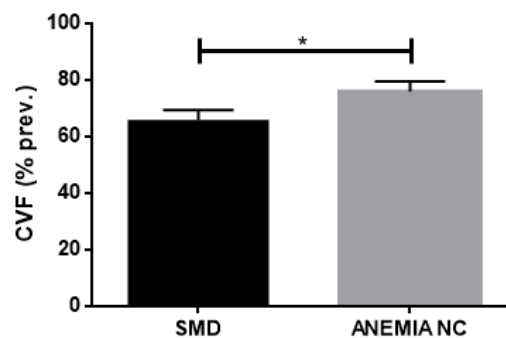


Figura 16 – Comparação da CVF entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb<8 g/dL. CVF: capacidade vital forçada; NC: não clonal; *p<0,05.

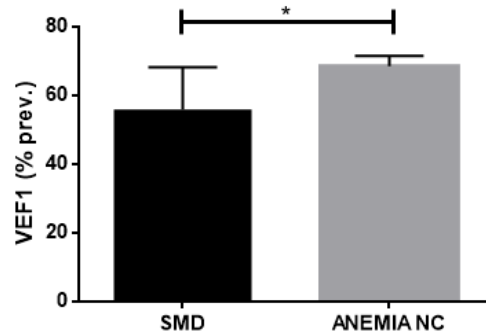


Figura 17 – Comparação da VEF1 entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb<8 g/dL. VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; NC: não clonal; *p<0,05.

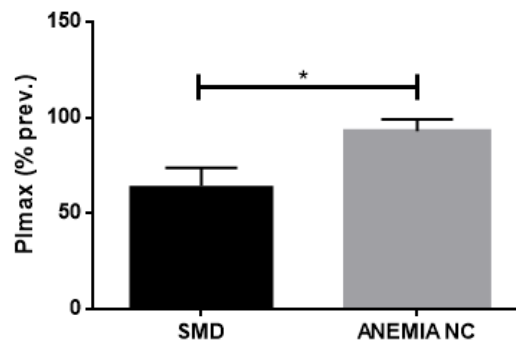


Figura 18 – Comparação da PImax entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb<8 g/dL. PImax: pressão inspiratória máxima; NC: não clonal; *p<0,05.

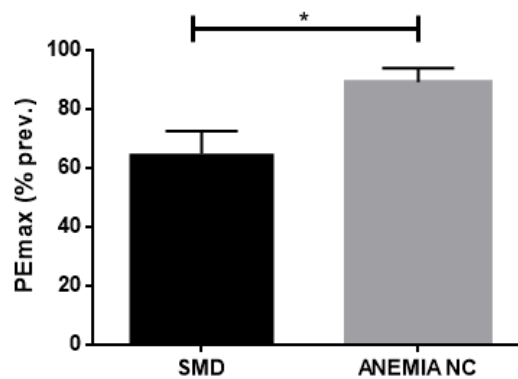


Figura 19 – Comparação da PEmax entre portadores de SMD e anemia não clonal com Hb<8 g/dL. PEmax: pressão expiratória máxima; NC: não clonal; *p<0,05.

Com relação à ferritina sérica os pacientes portadores de SMD foram agrupados, a princípio pelos valores de ferritina < 500 ng/mL e ≥500 ng/mL e posteriormente pelos valores < 1000 ng/mL e ≥1000 ng/mL. **Tabela 10.**

Tabela 10 - Relação entre níveis de ferritina sérica e variáveis respiratórias entre pacientes com SMD

FERRITINA (ng/mL)						
	<500	≥500	p	<1000	≥1000	p
CVF (% prev.)	67,14 ± 1,87	64,00 ± 2,14	p=0,007	70,00 ± 3,16	63,47 ± 2,47	p<0,01
VEF1 (% prev.)	59,36 ± 2,13	57,91 ± 1,97	p=0,09	59,75 ± 3,19	55,18 ± 13,26	p=0,35
VEF1/CVF (L)	0,73 ± 0,02	0,72 ± 0,02	p=0,25	0,72 ± 0,02	0,72 ± 0,02	p=0,87
PImax (% prev.)	66,71 ± 3,8	61,00 ± 6,52	p=0,01	66,38 ± 2,66	61,53 ± 5,16	p=0,02
PEmax (% prev.)	67,86 ± 5,68	63,00 ± 4,89	p=0,03	71,13 ± 4,88	62,76 ± 3,68	p<0,01

Valores em média ± DP; SMD: síndrome mielodisplásica; % Prev: percentagem prevista; L: litros; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima.

Quando feita a comparação entre pacientes com ferritina <500 ng/mL e ≥500 ng/mL, observou-se que houve impacto negativo nas variáveis CVF, PImax e PEmax (p=0.007, p=0.01 e p=0.03 respectivamente), com piores resultados em pacientes com ferritina ≥500 ng/mL. O mesmo aconteceu entre os idosos com < 1000 ng/mL e ≥1000ng/mL de ferritina (CFV com p<0.01, PImax com p=0.02 e PEmax com p<0.01), sugerindo que quanto maior os valores de ferritina, piores as pressões de boca com repercussão em CVF. **Figuras 20 a 25.**

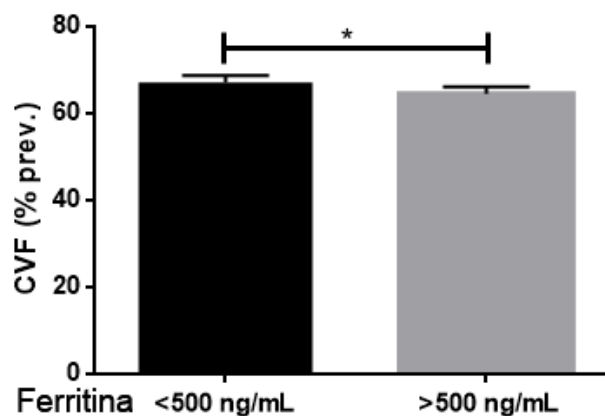


Figura 20 – Comparação da CVF entre portadores de SMD com ferritina <500 ng/mL e ≥500 ng/mL. CVF: capacidade vital forçada; NC: não clonal; *p<0,05.

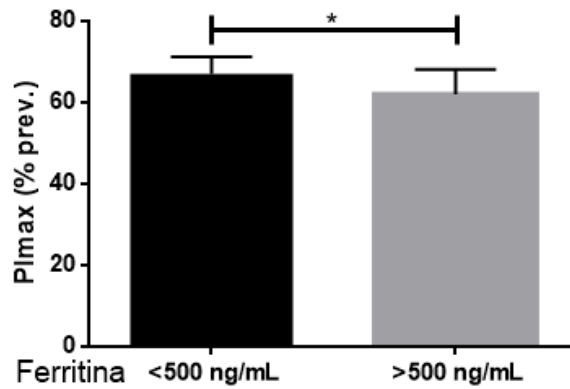


Figura 21 – Comparação da Plmax entre portadores de SMD com ferritina <500 ng/mL e ≥500 ng/mL. Plmax: pressão inspiratória máxima; NC: não clonal; *p<0,05.

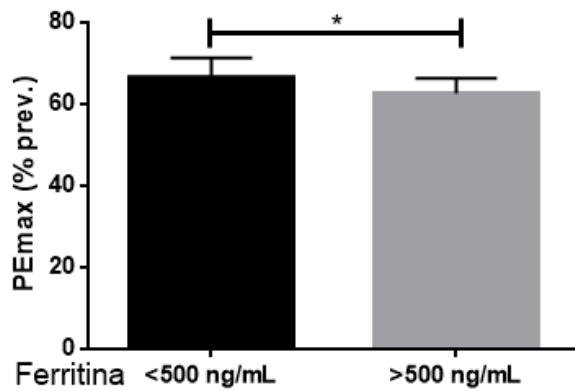


Figura 22 – Comparação da PEmax entre portadores de SMD com ferritina <500 ng/mL e ≥500 ng/mL. PEmax: pressão expiratória máxima; NC: não clonal; *p<0,05.

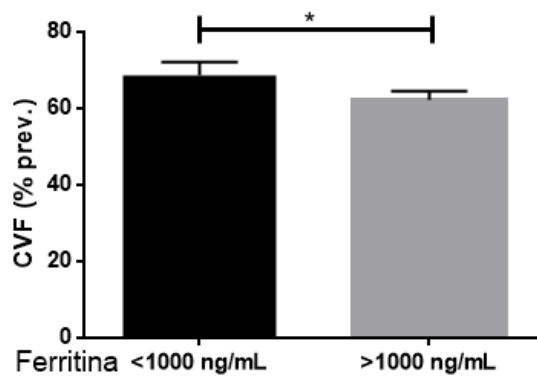


Figura 23 – Comparação da CVF entre portadores de SMD com ferritina <1000 ng/mL e ≥1000 ng/mL. CVF: capacidade vital forçada; NC: não clonal; *p<0,05.

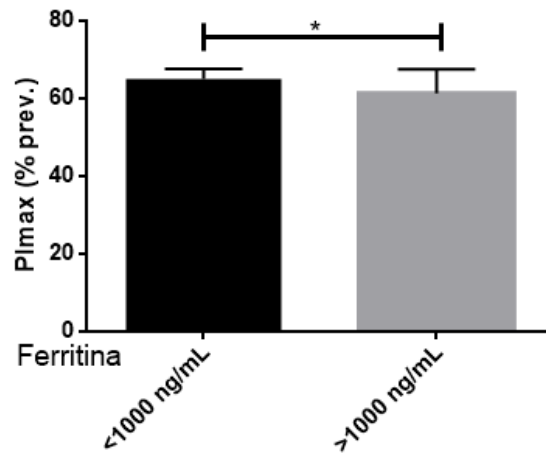


Figura 24 – Comparação da Plmax entre portadores de SMD com ferritina <1000 ng/mL e \geq 1000 ng/mL. Plmax: pressão inspiratória máxima; NC: não clonal; * $p < 0,05$.

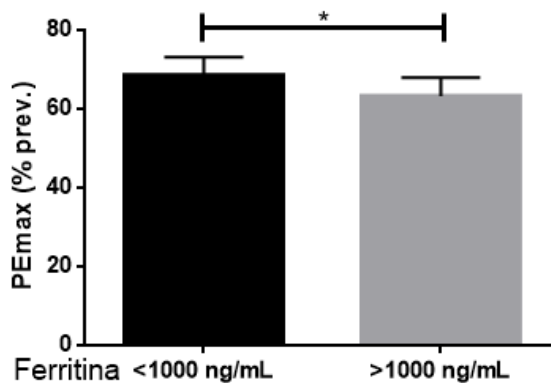


Figura 25 – Comparação da PEmax entre portadores de SMD com ferritina <1000 ng/mL e \geq 1000 ng/mL. PEmax: pressão expiratória máxima; NC: não clonal; * $p < 0,05$.

Quando analisada a relação da mecânica e função respiratória de acordo com o percentual de blastos, a CVF, Plmax e PEmax em indivíduos com contagem de blastos $\geq 5\%$ foi observada diminuição significativa dos valores percentuais em pacientes com excesso de blastos ($p=0.02$, $p=0.02$ e $p=0.04$ respectivamente). **Tabela 11 e figuras 26 a 28.**

Tabela 11 - Relação entre percentual de blastos e variáveis respiratórias em pacientes com síndrome mielodisplásica.

BLASTOS			
	< 5%	≥ 5%	p
CVF (% prev.)	56,52 ± 8,15	42,25 ± 4,19	p=0,02
VEF1 (% prev.)	57,50 ± 16,62	54,81 ± 8,34	p=0,62
VEF1/CVF (L)	0,767 ± 0,11	0,768 ± 0,05	p=0,97
PImax (% prev.)	66,05 ± 6,41	58,00 ± 4,83	p=0,02
PEmax (% prev.)	65,33 ± 6,77	57,75 ± 5,18	p=0,04

Valores em média ± DP; SMD: síndrome mielodisplásica; % Prev: percentagem prevista; L: litros; cmH₂O: cm de água; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima.

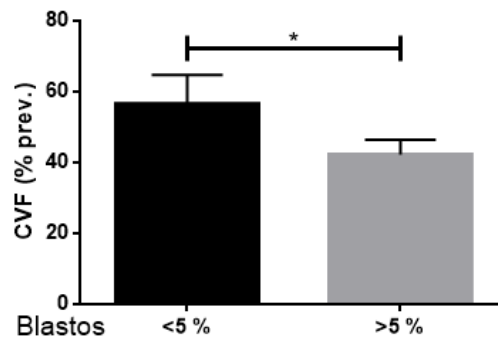


Figura 26 – Comparação da CVF entre portadores de SMD com percentual de blastos <5% e ≥5%. CVF: capacidade vital forçada; NC: não clonal; *p<0,05.

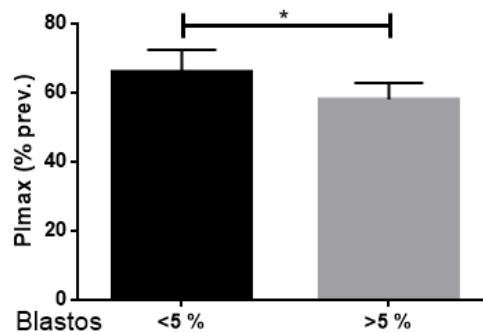


Figura 27 – Comparação da PImax entre portadores de SMD com percentual de blastos <5% e ≥5%. PImax: pressão inspiratória máxima; NC: não clonal; *p<0,05.

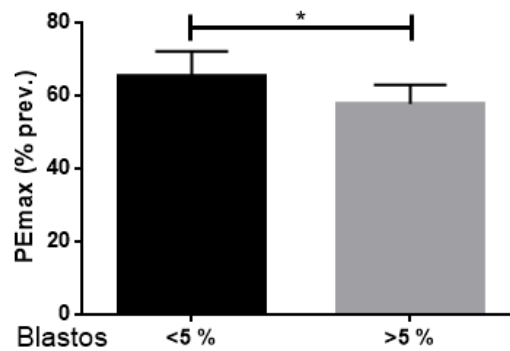


Figura 28 – Comparação da PEmax entre portadores de SMD com percentual de blastos <5% e ≥5%. PEmax: pressão expiratória máxima; NC: não clonal; *p<0,05.

Foram analisadas a mecânica e função pulmonar dos pacientes com SMD quanto à classificação de risco, de acordo com o IPSS-R (**tabela 12**). Os pacientes foram estratificados em dois grupos: risco muito baixo, baixo ou intermediário e risco alto e muito alto.

Tabela 12 - Relação entre grupo de risco pelo IPSS-R e variáveis respiratórias em pacientes portadores de SMD.

	muito baixo, baixo e intermediário	alto e muito alto	p
CVF (% prev.)	66,17 ± 1,65	66,14 ± 1,57	p=0,97
VEF1 (% prev.)	60,06 ± 1,91	60,00 ± 3,55	p=0,96
VEF1/CVF (L)	0,72 ± 0,02	0,74 ± 0,03	p=0,20
PImax (% prev.)	65,28 ± 1,74	61,86 ± 5,14	p=0,06
PEmax (% prev.)	67,50 ± 4,69	63,00 ± 1,82	p=0,02

Valores em média ± DP; SMD: síndrome mielodisplásica; % Prev: percentagem prevista; L: litros; cmH₂O: cm de água; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima.

Foi observada diminuição significativa dos valores percentuais do previsto para PEmax (p=0,02) em pacientes classificados em risco alto e muito alto conforme se apresenta na **figura 29**.

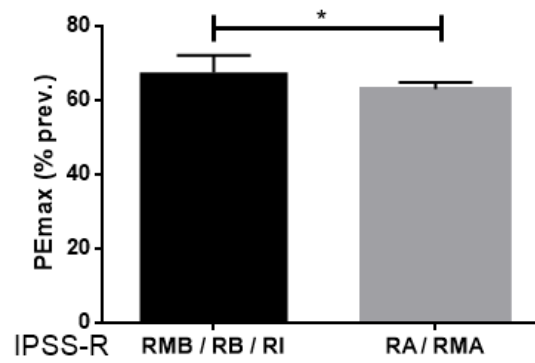


Figura 29 – Comparação da PEmax entre portadores de SMD classificados pelo IPSS-R em risco muito baixo, baixo ou intermediário e aqueles classificados como risco alto e muito alto. PEmax: pressão expiratória máxima; RMB: risco muito baixo; RB: risco baixo; RI: risco intermediário; RA: risco alto; RMA: risco muito alto; * $p < 0,05$.

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo buscou-se avaliar as repercussões da anemia sobre a função pulmonar comparando-se portadores de anemia secundária à SMD com outras anemias e indivíduos saudáveis. A média de idade ao diagnóstico em portadores de SMD foi de 74,4 anos, confirmando o estudo de centros latino-americanos de Belli et al. (2015) e o estudo de centros brasileiros de Magalhães et al. (2010).

Com relação ao gênero observou-se uma discreta predominância do sexo masculino (55%), o que está de acordo com os achados epidemiológicos internacionais (HAASE et al., 2007; BELLI et al., 2015).

Quanto à estratificação dos pacientes com SMD baseada na classificação da OMS (2008), encontramos um predomínio de CRDM (60%), seguido de ARSA (22,8%), AREB (11,3%) e AR (5,7%). Belli et al. (2015) ao analisar 345 pacientes encontraram também um predomínio de CRDM (35,1%). Haase et al. (2007) encontraram uma maior prevalência dos subtipos de baixo grau CRDU, ARSA e CRDM, em 64% dos casos.

Frente à estratificação prognóstica estabelecida pelo IPSS-R (GREENBERG et al., 2012) observou-se a predominância de subgrupos de risco muito baixo, baixo e intermediário (51,4%), dados que corroboram os resultados de Ribeiro Júnior et al. (2016), que observaram recentemente 63,8% de pacientes com mais baixo risco.

Os efeitos da senescência sobre a função pulmonar são bem descritos e conhecidos por afetar negativamente o desempenho físico e qualidade de vida (JANSSENS et al., 1999). O envelhecimento fisiológico do sistema respiratório está associado a mudanças no comprimento da parede torácica e parênquima pulmonar, o que resulta em impacto negativo e aumento do trabalho respiratório. Taxas de fluxo expiratório diminuem com o envelhecimento, gerando mudanças características, com curvas de volume que sugerem aumento do colapso de vias aéreas periféricas (FREITAS et al., 2010). Enright *et al.* (1993) demonstraram diminuição de valores previstos em espirometria tão grande quanto 20% para os pacientes idosos, quando comparados com adultos jovens, corroborando com o descrito na literatura. Nesse estudo, mesmo o grupo controle, composto por idosos considerados saudáveis, obtiveram nos testes realizados valores inferiores quando comparados com os que são descritos em adultos jovens.

A força muscular respiratória nos idosos, além de influenciada pelas mudanças geométricas na caixa torácica, está fortemente correlacionada com fatores nutricionais (massa magra, massa corporal), massa muscular periférica e condição cardíaca. Para Guralnik e cols, cerca de metade dos idosos apresentam carência em ferro, isoladamente ou em combinação com vitamina B12 (GURALNIK et al., 2004). No presente estudo, os indivíduos anêmicos (grupos 1 e 2) apresentaram índices de massa corporal significativamente inferiores aos do grupo controle e similares entre si. Considerando que os valores de IMC foram similares entre os grupos com anemia, infere-se que essa variável não interferiu nas diferenças que se observaram na função pulmonar entre indivíduos anêmicos.

Através da escala de gravidade de fadiga aplicada nos três grupos estudados, observou-se de forma clara a diferença entre indivíduos anêmicos em relação ao grupo controle. Os indivíduos doentes obtiveram valores para a escala FSS bem maiores, evidenciando um impacto negativo da anemia na sensação de fadiga referida.

A anemia é um problema de saúde pública em idosos, com significativo impacto negativo na função cognitiva, capacidade funcional e qualidade de vida e associada a aumento de hospitalizações e mortalidade, além de um fator de risco para doença cardiovascular.

Em doentes idosos com idades entre 65 e 90, observou-se associação significativa entre concentrações de hemoglobina e capacidade funcional e quedas. Testes de capacidade funcional mostraram menor habilidade funcional mesmo em idosos com anemia leve, enquanto que naqueles com níveis normais de hemoglobina não se verificaram déficits. Além disso, um comprometimento funcional causado pela anemia também tem sido relatado em pacientes com insuficiência renal crônica e câncer (LIPSCHITZ, 2003).

Estudos sobre função pulmonar no idoso mostram progressiva redução de variáveis espirométricas como CVF e VEF1 a partir dos 30 anos de idade. Pontos importantes como valores antropométricos e doenças prévias devem ser levados em consideração durante interpretação dos exames e valores previstos (ENRIGHT, 1993; JANSSENS et al., 1999; WATSFORD et al., 2007; NARANCIC et al., 2009).

Nesse estudo, o grupo controle, composto por idosos considerados saudáveis, apresentou variáveis de função pulmonar inferiores ao que se observam em adultos jovens. O grupo com anemia, no entanto, apresentou redução significativa dessas

variáveis quando comparado aos controles, indicando um efeito deletério adicional da anemia na função pulmonar. Assim, observou-se uma redução significativa das pressões respiratórias máximas em pacientes com anemia quando comparados com os controles. Estas alterações têm relevância fisiopatológica e clínica, pois manter preservada a força muscular respiratória é essencial para a geração do gradiente de pressão necessário para a ventilação e também para tosse e expectoração. A fraqueza muscular é considerada um fator de risco para a fadiga muscular respiratória, sobretudo em situações de demanda aumentada (NHLBI, 1990).

No presente estudo, os pacientes anêmicos mostraram também redução na CVF e no VEF1, em comparação com controles. Estes achados são provavelmente secundários à fraqueza dos músculos respiratórios observada nesses pacientes. Embora a redução da CVF e, conseqüentemente, do VEF1, pode estar presente em várias condições, tais como a ressecção pulmonar, atelectasia, fibrose, insuficiência cardíaca congestiva, doença pleural e deformidade da parede torácica, esses casos foram excluídos deste estudo.

Doenças pulmonares obstrutivas também podem reduzir CVF, limitando a deflação do fluxo (HYATT et al., 2014). No entanto, tais condições não desempenharam qualquer papel na população analisada, uma vez que foram excluídos indivíduos com história de tabagismo > 10 maços/anos e nenhum paciente teve uma relação VEF1 / CVF menor que 0,70. Valores reduzidos de CVF e VEF1 foram observados em jovens do sexo feminino com anemia, quando comparados com controles sem anemia. Também nesse grupo, não houve qualquer diferença significativa na relação VEF1 / CVF. Medições de pressões respiratórias máximas não foram realizadas nesse estudo (JAIN & AGRAWAL, 2014).

O desempenho físico é afetado pela anemia devido à redução da capacidade de transporte de oxigênio e da oxigenação tecidual. A diminuição da concentração de hemoglobina está associada com alterações estruturais e funcionais em capilaridade e fibras musculares (DEVECI et al., 2001; HEPPLER, 2000). Um estudo de base populacional de 909 indivíduos com idade \geq 65 anos mostrou que níveis de hemoglobina inferiores foram associados com menor força muscular esquelética, menor densidade e menos massa muscular (CESARI et al., 2004). Considerando que mesmo a anemia leve tem sido associada com piores resultados funcionais nos idosos (GOODNOUGH & SCHRIER, 2014), parece razoável esperar um impacto negativo semelhante sobre o desempenho pulmonar.

Surpreendentemente, os pacientes com anemia secundária à SMD apresentaram comprometimento mais grave da musculatura respiratória do que aqueles com anemia não clonal e, conseqüentemente, maior redução da capacidade vital. Outro achado de interesse foi a ausência de diferença significativa na pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima de boca e nos parâmetros de espirometria quando os pacientes anêmicos foram estratificados de acordo com a gravidade da anemia. Tomados em conjunto, estes resultados sugerem que, em pacientes com SMD outros fatores, tais como a presença de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e a resposta inflamatória prolongada e aberrante, podem estar envolvidos na significativa redução da função pulmonar nesses pacientes. A patogênese da SMD é complexa e multifatorial. Ao longo da última década, aberrações de citocinas tais como de TNF- α , IFN- γ , TGF- β , IL-4, IL-6, IL7, e IL-8, e suas vias de sinalização têm sido descritas na fisiopatologia da SMD (GAÑÁN-GÓMEZ et al., 2015; YANG et al., 2015; ZAHID et al., 2016; HE, 2016). Estas citocinas inflamatórias induzem a produção de espécies reativas de oxigênio, bem como a deterioração dos músculos respiratórios e sua função. O TNF- α , uma citocina pró-inflamatória, quando administrado *in vitro* ou *in vivo* deprime a musculatura respiratória dentro de algumas horas e o efeito persiste após a exposição prolongada em ratos. Esses efeitos nocivos foram revertidos através do exercício físico nesses animais (MANGNER et al, 2013).

Os resultados deste estudo mostraram, além das alterações conhecidas na função pulmonar secundárias ao processo de envelhecimento, a relação da anemia com a função pulmonar em indivíduos idosos, notadamente na SMD. Esses resultados fornecem uma base racional para estudos adicionais do perfil de citocinas e seu papel na capacidade funcional respiratória em maior número de pacientes.

6 CONCLUSÕES

- Indivíduos anêmicos apresentaram redução dos parâmetros espirométricos e das pressões estáticas quando comparados ao grupo controle.
- Variáveis de força muscular e função pulmonar apresentaram significativamente maior déficit em pacientes com SMD quando comparados àqueles com anemias não clonais.
- A gravidade da anemia não influenciou de forma significativa as variáveis respiratórias analisadas.
- Níveis elevados de ferritina influenciaram negativamente os parâmetros CVF, P_Imax e P_Emax.
- Pacientes portadores de SMD de mais alto risco, avaliados de acordo com o percentual de blastos e de acordo com o IPSS-R, apresentaram, significativamente, maior redução nos parâmetros respiratórios avaliados.
- Um impacto negativo da anemia, notadamente da anemia secundária à SMD, foi demonstrado na função pulmonar, quando avaliada pelas variáveis da espirometria e pela análise da força dos músculos respiratórios.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, D.; WELSCH, M.A.; KELLER, J.N. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. **Basic Res Cardiol.** 106:1069–1085, 2011.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. **Am J Respir Crit Care Med.** 166:518-624, 2002.

ARBER, D.A.; ORAZI, A.; HASSERJIAN, R. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood.** 127:2391-2405, 2016.

BELLI, C.B.; PINHEIRO, R.F.; BESTACH, Y. *et al.* Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. **Am J Hematol.** 90:851-858, 2015.

BÉNÉ, M.C.; GRIMWADE, D.; HAFERLACH, C. *et al.* European LeukemiaNet. Leukemia diagnosis: today and tomorrow. **Eur J Haematol.** 95:365-373, 2015.

BENEDETTI, T.R.B.; BORGES, L.J.; PETROSKI, E.L. *et al.* Atividade física e estado de saúde mental de idosos. **Rev Saúde Públ.** 42:302-307, 2008.

BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T. *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. **Br J Haematol.** 51:189-199, 1982.

BEUTLER, E.; WAALLEN, J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? **Blood.** 107:1747-1750, 2006.

CESARI, M.; PENNINX, B.W.; LAURETANI, F. *et al.* Hemoglobin levels and skeletal muscle: results from the InCHIANTI study. **J Gerontol.** 59:249-254, 2004.

CHAMSEDDINE, A.N.; JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H.M. *et al.* Unraveling myelodysplastic syndromes: current knowledge and future directions. **Curr Oncol Rep.** 18:4, 2016.

COGLE, C.R. Incidence and burden of the myelodysplastic syndromes. **Curr Hematol Malig Rep.** 10:272–281, 2015.

DEVECI, D.; MARSHALL, J.M.; EGGINTON, S. Relationship between capillary angiogenesis, fiber type, and fiber size in chronic systemic hypoxia. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 281:241-252, 2001.

EISENSTAEDT, R.; PENNINX, B.W.; WOODMAN, R.C. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. **Blood.** 20:213-226, 2006.

ENRIGHT, P. L.; KRONMAL, R.A.; HIGGINS, M. *et al.* Spirometry Reference Values for Women and Men 65 to 85 Years of Age. **Am Rev Resp Dis.** 147:125-133, 1993.

ERSHLER, W.B. Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. **J Am Geriatr Soc.** 51:18-21, 2003.

EZEKOWITZ, J.; MCALISTER, F.A.; ARMSTRONG, P.W. Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes: insight from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. **Circulation.** 107:223-225, 2003.

FREITAS, E.V.; MIRANDA, R.D.; NERY, M.R. Parâmetros clínicos do envelhecimento e avaliação geriátrica global. **Tratado de Geriatria e Gerontologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 609-616, 2002.

FREITAS, F.S.; IBIAPINA, C.C.; ALVIM, C.G. *et al.* Relação entre força de tosse e nível funcional em um grupo de idosos. **Rev Bras Fisiot,** 14:470-476, 2010.

GAÑÁN-GÓMEZ, I.; WEI, Y.; STARCZYNOWSKI, D.T. *et al.* Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. **Leukemia.** 29:1458-1469, 2015.

GANGAT, N.; PATNAIK, M.M.; TEFFERI, A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review. **Am J Hematol.** 91:76-89, 2016.

GASKELL, H.; DERRY, S.; MOORE, R.A. *et al.* Prevalence of anemia in older persons: systematic review. **BMC Geriat.** 8:1-8, 2008.

GOODNOUGH, L.T.; SCHRIER, S.L. Evaluation and management of anemia in the elderly **Am J Hematol.** 89:88-96, 2014.

GONÇALVES, M.P.; TOMAZ, C.A.B.; CASSIMINHO, A.L.F. *et al.* Avaliação da força muscular inspiratória e expiratória em idosos praticantes de atividade física e sedentárias. **Rev Bras Ci e Mov.** 14:37-44, 2006.

GORZONI, M.L.; RUSSO, M.R.; FREITAS, E.V. *et al.* **Envelhecimento respiratório.** Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 340-343, 2002.

GREENBERG, P.; COX, C.; LEBEAU, M.M. *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. **Blood.** 89:2079-2088, 1997.

GREENBERG, P.L.; TUECHLER, H.; SCHANS, J. *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. **Blood.** 120:2454-2465, 2012.

GURALNIK, J.M.; EISENSTAEDT, R.S.; FERRUCCI, L. *et al.* Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. **Blood.** 104:2263–2268, 2004.

HAASE, D.; GERMING, U.; SCHANZ, J. *et al.* New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. **Blood.** 110:4385-4395, 2007.

- HARNAN, S.; REN, S.; GOMERSALL, T. *et al.* Association between transfusion status and overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic literature review and meta-analysis. **Acta Haematol.** 136:23-42, 2016.
- HARTMANN, J.; BRAULKE, F.; SINZIG, U. *et al.* Iron overload impairs proliferation of erythroid progenitors cells (BFU-E) from patients with myelodysplastic syndromes. **Leuk Res.** 37:327-332, 2013.
- HE, Q1.; LIU, F. Unexpected role of inflammatory signaling in hematopoietic stem cell development: its role beyond inflammation. **Curr Opin Hematol.** 23:18-22, 2016.
- HEPPLE, R.T. Skeletal muscle: microcirculatory adaptation to metabolic demand. **Med Sci Sports Exerc.** 32:117-123, 2000.
- HYATT, R.E.; SCANLON, P.D.; NAKAMURA, M. **Interpretation of pulmonary function tests**, 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE, **Censo demográfico**, 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>, consultado em 20/07/2016).
- JAHANA, K.O.; DIOGO, M.J.D.E. Quedas em idosos: principais causas e consequências. **Cienc Saúde Colet.** 4:148-153, 2007.
- JAIN, S.; AGRAWAL, J.L. Pulmonary function assessment in young female medical students suffering from anemia. **Acta Medica Inter.** 1:3-5, 2014.
- JANSSENS, J.P.; PACHE, J.C.; NICOD, L.P. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. **Eur Respir J.** 13:197-205, 1999.
- JUNG, J.; BUISMAN, S.; de HAAN, G. Hematopoiesis during development, aging, and disease. **Exp Hematol.** 44:689-695, 2016.
- KATZ, S.; FORD, A.B.; MOSKOWITZ, R.W. *et al.* Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. **JAMA.** 185:914-919, 1963.
- LAWTON, M.P.; BRODY, E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. **Gerontol.** 9:179-85, 1969.
- LEE, C.; DOBSON, A.J.; BROWN, W.J. *et al.* Cohort profile: the Australian longitudinal study on women's health. **Int J Epidemiol.** 34:987-991, 2005.
- LIPSCHITZ, D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. **J Am Geriatr Soc.** 51:10-13, 2003.
- LUCCA, U.; TETTAMANTI, M.; MOSCONI, P. *et al.* Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "Health and Anemia" study. **PLoS One**; 3:1920, 2008.

MA, X.; DOES, M.; RAZA, A. *et al.* Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. **Cancer**. 109:1536-1542, 2007.

MA, X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. **Am J Med**. 125:2-5, 2012.

MACEDO, V.F.; CORREIA, L.O.; SCORALICK, F.M. *et al.* Prevalência de anemia em idosos de instituição de longa permanência em Brasília/DF. **J Bras Pneumol**, 5:2014-2019, 2011.

MAGALHÃES, S.M.M. Síndromes mielodisplásticas: diagnóstico de exclusão. **Rev Bras Hematol Hemoter**; 28:175-177, 2006.

MAGALHÃES, S.M.M.; HEREDIA, F.F.; FERNANDES, L.C. *et al.* Beyond race-related disparities: is myelodysplastic syndrome the same everywhere? **Leuk Lymph**. 54:1564-1564, 2013.

MAGALHÃES, S.M.M.; MADEIRA, T.S.; BITTENCOURT, R. *et al.* Epidemiological and clinicopathological data from the Brazilian registry of patients with myelodysplastic syndromes and comparative analysis between different geographic areas. **Blood**; 116:785-786, 2010.

MANGNER, N.; LINKE, A.; OBERBACH, A. *et al.* Exercise training prevents TNF- α induced loss of force in the diaphragm of mice. **PLoS One**. 8:52274, 2013.

NAOUM, F.A. **Doenças que alteram os exames hematológicos**. Ed. Atheneu, São Paulo, 2010.

NARANCIC, N.S.N., PAVLOVIC, M.; MAJA, B. *et al.* New reference equations for forced spirometry in elderly persons. **Resp Med**. 103:621-628, 2009.

NHLBI, Workshop summary. Respiratory muscle fatigue: report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. **Am Rev Respir Dis**. 142:474-480, 1990.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS (2011). **Estatísticas anuais mundiais**, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS, **CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde**. Lisboa, 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Envelhecimento ativo: uma política de saúde. **Ministério da Saúde**: Brasília, DF: Organização Pan-Americana de Saúde; 2005.

PAVAN, K.; SCHIMIDT, K.; MARANGONI, B. *et al.* Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. **Arq Neurops**. 65:669-673, 2007.

PENNINX, B.W.; PAHOR, M.; CESARI, M. *et al.* Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. **Rev Bras Hematol Hemoter**; 28:288-292, 2006a.

- PENNINX, B.W.; PAHOR, M.; WOODMAN, R.C. *et al.* Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 61:474-479, 2006b.
- PEREIRA, C.A.; SATO, T.; RODRIGUES, S.C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **J Bras Pneumol.** 33:397-406, 2007.
- RIBEIRO JÚNIOR, H.L.; MAIA, A.R.S.; COSTA, M.B. *et al.* Influence of functional polymorphisms in DNA repair genes of myelodysplastic syndrome. **Leuk Res.** Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2016.06.008>, consultado em: 10/08/2016.
- RICCI, N.A.; KUBOTA, M.T.; CORDEIRO, R.C. Concordância de observações sobre a capacidade funcional de idosos em assistência domiciliar. **Rev Saúde Públ.** 39:655-662, 2005.
- SANTOS, T.T.C.; TRAVENSOLO, C.F. Comparação da força muscular respiratória entre idosos sedentários e ativos: estudo transversal. **Rev Kairós Gerontol**, 14:107-121, 2011.
- SCHULER, M.K.; HENTSCHEL, L.; GOBEL, J. *et al.* Effects of a home-based exercise program on physical capacity and fatigue in patients with low to intermediate risk myelodysplastic syndrome. **Leuk Res.** 47:128-135, 2016.
- SIMÕES, L.A.; DIAS, J.M.; MARINHO, K.C. *et al.* Relationship between functional capacity assessed by walking test and respiratory and lower limb muscle function in community-dwelling elders. **Rev Bras Fisioter.** 14:20-30, 2010a.
- SIMÕES, R.P.; AUAD, M.A.; DIONÍZIO, J. *et al.* Influência da idade e do sexo na força muscular respiratória. **Fisioter Pesq.** 14:36-41, 2007.
- SIMÕES, R.P.; CASTELLO, V.; AUAD, M.A. *et al.* Força Muscular e sua relação com a idade de sessenta e noventa anos. **RBCEH.** 7:52-61, 2010b.
- STEENSMA, D.P.; TEFFERI, A. Risk-based management of myelodysplastic syndrome. **Oncology.** 21:43-54, 2007.
- STEIER, J.; KAUL, S.; SEYMOUR, J. *et al.* The value of multiple tests of respiratory muscle strength. **Thorax.** 62:975-980, 2007.
- STRATTON, J.; LEWY, W.; CERQUEIRA, M. *et al.* Cardio vascular responses to exercise effects of aging and exercise training in healthy men. **Circulation.** 89:1648-1655, 1994.
- SWERDLOW, S.H.; CAMPO, E.; HARRIS, N.L. *et al.* WHO Classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition. **Blood.** 117:5019-5032, 2008.
- TOLEDO, F.O.; SOBREIRA, C.F.R.; SPECIALI, J.G. *et al.* Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian version of the Fatigue Severity Scale (FSS). **Elsevier.** 14:329-330, 2011.

VARDIMAN, J.W.; THIELE, J.; ARBER, D.A. *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**. 114:937-951, 2009.

VASCONCELLOS, J.A.C.; BRITTO, R.R.; PARREIRA, V.F. *et al.* Pressões respiratórias máximas e capacidade funcional em idosas assintomáticas. **Rev Fisioter Mov**. 20:93-100, 2007.

YANG, L.; QIAN, Y.; EKSIUGLU, E. *et al.* The inflammatory microenvironment in MDS. **Cell Mol Life Sci**. 72:1959-1966, 2015.

WATSFORD, M.L.; MURPHY, A.J.; PINE, M.J. The effects of ageing on respiratory muscle function and performance in older adults. **J of Sci and Med in Sport**. 10:36-44, 2007.

WILSON, B.J.; COWAN, H.J.; LORD, J.A. *et al.* The accuracy of pulse oximetry in emergency department in patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. **BMC Emerg Med**. 10:9, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Report of a WHO Scientific Group. Nutritional Anaemias. **WHO Tech Rep Ser**. 405:1-40, 1968.

ZAHID, M.F.; PATNAIK, M.M.; GANGAT, N. *et al.* Insight into the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes: targets for novel therapy. **Eur J Haematol**. doi: 10.1111/ejh.12771. [Epub ahead of print], 2016.

APÊNDICE A



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: AVALIAÇÃO DO DEFICIT MUSCULAR RESPIRATÓRIO EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICAS E SUA CORRELAÇÃO COM O GRAU DE ANEMIA.

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar.

O abaixo assinado, _____

_____, ____ anos, RG nº _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade da pesquisadora Prof^a. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães / Bruno Memória Rodrigues Okubo. O abaixo assinado está ciente de que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é avaliar a fraqueza muscular respiratória em diferentes pacientes idosos com Síndrome Mielodisplásica e anemia nutricional, comparando-os com indivíduos saudáveis e correlacionar o déficit muscular respiratório com o grau de anemia.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo, você será esclarecido das condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica. Serão coletados dados como sexo e idade, taxa de hemoglobina atualizada, além do teste de força muscular respiratória utilizando um aparelho chamado Manovacuômetro e o exame de espirometria. Trata-se de um recurso onde o voluntário deverá realizar inspirações e expirações forçadas via oral através de um bocal descartável. O teste será feito por um Fisioterapeuta experiente no próprio local da consulta de rotina. E por fim, será aplicado um teste através de questionário para avaliar estado de fadiga respiratória.

Ao comparecer ao ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio /UFC, você receberá todas as instruções sobre o estudo e, se concordar em participar, será solicitado que assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

É de sua responsabilidade: comparecer nas datas e horários informados; submeter-se aos procedimentos de rotina do serviço.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento em que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão à pesquisadora ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento nesta Instituição.

Independentemente de seu desejo e consentimento, sua participação no estudo poderá ser interrompida, em função da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo, do não cumprimento das normas estabelecidas, de qualquer outro motivo que, a critério da pesquisadora, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes e, por fim, da suspensão do estudo como um todo.

O Serviço de Hematologia o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO À PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. Você não será identificado por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor(es) do Estudo, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, ou autoridades do(s) órgão(s) regulamentar(es) envolvido(s) terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, como o propósito de verificar os procedimentos e dados do estudo, sem, no entanto, violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizado tal acesso, mesmo se você se retirar do estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja algum imprevisto ou dúvidas, você deverá procurar o Serviço de Hematologia, no HEMOCE, à Av. José Bastos 3390 ou pelos telefones 85-33668623 e solicitar contato direto com a pesquisadora responsável pelo estudo: **Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães (85-33668623)** ou o aluno de Mestrado Acadêmico **Bruno Memória Rodrigues Okubo (85 – 999104776)**.

Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC-UFC para apresentar recursos ou reclamações em relação ao estudo.

Só assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todos os esclarecimentos e informações para decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

ASSINATURAS

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, é verdadeira e correta, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Autorizo o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe de pesquisadores, nas condições estabelecidas descritas nos itens acima.

Não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e também sobre o Estudo, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidido a participar do Estudo.

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE B



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

GRUPO CONTROLE

PROJETO: AVALIAÇÃO DO DEFICIT MUSCULAR RESPIRATÓRIO EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICAS E SUA CORRELAÇÃO COM O GRAU DE ANEMIA.

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar.

O abaixo assinado, _____

_____, ____ anos, RG nº _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade da pesquisadora Prof^a. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães / Bruno Memória Rodrigues Okubo. O abaixo assinado está ciente de que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é avaliar a fraqueza muscular respiratória em diferentes pacientes idosos com Síndrome Mielodisplásica e anemia nutricional, comparando-os com indivíduos saudáveis e correlacionar o déficit muscular respiratório com o grau de anemia.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo, você será esclarecido das condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica. Serão coletados dados como sexo e idade, taxa de hemoglobina atualizada, além do teste de força muscular respiratória utilizando um aparelho chamado Manovacuômetro e o exame de espirometria. Trata-se de um recurso onde o voluntário deverá realizar inspirações e expirações forçadas via oral através de um bocal descartável. O teste será feito por um Fisioterapeuta experiente na casa de repouso E por fim, será aplicado um teste através de questionário para avaliar estado de fadiga respiratória.

Os pesquisadores estarão na casa de repouso “Parque Havaí” durante o processo, você receberá todas as instruções sobre o estudo e, se concordar em participar, será solicitado que assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

É de sua responsabilidade: comparecer nas datas e horários informados; submeter-se aos procedimentos de rotina do serviço.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento em que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão à pesquisadora ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento nesta Instituição.

Independentemente de seu desejo e consentimento, sua participação no estudo poderá ser interrompida, em função da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo, do não cumprimento das normas estabelecidas, de qualquer outro motivo que, a critério da pesquisadora, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes e, por fim, da suspensão do estudo como um todo.

Os pesquisadores envolvidos o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO À PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. Você não será identificado por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor(es) do Estudo, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, ou autoridades do(s) órgão(s) regulamentar(es) envolvido(s) terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, como o propósito de verificar os procedimentos e dados do estudo, sem, no entanto, violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizado tal acesso, mesmo se você se retirar do estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja algum imprevisto ou dúvidas, você deverá procurar o Serviço de Hematologia, no HEMOCE, à Av. José Bastos 3390 ou pelos telefones 85-33668623 e solicitar contato direto com a pesquisadora responsável pelo estudo: **Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães (85-33668623)** ou o aluno de Mestrado Acadêmico **Bruno Memória Rodrigues Okubo (85 – 999104776)**.

Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC-UFC para apresentar recursos ou reclamações em relação ao estudo.

Só assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todos os esclarecimentos e informações para decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

ASSINATURAS

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, é verdadeira e correta, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Autorizo o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe de pesquisadores, nas condições estabelecidas descritas nos itens acima.

Não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e também sobre o Estudo, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidido a participar do Estudo.

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE-C

Ficha para coleta de dados

Identificação:

Sexo: () M () F

Idade:

Diagnóstico: () Anemia do idoso

() Anemia + SMD

() Grupo controle

Técnica aplicada: Manovacuômetria

	PI_{max}	PE_{max}
T1		
T2		
T3		
Média		

Oximetria (SpO₂ %):

ANTES (%)	DEPOIS (%)	MÉDIA (%)

ANEXO A

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO DEFICIT MUSCULAR RESPIRATÓRIO EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICAS E SUA CORRELAÇÃO COM O GRAU DE ANEMIA, OXIMETRIA E NÍVEIS SÉRICOS DE TNF- α .

Pesquisador: Bruno Okubo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41658514.2.0000.5045

Instituição Proponente: Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.068.572

Data da Relatoria: 18/05/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um protocolo de pesquisa cujo o título da pesquisa é: "AVALIAÇÃO DO DEFICIT MUSCULAR RESPIRATÓRIO EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICAS E SUA CORRELAÇÃO COM O GRAU DE ANEMIA, OXIMETRIA E NÍVEIS SÉRICOS DE TNF- α ."

O resumo apresentado pelos proponentes: "A população brasileira está envelhecendo em ritmo acelerado, gerando mudanças na sua estrutura etária com um maior número de idosos. Nestes indivíduos, a hematopoese se caracteriza pela diminuição progressiva da reserva medular e hipofunção. A emergência de hematopoese clonal tem incidência crescente com a idade, o que favorece a evolução para condições pré-leucêmicas. A anemia no idoso tem incidência variável, maior nos pacientes internados, quando comparados àqueles domiciliares. No entanto, é inequivocamente crescente com a idade e tem, sabidamente, um impacto negativo na morbi-mortalidade e na incapacidade funcional. Nessa idade a anemia é mais precocemente sintomática devida, sobretudo, à presença de comorbidades cardiovasculares. As três causas de anemia mais frequentemente observadas em idosos são perdas sanguíneas/deficiências nutricionais, anemia associada à doença crônica ou insuficiência renal crônica e anemias inexplicadas. A anemia no idoso é, portanto, devida à doença e não ao processo de senescência e merece sempre

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (853)366-8613

Fax: (853)261-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO B

Escala de gravidade de fadiga - FSS

Escala de gravidade de fadiga (FSS)

Paciente: _____

Data: __/__/__

Questionário FSS							
Durante a semana passada, eu descobri que:	Discordo <-----> Concordo						
Minha motivação é menor quando eu estou cansado.	1	2	3	4	5	6	7
Exercício traz no meu cansaço.	1	2	3	4	5	6	7
Estou cansado facilmente.	1	2	3	4	5	6	7
Fadiga interfere com a minha funcionamento físico.	1	2	3	4	5	6	7
Fadiga causa problemas freqüentes para mim.	1	2	3	4	5	6	7
Minha fadiga impede sustentada funcionamento físico.	1	2	3	4	5	6	7
Fadiga interfere com a realização de certos deveres e responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
A fadiga é um dos meus três mais sintomas incapacitantes.	1	2	3	4	5	6	7
Fadiga interfere com o meu trabalho, família, ou da vida social.	1	2	3	4	5	6	7
Pontuação total:							