

## Apneia obstrutiva do sono em portadores da anemia falciforme

### *Obstructive sleep apnea in sickle cell disease carriers*

Cristina Salles<sup>1</sup>

Regina T. T. Ramos<sup>2</sup>

Marcos A. Matos<sup>3</sup>

*A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é definida como episódios recorrentes de obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores que ocorrem durante o sono. O fluxo aéreo pode estar diminuído ou completamente interrompido, a despeito do esforço inspiratório, resultando em episódios intermitentes de hipoxemia, hipercapnia. A presença de SAOS poderá ser um fator de piora da hipoxemia noturna, da doença de base, concorrendo para ocorrência de síndrome torácica aguda. Com o objetivo de revisar dados sobre a fisiopatologia da SAOS em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme, foi realizada busca eletrônica de artigos no Medline e Lilacs nos últimos dez anos, bem como referências cruzadas dos artigos encontrados. Palavras-chaves: "sleep apnea, sickle cell anemia, sickle cell disease, pathophysiology". Estudos sugerem que a SAOS pode potencializar o quadro clínico, ou seja, as crises álgicas, déficit de estatura, de peso, cognitivo e de inteligência, dessaturação arterial noturna, e acidente vascular cerebral das crianças portadoras de anemia falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*

**Palavras-chave:** Apneia; síndrome da apneia do sono; anemia; anemia falciforme; anemia hemolítica.

### Introdução

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é definida pela American Thoracic Society como episódios recorrentes de obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores que ocorrem durante o sono, resultando em episódios intermitentes de hipoxemia, hipercapnia nos eventos prolongados, microdespertares e fragmentação do sono.<sup>1</sup> A prevalência desta patologia na população pediátrica, em geral, varia de 1% a 4%, utilizando estudo polissonográfico.<sup>2</sup>

Crianças com SAOS tendem a apresentar como fatores etiológicos o aumento do tecido linfóide em *cavum*, das tonsilas palatinas, e palato duro ogival.<sup>3</sup> Porém, como principal fator causal da apneia e hipopneia obstrutiva do sono em

crianças e adolescentes considera-se a hipertrofia adeno-tonsilar (HAT).<sup>4</sup> Entretanto, Guilleminault *et al.*,<sup>5</sup> em 2007, referem que 45% das crianças que foram submetidas a adenotonsilectomia apresentam persistência da SAOS. Logo, a hipertrofia adeno-tonsilar é apenas uma das causas de SAOS na criança, devendo-se considerar outros fatores desencadeantes, como rinopatias, hipertrofia de cornetos, desvio septal e micrognatia maxilar.

A colapsibilidade, medida objetiva, apresenta maiores valores em crianças portadoras de SAOS do que quando comparadas com portadoras do ronco primário.<sup>6</sup> Parece não existir apenas um sítio de obstrução das vias aéreas superiores (VAS) em crianças e adolescentes portadoras de SAOS, pois tem-se observado obstrução predominantemente

<sup>1</sup>Médica otorrinolaringologista. Hospital da Bahia – Salvador-BA.

<sup>2</sup>Professora Adjunta do Departamento de Pediatria. Disciplina Pediatria Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – Salvador-BA.

<sup>3</sup>Professor do Curso de Pós-graduação em Metodologia da Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador-BA.

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências.  
Hemoba: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia – Salvador-BA.

**Correspondência:** Cristina Salles

Rua Barão de Sergy, 187

40.140-040 – Salvador-BA – Brasil

Tel.: (55 71) 2109-2210

E-mail: cristinasalles@click21.com.br

ao nível das vegetações adenoideas (57%), palato duro (29%) e tonsilas palatinas (14%).<sup>7</sup> Entretanto, Donnelly *et al.*,<sup>8</sup> ao estudarem as VAS utilizando a ressonância magnética, observaram colapso predominantemente em hipofaringe em 81% das crianças com SAOS, ao passo que no grupo controle composto por crianças saudáveis, não foi observado colapso.

Alterações estruturais na cavidade nasal têm grande prevalência em portadores de SAOS. Essas alterações estruturais, tais como desvio septal, hipertrofia de cornetos, podem causar obstrução do fluxo aéreo nasal e, consequentemente, aumentar a resistência ao fluxo aéreo.<sup>9</sup> A videonasofaringoscopia, exame realizado em consultório pelo otorrinolaringologista, permite a visualização direta das estruturas das cavidades nasais e da rinofaringe, ou seja, possibilita determinar alterações ao nível dos cornetos inferiores, conchas médias, presença ou não de secreção, corpo estranho, pólipos, tamanho das tonsilas faríngeas, entre outros achados que possam estar levando ao aumento da resistência das vias aéreas superiores.

As complicações da SAOS podem incluir déficit neurocognitivo, como diminuição do rendimento escolar, déficit de atenção, hiperatividade, atraso no desenvolvimento físico,<sup>10,11</sup> hipertensão arterial<sup>12,13</sup> e *cor pulmonale*.<sup>1</sup>

Uma vez feita a suspeita clínica da SAOS, é importante a realização do estudo polissonográfico em um laboratório do sono, o qual é considerado como padrão ouro para o diagnóstico de distúrbios do sono.<sup>14</sup> A partir deste são determinados parâmetros para a gravidade dos distúrbios do sono. Os principais parâmetros considerados em relação aos distúrbios respiratórios do sono são índice de apneia e hipopneia, média do tempo dos eventos obstrutivos, saturação mínima de oxigênio.<sup>15</sup>

Crianças saudáveis raramente apresentam eventos obstrutivos do sono, apneias ou hipopneias, durante o sono;<sup>16</sup> entretanto, ainda não existe consenso na literatura quanto ao melhor parâmetro polissonográfico a ser utilizado para definir a existência da SAOS para crianças e adolescentes,<sup>1</sup> ou seja, qual o melhor índice a ser considerado: índice de apneia (IA) ou índice de apneia e hipopnéia (IAH), além disso, ainda existem dúvidas quanto ao valor que deve ser considerado patológico para o índice adotado.<sup>2</sup>

Sabendo-se que é relativamente incomum ocorrer obstrução completa das VAS em crianças, a SAOS, nesta população, pode manifestar-se principalmente através das hipopneias.<sup>1,12,17</sup>

Entretanto, tem-se relatado que as crianças portadoras de SAOS, diagnosticadas através do IAH, onde a hipopneia não esteve associada a dessaturações, apresentaram clinicamente escores cognitivos baixos, ao passo que as que tiveram o IAH cujas hipopneias estiveram associadas a dessaturações, tinham quadro clínico de hipertensão arterial.<sup>18</sup>

Em adolescentes, ainda não existe, na literatura pesquisada, uma definição clara quanto ao critério a ser adotado.<sup>19</sup>

A American Thoracic Society<sup>1</sup> determina a seguinte definição e os seguintes critérios para o Índice de Apneia e Hipopneia: corresponde à somatória do número de apneias obstrutivas e mistas, hipopneias obstrutivas e mistas; deve ser expresso em eventos por hora; para o cálculo deste deve-se utilizar o tempo total de sono; e considera-se anormal quando o IAH  $\geq 1$  evento por sono. Quanto ao Índice de Apneia, deve-se obedecer as seguintes premissas: corresponde ao número de apneias obstrutivas e mistas, com duração mínima de dois ciclos respiratórios, que deve ser expresso em eventos por hora, sendo que, para o cálculo, utiliza-se o tempo total de sono e considera-se como anormal quando o IA  $\geq 1$  evento por sono.

Sabendo-se que a SAOS se associa a hipoxemia, hipercapnia e acidose, que pode induzir a polimerização da HbS, potencialização do processo de falcização e aparecimento das crises vaso-oclusivas,<sup>20</sup> o presente estudo tem como objetivo revisar dados sobre a influência da SAOS em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme.

## Material e Método

Foi realizado levantamento bibliográfico, através de busca eletrônica nas bases de dados Medline e Lilacs, a partir da combinação entre os descritores que caracterizam o tema "Influência da Apneia Obstrutiva do Sono em Portadores da Anemia Falciforme": *sleep apnea, obstructive sleep apnea, sickle cell anemia, sickle cell disease*. Foi pesquisado nos seguintes idiomas: inglês, espanhol e português. Como resultado da busca eletrônica foram obtidos 66 artigos. Os critérios para seleção dos estudos foram: publicação entre janeiro de 1988 e abril de 2009, qualquer tipo de estudo, qualquer idade. Foram incluídos também artigos de relevância sobre a apneia obstrutiva do sono, bem como da anemia falciforme (AF). Critérios de exclusão: artigos relacionados apenas a anemia falciforme ou apneia obstrutiva do sono que não se correlacionavam com o tema principal.

## Resultados: SAOS em portadores da anemia falciforme

### *Prevalência da SAOS em portadores da anemia falciforme*

Poucos estudos têm sido desenvolvidos na tentativa de estimar a prevalência da SAOS em crianças e adolescentes portadores de AF; além disso, esses poucos encontrados não avaliaram o problema na população geral e sim em condições específicas. Quanto à prevalência dos distúrbios respiratórios do sono (DRS) em crianças com AF, observa-se que Samuels-Reid,<sup>21</sup> através da aplicação de questionário e avaliação clínica, sem estudo polissonográfico, em cinquenta crianças portadoras de AF e talassemia, concluiu que 55% eram portadoras de DRS. Spivey *et al.*,<sup>22</sup> selecionaram vinte crianças portadoras da AF ou talassemia, e que tivessem

saturação diurna de oxigênio  $\leq 94\%$ , para realizarem estudo polissonográfico, e constataram que 35% destes eram portadores de SAOS. Por outro lado, Kaleyias *et al.*<sup>23</sup> aplicaram questionário em cem crianças portadoras de AF, onde 79% tiveram diagnóstico de portadoras de DRS; dessas, apenas 19 crianças foram selecionadas e concordaram em realizar a polissonografia, sendo observado que 12 tiveram diagnóstico de SAOS. Logo, a exata prevalência da SAOS em crianças com AF é desconhecida,<sup>23</sup> bem como em adolescentes.

Finalmente, Salles *et al.*<sup>24</sup> realizaram estudo prospectivo em 85 crianças e adolescentes com AF, inscritos em um centro de referência de hematologia e hemoterapia, por amostragem não probabilística do tipo sequencial, entre maio de 2007 e maio de 2008; todos foram submetidos tanto à avaliação através de questionário quanto ao estudo polissonográfico noturno, e puderam observar que a prevalência da SAOS foi igual a 10,6%, refletindo a prevalência de uma população geral de crianças e adolescentes portadores de AF.

#### *Hipertrofia adenotonsilar x SAOS x anemia falciforme*

São três as hipóteses que têm sido sugeridas para explicar a associação entre HAT e AF:<sup>25</sup> hipertrofia adenotonsilar compensatória em decorrência da autoesplenectomia, consequentemente maior probabilidade de desenvolver infecções de repetição das vias aéreas superiores devido à diminuição da opsonização de bactérias patógenas; e o funcionamento das tonsilas faríngeas e palatinas como centros hematopoéticos devido à anemia hemolítica. Entretanto, pouco tem sido pesquisado a respeito dessas hipóteses.

O espaço aéreo ao nível da faringe tende a ser menor em crianças portadoras da SAOS do que em indivíduos sem SAOS.<sup>26</sup> Foi realizado estudo em crianças sedadas, com idade média de 4,8 anos, no qual foi observada uma correlação linear positiva entre o volume do tecido linfóide em *cavum* e das tonsilas palatinas mensuradas através da ressonância magnética, com o Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) ( $r^2 = 0,26$ ).<sup>27</sup> Também tem sido observado que, em crianças, a área transversal das tonsilas palatinas, do palato duro e da região posterior ao palato duro, e volume da orofaringe se correlacionam fortemente com o IAH.<sup>28</sup> Fregosi *et al.*,<sup>28</sup> através da análise da regressão linear múltipla, observaram que 74,3% da obstrução das VAS nessa população pôde ser explicada pelas tonsilas palatinas, tonsilas faríngeas e pelo palato duro.

Além disso, sabe-se que a dessaturação da hemoglobina é comum durante o sono, a qual é causada pela hipoventilação e exacerbada pela obstrução das VAS,<sup>29</sup> sendo que, nos pacientes portadores da AF, pode existir um risco aumentado para a obstrução da via aérea devido à hiperplasia adenotonsilar.<sup>30</sup> Samuels-Reid<sup>21</sup> relatou que 36% dos pacientes portadores de AF apresentavam obstrução das VAS.

A obstrução das VAS por hipertrofia adenotonsilar<sup>31</sup> pode estar associada a hipoxemia, hipercapnia e acidose, podendo induzir a polimerização da HbS, potencialização do

processo de falcização e o aparecimento das crises vaso-oclusivas.<sup>19</sup> Robertson *et al.*<sup>32</sup> sugerem que episódios recorrentes de hipoxemia provenientes da apneia do sono em crianças portadoras de AF poderiam aumentar o risco de crises vaso-oclusivas e acidente vascular cerebral.

Sidman & Fry<sup>33</sup> acompanharam uma paciente com AF, 12 anos de idade, portadora de HAT e apneias do sono, e que desde os 9 anos vinha apresentando repetidas hospitalizações devido a crises álgicas associadas a alterações vaso-oclusivas. A paciente foi submetida a adenotonsilectomia, evoluindo com o desaparecimento das crises álgicas e da apneia. Assim, os autores hipotetizaram que dessaturações repetidas de oxigênio durante as apneias seriam causa das crises vaso-oclusivas. Outro ponto, o aumento da pressão arterial de gás carbônico durante o sono poderia estar relacionado com o grau de obstrução das VAS, pois crianças com HAT demonstraram queda na pressão arterial de gás carbônico após serem submetidas a adenotonsilectomia.<sup>34</sup>

Esta hipótese foi estudada por Scharf *et al.*,<sup>35</sup> quando observaram a relação entre dessaturação durante o sono e crises álgicas em dois pacientes. Posteriormente, Ajulo<sup>36</sup> afirma que a principal razão para tonsilectomia na AF são as frequentes crises álgicas. Akinyanju & Ijaduola<sup>37</sup> demonstraram que apenas a tonsilectomia foi capaz de reduzir a frequência das crises álgicas de 4.7 para 1.5 por paciente, por ano, em indivíduos que nunca haviam realizado a profilaxia com penicilina.

Entretanto, Brooks *et al.*,<sup>20</sup> ao avaliarem 138 indivíduos, observaram que, apesar dos pacientes portadores de SAOS apresentarem índices mais elevados de dessaturação da oxihemoglobina, estes não apresentaram maior frequência de crises álgicas quando comparados com os que não eram portadores de SAOS.

#### *Quadro clínico da SAOS x anemia falciforme*

A crise álgica corresponde ao sintoma mais frequente em crianças portadoras de AF, entretanto sua patogênese continua pouco compreendida. Sugere-se que um dos fatores precipitantes seja a hipoxemia devido à obstrução das vias aéreas superiores,<sup>29</sup> a qual pode ser devido à hipertrofia adenotonsilar.<sup>30</sup>

As crianças portadoras de AF tendem a apresentar déficit de estatura, de peso e de maturação esquelética, provavelmente devido à disfunção endócrina, baixo consumo alimentar, requerimento energético aumentado e baixa condição socioeconômica.<sup>38</sup> Esse quadro pode se tornar mais grave quando este paciente também desenvolve a SAOS, pois, quando a SAOS não é tratada adequadamente, pode resultar em sérias complicações, dentre elas o atraso na curva de crescimento.<sup>1</sup> Segundo Marcus *et al.*,<sup>6</sup> o atraso da curva de crescimento das crianças portadoras de SAOS está relacionado com o aumento do trabalho respiratório durante o sono, gerando aumento do consumo calórico; essa hipótese surgiu a partir da observação em 14 crianças com indicação

cirúrgica de adenotonsilectomia, com idade média de  $4 \pm 1$  anos, que realizaram acompanhamento das medidas antropométricas, estudo polissonográfico e medidas de gasto energético durante o sono, antes e após cirurgia. O escore Z para peso, pré-tratamento cirúrgico, aumentou de  $-0,30 \pm 1,47$  para  $0,04 \pm 1,34$  ( $p < 0,005$ ), pós-tratamento, apesar de não ter havido aumento da ingesta calórica.

As alterações na curva de crescimento das crianças portadoras de SAOS podem ainda estar associadas com o fato de que os eventos obstructivos implicam a diminuição da liberação do hormônio de crescimento.<sup>1</sup> Bar *et al.*<sup>39</sup> observaram que o valor médio do fator de crescimento de crianças portadoras de SAOS antes de se submeterem a adenotonsilectomia foi  $146,3 \pm 76,2$  ng/mL e após o tratamento cirúrgico elevou-se para  $210,3 \pm 112,5$  ng/mL ( $p < 0,01$ ), ao mesmo tempo em que o índice de distúrbios respiratórios apresentou-se dentro da normalidade.

Dentre as informações disponíveis na literatura sobre a competência acadêmica de crianças com doença falciforme relaciona-se a presença de déficit cognitivo e intelectual.<sup>40</sup> Os possíveis fatores que contribuem para este déficit são severidade da doença, alterações neurológicas e as faltas frequentes à escola. Esse quadro pode se tornar mais acentuado quando associado ao da SAOS, pois os episódios de apneia ou hipopneia obstructiva do sono ocorrem mais comumente no sono REM (*Rapid eye movement*), seguidos de microdespertar, conseqüentemente fragmentação do sono<sup>41</sup> e dificultando a estimulação dos centros cognitivos durante o crescimento cerebral.<sup>42</sup> Essa fragmentação do sono implica a redução do tempo total de sono, a qual afeta entre 10% e 25% das crianças entre 3 e 12 anos e frequentemente está associada à diminuição do rendimento acadêmico.<sup>43,44</sup> Gozal<sup>45</sup> observou que a incidência de SAOS em crianças com problemas de desenvolvimento acadêmico é pelo menos seis vezes maior do que na população pediátrica, em geral.

As complicações pulmonares são responsáveis por 20%-30% das mortes em adultos com AF, ou seja, lesões pulmonares provocadas por obstrução das vias aéreas superiores; infecções pulmonares e um estado pró-inflamatório levam a distúrbios ventilatórios obstructivo ou restritivo, culminando com hipertensão pulmonar e morte.<sup>19</sup> Quando esses pacientes também são portadores de SAOS apresentam risco elevado para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares como arritmias, bradicardias e hipertensão arterial sistêmica, além disso, podem apresentar a hipertensão pulmonar decorrente da hipóxia e hipercapnia recorrentes, podendo evoluir para insuficiência cardíaca congestiva e *cor pulmonale*.<sup>1</sup>

Acredita-se que pacientes com SAOS apresentam níveis plasmáticos mais elevados de fibrinogênio, atividade plaquetária exacerbada e redução da capacidade fibrinolítica, caracterizando um estado de hipercoagulabilidade, quando comparados com indivíduos não apneicos. Parece que na SAOS pode-se observar um estado de hipercoagulabilidade

devido aos níveis elevados de estresse oxidativo e inflamação. Dessa forma, alguns estudos afirmam que os distúrbios respiratórios do sono estão intimamente associados a risco aumentado para acidente vascular cerebral.<sup>46</sup>

Existem evidências de que, nos portadores de AF, o estresse inflamatório no ambiente microvascular pode ter um papel importante na manutenção dos episódios de falcização. Estudos mostram o envolvimento de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$ , interleucina-1a, interleucina-6, histamina e leucotrieno B4; especialmente o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e a interleucina podem diminuir o fluxo sanguíneo e impedir a recuperação do episódio isquêmico por aumentar a adesão da hemácia falcizada ao endotélio.<sup>47</sup> Pacientes com SAOS, que são expostos cronicamente à hipóxia recorrente e à fragmentação do sono, apresentam níveis mais elevados de proteína C reativa e interleucina 6, quando comparados com controles;<sup>48</sup> dessa forma, poderia haver uma piora do quadro clínico dos pacientes portadores de anemia falciforme.

A dessaturação arterial noturna da oxihemoglobina ocorre em até 83% das crianças com doença falciforme e pode ser resultado da SAOS, da doença pulmonar ou secundária à diminuição da afinidade da HbS pelo oxigênio.<sup>22</sup> Logo, a presença de SAOS pode ser um fator de piora da hipoxemia noturna, da doença de base, concorrendo para ocorrência de síndrome torácica aguda.<sup>49</sup>

## Conclusões

A presente revisão descreve vários aspectos sobre a apneia obstructiva do sono em crianças portadoras da anemia falciforme. A alta prevalência da SAOS em crianças com AF tem sido documentada, porém em populações selecionadas, sugerindo a necessidade de uma investigação quanto à prevalência em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. Além disso, inúmeras variáveis precisam ser estudadas para se tentar entender a possível sobreposição das complicações destas duas patologias nesses pacientes.

Ao se planejar a investigação clínica da SAOS em crianças é importante definir se é portadora ou não da AF, visto que portadores de AF, segundo a literatura, parecem apresentar maior predisposição para desenvolver a obstrução das vias aéreas superiores, conseqüentemente maior prevalência para SAOS, quando comparadas com a população pediátrica em geral. Supõe-se que esta predisposição, inicialmente, esteja relacionada com a hipertrofia adenotonsilar, principal fator etiológico para SAOS em crianças.

A literatura tem apresentado controvérsias quanto à participação da resistência na fisiopatologia da SAOS. Sendo assim, tem-se demonstrado que tanto o ronco quanto a apneia do sono são provavelmente causados por outros fatores, tais como processos restritivos ao fluxo de ar na faringe, ao invés do aumento na resistência nasal.<sup>50-52</sup> Alguns trabalhos referem que não encontraram qualquer efeito sobre o

ronco, apneia, hipopneia ou sobre a saturação de oxigênio em uma amostra pequena de pacientes, apesar de apresentarem redução da resistência nasal.<sup>53</sup> Ao passo que outros trabalhos consideraram que a ativação coordenada dos músculos da asa do nariz, da faringe e da laringe mantêm permeáveis os segmentos das VAS, os quais são propensos à oclusão durante o sono, de tal forma que, quando a atividade desses músculos encontra-se reduzida ou descoordenada, a pressão negativa gerada pela contração do diafragma poderá superar a força de suporte dos músculos abdotores da faringe e gerar oclusão parcial ou total da faringe,<sup>54</sup> ou seja, a hipopneia ou apneia obstrutiva do sono, respectivamente.

Crianças portadoras de anemia falciforme podem apresentar quadro clínico exacerbado pela SAOS, pois esta última pode ser responsável por fatores determinantes e agravantes do quadro clínico desses pacientes. Dentre esses fatores deve-se citar que, diante do episódio obstrutivo, observa-se uma inspiração forçada contra a faringe ocluída, a qual vem acompanhada de uma pressão negativa no espaço pleural. À medida que os eventos obstrutivos se prolongam, acentuam-se a hipoxemia e hipercapnia, levando à vasoconstrição pulmonar, com hipertensão pulmonar transitória. Consequentemente, ocorre estímulo do sistema nervoso simpático, com vasoconstrição sistêmica e hipertensão arterial.<sup>55</sup>

A partir do momento em que a SAOS pode estar comprometendo tanto o desenvolvimento físico quanto mental, chama-se a atenção para que, nas consultas de rotina, seja investigada a obstrução das vias aéreas superiores com o intuito de que esta criança seja encaminhada o mais cedo possível para realizar a polissonografia noturna, e consequentemente seja realizado o diagnóstico da SAOS.

Finalmente, devido à tendência da oximetria de pulso subestimar os valores da saturação de oxigênio,<sup>19</sup> é aconselhável realizar polissonografia com medida de fluxo de ar através de cânula de pressão, o que aumenta a sensibilidade na detecção de eventos obstrutivos, além da medida transcutânea da pressão parcial de oxigênio e da pressão parcial de gás carbônico. Essas medidas são importantes tanto para o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono como para o diagnóstico precoce de hipoxemia noturna, antes que se desenvolva lesão pulmonar permanente.<sup>56</sup>

### Abstract

*Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is defined as recurrent episodes of complete or partial obstruction of the upper airway during sleep. The airflow can be reduced or completely stopped despite of inspiratory effort, resulting in intermittent episodes of hypoxemia and hypercapnia. OSAS may be a factor in the worsening of nocturnal hypoxemia, of the underlying disease, leading to acute chest syndrome. The aim of this work was to review data on the pathophysiology of OSAS in children and adolescents with sickle cell anemia. We revisited articles published over the last ten years linked to the Medline and Lilacs databases, as well as cross-referencing using these articles. The following keywords were used:*

*sleep apnea, obstructive sleep apnea, sickle cell anemia, sickle cell disease. Studies suggest that OSAS may increase clinical complications, such as painful crises, delayed growth, cognitive and intelligence disorders, nocturnal arterial desaturation and strokes in children with sickle cell anemia. Studies suggest that OSAS may increase the clinical complications of children with sickle cell anemia. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*

**Key words:** *Sleep apnea; syndrome; anemia; sickle cell; hemolytic anemia.*

### Referências Bibliográficas

1. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:866-78.
2. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;15;5(2):242-52.
3. Arens R, Mc Donough JM, Costarino A, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):698-703.
4. Guilleminault C, Lee JH, Cham A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(8):775-85.
5. Guilleminault C, Huang YS, Glamann C, Li K, Chan A. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(2):169-75.
6. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1994;125(4):556-62.
7. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children with sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1204-12
8. Donnelly LF, Casper KA, Chen B. Correlation on cine MR Imaging of size of adenoid and palatine tonsils with degree of upper airway motion in asymptomatic sedated children. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(2):503-8
9. Mekhitarian Neto L, Fava AS, Lopes HC, Stamm A. Epidemiological analysis of structural alterations of the nasal cavity associated with obstructive sleep apnea syndrome (OSA). *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2005;71(4):464-6.
10. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Natural history of snoring and related behaviour problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child.* 1994;71(1):74-6.
11. Weissbluth M, Davis AT, Poncher J, Reiff J. Signs of airway obstruction during sleep and behavioral, developmental, and academic problems. *J Dev Behav Pediatr.* 1983;4(2):119-21.
12. Marcus CL, Greene MG, Carrol JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1098-103.
13. Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child.* 2003;88:139-42.
14. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon.* 1994;40(4):197-252.
15. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol* 2000;119(2-3):143-54.
16. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(2):159-67.

17. Ulriel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest*. 2004;125(3):872-8.
  18. Kaemingk KL, Pasvogel AE, Goodwin JL, Mulvaney SA, Martinez F, Enright PL, et al. Learning in children and sleep disordered breathing: findings of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea (TuCASA) prospective cohort study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(7):1016-26.
  19. Moreira GA. Respiratory repercussions of sickle cell anemia. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):xvii-xx.
  20. Brooks LJ, Koziol SM, Chiarucci KM, Berman BW. Does sleep-disordered breathing contribute to the clinical severity of sickle cell anemia? *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18(2):135-39.
  21. Samuels-Reid JH. Common problems in sickle cell disease. *Am Fam Physician*. 1994;49(6):1477-809.
  22. Spivey JF, Uong EC, Strunk R, Boslaugh SE, DeBaun MR. Low daytime pulse oximetry reading is associated pulse oximetry reading is associated with nocturnal desaturation and obstructive sleep apnea I children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):359-62.
  23. Kaleyias J, Mostofi N, Grant M, Coleman C, Luck L, Dampier C, et al. Severity of obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(9):659-65.
  24. Salles C, Ramos RTT, Daltro C, Barral A, Marinho JA, Matos MA. Prevalência da apneia obstrutiva do sono em crianças e adolescentes portadores da anemia falciforme. *J. Bras. Pneumol*. 2009;35(11):1075-83.
  25. Bandla H, Splaingard M. Sleep problems in children with medical common disorders. *Pediatr Clin North America*. 2004;51(1):203-27.
  26. Maddern BR, Ohene-Frempong K, Reed HT, Beckerman RC. Obstructive sleep apnea syndrome in sickle cell disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(3):174-8.
  27. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*. 2004;27(5):997-1019.
  28. Fregosi RF, Quan SF, Kaemingk KL, Morgan WJ, Goodwin JL, Cabrera R, Gmitro A. Sleep-disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J Appl Physiol*. 2003;95(5):2030-8.
  29. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med*. 1979;300(10):513-7.
  30. Wittig RM, Roth T, Keenum AJ, Sarnaik S. Snoring, daytime sleepiness, and sickle cell anemia. *Am J Dis Child*. 1988;142(6):589.
  31. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Philip P, Ohayon M. Sleep-disordered breathing and upper-airway anomalies in first degree relatives of ALTE children. *Pediatr Res*. 2001;50(1):14-22.
  32. Robertson PL, Aldrich MS, Hanash SM, Goldstein GW. Stroke associated with obstructive sleep apnea in a child with sickle cell anemia. *Ann Neurol*. 1988;23(6):614-6.
  33. Sidman JD, Fry TL. Exacerbation of sickle cell disease by obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114(8):916-7.
  34. Lind MG, Lundell BP. Tonsillar hyperplasia in children: a cause of obstructive sleep apnea, CO2 retention and retarded growth. *Arch Otolaryngol*. 1982;108(10):650-4.
  35. Scharf MB, Lobel JS, Caldwell E, Cameron BF, Kramer M, De Marchis J, et al. Nocturnal oxygen desaturation in patients with sickle cell anemia. *JAMA*. 1983;249(13):1753-5.
  36. Ajulo SO. The significance of recurrent tonsillitis in sickle cell disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1994;19(3):230-233.
  37. Akinyanju OO, Ijaluola GT. Chronic tonsillitis, tonsillectomy and sickle cell crises. *J. Laryngol. Otol*. 1987;101(5):467-70.
  38. Singhal A, Parker S, Linsell L, Serjeant G. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(6):1093-97.
  39. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*. 1999;135(1):76-80.
  40. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings V, Zemel B. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):218-25.
  41. Poodle MD, Pereira KS. Pediatric sleep disordered breathing. In: Bailey BJ. *Head and Neck Surgery - Otolaryngology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 2001.
  42. Gozal D, Pope D. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen. *Am Acad Pediatrics* 2001;107(6):1394-49.
  43. Fallone G, Seifer R, Acebo C, Carskadon MA. *Sleep*. 2002; 25(7):739-45.
  44. Wolfson AR, Carskadon MA, Acebo C, Seifer R, Fallone G, Labyak SE, et al. Validation of sleep habits survey for adolescents. *Sleep*. 2003;26(2):213-6.
  45. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998;102(3):616-20.
  46. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke* 2001;32(6):1271-8.
  47. Michaels LA, Ohene-Frempong K, Zhao H, Douglas SD. Serum levels of substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood*. 1998 1;92(9):3148-51.
  48. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-11.
  49. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, Reber-Brodecki D, Bauer N, Dampier C, Allen JL. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28(6):418-22.
  50. Jessen M, Fryksmark U. Is there a relationship between the degree of nasal obstruction and snoring? *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1993;18(6):485-7.
  51. Kerr P, Millar T, Buckle P, Kryger M. The importance of nasal resistance in obstructive sleep apnea syndrome. *J Otolaryngol* 1992;21(3):189-95.
  52. Miljeteig H, Hoffstein V, Cole P. The effect of unilateral and bilateral nasal obstruction on snoring and sleep apnea. *Laryngoscope* 1992;102(10):1150-2.
  53. Metes A, Cole P, Hoffstein V, Miljeteig H. Nasal airway dilation and obstructed breathing in sleep. *Laryngoscope* 1992;102(9):1053-5.
  54. Martinez D. *Prática de Medicina do Sono*. In: Martinez D. *Exame Físico*. 1a ed. São Paulo: Ed. BYK; 1999, p. 65-75.
  55. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon*. 1994; 40(4):197-252.
  56. Gualandro SFM, Fonseca GHH, Gualandro DM. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):291-98.
- Suporte Financeiro: Fapesb: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
- Avaliação: Editor e dois revisores externos  
 Conflito de interesse: sem conflito de interesse
- Recebido: 07/04/2009  
 Aceito após modificações: 21/05/2009