



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



Monografia

Associação entre asma, apnéia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar em pacientes pediátricos com doença falciforme

Diogo Moreira Garzedim dos Santos

Salvador (Bahia), 2012

Diogo Moreira Garzedim dos Santos. Associação entre asma, apnéia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar em pacientes pediátricos com doença falciforme, 2012.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Saúde, SIBI - UFBA.

S237 Santos, Diogo Moreira Garzedim dos
Associação entre asma, apneia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar em pacientes pediátricos com doença falciforme/ Diogo Moreira Garzedim dos Santos. – Salvador, 2012.
23 f.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Regina Terse Trindade Ramos

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Apnéia. 2. Sono. 3. Asma. 4. Hipertensão Pulmonar. I. Ramos, Regina Trindade Terse. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616-008



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



Monografia

Associação entre asma, apnéia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar em pacientes pediátricos com doença falciforme

Diogo Moreira Garzedim dos Santos

Professora-orientadora: **Regina Terse Trindade Ramos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, e 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.

Monografia: Associação entre asma, apnéia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar em pacientes pediátricos com doença falciforme. **Diogo Moreira Garzedim dos Santos**

Professor-orientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

COMISSÃO REVISORA (ou Examinadora ou Julgadora)

MEMBROS TITULARES

- Luis Fernando Fernandes Adan – Vice-diretor da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB-UFBA)
- Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho – Professor da FMB-UFBA
- Iza Cristina Salles de Castro – Professora da UNIME

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito (apto ou não apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de pediatria da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Davi Garzedim e Ilma Moreira, minha irmã Isabela. Afinal, me ensinaram a enxergar na vida etapas a serem concluídas, não “problemas” a serem superados. Obrigado por formar esta família maravilhosa, compreensível, divertida. E, óbvio, dedico a Soraia, “claro que não te esqueci”, a esta irmã maravilhosa que, apesar de se encontrar longe, sempre está por perto nas minhas decisões, “Te amo”.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Dr. Álvaro Cruz por ter me ajudado nos primeiros passos à busca científica, a Dr^a Cristina Salles por me acompanhar e orientar durante todo o percurso, por sua paciência, por sempre me emprestar o pouco do seu tempo escasso para sanar minhas dúvidas, por sempre buscar melhorias. Agradeço a Dr^a Regina Terse por sua doçura, por seu entusiasmo, sua didática e exemplo de humanidade, por seu carinho com os alunos.

SUMÁRIO

I.	RESUMO	2
II.	OBJETIVO	3
III.	INTRODUÇÃO	3
IV.	MÉTODOS	6
V.	RESULTADOS	6
VI.	DISCUSSÃO	7
VII.	CONCLUSÕES	12
VIII.	ABSTRACT	13
IX.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

**SALVADOR
(BAHIA) 2012**

I. RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA, APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO PULMONAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA FALCIFORME.

Este é um artigo de revisão sistemática sobre a associação entre a asma, a apnéia obstrutiva do sono e o aumento da pressão arterial pulmonar em crianças com doença falciforme. Foi realizada uma busca na base científica MEDLINE/PubMed, com as palavras-chaves hipertensão pulmonar, doença falciforme, apnéia obstrutiva do sono, asma e crianças, com seus respectivos termos em inglês. Foram encontrados artigos relacionados à hipertensão pulmonar na doença falciforme e seus fatores desencadeantes, entre eles, asma e apneia obstrutiva do sono. Com esta revisão sistemática, verifica-se a importância do diagnóstico e tratamento da asma e da apnéia obstrutiva do sono em crianças com doença falciforme para possível prevenção da hipertensão pulmonar, porém se necessita de mais estudos sobre o tratamento eficaz para a prevenção de hipertensão pulmonar, pois se sabe que a hipertensão pulmonar pode aumentar a taxa de morbidade e mortalidade da doença falciforme.

Palavras-chaves: hipertensão pulmonar, doença falciforme, apnéia obstrutiva do sono, crianças e asma.

II. OBJETIVO

Esta revisão sistemática tem como objetivo analisar a associação entre hipertensão pulmonar, asma e apnéia obstrutiva do sono em pacientes pediátricos com doença falciforme.

III. INTRODUÇÃO

A doença falciforme é causada pela produção anormal da hemoglobina devido a uma mutação no braço menor do cromossomo 11 no gene de codificação da cadeia β hemoglobina, por substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina, resultando na formação da hemoglobina S, a qual se torna insolúvel e capaz de se aglutinar com outras moléculas de hemoglobina dentro do eritrócito, produzindo uma polimerização da hemoglobina com deformidade da estrutura celular passando a assumir a forma de foice [1]. Com a falcização o eritrócito apresenta uma maior aderência endotelial e alteração da permeabilidade da membrana celular, gerando uma maior dificuldade na passagem eritrocitária através de pequenos canais vasculares, podendo resultar em isquemia e infarto vasculares [2]. Esta falcização depende da queda da taxa de saturação da oxihemoglobina, da concentração de hemoglobina celular, da composição intracelular da hemoglobina (a presença de outras variações de hemoglobina, a exemplo da hemoglobina fetal), pH e temperatura [1]. São considerados pacientes com doença falciforme indivíduos com pelo menos um gene HbS e o outro gene anormal, podendo ser o mesmo gene HbS, um gene talassêmico, ou outro gene mutante, sendo a primeira combinação mais severa [1].

A hipertensão pulmonar é um acometimento frequente na doença falciforme, em crianças, a prevalência de aumento da pressão pulmonar é próximo a 30% [3]. O diagnóstico de hipertensão pulmonar é definido quando a pressão arterial pulmonar em repouso é igual ou superior a 25mmHg avaliado por cateterismo cardíaco [4], porém através do ecodopplercardiograma se pode diagnosticar hipertensão pulmonar se a velocidade do jato de regurgitação da tricúspide for igual

ou superior a 2,5 m/s [5]. A hipertensão pulmonar na doença falciforme é considerada como um distúrbio vasoproliferativo [6] e o tratamento eficiente precoce leva a uma menor alteração na arquitetura pulmonar [7]. Em adultos com doença falciforme, a hipertensão pulmonar aumenta a taxa de mortalidade e a hemólise é sugerida como principal fator de risco para aumento da pressão pulmonar [8].

A prevalência da síndrome da apnéia do sono em pacientes com doença falciforme ainda é muito controversa, porém estima-se uma prevalência de 10,6% na população pediátrica [9] e quando aquela é grave pode causar hipertensão pulmonar [10]. A fisiopatologia da apnéia obstrutiva do sono é multifatorial, complexa, parcialmente conhecida. Decorre da obstrução parcial (hipopnéia) ou total (apnéia) das vias aéreas superiores durante o sono, que, apesar dos esforços respiratórios contra a via aérea obstruída, leva a despertares noturnos, fragmentação do sono, dessaturação da oxi-hemoglobina (caracterizada pela hipoxemia, hipercapnia em eventos prolongados), resultando em engasgos noturnos, sonolência diurna, fadiga, diminuição da concentração e alteração cognitiva e do humor [11]. A apnéia obstrutiva do sono pode levar a falcização eritrocitária decorrente da hipoxemia, hipercapnia, acidose e seus mediadores inflamatórios, levando a polimerização da HbS, podendo aumentar crises vaso-oclusivas e risco de acidente vascular cerebral [12]. Em pacientes sem doença falciforme, a prevalência de hipertensão pulmonar na apnéia obstrutiva do sono não está bem estabelecida, porém um estudo multicêntrico retrospectivo encontrou uma prevalência de hipertensão pulmonar em 111 dos 453 pacientes com apnéia obstrutiva do sono, 25% de prevalência [13]. Supõe-se que a repetição no número de apnéias (hipóxia, hipercapnia) levem à hipertensão pulmonar [14], entretanto há estudo em que não se encontrou uma relação entre a gravidade da apnéia obstrutiva do sono com a hipertensão pulmonar [15].

Crianças com doença falciforme e asma também apresentam um maior risco de hipertensão pulmonar [16]. A asma é uma doença crônica das vias aéreas inferiores de grande prevalência mundial, caracterizada pela obstrução aérea que é recorrente e comumente reversível, espontaneamente ou por administração medicamentosa, sendo que pode se apresentar irreversível em certos casos. A asma pode apresentar como manifestações clínicas principais: opressão torácica, tosse, sibilo e dispnéia [17]. Estima-se que cerca de 30 a 70% de paciente com

doença falciforme apresentem asma, e em ambas as doenças são evidenciadas alterações metabólicas da arginina e do óxido nítrico assim como aumento de leucotrienos, interleucinas e outros mediadores inflamatórios [18]. A presença da asma na doença falciforme aumenta os riscos de morbidade e de mortalidade, pois crianças com doença falciforme e asma têm uma maior chance de desenvolver síndrome torácica aguda em comparação às crianças com doença falciforme sem asma [19]. A asma também pode antecipar o primeiro episódio da síndrome torácica aguda e o encurtamento dos intervalos entre seus episódios [20]. Crianças asmáticas com doença falciforme apresentam pelo menos duas vezes mais episódios de crises álgicas em comparação às crianças com doença falciforme sem asma [21]. Na ausência da anemia falciforme, a asma e a hipertensão pulmonar, em estudos mais recentes, podem apresentar mecanismo similares de suprarregulação da argininase, porém ainda não está determinado se a asma pode levar a hipertensão pulmonar, ou se ambas são decorrentes deste mecanismo fisiopatológico [22].

Deve-se considerar que tanto a asma quanto a apnéia obstrutiva do sono podem estar presentes nos pacientes falcêmicos, sendo que a asma de difícil controle pode desencadear a apnéia obstrutiva do sono e a apnéia obstrutiva do sono pode provocar a exarcebação da asma [23]. Evidencia-se que pacientes com apnéia obstrutiva do sono quando tratados apresentam melhoras da sintomatologia da asma, com diminuição do uso de broncodilatador de resgate, melhora do pico de fluxo expiratório e melhora na qualidade de vida [24]. Na ausência da doença falciforme, tanto a asma quanto a apnéia obstrutiva do sono podem levar à hipertensão pulmonar, e na comorbidade pode se potencializar o risco [15].

Diante das possíveis associações entre asma, apnéia do sono, hipertensão pulmonar em pacientes com doença falciforme, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática de dados sobre a influência da asma e da apnéia obstrutiva do sono na hipertensão pulmonar em pacientes pediátricos com doença falciforme.

IV. MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática na base científica MEDLINE/PubMed sobre a relação da hipertensão pulmonar com a síndrome da apnéia obstrutiva do sono e asma em crianças com doença falciforme. Utilizou-se como palavra-chave hipertensão pulmonar, doença falciforme, síndrome da apnéia obstrutiva do sono, asma, crianças e seus respectivos termos na língua inglesa. A pesquisa bibliográfica não foi limitada por data devido a relativa escassez de publicações científicas em relação ao tema. Foram selecionados todos os artigos publicados com posterior revisão manual.

V. RESULTADOS

Como resultado da busca, foram encontrados 3 artigos referentes a Hipertensão Pulmonar na doença falciforme em pacientes pediátricos, e sua relação com outras enfermidades, entre elas asma e apnéia obstrutiva do sono, cujo quadro resumo se encontra abaixo. O artigo 1, de Onyekwere OC *et al*, apresenta o título “Pulmonary hypertension in children and adolescents with sickle cell disease.”, o artigo 2, de Amrusko SJ *et al*, apresenta o título “Elevation of tricuspid regurgitant jet velocity, a marker for pulmonary hypertension in children with sickle cell disease.” e o artigo 3, de Pashankar FD *et al*, apresenta o título “Longitudinal follow up of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease.”

Autores/Ano	Título	Objetivo	Metodologia	Resultados
O. C. Onyekwere <i>et al</i> , 2007	Pulmonary Hypertension in Children and Adolescents with Sickle Cell Disease	-Crianças e adolescente com doença falciforme apresentariam aumento da pressão arterial pulmonar?	Estudo prospectivo. N= 52 crianças	24 crianças apresentaram hipertensão pulmonar (HP), destas 18 apresentavam doença pulmonar. Das 28 sem HP, 15 apresentavam doença pulmonar, incluindo apneia obstrutiva do sono
Ambrusko JA <i>et al</i> , 2006	Elevation of Tricuspid Regurgitant Jet Velocity, a Marker for Pulmonary Hypertension in Children With Sickle Cell Disease	HP ocorre em crianças com doença falciforme e doença pulmonar?	Estudo de caso-controle Selecionados 224 prontuários de crianças com doença falciforme e Ecocardiograma.	Asma e apnéia obstrutiva do sono foram relevantes, apresentaram-se associadas com HP.
Pashankar FD <i>et al</i> , 2008	Longitudinal follow up of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease	- Avaliar os efeitos da hidroxiuréia na pressão arterial pulmonar em crianças com doença falciforme.	Estudo prospectivo longitudinal, onde 19 crianças foram selecionadas por apresentarem doença falciforme e HP.	O tratamento com hidroxiuréia se mostrou eficaz para redução da pressão pulmonar. Porém, 4 pacientes com HP persistente também apresentavam asma ou apnéia obstrutiva do sono. Após o tratamento adequado destas comorbidades, houve redução da pressão arterial.

Quadro-resumo

VI. DISCUSSÃO

Dentre os artigos estudados, pudemos observar que Onyekwere O.C *et al*, em 2007, hipotetizaram que o aumento da elevação da pressão arterial pulmonar em crianças com doença falciforme seria mais incidente principalmente naquelas acometidas de doenças pulmonares, como a síndrome da apnéia obstrutiva do sono e asma; analisaram a morbidade e mortalidade nos pacientes com doença falciforme e hipertensão pulmonar; e relacionaram os principais fatores da doença falciforme com o aumento da pressão arterial pulmonar. Neste estudo, avaliaram 52 crianças

com ecodopplercardiograma para aferição da velocidade do jato de regurgitação da tricúspide para diagnóstico de hipertensão pulmonar (se igual ou superior a 2.5 m/s em estado de repouso é diagnosticado Hipertensão pulmonar arterial). Foi possível observar nesse estudo que das 52 crianças estudadas, 24 apresentavam hipertensão pulmonar, das quais 18 apresentavam ou asma, ou apnéia obstrutiva do sono, ou síndrome torácica aguda ou hiperreatividade brônquica. Das 28 crianças que não apresentavam hipertensão pulmonar, quinze apresentavam doença pulmonar. O autores chamam a atenção para o fato de que durante os nove meses de acompanhamento, faleceu um paciente, e concluem que a presença da hipertensão pulmonar na doença falciforme em crianças não apresenta aumento significativo na mortalidade, porém há um incremento da morbidade. Onyekwere *et AL*, sugeriram fatores da doença falciforme relacionados com aumento da hipertensão pulmonar, tais como: concentração intracelular de hemoglobina, diminuição da concentração hematócrito, aumento plasmático do lactato desidrogenase (LDH), da bilirrubina total, diminuição da saturação da hemoglobina, aumento da proteína C reativa, formação de fator de necrose tumoral, tempo da hemoglobina na microcirculação, alteração do metabolismo do óxido nítrico e aumento da expressão de cadeias de adesão. Dentro destas, os principais fatores relacionados com doença falciforme, asma e síndrome da apnéia obstrutiva do sono são a hemólise, concentração do lactato desidrogenase, fator de necrose tumoral, dessaturação da oxi-hemoglobina, aumento da proteína C reativa e alteração do metabolismo do óxido nítrico.

No artigo de Amrusko SJ *et al.*, em 2006, apresentaram uma proposta semelhante ao artigo anterior, com diferença na metodologia da avaliação, enquanto esse faz a busca em prontuários de crianças com doença falciforme que tenham realizado o ecodopplercardiograma com o valor da velocidade do jato de regurgitação da tricúspide, o anterior realiza um estudo prospectivo através de ecodoppler em crianças com doença falciforme. Mais sintomas e comorbidades são analisadas, porém não marcadores inflamatórios. Esses autores selecionaram pacientes estáveis, sem história de crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda e outras enfermidades no período de 4 semanas, o que pôde evitar a interferências destas complicações no diagnóstico da hipertensão pulmonar. De acordo com Amrusko SJ *et al.*, o principal fator para hipertensão pulmonar é a hemólise, devido a sua formação de radicais livres de oxigênio que contribui também para o

priapismo, formação de úlceras e infartos. A doença falciforme homocigótica também se mostra um fator importante para aumento da pressão arterial pulmonar, talvez por uma maior susceptibilidade à hemólise. Segundo Ambrusko SJ *et al*, pode existir uma correlação das doenças cerebrovasculares com hipertensão pulmonar, podendo ser o resultado do remodelamento vascular presente em ambas enfermidades. Os autores afirmaram que a asma e a síndrome da apnéia obstrutiva do sono, apesar de sua correlação com hipertensão pulmonar neste estudo não ser estatisticamente significativa, são relevantes para o desencadeamento da hipertensão pulmonar, pois tanto a asma quanto a apnéia obstrutiva do sono individualmente predispõe a hipertensão pulmonar, e na doença falciforme provocam a hemólise, principal fator desencadeante para hipertensão pulmonar, através da falcização da hemácia resultante da hipóxia.

O terceiro artigo é um estudo prospectivo longitudinal, ano 2008, de Pashankar FD *et al*. Sua proposta é avaliar os efeitos do aumento da pressão arterial pulmonar e a eficácia do tratamento para a redução da pressão arterial pulmonar com hidroxiuréia, que promove a elevação da hemoglobina fetal, em crianças com doença falciforme. Selecionaram os pacientes pediátricos com doença falciforme estáveis que apresentassem velocidade do jato de regurgitação da tricúspide superior ou igual a 2,5 m/s. Neste estudo, dos 19 pacientes selecionados, um abandonou o estudo por se mudar de estado. Dos 18 avaliados, foi constatado que oito apresentaram normalização espontânea da velocidade de regurgitação da tricúspide após 12 a 18 meses de acompanhamento, sendo que um deles obteve melhora do quadro clínico após realizar adenotonsilectomia por apnéia obstrutiva do sono. Nos dez pacientes com persistência da hipertensão pulmonar, Pashankar FD *et al* fizeram uma avaliação pulmonar para identificar asma e apnéia do sono. Os autores verificaram a eficácia do tratamento com hidroxiuréia, pois cinco pacientes que se submeteram ao tratamento apresentaram baixa na velocidade de regurgitação da tricúspide e melhora na concentração de hemoglobina e saturação de oxigênio. Os pacientes que rejeitaram o tratamento com hidroxiuréia apresentaram elevação arterial pulmonar persistente. Logo, afirmaram a reversibilidade da elevação da pressão arterial pulmonar se tratada. Também verificaram a variabilidade do diagnóstico em pacientes com velocidade de regurgitação da tricúspide próximo à velocidade limite (entre 2,5 m/s e 2,7 m/s),

necessitando-se uma posterior avaliação antes do diagnóstico. Novamente, a hemólise apresentou papel principal como fator desencadeante de hipertensão pulmonar. Dos pacientes com persistência da hipertensão pulmonar um paciente foi diagnosticado com asma, um paciente foi encaminhado à adenotonsilectomia por apresentar apnéia obstrutiva do sono, dois foram diagnosticados com apnéia obstrutiva do sono leve. Pashankar FD *et al* evidenciaram que para a melhora da pressão arterial pulmonar é necessário, além da hidroxiuréia, tratar a asma e a apnéia obstrutiva do sono.

Muitos destes fatores desencadeantes relacionam a hipertensão pulmonar com a asma e a da apnéia obstrutiva do sono, podendo-se observar a potencialização do quadro clínico quando há a sobreposição dessas enfermidades na doença falciforme. Acredita-se que a desregulação do metabolismo do óxido nítrico e da da argenina, devido à hemólise na doença falciforme, sejam as principais causas de hipertensão pulmonar por produzir uma disfunção endotelial vasoproliferativa [25]. Esta desregulação também pode estar presente na asma e na apnéia obstrutiva do sono. O óxido nítrico é um potente vasodilatador que apresenta um papel importante no processo de isquemia e reperfusão, na manutenção tônica vascular, na agregação plaquetária, na regulação da proliferação endotelial e nos processos anti-inflamatórios [26]. A desregulação do óxido nítrico é proporcional a taxa de hemólise, pois na hemólise há liberação ao plasma de hemoglobinas que consomem o óxido nítrico plasmático [27], além de liberar a a arginase, enzima que metaboliza a argenina, aminoácido essencial para a formação do óxido nítrico pela enzima óxido nítrico sintetase [28]. A argenina ao ser metabolizada pela arginase se transforma em ornitina e uréia. A arginase pode se encontrar suprarregulada na doença falciforme [29]. A ornitina é precursora da prolina, aminoácido responsável pela formação de colágeno, remodelamento do trato respiratório e remodelamento vascular do músculo liso e pela fibrose pulmonar [29]. A ornitina também compete com a argenina pelas proteínas carreadoras, o que implica numa menor disponibilidade de argenina para a produção de óxido nítrico [30]. Com relação a asma, além do seu papel dilatador, o óxido nítrico apresenta propriedades anti-inflamatórias e broncodilatadoras na circulação brônquica [31]. Estudos recentes sugerem que a asma possa ser desencadeada pela diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico [32] e esta diminuição pode resultar da elevação da atividade da

arginase, sendo que genes relacionados com alteração do metabolismo da arginase estão presentes em pacientes asmáticos [33]. Também se verifica uma diminuição na concentração plasmática de óxido nítrico na apnéia obstrutiva do sono [34]. A desregulação do óxido nítrico pode levar uma ativação plaquetária, uma alteração endotelial, vasoproliferação e stress oxidativo e estas alterações podem levar à hipertensão pulmonar [27].

O *stress* oxidativo apresenta um papel fundamental na patologia da hipertensão pulmonar, e o eritrócito pode ser o elemento principal a provocar uma mudança na oxirredução do ambiente na doença falciforme. O eritrócito da doença falciforme apresenta concentração maior de radicais livre em comparação ao eritrócito normal, pois na doença falciforme parece existir uma alteração no sistema de tamponamento glutationa que, provavelmente, torna o eritrócito incapaz de lidar com a sobrecarga oxidante, proporcionando a hemólise [35]. *Stress* oxidativo também é causado pela hemólise e pela sobrecarga de ferro, sendo que o ferro por sí pode causar a fibrose pulmonar intersticial e desencadear a hipertensão pulmonar [36,37]. Tanto a apnéia obstrutiva do sono [34] quanto a asma são doenças que desencadeam *stress* oxidativo, e quando existe uma sobreposição destas doenças, existe uma retro-alimentação positiva que pode potencializar a formação dos radicais livres [38].

A hemólise provocada pela doença falciforme também pode produzir lactato desidrogenase, esta enzima está relacionada com hiperreatividade das vias aéreas [39], logo a comorbidade doença falciforme e asma pode potencializar o aumento da pressão arterial pulmonar por proporcionar a hemólise. Em pacientes obesos com apnéia obstrutiva do sono, detectou-se nível elevado de proteína C reativa [40], esta podendo ser resultado dos radicais livres gerados pela dessaturação da hemoglobina [41]. A apnéia obstrutiva do sono também pode aumentar o valor sérico de TNF- α sistêmico, que por sua vez pode produzir a resposta contrátil do músculo liso do sistema respiratório, desencadeando exacerbação da asma [42]. Em relação a dessaturação da oxi-hemoglobina como fator desencadeador de hipertensão pulmonar, esta dessaturação está presente em 40 % das crianças e adolescentes com doença falciforme, que pode ser resultado da asma e da apnéia obstrutiva do sono [43].

Além das alterações metabólicas e dos processos inflamatórios, percebe-se a relação entre a hipertensão pulmonar na doença falciforme e a apnéia obstrutiva do sono, afinal se percebe o declínio da pressão arterial após tratamentos com tonsilectomias. O desenvolvimento da hipertrofia adenotonsilar na doença falciforme tem sido sugerido por 3 fatores, funcionamento como centro hematopoético devido à hemólise, hipertrofia compensatória à autoesplenectomia e maior probabilidade a infecções das vias aéreas superiores pela diminuição de opsonização de bactérias patológicas; sendo que mais da metade de crianças com doença falciforme apresentam hipertrofia adenotonsilar [44].

Como se percebe, além da interação destas enfermidades, existe uma interação entre fatores, demonstrando a complexidade para a manutenção da homeostasia na doença falciforme, principalmente se existe a presença de comorbidades.

Uma das grandes limitações deste estudo é o número reduzido de publicações abordando esse assunto, o que nos alerta para a necessidade de mais estudos nessa área. Outro ponto importante é que os artigos apresentaram diferentes objetivos desta revisão sistemática, pois não trataram com exclusividade a associação entre a asma, apnéia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar em crianças com anemia falciforme, além de diferentes desenhos de estudo. Porém os três artigos realizaram análises secundárias com o intuito de verificar possíveis associações entre asma, apnéia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar em pacientes com doença falciforme.

VII. CONCLUSÕES

Nesta revisão sistemática pudemos verificar a importância do diagnóstico e tratamento da asma e da apnéia obstrutiva do sono em crianças com doença falciforme para possível prevenção da hipertensão pulmonar. Porém, ainda se necessita de mais estudos sobre o tratamento eficaz para a prevenção de hipertensão pulmonar. Deve-se ressaltar a qualidade dos estudos em questão, que não apresentaram amostras significativas para a relação direta desta associação e

que apresentaram objetivos paralelos aos analisados nesta revisão. A necessidade de estudos advém do fato por estes artigos abordados de que a hipertensão pulmonar pode aumentar a taxa de morbidade e mortalidade da doença falciforme.

VIII. ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN ASTHMA, OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND PULMONARY HYPERTENSION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

This is a systematic review on the association between asthma, obstructive sleep apnea and increased pulmonary artery pressure in children with sickle cell disease. We performed a search of the scientific basis for MEDLINE / PubMed with the key words pulmonary hypertension, sickle cell disease, obstructive sleep apnea, asthma and children. Related articles were found with pulmonary hypertension in sickle cell disease and its triggers, among them asthma and obstructive sleep apnea. With this systematic review, there is the importance of diagnosis and treatment of asthma and obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease for possible prevention of pulmonary hypertension, but needs some more research on effective treatment for the prevention of hypertension lung because it is known that pulmonary hypertension can increase the rate of morbidity and mortality of sickle cell disease.

Keywords: pulmonary hypertension, sickle cell disease, sleep apnea, children and asthma.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sick cell anemia. *RadioGraphics*, July 2001, 21, 971-994.
2. Bunn HF. Induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease. *Blood*, March 1999,93:1787–1789.
3. Qureshi N, Joyce J, Qi N, Chang RK. Right ventricular abnormalities in sickle cell anemia: evidence of a progressive increase in pulmonary vascular resistance. *Journal of Pediatrics*, July 2006, 149, 23–27.
4. Hooper MM. The new definition of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. October 2009; 34: 790–791.
5. Lee M. T, Rosenzweig E. B, Cairo M. S. Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. August 2007, 5(8):645-53, 585.
6. Lin EE, Rodgers GP, Gladwin MT. Hemolytic anemia-associated pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Current Hematology Reports*. March 2005,4:117–125.
7. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary Hypertension in Hemolytic Disorders : Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective. *CHEST*, June 2010, 137(6 Suppl):30S-38S.
8. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. *New england journal of medicine*, February2004, 26;350(9):886-95.
9. Salles C, Ramos RT, Daltro C, Barral A, Marinho JM, Matos MA. Prevalência da apneia obstrutiva do sono em crianças e adolescentes portadores da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. November 2009, 35(11): 1075-83.
10. Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, June 2002,56:311–312.
11. Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definitions and measurements techniques in clinical research. August 1999, 22:667-89.
12. Brooks LJ, Koziol SM, Chiarucci KM, Berman BW. Does sleep-disordered breathing contribute to the clinical severity of sickle cell anemia? *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. May 1996,18(2):135-39.
13. Laks L, Krieger J, Podszus T. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: retrospective multicenter study. *American Review of Respiratory Disease*. 1992; 145: A865.
14. Schroeder JS, Motta J, Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea. In: Guilleminault C, Dement WC, eds. *Sleep Apnea Syndromes*. New York,; Alan Liss, 1978, 177–196.
15. Fletcher EC, Schaaf JM, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *American Review of Respiratory Disease*. March 1987, 135: 525–533.
16. Hagar RW, Michlitsch JG, Gardner J, Vichinsky EP, Morris CR. Clinical differences between children and adults with pulmonary hypertension and sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. January 2008. 140(1), 104–112.

17. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. IV Diretriz Brasileira para manejo da asma. 2006, 32(Supl 7):S 447-S 474.
18. Newaskar M, Hardy KA, Morris CR. Asthma in Sickle Cell disease. *The Scientific World Journal*. May 2011, 11, 1138–1152.
19. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia, *Haematologica*. August 2007, vol. 92, no. 8, pp. 1115–1118.
20. Sylvester KP, Patey RA, Broughton S, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, et al. Temporal relationship of asthma to acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatric Pulmonology*. February 2007, vol. 42, no. 2, pp. 103–106.
21. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*. November 2006, vol. 108, no. 9, pp. 2923–2927.
22. Maarsingh H, Pera T, Meurs H. Arginase and pulmonary diseases. *Naunyn-Schmiedberg's Archives of Pharmacology*. August 2008, 378:171–184.
23. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Asthma: What Are the Links? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. February , 2009, 1, 15;5(1):71-8.
24. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, et al. Predictors of Habitual Snoring and Obstructive Sleep Apnea Risk in Patients With Asthma. *CHEST*. May 2009, 135(5):1125-32. Epub 2008 Oct 10.
25. Ignarro LJ. Heme-dependent activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide: Regulation of enzyme activity by porphyrins and metalloporphyrins. *Seminar in Hematology*. January 1989, 26:63–76.
26. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clinics in Chest Medicine*. September 2001, 22:451–458.
27. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO 3rd, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle cell disease. *Nature Medicine*. December 2002, 8:1383–1389.
28. Morris CR, Gladwin MT, Kato GJ. Nitric oxide and arginine dysregulation: a novel pathway to pulmonary hypertension in hemolytic disorders. *Current Molecular Medicine*. November 2008, 8(7):620-32.
29. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary, hypertension and mortality in sickle cell disease. *Journal of the American Medical Association*. July 2005; 294(1):81–90.
30. Xia Y, Dawson V, Dawson T, Snyder S, Zweier J. Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury. *Proceedings of National Academy Sciences of the United States*. June 1996; 93:6770–6774.
31. Peng H-B, Spiecker M, Liao J. Inducible nitric oxide: an autoregulatory feedback inhibitor of vascular inflammation. *Journal of Immunology*. August 1998;161: 1970–1976.
32. Boer J, Duyvendak M, Schuurman FE, Pouw FM, Zaagsma J, Meurs H. Role of L-arginine in the deficiency of nitric oxide and airway hyperreactivity after the allergen-induced early asthmatic reaction in guinea-pigs. *British Journal of Pharmacology*. November 1999;128:1114–1120.
33. Zimmermann N, King NE, Laporte J, Yang M, Mishra A, Pope SM, et al. Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies

- arginase in asthma pathogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*. June 2003;111:1863–1874.
34. Selmi C, Montano N, Furlan R, Keen C.L, e Gershwin M. E. Inflammation and Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Experimental Biology and Medicine*. December 2007, 232:1409-1413.
 35. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Jahoor F. In vivo rates of erythrocyte glutathione synthesis in adults with Sickle Cell Disease. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. July 2006; 291:E73–9.
 36. Zakyntinos E, Vassilakopoulos T, Kaltsas P, Malagari E, Daniil Z, Roussos C, et al. Pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis, and lung iron deposition in thalassaemia major. *Thorax*. September 2001; 56:737–739.
 37. Neumayr L, Morris C, Harmatz P, et al. Pulmonary hypertension in chronically transfused patients with sickle cell and thalassemia: a report from the multi-center study of iron overload. Presented at the 29th Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program. Memphis, TN; April 2006, 8-12.
 38. McNicholas WT. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE*. October 2009, 15;180(8):692-700.
 39. Field JJ, Stocks J, Kirkham FJ, Rosen CL, Dietzen DJ, Semon T, et al. Airway hyperresponsiveness in children with sickle cell anemia. *Chest*. March 2011, 139(3), 563–568.
 40. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-Reactive Protein and Sleep-Disordered Breathing. December 2004, 15;27(8):1507-11.
 41. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *American Journal of Respirory Critical Care Medicine*. August 2000;162:566-70.
 42. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *Journal of Clinical Endocrinolgy & Metabolism*. May 1997;82:1313-6.
 43. Samuels MP, Stebbens VA, Davies SC, Picton-Jones E, Southall DP. Sleep related upper airway obstruction and hypoaxemia in sickle cell disease. *Archieves of Disease in Childhood*. July 1992; 67: 925-929.
 44. Salles C, Ramos RT, Daltro C, Nascimento VM, Matos MA. Associação entre hipertrofia adenotonsilar, tonsilites e crises álgicas na anemia falciforme. *Jornal de Pediatria*. 2009;85(3):249-253.