



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Correlação entre dessaturação noturna e medidas craniofaciais e antropométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Marcelo Bispo Braz da Silva

Salvador (Bahia)

Março, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Biblioteca Gonçalo Moniz:

Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA).

Silva, Marcelo Bispo Braz da
S586 Correlação entre dessaturação noturna e medidas craniofaciais e antropométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme / Marcelo Bispo Braz da Silva.
Salvador : 2013.
56 p.

Anexos.

Orientadora: Profª. Drª. Regina Terse Trindade Ramos.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Anemia falciforme. 2. Síndromes da apneia do sono. 3. Antropometria - crianças
I. Ramos, Regina Terse Trindade. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.155.194



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Correlação entre dessaturação noturna e medidas craniofaciais e antropométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Marcelo Bispo Braz da Silva

Professora orientadora: **Regina Terse Trindade Ramos**

Orientadora tutora: **Iza Cristina Salles de Castro**

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.

Salvador (Bahia)


Março, 2013

Monografia: Correlação entre dessaturação noturna e medidas craniofaciais e antropométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme, de **Marcelo Bispo Braz da Silva**.


Professora orientadora: **Regina Terse Trindade Ramos**
Orientadora tutora: **Iza Cristina Salles de Castro**

COMISSÃO REVISORA

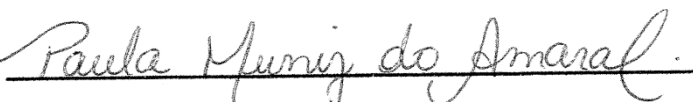
- **Regina Terse Trindade Ramos** (Presidente), Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

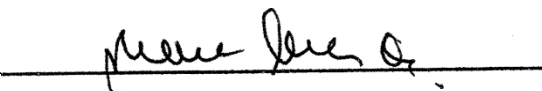
- **Marcus Miranda Lessa**, Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Paula Muniz do Amaral**, Doutoranda 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.

Assinatura: 

- **Vitória Regina Pedreira de Almeida**, Professora Assistente do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV 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 2013.

Dedico esse trabalho aos meus amados pais, Missias e Aaracy, não só exemplos de vida, mas também grandes amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às mestras e orientadoras: Regina Terse Trindade Ramos e Iza Cristina Salles de Castro. Pela dedicação e paciência ao longo da elaboração desse trabalho. E pelos sábios conselhos nas horas mais escuras dessa jornada rumo à graduação.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	3
1 RESUMO	4
2 OBJETIVOS.....	6
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
4 METODOLOGIA	13
5 RESULTADOS.....	17
6 DISCUSSÃO.....	20
7 CONCLUSÃO.....	23
8 SUMMARY	24
9 REFERÊNCIAS.....	25
10 ANEXOS.....	30

- ANEXO I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa
- ANEXO II: Termo de consentimento livre e esclarecido
- ANEXO III: Artigo a ser submetido à revista.

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. Perfil clínico da amostra de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme	16
TABELA 2. Comparação dos dados polissonográficos segundo as variáveis quantitativas dos pacientes apnéicos e não apnéicos	16
TABELA 3. Dados antropométricos e craniocefálicos	17
TABELA 4. Correlação entre as variáveis morfométricas e a dessaturação	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC	Circunferência cervical
CA	Circunferência abdominal
VAS	Via aérea superior
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
OJ	<i>Overjet</i>
SRVAS	Síndrome da resistência da via aérea superior
DRS	Distúrbio respiratório do sono
IAH	Índice Apneia/Hipopnéia
AF	Anemia Falciforme
HbS	Hemoglobina S
IMC	Índice de massa corpórea
TTS	Tempo total de sono
Dp	Desvio padrão
USG	Ultrassonografia
RNM	Ressonância nuclear magnética
Mn	Mandíbula
Mx	Maxila
SpO2	Saturação de pulso da oxihemoglobina
HbSS	Homozigose para hemoglobina S

1 RESUMO

Fundamentação Teórica: A dessaturação noturna na anemia falciforme (AF) ocorre em aproximadamente 80% das crianças, podendo estar associada às anormalidades craniofaciais, dentre as quais se destacam: mandíbula pequena, hipoplásica ou maxila retroposicionada, estreitamento do espaço posterior da via aérea e osso hioide posicionado inferiormente, que culminam com uma via aérea estreitada e consequentemente maior tendência ao colapso. Objetivo Principal: Avaliar as medidas orofaciais em crianças e adolescentes com anemia falciforme. Metodologia: Estudo transversal, com 85 pacientes com AF que foram submetidos ao preenchimento de um questionário, realização de polissonografia e avaliação com otorrinolaringologista da medida da maxila (distância entre a face mesial dos 2º molares superiores), medida da mandíbula (distância entre a face mesial dos 2º molares inferiores), overjet (distância horizontal entre a face incisal dos incisivos centrais superiores e inferiores), circunferência abdominal (CA) (medida à altura da cicatriz umbilical) e circunferência cervical (CC) (medida na altura da membrana cricotireoídea). Para determinar a dessaturação da oxihemoglobina utilizamos como ponto de corte a saturação de pulso da oxihemoglobina (SpO_2) durante o sono movimentos rápidos oculares (REM) $\leq 93\%$. Resultados: Foram avaliados 85 pacientes, sendo 58,8% do gênero masculino. Quanto à raça, 71,8% se auto definiram como pardos. Medidas obtidas em média \pm desvio-padrão: CC: 27 ± 2 cm; CA: 60 ± 2 cm; tamanho da maxila: $3,5 \pm 0,4$ cm; tamanho mandibular: $3,3 \pm 0,4$ cm; overjet: $0,3(0-0,6)$ cm. Correlação entre medidas craniofaciais, antropométricas, e dessaturações: dessaturação x CC: $r = -0,278$; $p = 0,012$; dessaturação x circunferência abdominal $r = -0,188$; $p = 0,092$; dessaturação x overjet: $r = -0,178$; $p = 0,115$; dessaturação x tamanho mandibular: $r = -0,233$; $p = 0,037$; dessaturação x tamanho maxilar: $r = -0,365$; $p = 0,001$. Conclusão: Observamos que os pacientes estudados com AF apresentaram correlação negativa e significativa entre dessaturação noturna, tamanho mandibular e da maxila, e entre a mesma e circunferência cervical.

Palavras-chave: Anemia falciforme; apneia obstrutiva do sono; anormalidade craniofacial; antropometria; crianças.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO 1:

Descrever as medidas craniofaciais e das circunferências cervical e abdominal, e a dessaturação noturna em crianças e adolescentes com anemia falciforme e síndrome da apneia obstrutiva do sono.

OBJETIVO 2:

Avaliar a associação entre as medidas craniofaciais e das circunferências cervical e abdominal, com a presença de dessaturação noturna.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A anemia falciforme tem origem na África, mas no Brasil se estabeleceu como a doença hereditária mais prevalente, acometendo de 0,1 a 0,3% da população negra. Alguns poucos estudos descrevem a prevalência da anemia falciforme associada à síndrome da apneia obstrutiva do sono, SAOS, sendo que em sua maioria falham ao não utilizar a polissonografia, o padrão-ouro, para o diagnóstico de SAOS. Um grupo de pesquisadores, em 2008, através da aplicação de um questionário em uma população de 100 crianças, selecionaram 19 que apresentavam suspeita de distúrbio respiratório do sono (DRS) para realizar a polissonografia; constatando que 53% dessas eram portadoras de SAOS ²⁸. Outro grupo, em 2009 encontrou uma prevalência de SAOS de 10,6% em uma população de crianças com AF, avaliados por polissonografia, sendo que a dessaturação noturna foi observada em 69 pacientes (81,2%) ¹².

A hemoglobina S (HbS), resulta da substituição da valina pelo ácido glutâmico com o sexto aminoácido da cadeia beta da hemoglobina, que produz o tetrâmero de estrutura alterada de hemoglobina (α_2/β_2S_2), pouco solúvel quando desoxigenada ¹³. A polimerização da desoxi-HbS é essencial para o aparecimento dos fenômenos vasoclusivos ¹³. O polímero assume a forma de fibras alongadas como cordas, que normalmente se alinha com outras fibras, resultando em distorção no crescente clássico ou foice e uma acentuada diminuição na deformabilidade das hemácias. Entretanto a polimerização por si só, não é o único mecanismo para explicar a fisiopatologia da anemia falciforme. As alterações posteriores na estrutura dos glóbulos vermelhos e na função da membrana, controle desordenado do volume das células, e o aumento da adesão ao endotélio vascular, também desempenham um papel importante ^{13,14}.

Os fenômenos vaso-oclusivos e hemolíticos são as principais características clínicas da Anemia Falciforme (AF), uma desordem herdada devido à homozigose para a hemoglobina anormal (SS), a hemoglobina S (HbS). Episódios recorrentes de vaso-oclusão resultam em uma variedade de complicações graves do sistema orgânico que podem levar à deficiências ao longo da vida e / ou morte precoce.

As principais manifestações clínicas da AF são dor, anemia e insuficiência de múltiplos órgãos. A dor no paciente falciforme pode ser um sintoma agudo ou crônico. No quadro agudo, a dor está associada à isquemia tecidual aguda causada pela vaso-occlusão. A topografia mais frequentemente relatada abrange membros inferiores e superiores. Em casos mais graves, a dor em região torácica acompanhada de febre, dispneia e hipoxemia caracteriza a síndrome torácica aguda, complicação aguda com maior índice de mortalidade na doença falciforme. No quadro agudo, o controle rápido da dor é essencial para interromper o processo vaso-oclusivo. O mecanismo desencadeante da dor é sempre complexo e provavelmente heterogêneo consoante o local de ocorrência. Assim, a dor da dactilite (síndrome mão-pé) corresponde a um processo inflamatório florido, iniciado por necrose da medula óssea nas porções distais dos membros. Por isso, a dor é acompanhada de evidentes sinais inflamatórios, como edema e calor. Já a síndrome torácica aguda tem uma origem mista: envolve vaso-occlusão e infecção, na maioria das vezes combinadas. A etiologia da dor crônica é mais complexa, principalmente porque na maioria das situações não há uma causa única que pode ser tratada. Geralmente ela está associada à necrose asséptica da cabeça do úmero ou do fêmur, causada pela isquemia óssea crônica em territórios pouco vascularizados. A principal causa da anemia nesses pacientes é a menor sobrevida das hemácias; trata-se, pois, de anemia hemolítica, com aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide da medula óssea e elevação dos reticulócitos. No entanto, além da hemólise, outros fatores podem contribuir para a gênese da anemia ou agravá-la: carência de folato, insuficiência renal, crises aplásticas e esplenomegalia. Embora a maioria dos pacientes com anemia falciforme tenha auto-esplenectomia em virtude dos repetidos episódios de infartes esplênicos, com conseqüente cicatrização e destruição do órgão, a preservação do baço é mais frequente em pacientes com S/β-talassemia ou HbS/HbC, ou nos homocigotos com anemia falciforme que recebem transfusões irregularmente durante a infância. A evolução das doenças falciformes é marcada por um amplo espectro de complicações clínicas, que atingem a maioria dos órgãos e aparelhos. Algumas dessas complicações não reduzem a expectativa de vida do paciente, embora possam comprometer consideravelmente a qualidade de vida: úlceras de pernas, retinopatia, necrose óssea (especialmente da cabeça do fêmur), cálculos de vesícula. Outras alterações, no entanto,

comprometem diretamente a função de órgãos vitais e estão diretamente associadas a risco de vida. Neste grupo destacam-se as infecções, as complicações cardiorrespiratórias (especialmente a insuficiência cardíaca congestiva e a síndrome torácica aguda), a insuficiência renal e os acidentes vasculares cerebrais. Quatro mecanismos básicos constituem as bases das lesões teciduais nesses pacientes: a) anemia; b) vaso-oclusão com hipóxia, necrose, fibrose e desorganização microvascular; c) sobrecarga de ferro; d) asplenia³⁹.

O baço tem um papel singular como causa de morte nas doenças falciformes. Na maioria dos pacientes com a forma homozigótica (SS), os numerosos infartos levam à sua fibrose e desaparecimento anatômico, nos primeiros 2-5 anos de vida, que pode ser precedido de perda da função (asplenia funcional) quando o baço, embora presente, já perdeu a função. A principal consequência da asplenia é o aumento do risco de infecções graves, especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Klebsiella* sp., entre outros, que produzem meningites ou septicemias graves associadas a elevada mortalidade. Essa é a principal causa de morte por essas doenças na primeira infância, e o uso de medidas profiláticas como vacinas antipneumocócicas e profilaxia com penicilina reduziram drasticamente a morte súbita dessas crianças. No entanto, o baço, enquanto presente pode ser sede de uma complicação aguda muito grave: a crise de sequestro esplênico. Nesse caso, algumas vezes desencadeado por infecções banais, mas na maioria das vezes sem causa reconhecida, o baço retém um grande volume de hemácias no prazo de algumas horas. Além do acentuado aumento do volume do baço, provoca uma queda rápida da hemoglobina, produzindo um quadro que se assemelha a um choque hemorrágico³⁹.

É geralmente aceito que a anemia falciforme (AF) também prejudica o crescimento físico durante a infância e os primeiros períodos da adolescência. As crianças afetadas têm menor peso e menor estatura do que suas contrapartes saudáveis, sendo que a taxa de crescimento é inversamente proporcional ao grau de anemia^{10, 11}. Múltiplos fatores podem comprometer o crescimento na anemia falciforme, tais como hipóxia tecidual causada por anemia grave, efeitos agudos e crônicos da vaso-oclusão, disfunção endócrina associada à anemia, injúria orgânica crônica causada pela falcização, baixa ingestão dietética ou elevado

requerimento energético e baixas condições socioeconômicas ². Além do comprometimento do crescimento e do “status nutricional” é observado um retardo puberal e de maturação óssea nestes pacientes¹.

Pacientes com AF (HbSS) podem ter um risco aumentado para SAOS por causa da hiperplasia compensatória das tonsilas e adenoides que acompanham o infarto esplênico. Essas alterações do tecido linfático, quando associadas às alterações craniofaciais desses pacientes, levam ao estreitamento da VAS. Como consequência os eventos de apneia obstrutiva durante o sono resultam em hipóxia, hipercapnia, e acidose aumentando a tendência à falcização das hemácias e o desenvolvimento das complicações vaso-oclusivas ²⁹.

As anormalidades craniofaciais mais comuns em indivíduos com AF relatados na literatura são: protrusão maxilar, overjet, overbite, espaçamento do segmento anterior, em ambos os arcos, retrusão de mandíbula e de osso trabecular de grandes dimensões ⁽³⁰⁻³⁶⁾. Estas alterações são decorrentes da hiperplasia e expansão da medula óssea que aumenta a taxa de produção de novas hemácias, para compensar a sua vida curta, já que o fenômeno de polimerização das cadeias de hemoglobina causa envelhecimento precoce dessas células e a sua prematura destruição pelos macrófagos esplênicos ⁽³⁸⁾. Estas alterações craniofaciais podem produzir perturbações da deglutição, fonação e respiração, como a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), e até distúrbios psicossociais com potenciais efeitos sobre as relações de autoestima e interpessoais dos indivíduos severamente afetados. ⁽³⁷⁾

A SAOS é uma doença de causa multifatorial, secundária às alterações anatômicas da via aérea superior (VAS), do esqueleto craniofacial e alterações neuromusculares da faringe. E é caracterizada por eventos recorrentes de obstrução da via aérea superior durante o sono.

Em 1976 Guilleminault⁷ descreveu a primeira série de crianças com SAOS, relatando as características dessa doença. Mais recentemente, houve a percepção de que os pacientes, notadamente as crianças, podem ser sintomáticos sem apresentar episódios francos de apneia ⁸; isto é, sem obstrução completa da VAS, mas com episódios de hipopnéia, uma redução parcial da VAS capaz de causar uma

redução mensurável do fluxo de ar de pelo menos 50%, associado a um microdespertar ou uma dessaturação arterial de oxigênio de pelo menos 3% do valor basal.²⁵ A hipopnéia produz os mesmos efeitos da apneia: hipoxemia, hipercapnia, despertares sucessivos com fragmentação do sono e sonolência diurna excessiva. E ambos estão associados com uma redução do tônus dos músculos dilatadores das vias aéreas superiores durante o sono.²⁵

Devidos as diferentes formas de apresentação e gravidade dos distúrbios relacionados ao sono, houve um esforço em elaborar diferentes critérios para definir e diagnosticar a SAOS em crianças e adultos e ao uso do termo DRS para melhor descrever o espectro clínico de uma condição que inclui ronco primário, síndrome da resistência das vias aéreas superiores (SRVAS), síndrome da hipopnéia obstrutiva do sono e SAOS^{9,17}. O ronco primário é o quadro clínico no qual há ruído respiratório, sem alterar a arquitetura do sono, a ventilação alveolar e a saturação de oxigênio da hemoglobina.

O termo apneia designa a cessação completa do fluxo de ar com duração ≥ 2 ciclos respiratórios (em crianças), ou por período de pelo menos 10 segundos (em adultos), durante o qual ocorre hipoxemia e hipercapnia até que um despertar ponha termo ao episódio de apneia com a desobstrução das vias aéreas colapsadas.^{25,4} O despertar é um mecanismo de defesa importante, pois os músculos dilatadores das vias aéreas superiores são ativados, tornando pérvia a VAS, pondo fim ao episódio de apneia e com isso, previne a sufocação.²⁶ A fragmentação do sono causada pelos despertares sucessivos reduz ou anula a função reparadora do sono (independentemente da duração do sono), e origina hipersonolência diurna, sendo considerada como um sintoma diurno típico dos doentes com SAOS, além de cansaço ao acordar e piora na qualidade de vida^{3,4,5,6,25}.

A criança sofre dessaturação significativa da hemoglobina mesmo nas apneias de curta duração, já que seu metabolismo e o consumo de oxigênio são maiores do que os do adulto. O adulto apresenta obstrução completa e cíclica das VAS, enquanto a criança – sobretudo menor de três anos – tende a ter uma obstrução parcial, hipopnéia, demorada⁴. Em vista dessas diferenças, os parâmetros para análise da PSG nos adultos são inadequados para as crianças.

Anormalidades estruturais craniofaciais podem favorecer o aparecimento de padrão respiratório anormal no sono, mesmo com aumento moderado de peso ¹⁹. Estudos utilizando cefalometria têm demonstrado, em geral, que pacientes com apneia do sono têm mandíbula pequena, hipoplásica ou maxila retroposicionada, estreitamento do espaço posterior da via aérea e osso hioide posicionado inferiormente ^{19,20}. Como consequência, a língua, o palato mole e os tecidos moles que circundam a VAS são deslocados posteriormente, estreitando o lúmen da via aérea. Outros achados craniofaciais são: o palato duro alto e estreitado, a mordida cruzada e um importante (> 2 mm) overjet (distância horizontal, anteroposterior, dos incisivos superiores para os inferiores, assim como a distância entre os segundos molares maxilares e mandibulares, em milímetros) ^{21,20}.

Crianças com SAOS usualmente não são obesas, entretanto, crianças obesas têm alto risco para SAOS. Estudos em adultos sugerem que o acúmulo de gordura ao redor da faringe aumentaria sua complacência, além de causar redução do diâmetro interno da faringe, aumentar a resistência e por fim, levar ao colapso da estrutura ²². Embora a circunferência do pescoço seja considerada uma importante característica física de pacientes adultos com apneia do sono, há dados escassos a esse respeito em crianças ²¹.

Apesar de haver um grande número de artigos descritos na literatura que correlacionam as características craniofaciais e antropométricas de crianças com anemia falciforme e SAOS isoladamente, o mesmo não ocorre quando essas duas entidades clínicas estão associadas. Entretanto, existe uma alta prevalência de pacientes portadores de SAOS e anemia falciforme concomitantemente ¹². Justifica-se a realização desse trabalho pela necessidade de conhecermos o perfil morfométrico craniocéfálico e antropométrico dessa população, avaliando quais alterações mais se correlacionam com a ocorrência e gravidade da SAOS.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo corte transversal, observacional, com a seleção de 85 pacientes 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. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ter diagnóstico confirmado de AF através da análise quantitativa de hemoglobina por eletroforese de hemoglobina ou HPLC, realizada no equipamento Variant II (Bio-Rad Laboratories, Bossier City, LA, EUA); ter idade entre 2 e 19 anos; estar clinicamente estável; responder ao questionário; permitir avaliação pediátrica e otorrinolaringológica; e realizar a polissonografia noturna. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: apresentar outras síndromes genéticas, doenças debilitantes, hepatite aguda, tratamento prévio para SAOS ou trauma craniofacial recente; usar hipnóticos; ter realizado terapia com corticoides; ser gestante; e apresentar infecção durante a avaliação. Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado o programa PEPI-Sample (Sagebush Press, Salt Lake City, UT, EUA) e foram adotados os seguintes parâmetros: nível de confiança de 95%, e prevalência da SAOS em crianças e adolescentes de 5% (4,9% como diferença aceitável da prevalência).

A população da qual foi retirada a amostra foi de aproximadamente 1.000 crianças e adolescentes portadores de AF, cadastrados em uma unidade de referência em hematologia e hemoterapia. Dessa forma, para responder aos objetivos, o tamanho amostral calculado foi de 71 pacientes. Considerando a possibilidade de 10% de perdas, a amostra calculada foi de 78 pacientes. A idade foi medida em anos completos de acordo com a data de nascimento. A variável raça foi autodefinida, de acordo com a nomenclatura oficial dos censos demográficos, adotando como referência a cor da pele (branca, parda ou negra).

Os pacientes foram pesados em uma balança mecânica (modelo 131; Filizola, São Paulo, Brasil). O comprimento foi medido com um antropômetro ou estadiômetro. Essas medidas foram comparadas aos gráficos de crescimento do National Center for Health Statistics e convertidas para os escores Z de índice de

massa corpórea (IMC), peso/idade e estatura/idade, baseados em idade e gênero, utilizando o programa Epi Info versão 3.4.1.

O exame da cavidade oral foi realizado por um único otorrinolaringologista, em posição de Frankfurt e utilizando instrumental padronizado. As medidas da cavidade oral, exceto o overjet (OJ), foram realizadas com a língua em posição relaxada e abertura de boca com ângulo de 20° em relação ao côndilo mandibular. Para tanto, utilizou-se um compasso de ponta seca com abertura fixa de 20° que foi colocado na topografia da articulação têmporo-mandibular, a ponta da sua haste superior alinhou-se com os incisivos centrais superiores e a da haste inferior com os incisivos centrais inferiores, obtendo-se a abertura oral desejada. Com outro compasso de ponta seca, realizaram-se as medidas de cavidade oral (distância intermolar da maxila, definido como tamanho da maxila, distância intermolar da mandíbula, definido como tamanho da mandíbula), as quais foram transpostas para uma régua. Para medida do OJ utilizou-se uma régua de 40 milímetros (mm), para a medida da circunferência cervical (CC), uma fita métrica locada na altura da membrana cricotireóidea e para a circunferência abdominal (CA), a mesma fita locada na altura da cicatriz umbilical.

Os pacientes foram submetidos ao estudo polissonográfico, acompanhados pelo responsável, durante pelo menos 10 h, em ambiente silencioso, com temperatura e iluminação adequadas para o exame. Esse foi conduzido em sono espontâneo, sem nenhuma sedação prévia ou privação do mesmo, evitando-se alimentos estimulantes (café, chocolate, refrigerante e chá preto). A polissonografia foi realizada em ambiente hospitalar, através de equipamento computadorizado Sonolab 620 (Medtron, São Paulo, Brasil), sendo os laudos emitidos pelo mesmo observador. Através da polissonografia foram registrados: eletroencefalograma (C4-A1, C3-A2, O2-A1 e O1-A2), eletro-oculograma, eletromiografia de nervos tibiais anteriores e de mento e eletrocardiograma. Os movimentos respiratórios foram observados através de faixa torácica e abdominal e a SpO₂ através de oxímetro de pulso. Também foi utilizada uma cânula oronasal e termistor para medir o fluxo oronasal, além de um microfone colocado na região do pescoço para registrar o ronco. A *American Thoracic Society*¹⁸ determina a seguinte definição e os seguintes critérios para o Índice de Apneia e Hipopneia em crianças: 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 ≥ 1 evento por hora de sono. Quanto ao Índice de Apneia, devem-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 ≥ 1 evento por hora de sono. Microdespertar foi definido como a mudança abrupta na frequência do eletroencefalograma com duração mínima de 3 s, precedido de no mínimo 10 s de sono. Outras definições adotadas:

- Apneia obstrutiva—interrupção do fluxo aéreo, com duração ≥ 2 ciclos respiratórios, a despeito da persistência do esforço torácico e/ou abdominal;
- Hipopneia—redução $\geq 50\%$ da amplitude do fluxo associado a um microdespertar ou redução $> 3\%$ da SpO₂ basal;
- Índice de dessaturação de oxigênio—todas as dessaturações de oxigênio $> 3\%$ a partir da SpO₂ basal/h de sono.

Neste estudo, foi adotado o IAH para o diagnóstico e a classificação da SAOS devido aos seguintes motivos: primeiro, é relativamente incomum ocorrer obstrução completa das vias aéreas superiores (VAS) em crianças; segundo, foi relatado em um estudo que crianças portadoras de SAOS diagnosticadas através do IAH, cuja hipopneia não esteve associada à dessaturações, apresentaram escores cognitivos baixos; terceiro, nesse mesmo estudo, as crianças que tiveram o IAH com hipopneias associadas a dessaturações apresentaram um quadro clínico de hipertensão arterial.²⁵

As variáveis serão tratadas como:

- Variável dependente: apneia obstrutiva do sono;
- Variáveis independentes: idade, gênero, peso, altura, medida da maxila, medida da mandíbula, tamanho da úvula.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas da instituição (Protocolo 197; Parecer 98/2006). Os responsáveis pelos pacientes, ao concordarem em participar do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística: Para tabulação e análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS. As variáveis quantitativas ou ordinais (exemplo: idade) foram expressas através de média \pm desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil. As variáveis qualitativas ou nominais (exemplo: raça) foram expressas através de frequências simples e relativas. Para comparação de duas médias foram utilizados os testes t de *Student* para amostras independentes ou Mann-Whitney. Para comparação de três ou mais médias foram utilizadas ANOVA de uma via ou Kruskal-Wallis. Para comparação de proporções foram usados os testes do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para testar a correlação entre as variáveis foram utilizados os testes de Pearson ou Spearman.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 85 pacientes, sendo 58,8% do gênero masculino. Quanto à raça, 71,8% se auto definiram como pardos, 20% como negros e 8,2% como brancos. Na Tabela 1 está demonstrado o perfil clínico das crianças e adolescentes portadores de AF. As idades médias nos dois grupos de pacientes estudados através da polissonografia não diferiram muito, sendo que no grupo de apnéicos foi de 9 ± 4 anos e no grupo de não-apnéicos foi de 9 ± 3 anos.

Tabela 1 – Perfil clínico da amostra de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme

Variável	Apnéicos (n = 9)	Não-apnéicos (n = 76)	p
Idade, anos	9 ± 4	9 ± 3	0,81
Hemoglobina anual média, g/dL	$7,6 \pm 0,6$	$7,9 \pm 2$	0,29
Escore Z para índice de massa corpórea	-0,4 (-2,8 - 0,5)	-1,0 (-2,2 - -0,2)	0,87
Escore Z para estatura/idade	-0,5 (-1,7 - 0,9)	-0,7 (-1,4 - -0,1)	0,77
Episódios de crise álgica nos últimos 12 meses, n	12 (3-26)	20 (4-60)	0,93
Tamanho das tonsilas faríngeas, % de ocupação do cavum	90 (25-95)	60 (40-70)	0,13

Dados apresentados em média \pm dp ou mediana (intervalo interquartilico).

A distribuição dos dados polissonográficos está representada na Tabela 2. Não foi observada associação entre SAOS e as variáveis: raça, gênero, idade, escore Z para IMC e escore Z estatura/idade.

Tabela 2 – Comparação dos dados polissonográficos segundo as variáveis quantitativas dos pacientes apnéicos e não apnéicos

Variável	Apnéicos (n = 9)	Não-apnéicos (n = 76)	P*
TTS, Min	332 ± 79	368 ± 63	0,223
Índice de apneia e hipopnéia, eventos/h de sono	1,3 (1,9 – 5,1)	0 (0 – 0)	0,000
Microdespertares, eventos/h de sono	57 (30 – 147)	43 (29 – 67)	0,145
Dessaturações, eventos/h de sono	13 (1,5 – 29)	5 (1 – 11)	0,083
Tempo de SpO ₂ < 90% ^a	10 (1 – 29)	0,6 (0,1 – 4,9)	0,105
Tempo de SpO ₂ < 80% ^b	0,1 (0 – 2)	0 (0 – 0)	0,021

Dados apresentados em mediana (amplitude interquartil). ^a percentual do Tempo total de Sono (TTS) em que a SpO₂ foi < 90%. ^b percentual do Tempo total de Sono em que a SpO₂ foi < 80%. * Teste de Mann Whitney.

Dos 85 pacientes submetidos à polissonografia apenas 9 tiveram o IAH \geq 1 (evento por hora de sono), sendo portanto, pelos critérios diagnósticos previamente descritos, portadores de SAOS. A dessaturação noturna foi observada em 69 pacientes (81,2%). Sendo que a quantidade de eventos por hora de sono apresentou uma média de 13, variando de 1,5 a 29 no grupo de pacientes apnéicos e uma média de 5, variando de 1 a 11 eventos por hora de sono, no grupo de não-apnéicos.

Os resultados encontrados das medidas craniofaciais e circunferências abdominal e cervical estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Dados antropométricos e craniocefálicos.

Variáveis morfométricas	
Circunferência abdominal, cm	60 ± 2
Circunferência cervical, cm	27 ± 2
Tamanho da mandíbula, cm	3,3 ± 0,4
Tamanho da maxila, cm	3,5 ± 0,4
Overjet, mm	0,3 (0-0,6)

Dados apresentados em média ± dp ou mediana (intervalo interquartilício).

Na amostra estudada as medidas antropométricas e craniofaciais foram correlacionadas, utilizando o teste de Spearman, com os valores de dessaturação noturna (> 3%) por hora de sono (Tabela 4), obtidas na polissonografia.

Tabela 4 – Correlação entre as variáveis morfométricas e a dessaturação

Variáveis morfométricas	R	P
Circunferência cervical (CC)	-0,278	0,012
Circunferência abdominal (CA)	-0,188	0,092
Overjet	-0,178	0,115
	X Dessaturação	
Tamanho da mandíbula (Mn)	-0,233	0,037
Tamanho da maxila (Mx)	-0,365	0,001

Não houve correlação estatística significativa entre valores da CA: (60 ± 2 cm) e da dessaturação ($r = -0,188$ e $p = 0,092$). O mesmo ocorreu entre a dessaturação noturna e os valores mensurados de overjet ($r = -0,178$; $p = 0,115$).

Nossos achados apontam que quanto maior a circunferência cervical menor o valor da dessaturação. A correlação negativa encontrada foi estatisticamente significativa ($r = -0,278$; $p = 0,012$). Houve correlação negativa estatisticamente significativa também entre os valores de dessaturação e as distâncias entre os segundos molares da maxila ($r = -0,365$, $p = 0,001$) e da mandíbula ($r = -0,233$, $p = 0,037$).

6 DISCUSSÃO

A dessaturação da oxihemoglobina, em indivíduos adultos, é comum durante o sono. Até mesmo indivíduos normais experimentam dessaturação da oxihemoglobina devido à hipoventilação e obstrução transitória da VAS. Já nas crianças, eventos de obstrução completa são mais incomuns. Por outro lado as crianças são mais propensas a apresentar sinais e sintomas da SAOS com a obstrução parcial, tais como: sonolência excessiva, roncos, insônia, enurese noturna, atividade anormal durante o sono, despertares durante o sono, respiração bucal, alterações comportamentais, declínio no desempenho escolar, hiperatividade diurna, dores de cabeça matinal, irritabilidade, hipertensão sistêmica, entre outros menos comuns. Vale ressaltar que mesmo crianças com hipopnéia não relacionada à dessaturação, podem apresentar sintomas típicos da SAOS ²⁵. O aumento acentuado desses eventos, isto é $IAH \geq 1$ evento por hora de sono, é que classifica o paciente como portador de SAOS. Em nosso estudo a dessaturação noturna foi observada em 69 pacientes (81,2%). E o número de pacientes diagnosticados através do estudo polissonográfico como tendo $IAH \geq 1$, portanto, portadores da SAOS foi 9. Não há valores de dessaturação relatados na literatura para a população adscrita nesse estudo, entretanto Samuels e colaboradores encontraram uma prevalência de 36% de pacientes com AF que tinham obstrução da VAS ⁴². A importância desses dados é baseada no fato de que os pacientes com AF têm um risco aumentado para SAOS, o que resulta em um efeito aditivo dos sinais e sintomas dessas duas enfermidades nesses pacientes. Além do mais, há possivelmente um efeito sinérgico, com a piora do curso clínico da AF. Essa associação, por exemplo, está relacionada a uma maior frequência das crises álgicas. A prova disso é que Scharf e colaboradores observaram uma relação temporal entre a dessaturação durante o sono e crises álgicas em dois pacientes ⁴⁰. E Castele e colaboradores reportaram que sete pacientes com HbSS e frequentes crises vaso-oclusivas apresentaram queda na saturação da oxihemoglobina durante o sono ⁴¹.

No presente estudo investigamos a possibilidade de haver comprometimento da mecânica respiratória, devido a um possível aumento da circunferência

abdominal (CA) causada pela hepatoesplenomegalia, frequente em pacientes com AF, o suficiente para colaborar com a dessaturação noturna. Entretanto, a CA usualmente é utilizada como indicador de obesidade central, uma típica característica de adultos com SAOS, mas que é incomum em crianças ²¹. Não encontramos correlação estatística significativa entre a CA e a dessaturação, e isso nos indica que o aumento do fígado provavelmente não é suficiente para provocar restrição respiratória clinicamente importante. Por outro lado, uma investigação utilizando USG de abdômen ou outro exame de imagem, em pacientes com visceromegalias importante, associado ao estudo polissonográfico poderia esclarecer melhor essa questão.

A correlação negativa encontrada entre a circunferência cervical e a dessaturação nesse estudo, com a população infantil, difere do que é normalmente encontrado para população adulta. Diversos trabalhos apontam que uma circunferência cervical aumentada é um melhor preditor de SAOS em adultos do que outros índices clínicos, como o IMC. O aumento do tecido adiposo na região do pescoço é frequente nos indivíduos obesos e pode predispor para o estreitamento das vias aéreas ²⁴. Como relatado anteriormente, a obesidade não é uma característica comum em crianças com SAOS. Portanto, o aumento da (CC) nessa amostra pode estar relacionado com um aumento da VAS, e não com o aumento da gordura nas paredes laterais da faringe. Uma avaliação por RMN poderia confirmar essa hipótese.

Nos pacientes com reduzidas dimensões da mandíbula e maxila, a língua, o palato mole e os tecidos moles que circundam a VAS são deslocados posteriormente, reduzindo o lúmen da via aérea ²⁵. O resultado disso é o aumento da tendência ao colapso da VAS, quando em estado de hipotensão dos músculos abdutores da faringe, durante o sono. O que justifica a correlação negativa estatisticamente significativa entre os valores de dessaturação e as distâncias entre os segundos molares da maxila e da mandíbula encontrados nesse estudo. Esses achados estão de acordo com os encontrados por Soares e colaboradores ²⁷ em uma população adulta com SAOS.

O valor de overjet é considerado significativo e capaz de demonstrar prejuízo à dinâmica respiratória apenas quando seu valor é maior que 2 mm ²³. O que não

ocorreu em nenhum dos pacientes estudados (OJ = 0,3 (0-0,6) cm). Isoladamente, o overjet também não foi encontrado correlacionado, de forma estatisticamente significativa, com a SAOS por Soares e colaboradores ²⁷ (mesmo com valores de OJ superiores a 2 mm). Entretanto nesse estudo essa medida foi importante para compor o modelo matemático morfométrico de Kushida quando relacionado à presença ou não de SAOS, na população adulta.

A principal limitação deste estudo está relacionada com o reduzido tamanho amostral. Apenar um estudo demonstrou a alta prevalência de SAOS em crianças com AF ¹², sendo esta população ainda considerada restrita em nosso meio. Outra limitação está relacionada à ausência de uma população controle e a realização da comparação estatística com os pacientes afetados pelas doenças estudadas.

7 CONCLUSÃO

CONCLUSÃO 1:

A dessaturação noturna nessa população foi observada em 69 pacientes (81,2%). As medidas encontradas das variáveis morfométricas: circunferência cervical, circunferência abdominal, tamanho da mandíbula, tamanho da maxila e overjet, em centímetros, foram respectivamente: 27 ± 2 ; 60 ± 2 ; $3,3 \pm 0,4$; $3,5 \pm 0,4$ e $0,3$ (0-0,6). Assim como em adultos, conhecidas as características morfométricas desses pacientes, poderíamos presumir um diagnóstico clínico com certa segurança, a partir dos dados combinados da CC, tamanho da Mn, da Mx e dos sintomas apresentados pelos pacientes, antes mesmo da confirmação diagnóstica através da polissonografia.

CONCLUSÃO 2:

Crianças e adolescentes com AF apresentaram correlação negativa e significativa entre dessaturação noturna e: CC, tamanho mandibular e da maxila. O que demonstra a relevância das medidas morfométricas na avaliação clínica de crianças com suspeita de SAOS.

Há uma necessidade de novos estudos, com um número maior de pacientes, coletando mais dados para a elaboração de um modelo semelhante ao “Modelo morfométrico de Kushida” para a população infantil em questão.

8 SUMMARY

Introduction: Nocturnal desaturation in sickle cell anemia (SCA) occurs in approximately 80% of children and may be associated with craniofacial changes, among which stand out: small jaw, or maxilla hypoplastic retropositioned, further narrowing the airway space and hyoid bone inferiorly positioned, culminating with a narrowed airway and therefore more prone to collapse. Main Objective: To evaluate the orofacial measurements in children and adolescents with sickle cell anemia. Methods: Cross-sectional study with 85 patients with AF who underwent completion of a questionnaire, polysomnography and evaluation with ENT measure maxilla (distance between the mesial surface of the 2nd molar) measured the jaw (distance between the face mesial of the 2nd molars), Overjet (horizontal distance between the incisal of the maxillary central incisors and lower), abdominal circumference (AC) (measured at the umbilicus) and neck circumference (CC) (measured at the cricothyroid membrane) . To determine the desaturation of oxyhemoglobin used as a cutoff to saturation pulse oxyhemoglobin (SpO₂) during sleep rapid eye movements (REM) $\leq 93\%$. Results: We evaluated 85 patients, 58.8% were male. As for the race, 71.8% defined themselves as brown. Measurements obtained on average \pm standard deviation: CC: 27 \pm 2 cm, CA: 60 \pm 2 cm; jaw size: 3.5 \pm 0.4 cm; mandibular size: 3.3 \pm 0.4 cm; overjet: 0,3 (0 to 0.6) cm. Correlation between craniofacial measurements, anthropometric, and desaturations: desaturation x CC: $r = -0.278$, $p = 0.012$; desaturation x waist circumference $r = -0.188$, $p = 0.092$; desaturation overjet x: $r = -0.178$, $P = 0.115$; desaturation mandibular size x: $r = -0.233$, $p = 0.037$; desaturation jaw size x: $r = -0.365$, $p = 0.001$. Conclusion: We found that patients with AF had significant negative correlation between nocturnal desaturation, mandibular and maxillary size, and between it and neck circumference.

Keywords: Sickle cell disease, obstructive sleep apnea, craniofacial abnormalities; anthropometry; children.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens MCG, Maude GH, Cupidore L, et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 1986;78:124-32.
2. Zago MA, Kerbauy J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF, Cruz SM, et al. Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell diseases. *Trop Geogr Med*. 1992;44:317-21.
3. O'Brien LM GD. Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnea in children: facts and theory. *Paediatric Respir Reviews* 2002:3-9.
4. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):16-30.
5. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, Armenio L. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest* 2001;120(6):1930-1935.
6. Messner AH, Pelayo R. Pediatric sleep-related breathing disorders. *Am J Otolaryngol* 2000;21(2):98-107.
7. Guilleminault C, Pelayo R. Sleep-disordered breathing in children. *Ann Med* 1998;30(4):350-356.
8. Gaultier C. Clinical and therapeutic aspects of obstructive sleep apnea syndrome in infants and children. *Sleep* 1992;15(6 Suppl):S36-38.

9. Guilleminault C. Obstructive sleep apnea. The clinical syndrome and historical perspective. *Med Clin North Am* 1985;69(6):1187-1203.
10. Serjeant GR. *Sickle Cell Disease*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1992.
11. Enwonwu CO. Nutritional support in sickle cell anaemia: theoretical considerations. *J Natl Med Assoc* 1988; 80:139–44.
12. Salles C, Ramos RTT, Daltro C, Barral A, Marinho JM, Matos MA. Prevalence of obstructive sleep apnea in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1075-1083.
13. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337:762.
14. Kaul DK, Fabry ME, Costantini F, et al. In vivo demonstration of red cell-endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. *J Clin Invest* 1995; 96:2845.
15. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1551-69.
16. Kaemingk KL, Pasvogel AE, Goodwin JL, Mulvaney SA, Martinez F, Wright 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.
17. Brouillette R et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatric* 1984;105:10-14.

18. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:866-78.
19. Woodson BT, Franco R. Physiology of sleep disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:691-711.
20. Ramar K, Guilleminault C. Risk Factors. In: Kushida CA, editor. *Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology, Comorbidities, and Consequences.* New York: Informa Healthcare; 2007. p. 111-24.
21. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:775-85.
22. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sciences* 2001;321:249-79.
23. H. Genari-Filho, The clinical exam of complete denture, *Rev. Odontol. Araçatuba* 25 (2004) 62–71.
24. Davies R J O., Ali N J, Stradling J R, Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992;47:101-105.
25. Robinson TD, Grundstein RR. Sleep-Disordered Breathing In: Eckel RH (Ed.), *Obesity – Mechanisms and Clinical Management,* Lippincott Williams & Wilkins, New York; 2003: 202-28.
26. Téran-Santos JT, Alvarez MLA, Guevara JC, et al. Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and the Heart. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:718-24.

27. Soares MCM, Bittencourt LRA, Zonato AL, Gregório LC. Aplicação do modelo morfométrico de Kushida em pacientes com distúrbios respiratórios do sono. *Ver. brasileira de otorrinolaringologia* 72 (4) julho/agosto 2006.
28. 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.
29. Wittig RM, Roth T, Keenum AJ, Sarnaik S. Snoring, daytime sleepiness, and sickle cell anemia. *Am J Dis Child.* 1988;142(6):589.
30. Taylor LB, Nowak AJ, Giller RH, Casamassimo OS. Anemia falciforme: uma revisão das preocupações dentais e um estudo retrospectivo das alterações ósseas dentárias. *Spec Dentista Care.* 1995, 15 (1) :38-42.
31. Brown DL, Sebes JI. Gnathopathy falciforme: radiológico avaliação. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61 (6) :653-6.
32. Oredugba FA, Savage KO. Antropométrica encontrar em crianças nigerianas com doença falciforme. *Dent Pediatr.* 2002, 24 (4) :321-5.
33. Souza PH, Oliveira RS, Rocha JM, Gravina MA, Vitral RF. Alterações esqueléticas craniofaciais los Portadores de Anemia Falciforme na Cidade de Juiz de Fora. *HU Rev.* 2008, 34 (2) :85-91.
34. Onyeaso CO, da Costa O. Estética dental avaliada a complexidade do tratamento ortodôntico e necessidade em pacientes nigerianos com anemia falciforme. *Spec Dentista Care.* 2009, 29 (6) :249-53.

35. Okafor LA, Nonnoo DC, Ojehanon PI, Aikhionbare O. Complicações oral e dentária da doença falciforme em nigerianos. *Angiologia*. 1986; 37 (9) :672-5.
36. Costa OO, Kehinde MO, Ibidapo MO. Características oclusais de pacientes com anemia falciforme em Lagos, na Nigéria. *Niger Pós Med J*. 2005; 12 (2) :121-4.
37. Frazão P. Epidemiologia da oclusão dentária nd infância E Os Sistemas de Saúde [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 1999.
38. Figueira NA. *Conduas los Clínica Médica*. 2 ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001. p. 754.
39. Zago MA , Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2007;**29**(3):207-214.
40. Scharf MB, Lobel JS, Caldwell E. Nocturnal oxygen desaturation in patients with sickle cell anemia. *JAMA* 1983;249:1753-5.
41. Castele RJ, Strohl KP, Chester CS. Oxygen saturation with sleep in patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1986;146:722-5.
42. Samuels MP, Stebbens VA, Davies SC. Sleep related upper airway obstruction and hypoxaemia in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1992;67:925-9.

ANEXO I

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

PARECER Nº 98/2006Protocolo: 197


Projeto de Pesquisa: **Prevalência da Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono em crianças e adolescentes com Anemia Falciforme** acompanhados em um Centro de Referência na cidade de Salvador: aspectos clínicos e polissonográficos

Pesquisador Responsável: **Dra. Angelina Xavier Acosta**Instituição ou Departamento : **LASP/FIOCRUZ****Considerações:**

Após análise ética do projeto e realização dos esclarecimentos solicitados pelo responsável, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32/04/97), com base na Resolução 196/96, julga **aprovado** o projeto supracitado.

Salvador, 31 de agosto de 2006



Dra. **Marilda de Souza Gonçalves**
Coordenadora
CEP - CPqGM/FIOCRUZ

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
--

Eu, _____, pai ou responsável do menor _____, detentor de integral competência, dou consentimento para meu(minha) filho(a) participar como voluntário do estudo **“Prevalência da Síndrome da Apneia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono em Crianças e Adolescentes com Doença Falciforme de um Centro de Referência na cidade de Salvador: aspectos clínicos e polissonográficos”**, sob a coordenação da Dr^a Regina Terse Trindade Ramos. As implicações da participação voluntária, incluindo a natureza, duração e objetivo do estudo, os métodos e meios através dos quais deve ser conduzido e as inconveniências e riscos que podem ser naturalmente esperados foram explicados por _____ (nome do investigador) no(a) _____ (endereço e telefone).

Entendo também que eu tenho permissão para a qualquer momento revogar o meu consentimento e retirar o paciente do estudo sem sofrer nenhuma punição ou perda de direitos. Entretanto, o paciente poderá ser solicitado a realizar exames, caso o médico que o assiste, julgue-os necessários para a sua saúde e bem estar. Minha recusa em permitir que meu filho ou tutelado participe do estudo não resultará em punições ou perda de benefícios a que ele/ela tenha direito.

Nome do responsável (letra de forma)

Assinatura do

responsável _____

Endereço _____

Número de identidade _____

Número estudo _____

Data (dd/mm/aaaa) __ / __ / ____

Explicação do Termo de Consentimento

Título do estudo

“Prevalência da Síndrome da Apneia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono em Crianças e Adolescentes com Doença Falciforme de um Centro de Referência na cidade de Salvador: aspectos clínicos e polissonográficos”.

Investigador principal

Dr^a Regina Terse Trindade Ramos – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Curso de Doutorado e Mestrado em Medicina e Saúde Humana.

Informações sobre a sua participação

A anemia falciforme é uma doença genética, que passa de pais para filhos e curso clínico variável, com acometimento em diversos órgãos e alta taxa de morbidade. Por isso, é importante realizar estudos que possam ajudar a

compreender melhor esta doença e também colaborar para o emprego de um novo tipo de tratamento.

Por este motivo, você está sendo convidado a participar de uma pesquisa médica, que envolverá diagnóstico, assistência e informações sobre doenças que pioram o curso da anemia falciforme. É de grande importância que você entenda os princípios gerais que se seguem e que serão aplicados a todos os participantes do nosso estudo: a) sua participação é totalmente voluntária; b) você poderá interromper sua participação antes ou em qualquer momento do estudo. Sua recusa em participar não envolverá punições ou perda de seus direitos constituídos; c) depois de lidas as explicações, você pode fazer qualquer pergunta necessária ao seu entendimento.

Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é fornecer o diagnóstico da doença respiratória obstrutiva da via aérea superior que ocorre durante o sono associada à anemia falciforme, fornecendo acompanhamento médico a estes pacientes e proporcionando uma melhor qualidade de vida aos mesmos. Caso você concorde em participar, deverá permitir ser aplicado um questionário para saber informações sobre seu filho, sobre sua saúde no geral e sobre o seu sono, assim como a realização de exame para estudo da respiração durante o sono e avaliação da via aérea superior para identificar possíveis achados que possam estar relacionados ao distúrbio respiratório do sono. Também deverá permitir avaliação com fisioterapeuta e com uma fonoaudióloga para avaliar acuidade auditiva. O tempo previsto para a realização do nosso estudo será de aproximadamente 2 anos.

Benefícios

A participação neste projeto proporcionará benefícios aos indivíduos portadores desta doença, pois possibilitará a identificação de condições médicas que possam piorar a anemia falciforme e possibilitará que o paciente tenha o acompanhamento clínico especializado além de ser instituída a terapêutica específica.

Os registros da participação do seu filho neste estudo serão mantidos confidencialmente, sendo do conhecimento dos participantes do projeto e do médico que o acompanha.

Novos achados significativos

Qualquer informação adicional considerada importante que aparecer durante a participação do seu filho e que possa contribuir para o melhor desenvolvimento clínico da anemia falciforme será levada imediatamente ao seu conhecimento e do seu médico.

Pessoas e locais a serem contatados para a obtenção de respostas e formulação de perguntas e maiores informações

Por favor, entre em contato com uma das pessoas abaixo caso você necessite de maiores esclarecimentos.

Dra Regina Terse Trindade Ramos – Médica pneumologista e pediatra

Tel: 33326182 e 88139484

Dra Paloma Gregório Baiardi – Médica pneumologista, responsável pela realização dos estudos do sono. Tel: 91359101

Caso você não tenha entendido alguma parte deste documento/explicação, pergunte ao investigador antes de assinar.

Atesto o recebimento da cópia deste acordo, que é constituído pelos termos de explicação e de consentimento.

Assinatura _____ do
paciente _____

Data ____/____/____

Nome _____ do _____ paciente _____ em _____ letra _____ de
forma: _____

Assinatura _____ da _____ testemunha1:

Data ____/____/____

Nome _____ da _____ testemunha1 _____ (letra _____ de
forma): _____

Assinatura _____ da _____ testemunha2:

Data ____/____/____

Nome _____ da _____ testemunha2 _____ (letra _____ de _____ forma):

ANEXO III

Artigo a ser submetido à aprovação por revista especializada

Cristina Salles, Marcelo Bispo Braz da Silva, Regina Terse Trindade Ramos.

Correlação entre dessaturação noturna e medidas craniofaciais e antropométricas em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Correlation between nocturnal desaturation and Craniofacial and anthropometric measures in children and adolescents with sickle cell anemia

RESUMO

Fundamentação Teórica: A dessaturação noturna na anemia falciforme (AF) ocorre em aproximadamente 80% das crianças, podendo estar associada às anormalidades craniofaciais, dentre as quais se destacam: mandíbula pequena, hipoplásica ou maxila retroposicionada, estreitamento do espaço posterior da via aérea e osso hioide posicionado inferiormente, que culminam com uma via aérea estreitada e conseqüentemente maior tendência ao colapso. Objetivo Principal: Avaliar as medidas orofaciais em crianças e adolescentes com anemia falciforme. Metodologia: Estudo transversal, com 85 pacientes com AF que foram submetidos ao preenchimento de um questionário, realização de polissonografia e avaliação com otorrinolaringologista da medida da maxila (distância entre a face mesial dos 2º molares superiores), medida da mandíbula (distância entre a face mesial dos 2º molares inferiores), overjet (distância horizontal entre a face incisal dos incisivos centrais superiores e inferiores), circunferência abdominal (CA) (medida à altura da cicatriz umbilical) e circunferência cervical (CC) (medida na altura da membrana cricotireoídea). Para determinar a dessaturação da oxi-hemoglobina utilizamos como ponto de corte a saturação de pulso da oxihemoglobina (SpO₂) durante o sono movimentos rápidos oculares (REM) ≤ 93%. Resultados: Foram avaliados 85 pacientes, sendo 58,8% do gênero masculino. Quanto à raça, 71,8% se auto definiram como pardos. Medidas obtidas em média ± desvio-padrão: CC: 27±2 cm;

CA: 60 ± 2 cm; tamanho da maxila: $3,5 \pm 0,4$ cm; tamanho mandibular: $3,3 \pm 0,4$ cm; overjet: $0,3(0-0,6)$ cm. Correlação entre medidas craniofaciais, antropométricas, e dessaturações: dessaturação x CC: $r = -0,278$; $p = 0,012$; dessaturação x circunferência abdominal $r = -0,188$; $p = 0,092$; dessaturação x overjet: $r = -0,178$; $p = 0,115$; dessaturação x tamanho mandibular: $r = -0,233$; $p = 0,037$; dessaturação x tamanho maxilar: $r = -0,365$; $p = 0,001$. Conclusão: Observamos que os pacientes estudados com AF apresentaram correlação negativa e significativa entre dessaturação noturna, tamanho mandibular e da maxila, e entre a mesma e circunferência cervical.

Palavras-chave: Anemia falciforme; apneia obstrutiva do sono; anormalidade craniofacial; antropometria; crianças.

ABSTRACT

Introduction: Nocturnal desaturation in sickle cell anemia (SCA) occurs in approximately 80% of children and may be associated with craniofacial changes, among which stand out: small jaw, or maxilla hypoplastic retropositioned, further narrowing the airway space and hyoid bone inferiorly positioned, culminating with a narrowed airway and therefore more prone to collapse. Main Objective: To evaluate the orofacial measurements in children and adolescents with sickle cell anemia. Methods: Cross-sectional study with 85 patients with AF who underwent completion of a questionnaire, polysomnography and evaluation with ENT measure maxilla (distance between the mesial surface of the 2nd molar) measured the jaw (distance between the face mesial of the 2nd molars), Overjet (horizontal distance between the incisal of the maxillary central incisors and lower), abdominal circumference (AC) (measured at the umbilicus) and neck circumference (CC) (measured at the cricothyroid membrane) . To determine the desaturation of oxyhemoglobin used as a cutoff to saturation pulse oxyhemoglobin (SpO₂) during sleep rapid eye movements (REM) $\leq 93\%$. Results: We evaluated 85 patients, 58.8% were male. As for the race, 71.8% defined themselves as brown. Measurements obtained on average \pm standard deviation: CC: 27 ± 2 cm, CA: 60 ± 2 cm; jaw size: 3.5 ± 0.4 cm; mandibular size: 3.3 ± 0.4 cm; overjet: $0,3 (0 \text{ to } 0.6)$ cm. Correlation between craniofacial measurements,

anthropometric, and desaturations: desaturation x CC: $r = -0.278$, $p = 0.012$; desaturation x waist circumference $r = -0.188$, $p = 0.092$; desaturation overjet x: $r = -0.178$, $P = 0.115$; desaturation mandibular size x: $r = -0.233$, $p = 0.037$; desaturation jaw size x: $r = -0.365$, $p = 0.001$. Conclusion: We found that patients with AF had significant negative correlation between nocturnal desaturation, mandibular and maxillary size, and between it and neck circumference.

Keywords: Sickle cell disease, obstructive sleep apnea, craniofacial abnormalities; anthropometry; children.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme tem origem na África, mas no Brasil se estabeleceu como a doença hereditária mais prevalente, acometendo de 0,1 a 0,3% da população negra. Alguns poucos estudos descrevem a prevalência da anemia falciforme associada à síndrome da apneia obstrutiva do sono, SAOS, sendo que em sua maioria falham ao não utilizar a polissonografia, o padrão-ouro, para o diagnóstico de SAOS. Um grupo de pesquisadores, em 2008, através da aplicação de um questionário em uma população de 100 crianças, selecionaram 19 que apresentavam suspeita de distúrbio respiratório do sono (DRS) para realizar a polissonografia; constatando que 53% dessas eram portadoras de SAOS ²⁸. Outro grupo, em 2009 encontrou uma prevalência de SAOS de 10,6% em uma população de crianças com AF, avaliados por polissonografia, sendo que a dessaturação noturna foi observada em 69 pacientes (81,2%) ¹².

A hemoglobina S (HbS), resulta da substituição da valina pelo ácido glutâmico com o sexto aminoácido da cadeia beta da hemoglobina, que produz o tetrâmero de estrutura alterada de hemoglobina ($\alpha_2/\beta_2 S_2$), pouco solúvel quando desoxigenada ¹³. A polimerização da desoxi-HbS é essencial para o aparecimento dos fenômenos vasocclusivos ¹³. O polímero assume a forma de fibras alongadas como cordas, que normalmente se alinha com outras fibras, resultando em

distorção no crescente clássico ou foice e uma acentuada diminuição na deformabilidade das hemácias. Entretanto a polimerização por si só, não é o único mecanismo para explicar a fisiopatologia da anemia falciforme. As alterações posteriores na estrutura dos glóbulos vermelhos e na função da membrana, controle desordenado do volume das células, e o aumento da adesão ao endotélio vascular, também desempenham um papel importante ^{13,14}.

Os fenômenos vaso-oclusivos e hemolíticos são as principais características clínicas da Anemia Falciforme (AF), uma desordem herdada devido à homozigose para a hemoglobina anormal (SS), a hemoglobina S (HbS). Episódios recorrentes de vaso-oclusão resultam em uma variedade de complicações graves do sistema orgânico que podem levar à deficiências ao longo da vida e / ou morte precoce.

As principais manifestações clínicas da AF são dor, anemia e insuficiência de múltiplos órgãos. A dor no paciente falciforme pode ser um sintoma agudo ou crônico. No quadro agudo, a dor está associada à isquemia tecidual aguda causada pela vaso-oclusão. A topografia mais frequentemente relatada abrange membros inferiores e superiores. Em casos mais graves, a dor em região torácica acompanhada de febre, dispneia e hipoxemia caracteriza a síndrome torácica aguda, complicação aguda com maior índice de mortalidade na doença falciforme. No quadro agudo, o controle rápido da dor é essencial para interromper o processo vaso-oclusivo. O mecanismo desencadeante da dor é sempre complexo e provavelmente heterogêneo consoante o local de ocorrência. Assim, a dor da dactilite (síndrome mão-pé) corresponde a um processo inflamatório florido, iniciado por necrose da medula óssea nas porções distais dos membros. Por isso, a dor é acompanhada de evidentes sinais inflamatórios, como edema e calor. Já a síndrome torácica aguda tem uma origem mista: envolve vaso-oclusão e infecção, na maioria das vezes combinadas. A etiologia da dor crônica é mais complexa, principalmente porque na maioria das situações não há uma causa única que pode ser tratada. Geralmente ela está associada à necrose asséptica da cabeça do úmero ou do fêmur, causada pela isquemia óssea crônica em territórios pouco vascularizados. A principal causa da anemia nesses pacientes é a menor sobrevivência das hemácias; trata-se, pois, de anemia hemolítica, com aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide da medula óssea e elevação dos reticulócitos. No entanto, além da

hemólise, outros fatores podem contribuir para a gênese da anemia ou agravá-la: carência de folato, insuficiência renal, crises aplásticas e esplenomegalia. Embora a maioria dos pacientes com anemia falciforme tenha auto-esplenectomia em virtude dos repetidos episódios de infartos esplênicos, com conseqüente cicatrização e destruição do órgão, a preservação do baço é mais frequente em pacientes com S/ β -talassemia ou HbS/HbC, ou nos homocigotos com anemia falciforme que recebem transfusões irregularmente durante a infância. A evolução das doenças falciformes é marcada por um amplo espectro de complicações clínicas, que atingem a maioria dos órgãos e aparelhos. Algumas dessas complicações não reduzem a expectativa de vida do paciente, embora possam comprometer consideravelmente a qualidade de vida: úlceras de pernas, retinopatia, necrose óssea (especialmente da cabeça do fêmur), cálculos de vesícula. Outras alterações, no entanto, comprometem diretamente a função de órgãos vitais e estão diretamente associadas a risco de vida. Neste grupo destacam-se as infecções, as complicações cardiorrespiratórias (especialmente a insuficiência cardíaca congestiva e a síndrome torácica aguda), a insuficiência renal e os acidentes vasculares cerebrais. Quatro mecanismos básicos constituem as bases das lesões teciduais nesses pacientes: a) anemia; b) vaso-oclusão com hipóxia, necrose, fibrose e desorganização microvascular; c) sobrecarga de ferro; d) asplenia ³⁹.

O baço tem um papel singular como causa de morte nas doenças falciformes. Na maioria dos pacientes com a forma homocigótica (SS), os numerosos infartos levam à sua fibrose e desaparecimento anatômico, nos primeiros 2-5 anos de vida, que pode ser precedido de perda da função (asplenia funcional) quando o baço, embora presente, já perdeu a função. A principal conseqüência da asplenia é o aumento do risco de infecções graves, especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Klebsiella* sp., entre outros, que produzem meningites ou septicemias graves associadas a elevada mortalidade. Essa é a principal causa de morte por essas doenças na primeira infância, e o uso de medidas profiláticas como vacinas antipneumocócicas e profilaxia com penicilina reduziram drasticamente a morte súbita dessas crianças. No entanto, o baço, enquanto presente pode ser sede de uma complicação aguda muito grave: a crise de sequestro esplênico. Nesse caso, algumas vezes desencadeado

por infecções banais, mas na maioria das vezes sem causa reconhecida, o baço retém um grande volume de hemácias no prazo de algumas horas. Além do acentuado aumento do volume do baço, provoca uma queda rápida da hemoglobina, produzindo um quadro que se assemelha a um choque hemorrágico ³⁹.

É geralmente aceito que a anemia falciforme (AF) também prejudica o crescimento físico durante a infância e os primeiros períodos da adolescência. As crianças afetadas têm menor peso e menor estatura do que suas contrapartes saudáveis, sendo que a taxa de crescimento é inversamente proporcional ao grau de anemia ^{10, 11}. Múltiplos fatores podem comprometer o crescimento na anemia falciforme, tais como hipóxia tecidual causada por anemia grave, efeitos agudos e crônicos da vaso-oclusão, disfunção endócrina associada à anemia, injúria orgânica crônica causada pela falcização, baixa ingestão dietética ou elevado requerimento energético e baixas condições socioeconômicas ². Além do comprometimento do crescimento e do “status nutricional” é observado um retardo puberal e de maturação óssea nestes pacientes ¹.

Pacientes com AF (HbSS) podem ter um risco aumentado para SAOS por causa da hiperplasia compensatória das tonsilas e adenoides que acompanham o infarto esplênico. Essas alterações do tecido linfático, quando associadas às alterações craniofaciais desses pacientes, levam ao estreitamento da VAS. Como consequência os eventos de apneia obstrutiva durante o sono resultam em hipóxia, hipercapnia, e acidose aumentando a tendência à falcização das hemácias e o desenvolvimento das complicações vaso-oclusivas ²⁹.

As anormalidades craniofaciais mais comuns em indivíduos com AF relatados na literatura são: protrusão maxilar, overjet, overbite, espaçamento do segmento anterior, em ambos os arcos, retrusão de mandíbula e de osso trabecular de grandes dimensões ⁽³⁰⁻³⁶⁾. Estas alterações são decorrentes da hiperplasia e expansão da medula óssea que aumenta a taxa de produção de novas hemácias, para compensar a sua vida curta, já que o fenômeno de polimerização das cadeias de hemoglobina causa envelhecimento precoce dessas células e a sua prematura destruição pelos macrófagos esplênicos ⁽³⁸⁾. Estas alterações craniofaciais podem produzir perturbações da deglutição, fonação e respiração, como a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), e até distúrbios psicossociais com potenciais

efeitos sobre as relações de autoestima e interpessoais dos indivíduos severamente afetados.⁽³⁷⁾

A SAOS é uma doença de causa multifatorial, secundária às alterações anatômicas da via aérea superior (VAS), do esqueleto craniofacial e alterações neuromusculares da faringe. E é caracterizada por eventos recorrentes de obstrução da via aérea superior durante o sono.

Em 1976 Guilleminault⁷ descreveu a primeira série de crianças com SAOS, relatando as características dessa doença. Mais recentemente, houve a percepção de que os pacientes, notadamente as crianças, podem ser sintomáticos sem apresentar episódios francos de apneia⁸; isto é, sem obstrução completa da VAS, mas com episódios de hipopnéia, uma redução parcial da VAS capaz de causar uma redução mensurável do fluxo de ar de pelo menos 50%, associado a um microdespertar ou uma dessaturação arterial de oxigênio de pelo menos 3% do valor basal.²⁵ A hipopnéia produz os mesmos efeitos da apneia: hipoxemia, hipercapnia, despertares sucessivos com fragmentação do sono e sonolência diurna excessiva. E ambos estão associados com uma redução do tônus dos músculos dilatadores das vias aéreas superiores durante o sono.²⁵

Devidos as diferentes formas de apresentação e gravidade dos distúrbios relacionados ao sono, houve um esforço em elaborar diferentes critérios para definir e diagnosticar a SAOS em crianças e adultos e ao uso do termo DRS para melhor descrever o espectro clínico de uma condição que inclui ronco primário, síndrome da resistência das vias aéreas superiores (SRVAS), síndrome da hipopnéia obstrutiva do sono e SAOS^{9,17}. O ronco primário é o quadro clínico no qual há ruído respiratório, sem alterar a arquitetura do sono, a ventilação alveolar e a saturação de oxigênio da hemoglobina.

O termo apneia designa a cessação completa do fluxo de ar com duração ≥ 2 ciclos respiratórios (em crianças), ou por período de pelo menos 10 segundos (em adultos), durante o qual ocorre hipoxemia e hipercapnia até que um despertar ponha termo ao episódio de apneia com a desobstrução das vias aéreas colapsadas.^{25,4} O despertar é um mecanismo de defesa importante, pois os músculos dilatadores das vias aéreas superiores são ativados, tornando pérvia a VAS, pondo fim ao episódio

de apneia e com isso, previne a sufocação.²⁶ A fragmentação do sono causada pelos despertares sucessivos reduz ou anula a função reparadora do sono (independentemente da duração do sono), e origina hipersonolência diurna, sendo considerada como um sintoma diurno típico dos doentes com SAOS, além de cansaço ao acordar e piora na qualidade de vida^{3,4,5,6,25}.

A criança sofre dessaturação significativa da hemoglobina mesmo nas apneias de curta duração, já que seu metabolismo e o consumo de oxigênio são maiores do que os do adulto. O adulto apresenta obstrução completa e cíclica das VAS, enquanto a criança – sobretudo menor de três anos – tende a ter uma obstrução parcial, hipopnéia, demorada⁴. Em vista dessas diferenças, os parâmetros para análise da PSG nos adultos são inadequados para as crianças.

Anormalidades estruturais craniofaciais podem favorecer o aparecimento de padrão respiratório anormal no sono, mesmo com aumento moderado de peso¹⁹. Estudos utilizando cefalometria têm demonstrado, em geral, que pacientes com apneia do sono têm mandíbula pequena, hipoplásica ou maxila retroposicionada, estreitamento do espaço posterior da via aérea e osso hioide posicionado inferiormente^{19,20}. Como consequência, a língua, o palato mole e os tecidos moles que circundam a VAS são deslocados posteriormente, estreitando o lúmen da via aérea. Outros achados craniofaciais são: o palato duro alto e estreitado, a mordida cruzada e um importante (> 2 mm) overjet (distância horizontal, anteroposterior, dos incisivos superiores para os inferiores, assim como a distância entre os segundos molares maxilares e mandibulares, em milímetros)^{21,20}.

Crianças com SAOS usualmente não são obesas, entretanto, crianças obesas têm alto risco para SAOS. Estudos em adultos sugerem que o acúmulo de gordura ao redor da faringe aumentaria sua complacência, além de causar redução do diâmetro interno da faringe, aumentar a resistência e por fim, levar ao colapso da estrutura²². Embora a circunferência do pescoço seja considerada uma importante característica física de pacientes adultos com apneia do sono, há dados escassos a esse respeito em crianças²¹.

Apesar de haver um grande número de artigos descritos na literatura que correlacionam as características craniofaciais e antropométricas de crianças com

anemia falciforme e SAOS isoladamente, o mesmo não ocorre quando essas duas entidades clínicas estão associadas. Entretanto, existe uma alta prevalência de pacientes portadores de SAOS e anemia falciforme concomitantemente ¹². Justifica-se a realização desse trabalho pela necessidade de conhecermos o perfil morfométrico craniocefálico e antropométrico dessa população, avaliando quais alterações mais se correlacionam com a ocorrência e gravidade da SAOS.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo corte transversal, observacional, com a seleção de 85 pacientes 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. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ter diagnóstico confirmado de AF através da análise quantitativa de hemoglobina por eletroforese de hemoglobina ou HPLC, realizada no equipamento Variant II (Bio-Rad Laboratories, Bossier City, LA, EUA); ter idade entre 2 e 19 anos; estar clinicamente estável; responder ao questionário; permitir avaliação pediátrica e otorrinolaringológica; e realizar a polissonografia noturna. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: apresentar outras síndromes genéticas, doenças debilitantes, hepatite aguda, tratamento prévio para SAOS ou trauma craniofacial recente; usar hipnóticos; ter realizado terapia com corticoides; ser gestante; e apresentar infecção durante a avaliação. Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado o programa PEPI-Sample (Sagebush Press, Salt Lake City, UT, EUA) e foram adotados os seguintes parâmetros: nível de confiança de 95%, e prevalência da SAOS em crianças e adolescentes de 5% (4,9% como diferença aceitável da prevalência).

A população da qual foi retirada a amostra foi de aproximadamente 1.000 crianças e adolescentes portadores de AF, cadastrados em uma unidade de referência em hematologia e hemoterapia. Dessa forma, para responder aos objetivos, o tamanho amostral calculado foi de 71 pacientes. Considerando a possibilidade de 10% de perdas, a amostra calculada foi de 78 pacientes. A idade foi medida em anos completos de acordo com a data de nascimento. A variável raça foi autodefinida, de acordo com a nomenclatura oficial dos censos demográficos, adotando como referência a cor da pele (branca, parda ou negra).

Os pacientes foram pesados em uma balança mecânica (modelo 131; Filizola, São Paulo, Brasil). O comprimento foi medido com um antropômetro ou estadiômetro. Essas medidas foram comparadas aos gráficos de crescimento do National Center for Health Statistics e convertidas para os escores Z de índice de

massa corpórea (IMC), peso/idade e estatura/idade, baseados em idade e gênero, utilizando o programa Epi Info versão 3.4.1.

O exame da cavidade oral foi realizado por um único otorrinolaringologista, em posição de Frankfurt e utilizando instrumental padronizado. As medidas da cavidade oral, exceto o overjet (OJ), foram realizadas com a língua em posição relaxada e abertura de boca com ângulo de 20° em relação ao côndilo mandibular. Para tanto, utilizou-se um compasso de ponta seca com abertura fixa de 20° que foi colocado na topografia da articulação têmporo-mandibular, a ponta da sua haste superior alinhou-se com os incisivos centrais superiores e a da haste inferior com os incisivos centrais inferiores, obtendo-se a abertura oral desejada. Com outro compasso de ponta seca, realizaram-se as medidas de cavidade oral (distância intermolar da maxila, definido como tamanho da maxila, distância intermolar da mandíbula, definido como tamanho da mandíbula), as quais foram transpostas para uma régua. Para medida do OJ utilizou-se uma régua de 40 milímetros (mm), para a medida da circunferência cervical (CC), uma fita métrica locada na altura da membrana cricotireóidea e para a circunferência abdominal (CA), a mesma fita locada na altura da cicatriz umbilical.

Os pacientes foram submetidos ao estudo polissonográfico, acompanhados pelo responsável, durante pelo menos 10 h, em ambiente silencioso, com temperatura e iluminação adequadas para o exame. Esse foi conduzido em sono espontâneo, sem nenhuma sedação prévia ou privação do mesmo, evitando-se alimentos estimulantes (café, chocolate, refrigerante e chá preto). A polissonografia foi realizada em ambiente hospitalar, através de equipamento computadorizado Sonolab 620 (Medtron, São Paulo, Brasil), sendo os laudos emitidos pelo mesmo observador. Através da polissonografia foram registrados: eletroencefalograma (C4-A1, C3-A2, O2-A1 e O1-A2), eletro-oculograma, eletromiografia de nervos tibiais anteriores e de mento e eletrocardiograma. Os movimentos respiratórios foram observados através de faixa torácica e abdominal e a SpO₂ através de oxímetro de pulso. Também foi utilizada uma cânula oronasal e termistor para medir o fluxo oronasal, além de um microfone colocado na região do pescoço para registrar o ronco. A *American Thoracic Society*¹⁸ determina a seguinte definição e os seguintes critérios para o Índice de Apneia e Hipopneia em crianças: 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 ≥ 1 evento por hora de sono. Quanto ao Índice de Apneia, devem-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 ≥ 1 evento por hora de sono. Microdespertar foi definido como a mudança abrupta na frequência do eletroencefalograma com duração mínima de 3 s, precedido de no mínimo 10 s de sono. Outras definições adotadas:

- Apneia obstrutiva—interrupção do fluxo aéreo, com duração ≥ 2 ciclos respiratórios, a despeito da persistência do esforço torácico e/ou abdominal;
- Hipopneia—redução $\geq 50\%$ da amplitude do fluxo associado a um microdespertar ou redução $> 3\%$ da SpO₂ basal;
- Índice de dessaturação de oxigênio—todas as dessaturações de oxigênio $> 3\%$ a partir da SpO₂ basal/h de sono.

Neste estudo, foi adotado o IAH para o diagnóstico e a classificação da SAOS devido aos seguintes motivos: primeiro, é relativamente incomum ocorrer obstrução completa das vias aéreas superiores (VAS) em crianças; segundo, foi relatado em um estudo que crianças portadoras de SAOS diagnosticadas através do IAH, cuja hipopneia não esteve associada à dessaturações, apresentaram escores cognitivos baixos; terceiro, nesse mesmo estudo, as crianças que tiveram o IAH com hipopneias associadas a dessaturações apresentaram um quadro clínico de hipertensão arterial.²⁵

As variáveis serão tratadas como:

- Variável dependente: apneia obstrutiva do sono;
- Variáveis independentes: idade, gênero, peso, altura, medida da maxila, medida da mandíbula, tamanho da úvula.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas da instituição (Protocolo 197; Parecer 98/2006). Os responsáveis pelos pacientes, ao concordarem em participar do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística: Para tabulação e análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS. As variáveis quantitativas ou ordinais (exemplo: idade) foram expressas através de média \pm desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil. As variáveis qualitativas ou nominais (exemplo: raça) foram expressas através de frequências simples e relativas. Para comparação de duas médias foram utilizados os testes t de *Student* para amostras independentes ou Mann-Whitney. Para comparação de três ou mais médias foram utilizadas ANOVA de uma via ou Kruskal-Wallis. Para comparação de proporções foram usados os testes do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para testar a correlação entre as variáveis foram utilizados os testes de Pearson ou Spearman.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 85 pacientes, sendo 58,8% do gênero masculino. Quanto à raça, 71,8% se auto definiram como pardos, 20% como negros e 8,2% como brancos. Na Tabela 1 está demonstrado o perfil clínico das crianças e adolescentes portadores de AF. As idades médias nos dois grupos de pacientes estudados através da polissonografia não diferiram muito, sendo que no grupo de apnéicos foi de 9 ± 4 anos e no grupo de não-apnéicos foi de 9 ± 3 anos.

Tabela 1 – Perfil clínico da amostra de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme

Variável	Apnéicos (n = 9)	Não-apnéicos (n = 76)	p
Idade, anos	9 ± 4	9 ± 3	0,81
Hemoglobina anual média, g/dL	$7,6 \pm 0,6$	$7,9 \pm 2$	0,29
Escore Z para índice de massa corpórea	-0,4 (-2,8 - 0,5)	-1,0 (-2,2 - -0,2)	0,87
Escore Z para estatura/idade	-0,5 (-1,7 - 0,9)	-0,7 (-1,4 - -0,1)	0,77
Episódios de crise álgica nos últimos 12 meses, n	12 (3-26)	20 (4-60)	0,93
Tamanho das tonsilas faríngeas, % de ocupação do cavum	90 (25-95)	60 (40-70)	0,13

Dados apresentados em média \pm dp ou mediana (intervalo interquartilico).

A distribuição dos dados polissonográficos está representada na Tabela 2. Não foi observada associação entre SAOS e as variáveis: raça, gênero, idade, escore Z para IMC e escore Z estatura/idade.

Tabela 2 – Comparação dos dados polissonográficos segundo as variáveis quantitativas dos pacientes apnéicos e não apnéicos

Variável	Apnéicos (n = 9)	Não-apnéicos (n = 76)	P*
TTS, Min	332 ± 79	368 ± 63	0,223
Índice de apneia e hipopnéia, eventos/h de sono	1,3 (1,9 – 5,1)	0 (0 – 0)	0,000
Microdespertares, eventos/h de sono	57 (30 – 147)	43 (29 – 67)	0,145
Dessaturações, eventos/h de sono	13 (1,5 – 29)	5 (1 – 11)	0,083
Tempo de SpO ₂ < 90% ^a	10 (1 – 29)	0,6 (0,1 – 4,9)	0,105
Tempo de SpO ₂ < 80% ^b	0,1 (0 – 2)	0 (0 – 0)	0,021

Dados apresentados em mediana (amplitude interquartil). ^a percentual do Tempo total de Sono (TTS) em que a SpO₂ foi < 90%. ^b percentual do Tempo total de Sono em que a SpO₂ foi < 80%. * Teste de Mann Whitney.

Dos 85 pacientes submetidos à polissonografia apenas 9 tiveram o IA_H ≥ 1 (evento por hora de sono), sendo portanto, pelos critérios diagnósticos previamente descritos, portadores de SAOS. A dessaturação noturna foi observada em 69 pacientes (81,2%). Sendo que a quantidade de eventos por hora de sono apresentou uma média de 13, variando de 1,5 a 29 no grupo de pacientes apnéicos e uma média de 5, variando de 1 a 11 eventos por hora de sono, no grupo de não-apnéicos.

Os resultados encontrados das medidas craniofaciais e circunferências abdominal e cervical estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Dados antropométricos e craniocefálicos.

Variáveis morfométricas	
Circunferência abdominal, cm	60 ± 2
Circunferência cervical, cm	27 ± 2
Tamanho da mandíbula, cm	3,3 ± 0,4
Tamanho da maxila, cm	3,5 ± 0,4
Overjet, mm	0,3 (0-0,6)

Dados apresentados em média ± dp ou mediana (intervalo interquartilício).

Na amostra estudada as medidas antropométricas e craniofaciais foram correlacionadas, utilizando o teste de Spearman, com os valores de dessaturação noturna (> 3%) por hora de sono (Tabela 4), obtidas na polissonografia.

Tabela 4 – Correlação entre as variáveis morfométricas e a dessaturação

Variáveis morfométricas	R	P
Circunferência cervical (CC)	-0,278	0,012
Circunferência abdominal (CA)	-0,188	0,092
Overjet	-0,178	0,115
	X Dessaturação	
Tamanho da mandíbula (Mn)	-0,233	0,037
Tamanho da maxila (Mx)	-0,365	0,001

Não houve correlação estatística significativa entre valores da CA: (60 ± 2 cm) e da dessaturação ($r = -0,188$ e $p = 0,092$). O mesmo ocorreu entre a dessaturação noturna e os valores mensurados de overjet ($r = -0,178$; $p = 0,115$).

Nossos achados apontam que quanto maior a circunferência cervical menor o valor da dessaturação. A correlação negativa encontrada foi estatisticamente significativa ($r = -0,278$; $p = 0,012$). Houve correlação negativa estatisticamente significativa também entre os valores de dessaturação e as distâncias entre os segundos molares da maxila ($r = -0,365$, $p = 0,001$) e da mandíbula ($r = -0,233$, $p = 0,037$).

6 DISCUSSÃO

A dessaturação da oxihemoglobina, em indivíduos adultos, é comum durante o sono. Até mesmo indivíduos normais experimentam dessaturação da oxihemoglobina devido à hipoventilação e obstrução transitória da VAS. Já nas crianças, eventos de obstrução completa são mais incomuns. Por outro lado as crianças são mais propensas a apresentar sinais e sintomas da SAOS com a obstrução parcial, tais como: sonolência excessiva, roncos, insônia, enurese noturna, atividade anormal durante o sono, despertares durante o sono, respiração bucal, alterações comportamentais, declínio no desempenho escolar, hiperatividade diurna, dores de cabeça matinal, irritabilidade, hipertensão sistêmica, entre outros menos comuns. Vale ressaltar que mesmo crianças com hipopnéia não relacionada à dessaturação, podem apresentar sintomas típicos da SAOS ²⁵. O aumento acentuado desses eventos, isto é $IAH \geq 1$ evento por hora de sono, é que classifica o paciente como portador de SAOS. Em nosso estudo a dessaturação noturna foi observada em 69 pacientes (81,2%). E o número de pacientes diagnosticados através do estudo polissonográfico como tendo $IAH \geq 1$, portanto, portadores da SAOS foi 9. Não há valores de dessaturação relatados na literatura para a população adscrita nesse estudo, entretanto Samuels e colaboradores encontraram uma prevalência de 36% de pacientes com AF que tinham obstrução da VAS ⁴². A importância desses dados é baseada no fato de que os pacientes com AF têm um risco aumentado para SAOS, o que resulta em um efeito aditivo dos sinais e sintomas dessas duas enfermidades nesses pacientes. Além do mais, há possivelmente um efeito sinérgico, com a piora do curso clínico da AF. Essa associação, por exemplo, está relacionada a uma maior frequência das crises álgicas. A prova disso é que Scharf e colaboradores observaram uma relação temporal entre a dessaturação durante o sono e crises álgicas em dois pacientes ⁴⁰. E Castele e colaboradores reportaram que sete pacientes com HbSS e frequentes crises vaso-oclusivas apresentaram queda na saturação da oxihemoglobina durante o sono ⁴¹.

No presente estudo investigamos a possibilidade de haver comprometimento da mecânica respiratória, devido a um possível aumento da circunferência abdominal (CA) causada pela hepatoesplenomegalia, frequente em pacientes com

AF, o suficiente para colaborar com a dessaturação noturna. Entretanto, a CA usualmente é utilizada como indicador de obesidade central, uma típica característica de adultos com SAOS, mas que é incomum em crianças ²¹. Não encontramos correlação estatística significativa entre a CA e a dessaturação, e isso nos indica que o aumento do fígado provavelmente não é suficiente para provocar restrição respiratória clinicamente importante. Por outro lado, uma investigação utilizando USG de abdômen ou outro exame de imagem, em pacientes com visceromegalias importante, associado ao estudo polissonográfico poderia esclarecer melhor essa questão.

A correlação negativa encontrada entre a circunferência cervical e a dessaturação nesse estudo, com a população infantil, difere do que é normalmente encontrado para população adulta. Diversos trabalhos apontam que uma circunferência cervical aumentada é um melhor preditor de SAOS em adultos do que outros índices clínicos, como o IMC. O aumento do tecido adiposo na região do pescoço é frequente nos indivíduos obesos e pode predispor para o estreitamento das vias aéreas ²⁴. Como relatado anteriormente, a obesidade não é uma característica comum em crianças com SAOS. Portanto, o aumento da (CC) nessa amostra pode estar relacionado com um aumento da VAS, e não com o aumento da gordura nas paredes laterais da faringe. Uma avaliação por RMN poderia confirmar essa hipótese.

Nos pacientes com reduzidas dimensões da mandíbula e maxila, a língua, o palato mole e os tecidos moles que circundam a VAS são deslocados posteriormente, reduzindo o lúmen da via aérea ²⁵. O resultado disso é o aumento da tendência ao colapso da VAS, quando em estado de hipotensão dos músculos abdutores da faringe, durante o sono. O que justifica a correlação negativa estatisticamente significativa entre os valores de dessaturação e as distâncias entre os segundos molares da maxila e da mandíbula encontrados nesse estudo. Esses achados estão de acordo com os encontrados por Soares e colaboradores ²⁷ em uma população adulta com SAOS.

O valor de overjet é considerado significativo e capaz de demonstrar prejuízo à dinâmica respiratória apenas quando seu valor é maior que 2 mm ²³. O que não ocorreu em nenhum dos pacientes estudados (OJ = 0,3 (0-0,6) cm). Isoladamente,

o overjet também não foi encontrado correlacionado, de forma estatisticamente significativa, com a SAOS por Soares e colaboradores²⁷ (mesmo com valores de OJ superiores a 2 mm). Entretanto nesse estudo essa medida foi importante para compor o modelo matemático morfométrico de Kushida quando relacionado à presença ou não de SAOS, na população adulta.

A principal limitação deste estudo está relacionada com o reduzido tamanho amostral. Apenas um estudo demonstrou a alta prevalência de SAOS em crianças com AF¹², sendo esta população ainda considerada restrita em nosso meio. Outra limitação está relacionada à ausência de uma população controle e a realização da comparação estatística com os pacientes afetados pelas doenças estudadas.

7 CONCLUSÃO

CONCLUSÃO 1:

A dessaturação noturna nessa população foi observada em 69 pacientes (81,2%). As medidas encontradas das variáveis morfométricas: circunferência cervical, circunferência abdominal, tamanho da mandíbula, tamanho da maxila e overjet, em centímetros, foram respectivamente: 27 ± 2 ; 60 ± 2 ; $3,3 \pm 0,4$; $3,5 \pm 0,4$ e $0,3$ (0-0,6). Assim como em adultos, conhecidas as características morfométricas desses pacientes, poderíamos presumir um diagnóstico clínico com certa segurança, a partir dos dados combinados da CC, tamanho da Mn, da Mx e dos sintomas apresentados pelos pacientes, antes mesmo da confirmação diagnóstica através da polissonografia.

CONCLUSÃO 2:

Crianças e adolescentes com AF apresentaram correlação negativa e significativa entre dessaturação noturna e: CC, tamanho mandibular e da maxila. O que demonstra a relevância das medidas morfométricas na avaliação clínica de crianças com suspeita de SAOS.

Há uma necessidade de novos estudos, com um número maior de pacientes, coletando mais dados para a elaboração de um modelo semelhante ao “Modelo morfométrico de Kushida” para a população infantil em questão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens MCG, Maude GH, Cupidore L, et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 1986;78:124-32.
2. Zago MA, Kerbauy J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF, Cruz SM, et al. Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell diseases. *Trop Geogr Med*. 1992;44:317-21.
3. O'Brien LM GD. Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnea in children: facts and theory. *Paediatric Respir Reviews* 2002:3-9.
4. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):16-30.
5. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, Armenio L. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest* 2001;120(6):1930-1935.
6. Messner AH, Pelayo R. Pediatric sleep-related breathing disorders. *Am J Otolaryngol* 2000;21(2):98-107.
7. Guilleminault C, Pelayo R. Sleep-disordered breathing in children. *Ann Med* 1998;30(4):350-356.
8. Gaultier C. Clinical and therapeutic aspects of obstructive sleep apnea syndrome in infants and children. *Sleep* 1992;15(6 Suppl):S36-38.

9. Guilleminault C. Obstructive sleep apnea. The clinical syndrome and historical perspective. *Med Clin North Am* 1985;69(6):1187-1203.
10. Serjeant GR. *Sickle Cell Disease*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1992.
11. Enwonwu CO. Nutritional support in sickle cell anaemia: theoretical considerations. *J Natl Med Assoc* 1988; 80:139–44.
12. Salles C, Ramos RTT, Daltro C, Barral A, Marinho JM, Matos MA. Prevalence of obstructive sleep apnea in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1075-1083.
13. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337:762.
14. Kaul DK, Fabry ME, Costantini F, et al. In vivo demonstration of red cell-endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. *J Clin Invest* 1995; 96:2845.
15. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1551-69.
16. Kaemingk KL, Pasvogel AE, Goodwin JL, Mulvaney SA, Martinez F, Wright 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.
17. Brouillette R et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatric* 1984;105:10-14.

18. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:866-78.
19. Woodson BT, Franco R. Physiology of sleep disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:691-711.
20. Ramar K, Guilleminault C. Risk Factors. In: Kushida CA, editor. *Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology, Comorbidities, and Consequences.* New York: Informa Healthcare; 2007. p. 111-24.
21. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:775-85.
22. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sciences* 2001;321:249-79.
23. H. Genari-Filho, The clinical exam of complete denture, *Rev. Odontol. Araçatuba* 25 (2004) 62–71.
24. Davies R J O., Ali N J, Stradling J R, Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992;47:101-105.
25. Robinson TD, Grundstein RR. Sleep-Disordered Breathing In: Eckel RH (Ed.), *Obesity – Mechanisms and Clinical Management,* Lippincott Williams & Wilkins, New York; 2003: 202-28.
26. Téran-Santos JT, Alvarez MLA, Guevara JC, et al. Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and the Heart. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:718-24.

27. Soares MCM, Bittencourt LRA, Zonato AL, Gregório LC. Aplicação do modelo morfométrico de Kushida em pacientes com distúrbios respiratórios do sono. *Ver. brasileira de otorrinolaringologia* 72 (4) julho/agosto 2006.
28. 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.
29. Wittig RM, Roth T, Keenum AJ, Sarnaik S. Snoring, daytime sleepiness, and sickle cell anemia. *Am J Dis Child.* 1988;142(6):589.
30. Taylor LB, Nowak AJ, Giller RH, Casamassimo OS. Anemia falciforme: uma revisão das preocupações dentais e um estudo retrospectivo das alterações ósseas dentárias. *Spec Dentista Care.* 1995, 15 (1) :38-42.
31. Brown DL, Sebes JI. Gnathopathy falciforme: radiológico avaliação. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61 (6) :653-6.
32. Oredugba FA, Savage KO. Antropométrica encontrar em crianças nigerianas com doença falciforme. *Dent Pediatr.* 2002, 24 (4) :321-5.
33. Souza PH, Oliveira RS, Rocha JM, Gravina MA, Vitral RF. Alterações esqueléticas craniofaciais los Portadores de Anemia Falciforme na Cidade de Juiz de Fora. *HU Rev.* 2008, 34 (2) :85-91.
34. Onyeaso CO, da Costa O. Estética dental avaliada a complexidade do tratamento ortodôntico e necessidade em pacientes nigerianos com anemia falciforme. *Spec Dentista Care.* 2009, 29 (6) :249-53.

35. Okafor LA, Nonnoo DC, Ojehanon PI, Aikhionbare O. Complicações oral e dentária da doença falciforme em nigerianos. *Angiologia*. 1986; 37 (9) :672-5.
36. Costa OO, Kehinde MO, Ibidapo MO. Características oclusais de pacientes com anemia falciforme em Lagos, na Nigéria. *Niger Pós Med J*. 2005; 12 (2) :121-4.
37. Frazão P. Epidemiologia da oclusão dentária nd infância E Os Sistemas de Saúde [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 1999.
38. Filgueira NA. *Conduitas los Clínica Médica*. 2 ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001. p. 754.
39. Zago MA , Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2007;**29**(3):207-214.
40. Scharf MB, Lobel JS, Caldwell E. Nocturnal oxygen desaturation in patients with sickle cell anemia. *JAMA* 1983;249:1753-5.
41. Castele RJ, Strohl KP, Chester CS. Oxygen saturation with sleep in patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1986;146:722-5.
42. Samuels MP, Stebbens VA, Davies SC. Sleep related upper airway obstruction and hypoxaemia in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1992;67:925-9.