



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Alterações espirométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme: revisão sistemática de literatura**

**Rebeca Fonsêca Pitta**

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

## FICHA CATALOGRÁFICA

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Pitta, Rebeca Fonsêca

P688 Alterações espirométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme: revisão sistemática de literatura / Rebeca Fonsêca Pitta. Salvador: RF Pitta, 2015.

p. : VII + 45 il. [fig., quadros, tab.].

Professor orientador: Regina Terse Trindade Ramos.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Anemia falciforme. 2. Espirometria. 3. Crianças. 4. Adolescentes. I. Ramos, Regina Terse Trindade. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.15-053.2



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Alterações espirométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme: revisão sistemática de literatura**

**Rebeca Fonsêca Pitta**

Professor orientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

**Monografia:** *Alterações espirométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme: revisão sistemática de literatura*, de **Rebeca Fonsêca Pitta**.

Professor orientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Regina Terse Trindade Ramos** (Presidente, Professor orientador), Professor Adjunto III do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Edna Lúcia Santos de Souza**, Professor Associado I do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Igor Carmo Borges**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015.

*Abstrações são encantadoras, mas sou a favor de que se deva também respirar o ar e comer o pão* (extraído do romance "O jogo das contas de vidro", de **Hermann Hesse**)

A Deus, minha Mãe (*in memoriam*), ao meu  
“Pãe” e irmãos, Verônica, Jorge e Jessé.

**EQUIPE**

- Rebeca Fonsêca Pitta, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: becapitta@gmail.com;
- Professor orientador: Regina Terse Trindade Ramos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
- Colaboradora: Tatiane Ferreira, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

**INSTITUIÇÃO PARTICIPANTE****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

**FONTE DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

À minha Professora orientadora, Doutora **Regina Terse**, pela dedicação, disponibilidade, presença constante durante todo o desenvolvimento desta Monografia e pelas sábias orientações que agregaram discernimento à minha formação pessoal e profissional.

À Doutora **Tatiane Ferreira**, Colaboradora, por ter aceito a proposta desta Monografia e ter contribuído para seu desenvolvimento.

À Doutora **Edna Lúcia Souza**, Membro Titular da Comissão Revisora desta Monografia, pelo suporte no tempo que lhe coube, por suas correções e incentivos.

Ao Doutorando **Igor Carmo Borges**, pela atenção aos prazos e importantes sugestões.

À **Eloah Santana de Jesus**, acadêmica de Psicologia (UFBA), pela contribuição na confecção do sumary e por sua amizade.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELA</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
<b>IV. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>8</b>
IV.1. A Doença Falciforme	8
IV.2. Complicações Pulmonares da Doença Falciforme	10
IV.3. Função Pulmonar e Doença Falciforme	11
<b>V. METODOLOGIA</b>	<b>14</b>
V.1. Desenho do Estudo	14
V.2. Critérios de Inclusão	18
V.3. Critérios de Exclusão	18
V.4. Método de Análise	18
V.5. Aspectos Éticos	19
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>20</b>
VI.1. Dados Bibliométricos	20
VI.2. Características dos Estudos Incluídos	23
<b>VII. DISCUSSÃO</b>	<b>30</b>
<b>VIII. CONCLUSÕES</b>	<b>35</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>36</b>
<b>X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>37</b>
<b>XI. APÊNDICE</b>	<b>41</b>
XI.1. Apêndice I: Estudos selecionados para leitura integral	41

## ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELA

### **FIGURAS**

FIGURA I. Modelo de interpretação.	<b>13</b>
FIGURA II. Fluxo de identificação, elegibilidade, a partir de leitura de título e resumo, e seleção dos artigos para revisão sistemática.	<b>20</b>
FIGURA III. Fluxo de identificação, elegibilidade, a partir de leitura completa, e inclusão dos artigos na revisão sistemática.	<b>23</b>

### **QUADROS**

QUADRO I. Palavras-chaves utilizadas na busca dos artigos.	<b>14</b>
QUADRO II. Termos análogos utilizados na busca dos artigos.	<b>15</b>
QUADRO III. Outros termos utilizados na busca dos artigos.	<b>15</b>

### **TABELA**

TABELA I. Características dos estudos e dos pacientes.	<b>21</b>
--	-----------

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Átrio Direito
AF	Anemia Falciforme
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
DF	Doença Falciforme
DVM	Distúrbio Ventilatório Misto
DVO	Distúrbio Ventilatório Obstrutivo
DVR	Distúrbio Ventilatório Restritivo
FEF <sub>25%</sub>	Fluxo Expiratório Forçado em 25%
FEF <sub>75%</sub>	Fluxo Expiratório Forçado em 75%
FEF <sub>25-75%</sub>	Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75%
Hb AS	Hemoglobina AS
Hb F	Hemoglobina Fetal
Hb S	Hemoglobina S
Hb SC	Hemoglobina SC
Hb SS	Hemoglobina SS
HP	Hipertensão Pulmonar
PFE	Pico do Fluxo Expiratório
PSAP	Pressão Sistólica em Artéria Pulmonar
STA	Síndrome Torácica Aguda
VD	Ventrículo Direito
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
VR	Volume Residual

## I RESUMO

**INTRODUÇÃO:** a Doença Falciforme caracteriza-se por uma doença inflamatória crônica, originada a partir de uma mutação genética, permeada de episódios agudos levando a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. As complicações pulmonares representam, atualmente, a segunda causa de admissão hospitalar e a primeira causa de morte em adultos. Para detectar e confirmar doença pulmonar nesses pacientes, a espirometria mostra-se como um exame de baixo custo, fácil execução e razoável sensibilidade. **OBJETIVO:** descrever as alterações espirométricas apresentadas por crianças e adolescentes com anemia falciforme. **MATÉRIAL E MÉTODOS:** trata-se de uma revisão sistemática da literatura nacional e internacional a respeito do tema. Foram selecionados estudos que incluíram crianças e adolescentes entre 6 a 18 anos, portadores de anemia falciforme (HbSS), clinicamente estáveis e que tinham sido submetidos à exame de espirometria utilizando prova broncodilatadora. O período de publicação foi de 25 anos (1990 a 2015) e os estudos publicados em inglês, português e espanhol. Todos os desenhos de estudo foram considerados. **RESULTADOS:** foram identificados, inicialmente, através das bases de dados eletrônicas 364 estudos. Destes, onze artigos foram incluídos. A faixa etária abordada nos estudos variou entre 6,5 e 17,2 anos, evidenciando uma média aproximada de 12 anos. O padrão ventilatório obstrutivo foi identificado em cinco estudos, o padrão ventilatório restritivo foi observado em quatro estudos, um estudo mostrou padrão ventilatório normal enquanto outro mostrou que obstrução ou restrição pulmonar podem estar presentes na população jovem com anemia falciforme. Padrão ventilatório restritivo parece estar mais associado a faixas etárias maiores, contudo, pode estar presente em crianças menores. A Síndrome Torácica Aguda (STA) está relacionada a padrões ventilatórios obstrutivos e tem associação com gravidade e irreversibilidade das alterações pulmonares nesta população. **CONCLUSÕES:** foi possível observar a predominância, mesmo que pequena, da presença de padrão ventilatório obstrutivo em crianças e adolescentes com anemia falciforme e sua associação com asma e síndrome torácica aguda. O padrão ventilatório obstrutivo esteve mais relacionado a faixas etárias menores, enquanto o padrão ventilatório restritivo com idades maiores.

**Palavras chave:** anemia falciforme, espirometria, crianças, adolescentes.

## **II OBJETIVOS**

### **II.1. Objetivo Geral**

Descrever as alterações espirométricas apresentadas por crianças e adolescentes com anemia falciforme.

### **II.2. Objetivo Secundário**

Caracterizar as alterações espirométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme, estratificadas por faixa etária, e possíveis características clínicas associadas.

### III FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O acometimento pulmonar agudo e crônico nos pacientes com doença falciforme representa um importante marcador epidemiológico, uma vez que estão implicados em grande número de hospitalizações e ocorrência de óbitos nesta população. A detecção precoce das alterações espirométricas relaciona-se com a piora da função pulmonar ao longo do tempo. Sendo assim, a identificação prematura destas alterações, a promoção de um adequado crescimento pré-puberal e a introdução de medicações apropriadas como broncodilatadores, corticoesteróides inalados, deverão ser asseguradas a fim de retardar a progressão da disfunção pulmonar nesta população de pacientes<sup>1,2</sup>.

Como as complicações pulmonares são responsáveis por 20-30% das mortes em adultos com anemia falciforme, o reconhecimento precoce dessas alterações é fundamental para o início de intervenções terapêuticas, como hidratação, transfusão sanguínea judiciosa, prevenção de infecções e hidroxiuréia. (Moreira, 2007, p. 19)

As provas de função pulmonar parecem ser um dos primeiros testes a se modificar ante ao desenvolvimento da doença pulmonar e são importantes para o reconhecimento antecipado das alterações respiratórias, por isso, devem ser realizadas em todos os portadores de anemia falciforme com o objetivo de proporcionar intervenções que possam ter impacto sobre a morbimortalidade dos portadores da doença<sup>3,4</sup>.

Segundo Moreira<sup>3</sup>, crianças e adolescentes constantemente desenvolvem doenças respiratórias de via aérea superior e inferior. Os adolescentes portadores de anemia falciforme têm importantes alterações na função pulmonar. Os distúrbios ventilatórios encontrados nesta faixa etária no referido estudo foram do tipo obstrutivo ou restritivo.

Torna-se importante analisar nas publicações da literatura nacional e internacional se há um padrão ventilatório específico em crianças e adolescentes com anemia falciforme, através da interpretação das alterações

espirométricas nesta população, uma vez que esta faixa etária é pouco relatada nos estudos publicados na atualidade sobre o tema.

Justifica-se este trabalho por identificar importante aspecto do acometimento respiratório na doença falciforme, potencial gerador de conhecimentos que darão suporte às medidas de prevenção para esta doença<sup>1, 2</sup>.

## IV REVISÃO DA LITERATURA

### IV.1. A Doença Falciforme

A doença falciforme (DF), mais comum, mas não restrita aos indivíduos de origem africana, encontra-se entre as doenças de origem genética de maior importância epidemiológica no Brasil e no mundo. Há grande prevalência no país e incidência de 1:650 na Bahia, um dos Estados com maior número de casos<sup>5</sup>. O primeiro relato científico descrito relacionado à doença foi realizado por James Herrick, em 1910, nos Estados Unidos. Caracteriza-se por uma mutação no cromossomo 11, que resulta na substituição de um ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia da globina, dando origem à hemoglobina S. Os eritrócitos, cujo conteúdo predominante é a hemoglobina S (HbS), assumem, em condições de hipóxia, forma semelhante a de uma foice - daí o nome falciforme -, decorrente da polimerização da hemoglobina S<sup>6,7</sup>.

As hemácias falciformes têm sobrevida muito curta, de 16 a 20 dias, em contraste com os 120 dias das hemácias normais. Em situações de baixa tensão de oxigênio, ocorre a polimerização da HbS, que resulta na transformação da clássica apresentação bicôncava do eritrócito para a de uma foice. Após ser frequentemente submetida ao afoçamento na microcirculação, a célula pode perder a capacidade de retornar à sua forma discoide bicôncava normal<sup>8</sup>.

Os eritrócitos em forma de foice não avançam apropriadamente na microcirculação, o que tem como consequência obstrução ao fluxo sanguíneo capilar e sua própria destruição precoce. Este mecanismo fisiopatológico acarreta graves manifestações clínicas; entre as mais típicas da anemia falciforme podem ser mencionadas a anemia hemolítica crônica e, decorrente da oclusão da microvasculatura com isquemia tecidual, as crises dolorosas agudas osteoarticulares ou abdominais, assim como lesões orgânicas crônicas



como asplenia funcional, vasculopatia cerebral, insuficiência renal, pulmonar e cardíaca. A variabilidade clínica da anemia falciforme é consequência da combinação do genótipo e do fenótipo dos indivíduos acometidos<sup>6</sup>.

Felix e colaboradores<sup>8</sup> ressaltam que os episódios de vaso-oclusões também podem resultar no surgimento de úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), seqüestro esplênico, priapismo, necrose asséptica do fêmur, retinopatia entre outras complicações.

A doença falciforme mais frequente e comumente mais grave é a anemia falciforme (AF), decorrente do estado homozigoto SS. O gene da hemoglobina S pode combinar-se com outras alterações hereditárias das hemoglobinas, como: hemoglobinas C, D, alfa e beta-talassemia gerando combinações que se apresentam com sintomas muitas vezes semelhantes ao da combinação SS. O conjunto de combinações SS, SC, SD, S $\beta$  - Talassemia e outras, denomina-se doença falciforme<sup>9, 10</sup>.

O traço falciforme (HbAS) é definido pela combinação da forma heterozigota da hemoglobina S associada à hemoglobina normal e não atribui características clínicas da doença ao portador. Contudo, tem relevância quanto ao aconselhamento genético de casais com o traço falciforme que pretenderem ter filhos, visto que há possibilidades da geração de criança com doença falciforme, tanto na apresentação heterozigótica como homozigótica<sup>11</sup>.

O aconselhamento genético na doença falciforme tem o objetivo primário de orientação assistencial e educativa, ou seja, proporcionar a indivíduos ou famílias a tomada de decisões consistentes e psicologicamente equilibradas a respeito da procriação. Em consequência, o aconselhamento genético também pode desempenhar uma função preventiva, que depende de opções livres e conscientes dos casais que apresentam a possibilidade de gerar filhos com doença falciforme<sup>12</sup>.

As manifestações clínicas da doença falciforme não se restringem apenas às consequências físicas do portador, mas também se apresentam como repercussões psicológicas como a baixa autoestima, através da

interferência na qualidade de vida do indivíduo, ocasionando dificuldades na escola, no ambiente de trabalho, familiar e outras atmosferas de convívio social<sup>13</sup>.

A portaria nº 1.391, de agosto de 2005, instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, visando à organização da rede de assistência aos portadores. Tais medidas visam contribuir para redução da morbimortalidade da doença falciforme. A anemia falciforme também foi incluída nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra e nos artigos 187/188 da Portaria GM/MS nº2.048, de 03 de setembro de 2009, que regulamenta o SUS<sup>11, 13</sup>.

## **IV.2. Complicações Pulmonares na Doença Falciforme**

Os pulmões representam um órgão-alvo importante para o desenvolvimento de complicações agudas e crônicas em pacientes com anemia falciforme. As complicações pulmonares simbolizam uma das principais causas de morbidade e mortalidade na população com anemia falciforme, representando, atualmente, a segunda causa de admissão hospitalar e a primeira causa de morte em adultos. De acordo com Moreira et al.<sup>3</sup>, as complicações pulmonares representam em média 20 a 30% das causas de morte em adultos com anemia falciforme, aparecendo, geralmente, em torno da segunda década e culminando com o óbito em torno dos 40 anos de idade<sup>14, 15</sup>.

Gualandro et al.<sup>14</sup> ressaltam que as complicações pulmonares agudas e crônicas são representadas principalmente pela Síndrome Torácica Aguda (STA) e pela Hipertensão Pulmonar (HP), respectivamente, sendo estas, presentes entre as causas mais importantes de morbimortalidade na população com anemia falciforme.

A Síndrome Torácica Aguda é definida pela presença de um infiltrado pulmonar novo visualizado na radiografia de tórax, somado à presença de febre ou sintomas respiratórios, sendo as manifestações clínicas mais comuns; dor torácica, tosse e hiperventilação. Seu desenvolvimento tem relação direta com a gravidade do tipo da doença falciforme, sendo sua maior incidência vista nos pacientes homocigotos HbSS. É a segunda causa mais frequente de hospitalização e de complicação de cirurgias e anestesia em indivíduos com doença falciforme<sup>15</sup>.

A Hipertensão Pulmonar é caracterizada por pressão na artéria pulmonar superior a 25 mmHg em repouso e 30mmHg em exercício, medida, principalmente, através do ecocardiograma, por sua maior disponibilidade e segurança. De acordo com as Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia<sup>16</sup>, o método mais realizado (e o mais conciso) para obter-se o valor da pressão na artéria pulmonar é a medida da pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP), que é igual à pressão sistólica do ventrículo direito (VD) na ausência de estenose valvar ou infundibular pulmonar. Mede-se o gradiente sistólico VD/AD a partir da regurgitação tricúspide e adiciona-se a pressão do átrio direito (AD). Uma constante de 10 mmHg ou 14 mmHg, pode ser considerada, contudo, o mais correto é fazer uma estimativa a partir do calibre e da dinâmica respiratória da veia cava inferior. As principais manifestações clínicas do quadro incluem dor torácica, dispneia e hipoxemia de repouso porque representam gravidade, uma vez que indicam quadro avançado da doença. A HP é uma complicação pulmonar crônica importante, pois pode culminar em cor pulmonale e levar o paciente à morte<sup>14, 15</sup>.

### **IV.3. Função Pulmonar e Doença Falciforme**

O Ministério da Saúde recomenda, devido a existência de complicações pulmonares em indivíduos com doença falciforme, a realização de radiografias de tórax e testes de função pulmonar bianualmente, em todos os indivíduos

com doença falciforme maiores de 5 anos, fazendo parte dos cuidados globais às pessoas com doença falciforme<sup>17</sup>.

Os testes de função pulmonar são habitualmente realizados utilizando-se sistemas computadorizados, capazes de analisar os dados e prover resultados imediatos. Os principais testes de função pulmonar descritos na literatura brasileira incluem a espirometria, medidas de volumes pulmonares – que podem ser determinados através de várias técnicas, sendo a pletismografia a mais acurada -, capacidade de difusão, pressões respiratórias máximas, pico do fluxo expiratório, testes de broncoprovocação, oximetria, gasometria arterial e testes de exercício<sup>18</sup>.

Dentre as provas de função pulmonar a espirometria é definida como um exame de baixo custo, fácil execução e razoavelmente sensível para detectar e confirmar doença pulmonar<sup>4, 19</sup>.

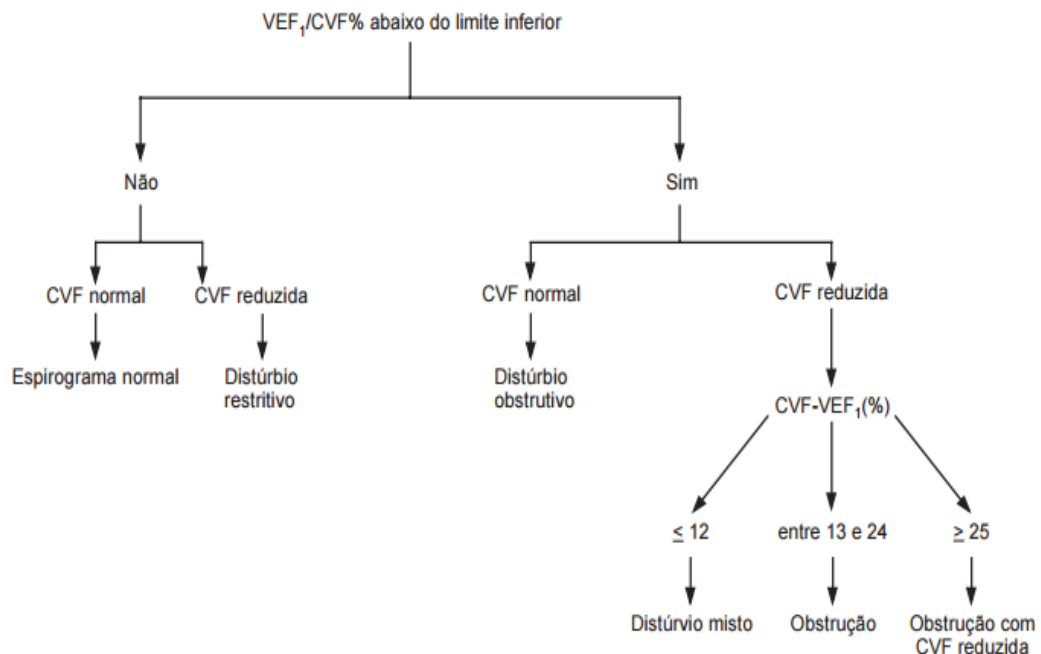
Os principais objetivos da espirometria são: detectar precocemente as disfunções pulmonares obstrutivas; detectar ou confirmar as disfunções pulmonares restritivas; diferenciar uma doença obstrutiva funcional de uma obstrutiva orgânica; avaliar a evolução clínica de uma pneumopatia e estabelecer recursos terapêuticos por meio de testes pré e pós-intervenção terapêutica; avaliar o risco cirúrgico; direcionar condutas em pacientes cardiopatas e subsidiar a avaliação da saúde do trabalhador. (Costa e Jamami, 2001, p. 96).

De acordo com Rodrigues et al.<sup>20</sup>, distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) é caracterizado por uma redução desproporcional dos fluxos máximos com relação ao volume que pode ser eliminado. Na espirometria, “DVO é definido pela diminuição do VEF<sub>1</sub> (< 80%) e da relação VEF<sub>1</sub>/CVF (índice de Tiffeneau), sendo considerados anormais valores abaixo do limite inferior de referência” (Silva et al. 2005, p. 188). Nos casos de pacientes sintomáticos com VEF<sub>1</sub> normal, relação VEF<sub>1</sub>/CVF abaixo de 90% do previsto e redução do FEF<sub>25-75%</sub>, a interpretação é de presença de DVO leve. O distúrbio ventilatório restritivo (DVR) é visto através da diminuição da capacidade pulmonar total (CPT), que não pode ser medida na espirometria, contudo, na prática, a redução da CVF é utilizada como indicador de DVR. Se houver normalização da CVF após o uso do broncodilator, o DVR é afastado. O diagnóstico de certeza deve ser feito com medidas dos volumes pulmonares, diluição com hélio ou pletismografia. Os distúrbios ventilatórios mistos (DVM) são qualificados pela presença de

obstrução e restrição, simultaneamente. Na espirometria, o DVM é inferido quando a redução da CVF é maior do que o esperado para causas obstrutivas. Segundo Pereira<sup>21</sup>, quando a diferença entre VEF1 e CVF é menor ou igual a 12% há sugestão de DVM, quando esta diferença está compreendida entre 12 e 24% isto indica DVO e acima de 25% DVO com redução da CVF. O diagnóstico definitivo do DVM deve ser feito através da medida dos volumes pulmonares, contudo, se houver normalização da capacidade vital (CV), após a administração de broncodilatador, deve-se afastar o distúrbio ventilatório restritivo. Na **Figura I**, observa-se modelo de interpretação de Silva et al.<sup>22</sup>, adaptado do Consenso Brasileiro de Espirometria<sup>18, 20, 21, 22</sup>.

Em adultos com anemia falciforme, o padrão mais encontrado é de distúrbio ventilatório restritivo, provavelmente em decorrência dos frequentes episódios vaso-oclusivos, infecção e embolia gordurosa. Em crianças pequenas, o padrão restritivo torna-se mais proeminente com o avançar da idade e provavelmente está relacionado à hipertensão pulmonar e à hipoxemia crônica do adulto<sup>4</sup>.

**Figura I.** Modelo de interpretação.



## V METODOLOGIA

### V.1. Desenho do Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática. As fontes de informação usadas para a pesquisa da literatura foram as bases de dados em saúde como Medline (Pubmed) ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), Scopus (Elsevier) ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)), The Cochrane Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)), Web of Science (ISI) ([webofknowledge.com](http://webofknowledge.com)) e LILACS (Bireme) ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)), além de recursos nacionais como Scielo ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)), Ministério da Saúde ([portalsaude.saude.gov.br](http://portalsaude.saude.gov.br)) e Portal CAPES ([www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)). As palavras-chave em português são Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), assim como, os termos correspondentes em inglês e espanhol (**Quadro I**). Os análogos em língua inglesa foram selecionados no MeSH (**Quadro II**). Contudo, alguns termos oriundos da língua inglesa muito utilizados na literatura, mas que não foram encontrados no Mesh ou não tiverem seus correspondentes encontrados no DeCs também foram utilizados para abranger os resultados da pesquisa. (**Quadro III**). A busca foi realizada entre o período de Novembro/2014 e Janeiro/2015.

**Quadro I.** Palavras-chaves utilizadas na busca dos artigos.

Palavras-chave	Keywords	Palabras Clave
Anemia Falciforme	Sickle Cell, Anemia	Anemia de Células Falciforme
Espirometria	Spirometry	Espirometría
Crianças	Children	Niños
Adolescentes	Adolescents	Adolescentes

**Quadro II.** Termos análogos utilizados na busca dos artigos.

<b>Termos análogos</b>	<b>Similar terms</b>
Doença Falciforme	Sickle cell disease
Teste de função Pulmonar	Lung function test

**Quadro III.** Outros termos utilizados na busca dos artigos.

<b>Termos muito utilizados na língua inglesa</b>
<i>Sickle cell lung disease</i>
<i>Sickle chronic lung disease</i>
<i>Pulmonar lung function testing</i>

No Medline (Pubmed) as palavras-chave, termos análogos e os termos muito utilizados na língua inglesa foram cruzados na pesquisa avançada utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” do seguinte modo: [Sickle cell (Title/Abstract) OR anemia (Title/Abstract) OR sickle cell disease (Title/Abstract) OR sickle cell lung disease (Title/Abstract) OR sickle chronic lung disease (Title/Abstract)] AND [Spirometry (All Fields) OR lung function test (All Fields) OR pulmonar lung function testing (All Fields)] AND [children (Title/Abstract) AND adolescents (Title/Abstract) OR adolescents (Title/Abstract)]. As pesquisas combinadas foram realizadas utilizando sustenido (#) antes de cada número do conjunto na consulta.

Na base de dados da Scopus (Elsevier), as palavras-chave, termos análogos e os termos muito utilizados na língua inglesa foram cruzados na pesquisa avançada utilizando os operados booleanos “AND” e “OR”, do seguinte modo: [Sickle cell (Article Title/Abstract/Keywords) OR anemia (Article Title/Abstract/Keywords) OR sickle cell disease (Article Title/Abstract/Keywords) OR sickle cell lung disease (Article Title/Abstract/Keywords) OR sickle chronic lung disease (Article Title/Abstract/Keywords)] AND [Spirometry (Article Title/Abstract/Keywords) OR lung function test (Article Title/Abstract/Keywords)]

OR pulmonar lung function testing (Article Title/Abstract/Keywords)] AND [children (Article Title/Abstract/Keywords) AND adolescents (Article Title/Abstract/Keywords) OR adolescents (Article Title/Abstract/Keywords)]. As pesquisas combinadas foram realizadas utilizando sustenido (#) antes de cada número do conjunto na consulta. Foram pesquisados estudos entre 1990 e 2015.

Na base de dados The Cochrane Library as palavras-chave, termos análogos e os termos muito utilizados da língua inglesa foram cruzados na pesquisa avançada utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” do seguinte modo: [Sickle cell (Title/Abstract/Keywords) OR anemia (Title/Abstract/Keywords) OR sickle cell disease (Title/Abstract/Keywords) OR sickle cell lung disease (Title/Abstract/Keywords) OR sickle chronic lung disease (Title/Abstract/Keywords)] AND [Spirometry (Search All Text) OR lung function test (Search All Text) OR pulmonar lung function testing (Search All Text)] AND [children (Title/Abstract/Keywords) AND adolescents (Title/Abstract/Keywords) OR adolescents (Title/Abstract/Keywords)]. As pesquisas combinadas foram realizadas utilizando sustenido (#) antes de cada número do conjunto na consulta.

No site de busca da Web of Science as palavras-chave, termos análogos e os termos muito utilizados da língua inglesa foram cruzados na pesquisa avançada utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”, e o rótulo de campo “TS”, que representa tópico, e encontra todos os registros que contenham os termos de pesquisa nos campos do título, resumo ou nas palavras-chave do autor. A busca foi realizada do seguinte modo: [TS=(sickle cell OR anemia OR sickle cell disease OR sickle cell lung disease OR sickle chronic lung disease)] AND [TS=(spirometry OR lung function test OR pulmonar lung function testing)] AND [TS=(children AND adolescents OR adolescents)]. As pesquisas combinadas foram realizadas utilizando sustenido (#) antes de cada número do conjunto na consulta. Como havia neste site a possibilidade de refinar a busca, foram pesquisados estudos entre 1990 e 2015 e o idioma selecionado foi inglês, uma vez que só havia opção de idioma inglês e coreano.



Na base de dados da LILACS, as palavras-chave, termos análogos e os termos muito utilizados na língua inglesa foram cruzados na pesquisa avançada utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” da seguinte forma: [sickle cell (Abstract words) OR anemia (Abstract words) OR sickle cell disease (Abstract words) OR sickle cell lung disease (Abstract words) OR sickle chronic lung disease (Abstract words)] and [spirometry (Words) OR lung function test (Words) OR pulmonar lung function testing (Words)] and [children (Abstract words) AND adolescents (Abstract words) OR adolescents (Abstract words)]. Nas configurações da busca, foi selecionado o idioma inglês como “Interface language”.

A busca avançada no site da Scielo foi realizada em seis etapas; uma vez que a opção de busca avançada do site não permite a realização de pesquisas combinadas e assim, as palavras-chave e termos análogos foram cruzados de todas as possibilidades. Inicialmente foi feita uma pesquisa utilizando apenas as palavras-chave, com “sickle cell”, e os operadores booleanos “AND” e “OR”; [Sickle cell (todos os índices) AND spirometry (todos os índices) AND children (todos os índices) OR adolescents (todos os índices)]; após isso foi realizada uma nova pesquisa utilizando novamente apenas as palavras-chave, desta vez com “anemia”, e os operadores booleanos [Anemia (todos os índices) AND spirometry (todos os índices) AND children (todos os índices) OR adolescents (todos os índices)], foi realizada pesquisa utilizando os termos análogos e as palavras-chave “children” e “adolescents” juntamente com os operadores booleanos [Sickle cell disease (todos os índices) AND lung function test (todos os índices) AND children (todos os índices) OR adolescents (todos os índices)]; também houve pesquisas utilizando-se palavras-chave e termos análogos da seguinte forma: [Sickle Cell (todos os índices) AND lung function test AND children OR adolescents]; [Anemia AND lung function test AND children OR adolescents] e [Sickle cell disease AND spirometry AND children OR adolescents]. Por tratar-se de um recurso nacional, os termos muito utilizados na língua inglesa não foram usados na busca no site da Scielo.

A pesquisa no site do Ministério da Saúde, através da Biblioteca Virtual em Saúde, foi realizada através da inclusão da palavra-chave “anemia

falciforme” isoladamente, uma vez que a busca utilizando palavras-chave combinadas reduzia significativamente o número de resultados encontrados ou inviabilizava a pesquisa, com nenhum resultado encontrado.

A busca avançada no Portal CAPES foi realizada utilizando apenas três palavras-chave, uma vez que só existem dois campos à serem preenchidos para busca. Desta forma, a pesquisa foi realizada do seguinte modo: {[Sickle cell OR anemia (qualquer/contém)] AND [spirometry (qualquer/contém)]}. Para refinar a busca, a data de publicação determinada foi dos últimos 20 anos, no tópico “tipo de material” foi selecionado artigos e o idioma eleito foi inglês.

## **V.2 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos nesta revisão sistemática estudos que apresentaram crianças e adolescentes entre 6 a 18 anos, portadores de anemia falciforme (HbSS), clinicamente estáveis e que tinham se submetido ao exame de espirometria utilizando prova broncodilatadora. Período de publicação de 25 anos (1990 a 2015), estudos publicados em inglês, português e espanhol. Foram considerados relevantes todos os desenhos de estudo.

## **V.3 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos desta revisão sistemática os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

## **V.4 Método de Análise**

Inicialmente, todos os resultados encontrados, exceto os duplicados, foram analisados através da leitura do título e resumo, a fim de selecionar os possíveis artigos que seriam inclusos no estudo.

Após esta seleção prévia dos estudos, com base em análise do título e do resumo, uma leitura completa deles foi realizada e só após isso, os estudos foram definitivamente incluídos na revisão sistemática, se atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Neste momento de leitura integral dos estudos para definir elegibilidade, houve também uma busca manual própria do autor às referências bibliográficas destes estudos, objetivando a identificação de artigos que não foram encontrados nas buscas às bases de dados, mas que podiam encontrar-se presentes nas referências bibliográficas.

À medida que os artigos presentes nas referências não foram identificados nos resultados deste estudo, eles foram selecionados para leitura global a fim de definir se seriam, ou não, incluídos no estudo.

No **Apêndice I** encontram-se os autores, títulos, ano de publicação, base de dados, inclusão ou justificativa de exclusão de todos os estudos selecionados para leitura integral.

## **V.5. Aspectos Éticos**

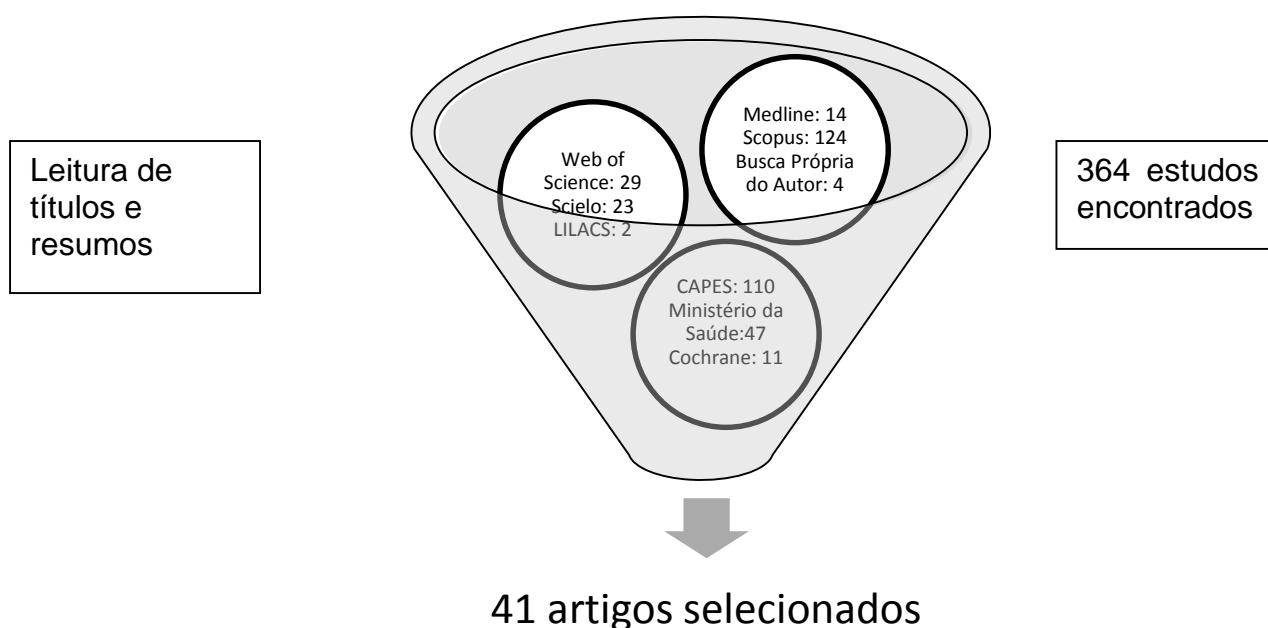
Por se tratar de uma revisão sistemática, não há necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa, de acordo com a Resolução CNS-MS nº 196 de 1996.

## VI RESULTADOS

### VI.1. Dados Bibliométricos

Foram identificados inicialmente, através das bases de dados eletrônicas, 313 estudos (Medline 14, Scopus 124, The Cochrane Library 11, Web of Science 29, LILACS 2, Scielo 23 e Portal CAPES 110), 47 estudos foram identificados através do site do Ministério da Saúde e 4 foram identificados a partir da busca manual pelo próprio autor, totalizando 364 estudos encontrados. Foram excluídos 323 estudos por serem publicações de artigos idênticos, ou seja, a mesma publicação em diferentes bases de dados, e por não atenderem aos objetivos e/ou aos critérios de inclusão da revisão sistemática, a partir de leitura do título e do resumo. A **Figura II** representa este primeiro fluxograma da seleção dos estudos.

**Figura II.** Fluxo de identificação, elegibilidade, a partir de leitura de título e resumo, e seleção dos artigos para revisão sistemática.



Os 41 artigos que não foram excluídos na triagem baseada na leitura de títulos e resumos foram avaliados de forma completa para definir se preenchiam aos critérios de elegibilidade. Destes, 11 foram incluídos neste estudo. A **Tabela I** indica os artigos incluídos no estudo destacando o autor, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, faixa etária, as alterações espirométricas encontradas e outros achados clínicos que estejam associados aos padrões ventilatórios observados. A **Figura III**, representa o segundo fluxograma da seleção dos estudos.

**Tabela I.** Características dos estudos e dos pacientes.

<b>Autor (Ano)</b>	<b>Desenho do Estudo</b>	<b>Tamanho da Amostra</b>	<b>Faixa Etária (em anos)</b>	<b>Alterações Espirométricas</b>	<b>Outros achados ou desfechos observados</b>
Wedderburn (2014) [23]	Corte Transversal	HbSS: 25 Controle: 25	7-18	Obstrutiva	Aumento da resistência do sistema respiratório superior e do volume sanguíneo capilar pulmonar nas crianças com AF
Cook (2013) [24]	Corte Transversal	HbSS: 25	7-16	Restritiva	Prevalência de sibilos comparáveis a de uma coorte sem AF
Koumbourlis (2008) [25]	Coorte	HbSS: 13 HbSC: 13	Primeiro teste: 9.5 +/- 3.7 Segundo teste: 13.8 +/- 3.6	Obstrutiva	O declínio da função pulmonar não foi acompanhado de diminuição no IMC
Boyd (2009) [26]	Coorte	HbSS: 75 HbSC e S-beta: 27	6-18	Obstrutiva	Obstrução das vias aéreas está associada a aumento na taxa de hospitalização por STA
Hijazi (2005) [27]	Corte Transversal	HbSS: 28 HbS-beta: 7 Anêmicos sem DF: 10 Controles normais: 17:	6-18	Restritivo	Padrão pulmonar anormal restritivo e obstrutivo podem estar presentes em pacientes HbSS desde a infância
Sylvester (2003) [28]	Corte Transversal	HbSS: 64 Controle: 64	5-16	Restritivo	Configuração do corpo das crianças com anemia falciforme diferiu significativamente da dos controles. Alterações restritivas mais proeminentes com aumento da idade.

**Tabela I.** Características dos estudos e dos pacientes. (continuação)

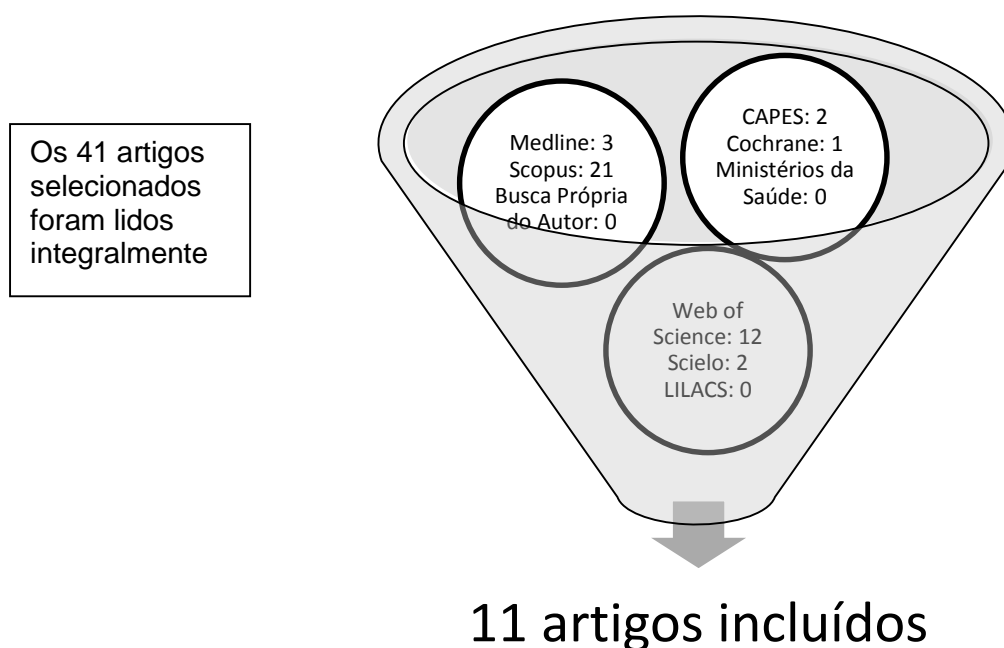
<b>Autor (Ano)</b>	<b>Desenho do Estudo</b>	<b>Tamanho da Amostra</b>	<b>Faixa Etária (em anos)</b>	<b>Alterações Espirométricas</b>	<b>Outros achados ou desfechos observados</b>
Pianosi (1992) [29]	Corte Transversal	HbSS: 20 HbSC: 14 HbS-beta: 3 Controle: 22	8-18	Obstrutiva ou Restritiva	O crescimento pode ser o principal responsável pelas anormalidades da função pulmonar em crianças com anemia falciforme.
Sylvester (2007) [30]	Corte Transversal	HbSS: 24 Controle: 24	7-16	Restritiva	As crianças AF, em comparação com controles têm significativamente diferente difusão pulmonar
Sylvester (2006) [31]	Corte Transversal	HbSS com STA: 20 HbSS sem STA: 20	6-16	Obstrutiva	Maior obstrução das vias aéreas nas crianças com STA, sendo esta obstrução irreversível
Souza (2007) [32]	Corte Transversal	HbSS: 50	10-18	Normal	Qualidade do sono levemente alterada pode ser justificada pela dessaturação de oxigênio e não as alterações individuais da função pulmonar nesses pacientes
Koumbourlis (2007) [33]	Coorte	HbSS: 45	4-18	Obstrutiva	Não houve inclusão de informações sobre eventos clínicos (crises vaso oclusivas, episódios de síndrome torácica aguda, infecções respiratórias etc) o que impossibilita concluir sobre as possíveis causas das mudanças no padrão de função pulmonar.

Dos quarenta e um artigos selecionados para leitura integral, 39 estavam disponíveis utilizando o Virtual Private Network ou Rede Privada Virtual (VPN) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e 3 foram adquiridos através de solitação ao serviço de um bibliotecário da Biblioteca Universitária de Saúde da referida instituição de ensino. Dos onze artigos incluídos no estudo um foi encontrado no Pubmed, dois no Web of Science e sete no Scopus.

A faixa etária abordada nos estudos variou entre 6,5 e 17,2 anos, evidenciando uma média aproximada de 12 anos. O padrão ventilatório obstrutivo foi identificado em cinco estudos, o padrão ventilatório restritivo foi

observado em quatro estudos, um estudo mostrou padrão ventilatório normal enquanto outro mostrou que obstrução ou restrição pulmonar podem estar presentes na população jovem com anemia falciforme. Padrão ventilatório restritivo parece estar mais associado a faixas etárias maiores, contudo, pode estar presente em crianças menores.

**Figura III.** Fluxo de identificação, elegibilidade, a partir de leitura completa, e inclusão dos artigos na revisão sistemática.



## VI.2. Características dos estudos incluídos

Wedderburn et al.<sup>23</sup>, em um estudo transversal, objetivaram testar a hipótese de que o aumento do volume de sangue capilar pulmonar explicaria o aumento da obstrução das vias aéreas respiratórias, e assim poderiam fornecer dados sobre qual a terapia mais adequada para o tratamento da obstrução das vias aéreas. Analisaram 25 crianças com Hb SS pareadas a um grupo controle sem hemoglobinopatia, todas as crianças tinha entre sete e dezoito anos de

idade. Concluíram-se que crianças com AF, em comparação com os controles, tiveram, tanto antes como após o uso do broncodilatador, maior resistência do sistema respiratório ( $p=0,0046$ ,  $p=0,0419$ , respectivamente) e do volume sanguíneo capilar pulmonar. Outras avaliações da função pulmonar neste mesmo estudo, como capacidade pulmonar, demonstraram que as crianças com AF em comparação com os controles tinham significativamente maiores alterações obstrutivas e restritivas. Os resultados sugerem que o volume de sangue capilar pulmonar aumentado visto em crianças com AF pode, pelo menos em parte, explicar a sua maior resistência das vias aéreas. A implicação clínica destes resultados é que as crianças com AF com obstrução das vias aéreas só podem ter benefício limitado de broncodilatadores.

Cook et al.<sup>24</sup>, a partir de um estudo transversal, objetivaram descrever a função pulmonar de crianças malawianas com anemia falciforme e a prevalência de sintomas de asma na faixa etária entre 7 e 16 anos. Vinte e cinco crianças e adolescentes foram avaliados. Quinze participantes (62%) tinham anormalmente baixo FEV<sub>1</sub>, e 14 participantes (58%) anormalmente baixo CVF. Demonstrou-se anormalidades da função pulmão sugestivos de doença pulmonar restritiva e prevalência de sibilos comparáveis à de uma coorte sem anemia falciforme. Concluiu-se neste estudo que crianças do Malawi com anemia falciforme podem estar progredindo para as fases finais de alterações pulmonares encontradas na AF mais rapidamente do que populações pediátricas previamente estudadas que demonstram tipicamente disfunção obstrutiva ao invés de restritiva.

Koumbourlis et al.<sup>25</sup> tiveram como objetivo investigar as alterações na função pulmonar e crescimento somático que ocorrem ao longo do tempo em crianças com doença falciforme, hemoglobina SC, comparadas com crianças com anemia falciforme, Hb-SS. Foram revisados retrospectivamente os prontuários de 26 crianças (13 em cada grupo) pareadas por idade, raça e sexo, que tivessem realizado dois testes de função pulmonar num intervalo de um ano ou mais. A análise sugeriu que pacientes com Hb-SC sofrem modificações em sua função pulmonar que são semelhantes às observadas em doentes com Hb-SS, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento de



distúrbio ventilatório obstrutivo. Em contraste com pacientes com Hb-SS que mostram padrões variáveis de função pulmonar durante toda a infância, pacientes com Hb-SC tiveram padrão uniformemente normal da função pulmonar no primeiro teste. O declínio da função pulmonar que foi observado não foi acompanhado por uma diminuição no IMC, o que sugere que as alterações na função pulmonar não são associadas, pelo menos diretamente, com alterações no crescimento somático.

Boyd et al.<sup>26</sup> estudaram a relação entre as alterações da função pulmonar e da morbidade, representado pela taxa de internações por dor ou STA, em crianças com anemia falciforme. Cento e duas crianças com todos os tipos de hemoglobinopatias falciformes (hemoglobina SS, SC, S betatalassemia), com idades entre 6- 18 anos, que foram submetidas a avaliações de volume pulmonar e espirometria, foram incluídas no estudo. Teste de função pulmonar foi normal em 75% da coorte; 13% (n = 13) apresentavam obstrução das vias aéreas inferiores e 13% (n = 13) apresentaram restrição. Neste estudo, demonstrou-se que obstrução das vias aéreas inferiores, em crianças com anemia falciforme, está associada a um aumento na taxa de hospitalização por dor ou STA (2,5 internações por paciente-ano). É importante notar que a associação de obstrução das vias aéreas inferiores e dor persiste mesmo entre as crianças sem asma. A etiologia da obstrução das vias aéreas inferiores nas crianças no estudo sem a asma não é clara.

Hijazi et al.<sup>27</sup> investigaram a existência de alterações importantes demonstráveis da função pulmonar em crianças do Kuwait clinicamente estáveis com anemia falciforme e elevada hemoglobina fetal (Hb F), quando comparados com um grupo de controles normais, bem como um grupo de crianças anêmicas, sem DF. Cinquenta e cinco crianças entre 6 e 18 anos foram analisadas. Os resultados do estudo sugeriram um padrão restritivo precoce, especialmente no grupo HbSS. Neste estudo, mostrou-se que a diferença nos valores dos parâmetros de função pulmonar entre pacientes com AF e os anêmicos não pode ser devido à anemia isoladamente. Neste estudo não foi encontrada associação entre história de STA e gravidade dos distúrbios

ventilatórios. Em conclusão, demonstrou-se que padrões ventilatórios restritivo e obstrutivo podem estar presentes em pacientes com HbSS, desde a infância.

Sylvester et al.<sup>28</sup> analisaram a função pulmonar em crianças com anemia falciforme comparando-as com um grupo controle pareado por idade e etnia, a fim de determinar se as anormalidades encontradas foram influenciadas pela idade. Cento e vinte e oito crianças com idade entre 5-16 anos foram recrutadas. As crianças com anemia falciforme tiveram significativamente menor VEF<sub>1</sub>, CVF e PFE. Os resultados médios para as crianças com anemia falciforme não estavam fora da faixa normal e muito poucos tinham danos suficientemente compatíveis de função pulmonar a ser classificada como tendo alterações obstrutivas ou restritivas. Em resposta a administração do broncodilatador houve apenas uma melhoria pequena não significativa na função pulmonar em crianças com anemia falciforme, e seus resultados pós-broncodilatador permaneceram significativamente inferiores aos dos controles, sugerindo que as crianças com anemia falciforme apresentaram defeitos restritivos leves. O desenvolvimento puberal das crianças com anemia falciforme diferiu significativamente da dos controles pareados e essas diferenças foram particularmente acentuadas se apenas as crianças mais velhas eram consideradas. Os autores sugerem que este achado é consistente com a sugestão de que os danos da AF tornam-se maiores com o aumento da idade. No entanto, crianças com anemia falciforme entram na puberdade mais tarde do que aqueles sem a doença. Estes resultados são coerentes com alterações restritivas se tornando mais proeminente com o aumento da idade.

Pianoski et al.<sup>29</sup> realizaram estudo a fim de observar os achados de função pulmonar em crianças com doença falciforme, comparando função pulmonar em pacientes com e sem história prévia de STA. Trinta e sete pacientes com doença falciforme (20 HbSS, 14 HbSC e 3 HbS-beta) e 22 controles com idade compreendida entre 8 e 18 anos de idade capazes de cooperar com os testes foram recrutados para o estudo, e dentre estes, dez tinham história prévia de STA. A CVF e o VEF<sub>1</sub>, expresso em porcentagem do valor previsto, foram significativamente menores no grupo de pacientes com HbSS, com ou sem história de STA, do que para indivíduos controle ( $p < 0,05$ ),

mas a relação  $VEF_1/CVF$  foi normal em todos os grupos. Ambos padrões ventilatórios, restritivo e obstrutivo, foram encontrados com frequência similar no grupo com doença falciforme. Especula-se que o crescimento somático pode ser o principal responsável pelas anormalidades da função pulmonar em crianças com anemia falciforme.

Sylvester et al.<sup>30</sup> analisaram se os resultados de transferência de gás pulmonar de crianças com AF diferiram daqueles de origem controles, pareados por idade e etnia, e se havia correlação com os resultados de outras medidas de função pulmonar. Vinte e quatro crianças com AF pareadas com 24 outras crianças sem DF com idade entre 6 e 16 anos, foram recrutadas para este estudo prospectivo para avaliação da função pulmonar em crianças com anemia falciforme. Crianças com AF, tiveram significativamente menor média  $VEF_1$  ( $p < 0,0001$ ) e  $CVF$  ( $p < 0,0001$ ) que seus controles, mas média semelhante de  $VEF_1/CVF$  medidos tanto por pletismografia e diluição ao hélio. Esses resultados indicam que haviam mais provas de função pulmonar com padrão restritivo do que os controles. Em conclusão, as crianças com AF, em comparação com controles apresentaram significativamente diferente difusão pulmonar. Os resultados do estudo sugeriram que isso ocorre independentemente de outras anormalidades da função pulmonar.

Sylvester et al.<sup>31</sup> testaram a hipótese de que crianças com anemia falciforme que apresentaram pelo menos uma internação por episódio de síndrome torácica aguda teriam a função pulmonar pior do que crianças com anemia falciforme sem episódios de STA. Quarenta crianças afro-caribenhas, 20 em cada grupo, de 6 a 16 anos com anemia falciforme foram recrutados para este estudo transversal prospectivo. Demonstrou-se que os resultados de função pulmonar das crianças com anemia falciforme que tinham sido hospitalizadas por episódios de STA foram significativamente diferentes daqueles das crianças que não tinham experimentado um episódio de STA. Não houve diferenças significativas nos resultados dos testes de função pulmonar em resposta à administração de broncodilatador entre os dois grupos, mas as crianças do grupo com STA apresentaram média  $FEF_{25}$  ( $p=0,04$ ) e  $FEF_{75}$  ( $p=0,03$ ) uso pré-broncodilatador e uma média menor de

FEV<sub>1</sub>/FVC (p=0,03) e FEF<sub>75</sub> (p=0,03) uso pós-broncodilatador. Esses resultados sugeriram maior obstrução das vias aéreas nas crianças que apresentaram STA e que essa obstrução é irreversível. Contudo, não é possível determinar se a obstrução da via aérea superior no grupo com STA sucedeu ou precedeu a ocorrência dos episódios de STA. Em conclusão, demonstrou-se que a função pulmonar em crianças com anemia falciforme que experimentaram um episódio de internação por STA difere significativamente da observada em crianças com anemia falciforme sem histórico de STA, em que os primeiros têm maiores limitações de fluxo de ar.

Souza e Viegas<sup>32</sup> avaliaram a qualidade do sono e a função pulmonar em adolescentes com AF clinicamente estáveis. Foram incluídas 50 crianças com anemia falciforme de 10 a 18 anos de idade, sem diagnóstico prévio de doença respiratória ou distúrbio do sono. Observaram dessaturação diurna e noturna, na maioria dos pacientes, apesar dos níveis normais de hemoglobina e hematócrito. Em relação à qualidade do sono desses pacientes, observou-se que era fragmentada, uma vez que o número de despertares, movimentação em sono e mudanças de estágio foram altos para a idade. De acordo com resultados espirométricos os pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com os resultados da função pulmonar observados: normal em 57%, restritivo em 8%, obstrutivo em 29%. Uma resposta positiva ao broncodilatador (caracterizada como aumento em valores absolutos de 200 ml no VEF<sub>1</sub>) foi observada em 64% dos pacientes que apresentaram padrão obstrutivo. Concluiu-se que a qualidade de sono levemente alterada em pacientes clinicamente estáveis com AF não está associada às alterações individuais da função pulmonar desses pacientes.

Koumbourlis et al.<sup>33</sup> realizaram estudo a fim de identificar se a função pulmonar e o crescimento somático em pacientes com anemia falciforme manteriam o mesmo padrão ao longo do tempo, e se existe uma relação causal específica, entre o padrão da função pulmonar e o padrão de crescimento somático. Foram incluídas na análise quarenta e cinco crianças com Hb-SS, que tivessem realizado no mínimo dois testes de função pulmonar em um ano e estes foram analisados de forma retrospectiva. Os valores médios de todos

os índices espirométricos estavam dentro da faixa normal em ambos os períodos de teste. No entanto, observou-se uma diminuição significativa no  $VEF_1$ ,  $VEF_1/CVF$ , e o  $FEF_{25-75}$  entre o primeiro e segundo teste, sugerindo o desenvolvimento de obstrução das vias aéreas inferiores. Ao serem realizadas análises individuais no primeiro período de teste, demonstrou-se que mais da metade dos doentes (25 doentes ou 56%) tinha um padrão normal. Dez dos pacientes restantes (22%) tinha um padrão obstrutivo, e 10 pacientes (22%) tinham padrão restritivo. A distribuição dos padrões foi muito diferente ao se observarem os resultados na segunda espirometria. O número de pacientes com padrão normal caiu de 25 para 13 (29%), enquanto o número daqueles com padrão obstrutivo dobrou de 10 para 20 (44%). Havia um pequeno aumento do número de pessoas com padrão restritivo de 10 a 12 (27%). Estes achados confirmam dados previamente relatados na literatura que demonstram que o padrão da doença pulmonar na AF é heterogêneo e sobretudo, modifica-se com o tempo com o desenvolvimento de um padrão ventilatório obstrutivo. A limitação do estudo foi que ele não incluiu informações detalhadas sobre eventos clínicos, tais como número de crises vaso oclusivas, episódios de síndrome torácica aguda, infecções respiratórias ou da gravidade e número de exacerbações de asma antes e durante o período de estudo. Assim, não é possível tirar conclusões definitivas sobre as possíveis causas das mudanças no padrão ventilatório.

## VII DISCUSSÃO

Dos onze estudos analisados, cinco deles tinham como desenho a comparação entre crianças e adolescentes com anemia falciforme e grupo controle saudável, pareados, no mínimo, por sexo e idade. Em todos eles foi possível evidenciar maiores alterações da função pulmonar nos indivíduos com anemia falciforme em relação aos indivíduos saudáveis, ainda que apenas a minoria das crianças e adolescentes do grupo com AF as apresentasse. Entre os estudos que compararam a função pulmonar entre indivíduos com anemia falciforme e outras hemoglobinopatias (HbSC e HbS-beta), as modificações pulmonares mostraram-se semelhantes entre os grupos, contudo, o declínio da função pulmonar e o aparecimento precoce das alterações pulmonares parecem ser mais frequentes nos indivíduos com hemoglobina SS.

Capacidade vital e capacidade pulmonar total diminuídas, volume pulmonar restrito – principalmente causado pelas diferenças antropométricas encontradas entre as duas populações -, redução na capacidade global de difusão pulmonar, volume de sangue capilar aumentado (justificado por uma expansão crônica do leito capilar pulmonar) e menor saturação de oxigênio foram algumas das alterações pulmonares encontradas em estudos que compararam a função pulmonar de pessoas com doença falciforme e indivíduos saudáveis<sup>34</sup>.

Ainda não se sabe a exata incidência, prevalência, história natural da doença e métodos diagnósticos para identificação de doença pulmonar crônica em pacientes com doença falciforme devido à ausência de estudos epidemiológicos detalhados. No entanto, sugere-se que a doença pulmonar atinge cerca de 4% dos indivíduos com DF<sup>35</sup>.

As anormalidades da função pulmonar na DF são freqüentes e são caracterizadas por obstrução das vias respiratórias, doença pulmonar restritiva, capacidade de difusão anormal e hipoxemia. Hiper-reatividade das vias aéreas é uma irregularidade comum encontrada no teste de função pulmonar entre

indivíduos jovens com doença falciforme, apesar de sua patogênese não ser completamente compreendida. No entanto, anormalidade restritiva das vias aéreas é normalmente observada em pacientes adultos com DF e doença pulmonar. Nos adolescentes, acredita-se que a restrição pulmonar observada represente as consequências da inspiração ineficaz por dor, infarto das costelas durante o crescimento, osteoporose ou osteomalacia vertebral com consequente substituição do parênquima pulmonar por tecido fibrótico. Essas ocorrências comprometem a elasticidade pulmonar e a expansão da parede torácica, ocasionando as limitações vistas nesses quadros, situação que piora com a idade<sup>3, 4, 35, 36</sup>.

Nesta revisão, cinco (45,4%) dos estudos analisados demonstraram anormalidades obstrutivas na população pediátrica com anemia falciforme. Segundo Siddiqui e Ahmed<sup>35</sup>, a incidência de defeitos pulmonares obstrutivos em crianças com anemia falciforme é de 35% a 37%. Estudos que descreveram presença elevada de padrão obstrutivo propuseram que a recorrência da STA pode contribuir para apresentação de distúrbios obstrutivos e que a hiper-reatividade brônquica é a principal causa da alteração observada. “Evidências sugerem um processo pro-inflamatório da anemia falciforme devido à leucocitose, aumento de moléculas vasculares de adesão e elevação de citocinas (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 $\beta$  e interleucina-6)” (Moreira, 2007, p XIX). Esse estágio pró-inflamatório anteriormente descrito é possivelmente o agente causador da obstrução reversível de vias aéreas inferiores encontrada em grande parte dos estudos avaliados. Outros fatores como infecções recorrentes, embolia gordurosa pós-infarto ósseo e hipercoagulabilidade aceleram a lesão pulmonar, além de estarem associados com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar, principal complicação crônica da doença falciforme<sup>3, 4, 35</sup>.

A etiologia da hipertensão pulmonar secundária em indivíduos com doença falciforme é multifatorial, causada pela hipoxemia crônica, trombose in situ e lesão vascular e do parênquima devido ao seqüestro de eritrócitos falciformes, embolização de gordura e infecção. (Minter and Gladwin, 2001, p 2018)

Vale ressaltar que as medidas espirométricas, que determinam os padrões pulmonares encontrados, devem ser avaliadas em comparação com

valores obtidos para uma população padrão e que fatores como idade, altura, gênero e etnia podem ter interferência nos resultados<sup>4</sup>.

Koumbourlis et al.<sup>37</sup> avaliaram a função pulmonar de crianças com doença falciforme com idades entre 3 e 30 meses, em 1997. Neste estudo, foi demonstrado a presença predominante de obstrução das vias aéreas inferiores e hiperinflação nas crianças com anemia falciforme, podendo este padrão se desenvolver antes mesmo do aparecimento de episódios de síndrome torácica aguda e crises vaso oclusivas. Embora a relação destas anormalidades ainda seja incerta, a reatividade das vias aéreas pode desempenhar um papel importante na sua patogênese.

Na média aproximada de idade dos estudos incluídos nesta revisão, 12 anos, foi possível observar tanto padrão pulmonar obstrutivo quanto padrão restritivo, no entanto, havendo uma leve predominância de obstrução das vias aéreas nos pacientes com anemia falciforme.

Cuervo et al.<sup>38</sup> avaliaram pacientes com anemia falciforme com idades entre 15 e 25 anos e mostraram resultados de função pulmonar normais (62,5%) e os 37,5% restantes exibiram padrão restritivo; já metade dos pacientes com idade superior a 24 anos mostrou padrão restritivo, o que sugere desenvolvimento de função pulmonar restritiva com o aumento da idade. No entanto, Fonseca et al.<sup>4</sup> demonstraram presença de padrão pulmonar misto em pacientes com anemia falciforme com idade entre 10 e 26 anos.

O que parece haver na função pulmonar dos pacientes com anemia falciforme é a prevalência de padrões obstrutivos durante a infância, em alguns casos associados a presença de episódios de STA e diagnóstico prévio de asma, na adolescência tanto o padrão obstrutivo como o restritivo podem estar presentes e no adulto jovem, padrão misto pode ser visto, contudo, restrição pulmonar é predominantemente observada.

Estudos prévios identificaram associação entre diagnóstico anterior de asma e padrão ventilatório obstrutivo com STA e crises dolorosas<sup>4</sup>.



A síndrome torácica aguda ocorre em 15% a 43% dos pacientes com anemia falciforme. Além disso, episódios recorrentes de STA incidem em até 80% daqueles que tiveram um episódio anterior. A etiologia usual da STA é a vaso-oclusão, infecção (principalmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, apesar desse perfil vir se modificando para *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e vírus sincial respiratório) ou ambos simultaneamente<sup>35, 39</sup>.

O mecanismo responsável pela STA ainda não está totalmente compreendido. Acredita-se que seja uma forma específica de lesão pulmonar aguda que pode progredir para síndrome do desconforto respiratório agudo. A lesão pulmonar é causada por vários agravos justapostos à fisiopatologia de base genética da anemia falciforme. Em adição à hemoglobina S, aumento da expressão de moléculas de adesão em hemoglobinas falciformes e do endotélio, liberação de mediadores inflamatórios, interação de células falciformes com leucócitos, trombose microvascular e dano endotelial podem contribuir para oclusão da microcirculação e infarto tecidual. Dados mais recentes sugerem que as anormalidades do óxido nítrico em células endoteliais e do metabolismo, bem como o estado oxidante podem contribuir para o desenvolvimento de STA<sup>35</sup>.

Asma é uma doença crônica das vias aéreas caracterizada por episódios recorrentes de estreitamento das vias aéreas por inflamação, entupimento por muco e broncoespasmo, culminando com remodelamento das vias aéreas. Semelhante a doença falciforme, a asma apresenta heterogeneidade significativa no quadro clínico em crianças. O diagnóstico de asma baseia-se principalmente em sintomas e resultados clínicos, e pode ser confirmado por meio de testes de função pulmonar, tais como a presença de obstrução das vias aéreas e resposta broncodilatadora na espirometria, que também pode ser útil na monitorização da eficácia do tratamento. Testes laboratoriais de apoio incluem elevação dos níveis séricos de IgE total, eosinofilia periférica e sensibilidade alérgeno específica<sup>40</sup>.

O diagnóstico de asma em indivíduos com doença falciforme está relacionado ao aumento de crises algicas, síndrome torácica aguda e morte. Numa coorte de uma população infantil com anemia falciforme, asma foi associada a episódios mais frequentes de STA, além disso, a proporção de crianças com diagnóstico médico de asma aumenta linearmente a medida que o número de episódios STA aumenta. As crianças com STA são diagnosticadas com asma em uma idade mais jovem em comparação com aqueles sem STA, o que sugere que a asma é um preditor da ocorrência de STA<sup>39, 40</sup>.

Um possível esclarecimento para a associação entre asma e síndrome torácica aguda é que se trata, provavelmente, de duas doenças de caráter inflamatório. A inflamação das vias aéreas da asma acarretaria numa potencialização da inflamação vascular resultando em vaso-oclusão. Outro aspecto elucidado seria a baixa ventilação/perfusão, levando à hipóxia e, conseqüentemente, vaso-oclusão<sup>39</sup>.

## VIII CONCLUSÕES

1 - Nesta revisão sistemática foi possível observar a predominância, mesmo que pequena, da presença de padrão ventilatório obstrutivo em crianças e adolescentes com anemia falciforme.

2 - O padrão ventilatório obstrutivo esteve mais relacionado a faixas etárias menores, enquanto o padrão ventilatório restritivo com idades maiores.

3 - Houve associação clínica com asma e síndrome torácica aguda.

## IX SUMMARY

**INTRODUCTION:** the Sickle Cell is a chronic inflammatory disease, originated from a gene mutation, which has many acute episodes that lead to high mortality and morbidity. The lung complications represent nowadays the second cause of hospital admissions and the first cause of death in adults. In order to detect and confirm the lung disease in those patients, the spirometry shows up as a low-cost, easy executed and slightly sensible examination. **OBJECTIVE:** describe the spirometry alterations showed in children and adolescents with sickle cell. **MATERIALS AND METHODS:** it is a systematic review from the national and international literature regarded to the theme. To achieve this goal, were selected studies which included children and adolescents between 6 to 18 years old, who are carriers of the sickle cell (HBSS), clinically stable and had been submitted to the spirometry examination using the bronchodilator test. The period of publication was 25 years (from 1990 to 2015) and the studies were published in English, Portuguese and Spanish. All the frames of study were considered. **RESULTS:** were identified initially 364 studies through the electronic databases. From those, eleven articles were included. The age group contained in the studies varied between 6,5 to 17,2 years old, showing an approximately average of 12 years old. The obstructive ventilatory pattern was identified in five studies, the restrictive ventilatory pattern was observed in four studies, one study showed a normal ventilatory pattern while another showed that the lung obstruction or restriction may be present in the young population with sickle cell. The restrictive ventilatory pattern seems to be more associated to higher age groups, however, may be present in the youngest children. The Acute Chest Syndrome (ACS) is related to the obstructive ventilatory patterns and has association with the severity and irreversibility of the lung changes from this population. **CONCLUSIONS:** It was possible to observe the predominance, even though a small one, of the presence of an obstructive ventilatory pattern in children and adolescents with the sickle cell and its associations with asthma and acute chest syndrome. Also, the obstructive ventilatory pattern was more related to the lower age groups, while the restrictive with higher age groups.

**Key words:** sickle cell, spirometry, children, adolescents.

## X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014; 312(10):1033-48.
2. Williams SN, Nussbaum E, Yoonessi L, Morpew T, Randhawa I. Progression and prognostic indicators of bronchial disease in children with sickle cell disease. *Lung*. 2014;192(3):385-93.
3. Moreira GA. Repercussões respiratórias da anemia falciforme. *J. bras. pneumol*. 2007; 33(3):xviii-xx.
4. Fonseca CSV, Melo CAA, Carvalho RM, Barreto-Neto J, Araújo JG, Cipolotti R. Função pulmonar em portadores de anemia falciforme. *Rev. paul. pediatr*. 2011; 29(1):85-90.
5. Almeida AM, Godinho TM, Teles MS, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant*. 2006; 6(1):85-91.
6. Diniz D, Guedes C, Barbosa L, Taluil PL, Magalhães I. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos do Distrito Federal, Brasil, 2004 a 2006. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(1):188-94.
7. Dinuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J. pediatr*. 2004; 80(5):347-54.
8. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2010; 32(3):203-208.
9. Ministério da Saúde. *Gestação em Mulheres com Doença Falciforme*. Brasília/DF (Brasil). MS/CGDI/SAA/SE; 2006. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>
10. Zanette AMD. Gravidez e contracepção na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007; 29(3):309-12.
11. Xavier ASG. *Experiências Reprodutivas de Mulheres com Anemia Falciforme [dissertação]*. Salvador (Brasil). Repositório UFBA, 2011.
12. Ramalho AS, Magna LA. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007; 29(3):229-32.

13. Martins PRJ, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. e Hemoter. 2010; 32(5):279-84.
14. Gualandro SFM, Fonseca GHH, Gualandro DM. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3):291-98.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília/DF (Brasil). ANVISA; 2002. Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/MANUAISHEMEPAR/Manual\\_de\\_diagnostico\\_e\\_tratamento\\_de\\_doencas\\_falciformes.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/MANUAISHEMEPAR/Manual_de_diagnostico_e_tratamento_de_doencas_falciformes.pdf)
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. Arq Bras Cardiol 2009; 93(6 Supl. 3): e265-e302.
17. Ministérios da Saúde. Doença falciforme: condutas básicas para o tratamento. Brasília/DF (Brasil). MS; 2012. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca\\_falciforme\\_condutas\\_basicas.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf)
18. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar 2002. J Pneumol. 2002; 28(S3):S1-S238.
19. Costa D, Jamami M. Bases fundamentais da espirometria. Rev. bras. fisioter. 2001; 5(2):95-102.
20. Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamra MHCF, Nakaie CMA, Almeida MB, Silva Filho LVF, Adde FV. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. J Pneumol. 2002; 28(Supl3):207-21.
21. Pereira CAC, Sato T. Limitação ao fluxo aéreo e capacidade vital reduzida: distúrbio ventilatório obstrutivo ou combinado?. J. pneumol. 1991; 17(2):59-67.
22. Silva LCC, Rubin AS, Silva LMC, Fernandes JC. Espirometria na prática médica. Rev. AMRIGS. 2005; 49(3):183-94.
23. Wedderburn CJ, Rees D, Height S, Dick M, Rafferty GF, Lunt A, Greenough A. Airways obstruction and pulmonary capillary blood volume in children with sickle cell disease. Pediatr Pulmonol. 2014; 49(7):716-22.
24. Cook J, Jefferis O, Matchere P, Mbale E, Rylance J. Sickle-cell disease in Malawian children is associated with restrictive spirometry: a cross-sectional survey. Int J Tuberc Lung Dis. 2013; 17(9):1235-8.

25. Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Lung function and somatic growth in patients with hemoglobin SC sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(2):175-8.
26. Boyd JH, DeBaun MR, Morgan WJ, Jingnan M, Strunk RC. Lower airway obstruction is associated with increased morbidity in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44(3):290-6.
27. Hijazi Z, Onadeko BO, Khadadah M, Haider MZ, Adekile AD, Al-Habashi H. Pulmonary function studies in Kuwaiti children with sickle cell disease and elevated Hb F. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(2):163-7.
28. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Dick M, Rafferty GF, Rees D et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax.* 2004; 59(1): 67–70.
29. Pianosi P, D'Souza SJA, Charge TD, Esseltine DE, Coates AL. Pulmonary function abnormalities in childhood sickle cell disease. *J Pediatr.* 1993; 122(3):366-71.
30. Sylvester KP, Patey RA, Kassim Z, Rafferty GF, Rees D, Their SL, Greenough A. Lung gas transfer in children with sickle cell anaemia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007; 158(1):70-4.
31. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Rafferty GF, Broughton S, Rees D et al. Impact of acute chest syndrome on lung function of children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2006; 149(1):17-22.
32. Souza LCNA, Viegas CAA. Quality of sleep and pulmonary function in clinically stable adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(3):275-81.
33. Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Longitudinal changes in lung function and somatic growth in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42(6):483-8.
34. Young Jr RC, Rachal RE, Reindorf CA, Armstrong EM, Polk Jr OD, Hackney Jr RL et al. Lung function in sickle cell hemoglobinopathy patients compared with healthy subjects. *J Natl Med Assoc.* 1988; 80(5): 509–14
35. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J.* 2003; 79:384-90.
36. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. *ATS J.* 2001; 164(11):2016-19.

37. Koumbourlis AC, Hurlet-Jensen A, Bye MR. Lung function in infants with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 24:277-81
38. Cuervo JRM, Leyva OC, Miyares JH, Ternblóm AP, Buchillón RL, Rodríguez LR et al. Modificaciones funcionales ventilatorias en pacientes con anemia drepanocítica y antecedentes de síndrome torácico agudo. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2002; 18(2):
39. Vieira AK, Campos MK, Araujo IA, Lopes GCS, Ibiapina CC, Fernandes SSC. Anemia falciforme e suas manifestações respiratórias. *Rev Med Minas Gerais.* 2010; 20(4 Supl 3):5-11.
40. Anim SO, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma morbidity and treatment in children with sickle cell disease. *Expert Rev Respir Med.* 2011; 5(5):635–45.
41. Rodrigues JR. Como referenciar e citar segundo o Estilo Vancouver. 1ª Edição. Rio de Janeiro: Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde; 2008
42. Savi MGM, Burg HS. Como elaborar referências bibliográficas, segundo o estilo de Vancouver [internet]. [Santa Catarina (Brasil)]: [editor desconhecido]; 22/10/2013. Disponível em: <http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html>



## XI. APÊNDICE

### XI.1. Apêndice I: estudos selecionados para leitura integral.

AUTORES	TÍTULO	ANO	INCLUSÃO OU JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO	BASE DE DADOS
DeBaun, M.R., Rodeghier, M., Cohen, R., Kirkham, F.J., Rosen, C.L., Roberts, I., Cooper, B., Stocks, J., Wilkey, O., Inusa, B., Warner, J.O., Strunk, R.C.	Factors predicting future ACS episodes in children with sickle cell anemia	2014	Relação entre asma e episódios prévios de STA como preditores de eventos futuros de STA.	Scopus
Wedderburn CJ, Rees D, Height S, Dick M, Rafferty GF, Lunt A, Greenough A.	Airways obstruction and pulmonary capillary blood volume in children with sickle cell disease	2014	Incluído	Scopus
Xavier Waltz, Marc Romana, Marie-Dominique Hardy-Dessources, Yann Lamarre, Lydia Divialle-Doumdo, Marie Petras, Vanessa Tarer, Régine Hierso, Kizzy-Clara Baltyde, Benoît Tressières, Marie-Laure Lalanne-Mistrih, Frédéric Maillard, Olivier Hue, Maryse Etienne-Julan, Philippe Connes	Hematological and hemorheological Determinants of the Six-Minute Walk Test Performance in Children with Sickle Cell Anemia	2013	Só cita a espirometria, sem analisá-la	Scopus
Cook J, Jefferis O, Matchere P, Mbale E, Rylance J.	Sickle-cell disease in Malawian children is associated with restrictive spirometry: a cross-sectional survey.	2013	Incluído	Scopus
Clément Tassel, Cécile Arnaud, Marc Kulpa, Emmanuelle Fleurence, Annie Kandem, Fouad Madhi, Françoise Bernaudin, Christophe Delacourt	Leukocytosis is a risk factor for lung function deterioration in children with sickle cell disease	2010	As crianças com anemia falciforme foram analisadas em conjunto com outras hemoglobinopatias, impossibilitando sua análise isoladamente.	Scopus
Field, J.J., Stocks, J., Kirkham, F.J., Rosen, C.L., Dietzen, D.J., Semon, T., Kirkby,	Airway hyperresponsiveness in children with sickle cell anemia	2011	Faixa etária entre 4 e 20 anos	Scopus

J., Bates, P., Seicean, S., DeBaun, M.R., Redline, S., Strunk, R.C.				
Robert I. Liem, Mary A. Nevin, Adrienne Prestridge, Luciana T. Young and Alexis A. Thompson	Functional capacity in children and Young adults with sickle cell disease undergoing evaluation for cardiopulmonar disease	2009	Idade até 25 anos	Scopus
Liem, R.I., Nevin, M.A., Prestridge, A. Young, L.T. <sup>c</sup> , Thompson, A.A.	Tricuspid regurgitant jet velocity elevation and its relationship to lung function in pediatric sickle cell disease	2009	Idade até 25 anos	Scopus
Boyd JH, DeBaun MR, Morgan WJ, Jingnan M, Strunk RC.	Lower airway obstruction is associated with increased morbidity in children with sickle cell disease	2009	Incluído	Scopus
Joanna E. MacLean, Eshetu Atenafu, Melanie Kirby-Allen, Ian B. MacLusky, Derek Stephens, Hartmut Grasemann, Padmaja Subbarao	Longitudinal Decline in Lung Volume in a Population of Children with Sickle Cell Disease	2008	As crianças com anemia falciforme foram analisadas em conjunto com outras hemoglobinopatias, impossibilitando sua análise isoladamente.	Scopus
Field, J.J., DeBaun, M.R., Yan, Y., Strunk, R.C.	Growth of lung function in children with sickle cell anemia	2008	Faixa etária entre 6-19 anos	Scopus
Vanderjagt, D.J., Trujillo, M.R., Jalo, I., Bode-Thomas, F., Glew, R.H., Agaba, P.	Pulmonary function correlates with body composition in Nigerian children and young adults with sickle cell disease	2008	Faixa etária entre 7-35 anos	Scopus
Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A.	Lung function and somatic growth in patients with hemoglobin SC sickle cell disease	2008	Incluído	Scopus
Ozbek, O.Y., Malbora, B., Sen, N., Yazici, A.C., Ozyurek, E., Ozbek, N.	Airway hyperreactivity detected by methacholine challenge in children with sickle cell disease	2007	As crianças com anemia falciforme foram analisadas em conjunto com outras hemoglobinopatias, impossibilitando sua análise isoladamente	Scopus
Hijazi Z, Onadeko BO, Khadadah M, Haider MZ,	Pulmonary function studies in Kuwaiti	2005	Incluído	Scopus

Adekile AD, Al-Habashi H.	children with sickle cell disease and elevated Hb F			
Ong, G.L.	Incentive spirometry for children with sickle cell disorder.	2005	As crianças não estavam clinicamente estáveis.	Scopus
Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Dick M, Rafferty GF, Rees D et al.	Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease.	2004	Incluído	Scopus
Leong, M.A., Dampier, C., Varlotta, L., Allen, J.L.	Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease	1997	Faixa etária entre 6-19 anos. As crianças com anemia falciforme foram analisadas em conjunto com outras hemoglobinopatias, impossibilitando sua análise isoladamente.	Scopus
Aquino, S.L., Gamsu, G., Fahy, J.V., Claster, S., Embury, S.H., Mentzer, W.C.	Chronic pulmonary disorders in sickle cell disease: Findings at thin-section CT	1994	Faixa etária de 5-54 anos.	Scopus
Pianosì P, D'Souza SJA, Charge TD, Esseltine DE, Coates AL	Pulmonary function abnormalities in childhood sickle cell disease.	1993	Incluído	Scopus
Pianosì, P., D'Souza, S.J.A., Esseltine, D.W., Charge, T.D., Coates, A.L.	Ventilation and gas exchange during exercise in sickle cell anemia	1991	Faixa etária entre 6-19 anos. As crianças com anemia falciforme foram analisadas em conjunto com outras hemoglobinopatias, impossibilitando sua análise isoladamente	Scopus
Chaudry, Rifat A.; Rosenthal, Mark; Bush, Andrew; et al.	Reduced forced expiratory flow but not increased exhaled nitric oxide or airway responsiveness to methacholine characterises paediatric sickle cell air way disease	2014	Análise principal voltada à realização de testes de metacolina e óxido nítrico exalado, a análise da espirometria é descrita sucintamente.	Web of Science
Williams, Sophia N.; Nussbaum, Eliezer; Yoonessi, Leila; et al.	Progression and Prognostic Indicators of Bronchial Disease in Children with Sickle Cell Disease	2014	Faixa etária entre 6-20 anos	Web of Science
Intzes, Stefanos; Kalpathi, Ram V.; Short, Robert; et al.	Pulmonary Function Abnormalities and Asthma Are Prevalent in Children with Sickle Cell Disease and Are Associated with Acute	2013	As crianças com anemia falciforme foram analisadas em conjunto com outras hemoglobinopatias, impossibilitando sua análise isoladamente	Web of Science

	Chest Syndrome			
Ong, Bruce A.; Caboot, Jason; Jawad, Abbas; et al.	Respiratory muscle force and lung volume changes in a population of children with sickle cell disease	2013	Faixa etária entre 6-21 anos	Web of Science
Cohen, Robyn T.; Strunk, Robert C.; Field, Joshua J.; et al.	Environmental Tobacco Smoke and Airway Obstruction in Children With Sickle Cell Anemia	2013	Faixa etária entre 4-20 anos	Web of Science
Bonner, Rachel; Lum, Sooky; Stocks, Janet; et al.	Applicability of the Global Lung Function Spirometry Equations in Contemporary Multiethnic Children	2013	Faixa etária entre 3-95 anos	Web of Science
Crabtree, Elizabeth A.; Mariscalco, M. Michele; Hesselgrave, Joy; et al.	Improving Care for Children With Sickle Cell Disease/Acute Chest Syndrome	2011	Faixa etária entre 1-21 anos	Web of Science
Sylvester KP, Patey RA, Kassim Z, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A.	Lung gas transfer in children with sickle cell anaemia	2007	Incluído	Web of Science
Sylvester, K. P.; Desai, S. R.; Wells, A. U.; et al.	Computed tomography and pulmonary function abnormalities in sickle cell disease	2006	Faixa etária entre 17-67 anos	Web of Science
Akgul, Ferit; Yalcin, Fatih; Babayigit, Cenk; et al.	Right ventricular and pulmonary function in sickle cell disease patients with pulmonary hypertension	2006	Faixa etária que incluía adultos jovens.	Web of Science
Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Rafferty GF, Broughton S, Rees D et al.	Impact of acute chest syndrome on lung function of children with sickle cell disease.	2006	Incluído	Web of Science
Klings, ES; Wyszynski, DF; Nolan, VG; et al.	Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia	2006	Faixa etária maior que 18 anos	Web of Science
Souza LCNA, Viegas CAA.	Quality of sleep and pulmonary function in clinically stable adolescents with sickle cell anemia.	2007	Incluído	Medline (Pubmed)
Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A.	Longitudinal changes in lung function and somatic growth in children with sickle cell disease	2007	Incluído	Medline (Pubmed)
Koumbourlis AC, Zar HJ, Hurler-Jensen A, Goldberg MR.	Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in	2001	Avaliação da função pulmonar utilizando plestimografia.	Medline (Pubmed)

	children with sickle cell disease.			
Miriam Guerra Paredes <sup>1</sup> , María Luisa Camacho Machín, Adalberto Fortún Prieto	Función pulmonar en pacientes con anemia drepanocítica	2005	Pacientes adultos	Scielo
Cássia Suzane V. Fonseca; Carlos André Araújo-Melo; Ricardo Matias de Carvalho; José Barreto-Neto; Jerônimo Gonçalves Araújo; Rosana Cipolotti	Função pulmonar em portadores de anemia falciforme	2011	Faixa etária de 10-26 anos	Scielo
Adeniyi AF, Saminu KS	Local incentive spirometry improves peak expiratory flow rate in teenage sickle cell anaemia patients: a randomized pilot trial.	2011	Faixa etária de 13-19 anos, contudo, ainda havia indivíduos de 25 anos	The Cochrane Library
Adeniyi, Af ; Saminu, KS	Non Communicable Diseases Local incentive spirometry improves peak expiratory flow rate in teenage sickle cell anaemia patients: a randomized pilot trial	2011	Faixa etária de 13-19 anos	Portal CAPES
Strunk, RC ; Brown, MS ; Boyd, Jh ; Bates, P ; Field, Jj ; Debaun, Mr	Methacholine challenge in children with sickle cell disease: A case series	2008	Indivíduos deveriam ter diagnóstico de asma..	Portal CAPES