



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



Monografia

**Características demográficas e clínicas de crianças e
adolescentes com anemia falciforme de um
ambulatório de referência**

Renata Maria Pereira Vieira Barbosa

Salvador (Bahia)

Março, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

(Elaborada pela Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

C257	Barbosa, Renata Maria Características demográficas e clínicas de crianças e adolescentes com anemia falciforme de um ambulatório de referência/Renata Maria Barbosa. - --Salvador,2017. 58 f. : il.
Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)	
Professor orientador: Regina Terse Trindade Ramos TCC (graduação – medicina) – Universidade Federal da Bahia, ufba, 2017.	
1. Anemia Falciforme. 2. Criança. 3. Quadro Clínico. I. Ramos, Regina Terse Trindade Ramos. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.	
CDU: NÚMERO	



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



Monografia

Características demográficas e clínicas de crianças e adolescentes com anemia falciforme de um ambulatório de referência

Renata Maria Pereira Vieira Barbosa

Professor orientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, 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, 2017

Monografia: *Características demográficas e clínicas de crianças e adolescentes com anemia falciforme de um ambulatório de referência*, de **Renata Maria Pereira Vieira Barbosa**.

Professor orientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

COMISSÃO REVISORA:

- **Regina Terse Trindade Ramos** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria Margarida dos Santos Britto**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Cláudia Bacelar Batista**, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Membro suplente

Selma Alves Valente do Amaral Lopes, Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII 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 2017.

“E de repente, num dia qualquer, acordamos e percebemos que já podemos lidar com aquilo que julgávamos maior que nós mesmos. Não foram os abismos que diminuíram, mas nós que crescemos”.
(Fabiola Simões)

Aos Meus Amores de sempre,
Cleide, Renato e Gabriel.

EQUIPE

- Renata Maria Pereira Vieira Barbosa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: renatampbarbosa@gmail.com;
- Regina Terse Trindade Ramos, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Ambulatório Professor Magalhães Neto
 - Serviço de Pneumologia Pediátrica.

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Regina Terse Trindade Ramos**, pela presença constante, atenção, paciência, carinho e por se tornar um exemplo de pessoa, pesquisadora e médica.
- ◆ À Doutora **Tatiane Ferreira**, pela presença constante, atenção, paciência, carinho e por dividir seus conhecimentos nas áreas médica e de pesquisa.
- ◆ À minha colega **Luísa Danielle**, na colaboração no levantamento de dados para essa pesquisa, pela companhia em muitos momentos desse projeto e na vida acadêmica, por tornar momentos cansativos em prazerosos, e pela amizade.
- ◆ Ao meu colega **Súlvian Miranda**, na colaboração no levantamento de dados para essa pesquisa, pela companhia em muitos momentos desse projeto e na vida acadêmica, por tornar momentos cansativos em prazerosos, e pela amizade.
- ◆ **Ao grupo de Pesquisa de distúrbios do sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doenças com acometimento respiratório crônico**, pela oportunidade de participar do projeto, pela multiplicação de conhecimento e por tornar essa pesquisa realidade.
- ◆ Aos **pacientes**, sempre acolhedores e solícitos, meu agradecimento mais sincero. Essa pesquisa não existiria sem eles.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	3
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	4
I. RESUMO	5
II. OBJETIVOS	6
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
III.1. A Anemia falciforme	7
III.2. A Epidemiologia	7
III.3. Fisiologia da doença	9
III.4. Quadro clínico	10
III.5. Exames laboratoriais	12
III.6. Tratamento	13
III.7. Justificativa	13
IV. METODOLOGIA	14
V.1. Desenho do estudo	14
V.2. Local e população a ser estudada	14
V.3. Critérios de inclusão	14
V.4. Critérios de exclusão	14
V.5. Estratégia de seleção e técnica de amostragem	15
V.6. Operacionalização da coleta dos dados	15
V.7. Instrumentos para a coleta dos dados	15
V.8. Análise estatística	16
V.9. Aspectos éticos	16
V.9.1. Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa	16
V.9.2. Consentimento informado	16
V.9.3. Confidencialidade	17
V.9.4. Riscos e benefícios	17
V. RESULTADOS	18
VI. DISCUSSÃO	24
VII.1. Dados Demográficos	24
VII.2. Dados Clínicos	24
VII.3. Dados Laboratoriais	25
VII.4. Complicações Clínicas	26
VII.5. Uso da Hidroxiuréia	28
VII.6. Limitações	29
VII. CONCLUSÕES	30
VIII. PERSPECTIVA	31
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

X. ANEXOS	36
ANEXO I: ANAMNESE PARA DISTURBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM CRIANÇAS	36
ANEXO II: QUESTIONÁRIO PADRÃO	39
ANEXO III: TERMO DE APROVAÇÃO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	42
ANEXO IV: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	46
ANEXO V: TERMO DE ASSENTIMENTO	50

ÍNDICE DE TABELAS

TABELAS

TABELA 1. Características demográficas de pacientes com anemia falciforme entre abril de 2014 e outubro de 2015.	18
TABELA 2. Variáveis clínicas em pacientes com anemia falciforme entre abril de 2014 e outubro de 2015.	19
TABELA 3. Variáveis laboratoriais de paciente com anemia falciforme entre abril de 2014 e outubro de 2015.	19
TABELA 4. Complicações clínicas de pacientes com anemia falciforme entre abril de 2014 e outubro de 2015.	21
TABELA 5. Comparação das características demográficas e complicações clínicas dos pacientes com anemia falciforme, conforme o uso de Hidroxiúreia, entre abril de 2014 a outubro de 2015.	22
TABELA 6. Comparação das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com anemia falciforme conforme o uso de Hidroxiúreia, entre abril de 2014 a outubro de 2015.	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CEP	Conselho de Ética em Pesquisa
C-HUPES	Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
CIUCP	Centro de Integração Universidade Comunidade do Pelourinho
CPPHO	Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira
CSSCD	<i>Cooperative Study of Sickle Cell Disease</i>
CVO	Crises Vasoclusivas
FMB	Faculdade de Medicina da Bahia
GAG	Aminoácido Ácido Glutâmico
GTG	Aminoácido Valina
HAT	Hipertrofia Adenotonsilar
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbA2	Hemoglobina 2 do adulto
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HbS/PHHF	Persistência Hereditária de Hemoglobina Fetal
HbSS	Forma homozigota da HbS
HU	Hidroxiuréia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
LDH	Lactato Desidrogenase
LDH	Desidrogenase Láctica
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
STA	Síndrome Torácica Aguda

I. RESUMO

Características demográficas e clínicas de crianças e adolescentes com anemia falciforme de um ambulatório de referência. Introdução: A Anemia Falciforme (AF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo e no Brasil, caracterizada por fenômenos vasoclusivos e hemólise contínua. É uma doença grave, que possui uma elevada mortalidade e quando não letal provoca alteração na qualidade de vida e no desenvolvimento social e físico dos seus portadores. **Objetivo:** Descrever as características demográficas e clínicas de uma amostra de crianças e adolescentes com anemia falciforme acompanhadas em um ambulatório de referência de um hospital universitário na cidade de Salvador–BA. **Metodologia:** Estudo de desenho observacional, descritivo e de corte transversal, envolvendo pacientes de seis a dezoito anos que se submeteram a tratamento clínico na Pneumologia Pediátrica. A entrevista foi realizada por meio de um questionário clínico aplicado aos responsáveis após explicação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e do termo de assentimento. Utilizada estatística descritiva, teste t de student e Mann Whitney, ou teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher ($p \leq 0,05$). **Resultados:** Incluídos 49 pacientes com anemia falciforme, 61,2% do sexo masculino e 98% declarados não brancos; idade média (\pm DP) 12,2 (\pm 3,2). Desses pacientes, 91,8% referiram já ter tido crises álgicas, 75,5% pneumonia, e, 69,4% síndrome torácica aguda. Vinte e quatro (49%) pacientes faziam uso de Hidroxiuréia e, quando comparados àqueles que não usavam, apresentam menores níveis de Desidrogenase láctica sérica (LDH): 878,5 mg/dL (629,0-1246,0) vs. 51406,5 mg/dL (812,0-1754,5); ($p=0,02$). **Conclusão:** observou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, não-branco e relatou pelo menos um episódio de crise álgica, pneumonia ou Síndrome Torácica Aguda. Pacientes em uso de Hidroxiuréia possuíam mediana de LDH menor do que os pacientes que não usavam a medicação.

Palavras chave: 1. Anemia falciforme; Criança; Quadro clínico; laboratório.

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais de uma amostra de crianças e adolescentes com anemia falciforme acompanhadas em um ambulatório de referência de um hospital universitário na cidade de Salvador –BA.

SECUNDÁRIO

Comparar as características demográficas, clínicas e laboratoriais entre pacientes com AF com e sem uso de Hidroxiuréia.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. A Anemia falciforme

A Anemia falciforme (AF) é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo e no Brasil, e é caracterizada por episódios de doença aguda e progressiva disfunção isquêmica orgânica. Faz parte do grupo das hemoglobinopatias conhecido como Doença Falciforme ou Síndrome Falciforme que determina um grupo de alterações genéticas na hemoglobina.¹⁻³

A formação da hemoglobina S (HbS) é decorrente de uma mutação pontual no sexto códon do gene da globina Beta (β), levando à substituição do Ácido Glutâmico (GAG) pela Valina (GTG) na sexta posição da cadeia polipeptídica. Essa hemoglobina possui diferentes propriedades físico-químicas quando comparada à hemoglobina normal (HbA), e em determinadas situações pode sofrer polimerização, com falcização das hemácias, ocasionando encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos, fenômenos de vasclusão, episódios de dor e lesão de órgãos.³⁻⁶

Desse modo, as Doenças Falciformes incluem a anemia falciforme (HbSS), as duplas heterozigoses HbSC e HbSD, e as interações com talassemias (Hb S/ β^0 talassemia, Hb S/ β^+ talassemia, Hb S/ α talassemia). E as Síndromes falciformes incluem ainda o traço falciforme (HbAS) e a anemia falciforme associada à persistência hereditária de hemoglobina fetal (HbS/PHHF). Normalmente, quanto maior a quantidade de HB S, mais grave é a doença. Os pacientes homozigóticos para Hb S, têm quadro clínico, em geral, mais grave do que os pacientes com HbSC e HbSD.³

III.2. A Epidemiologia

Cerca de 7% da população mundial é acometida pelas hemoglobinopatias, na sua maioria as talassemias e pela doença falciforme. A Hb S possui frequência elevada na África Equatorial e na região do cinturão da malária, principalmente pela resistência parcial dos portadores de Hb S à malária. A Hb S também é encontrada em países do mediterrâneo, incluindo Itália e Grécia, bem como na Arábia Saudita, Kuwait e Índia. Nos Estados Unidos da América, estima-se que uma a cada 625 crianças nasça com AF.^{1,6,7}

A AF é a doença hereditária mais prevalente no Brasil, ocorrendo predominantemente em afrodescendentes. Cerca de 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença, podendo acometer ainda mais a população em geral, devido ao alto grau de miscigenação em nosso país. Na região sul e sudeste, a prevalência de casos heterozigóticos é de 2% a 3%, enquanto na região norte e nordeste a prevalência é de 6% a 10%. Acredita-se que exista no Brasil cerca de 25 mil a 30 mil portadores de AF, e que ao ano surjam cerca de 3.500 novos casos.^{1,2,5,8}

Na Bahia, foi estimada uma frequência de portadores do traço falcêmico de 5,5% na população geral, chegando a 6,3% na população afrodescendente. Um estudo realizado com crianças afrodescendentes na cidade de Salvador apontou uma frequência ainda maior: 7,4%. Isso pode ser justificado por esse Estado possuir a maior proporção de população negra fora do continente africano; e por Salvador, sua capital, ter sido um dos principais portos que recebia os navios negreiros vindos da África.⁹⁻¹¹

Segundo o estudo de Diggs *et al.* (1973 *apud* Platt, 1994)¹², com base em autópsias, observou-se que a sobrevida média de pacientes falcêmicos era de 14,3 anos, com 20% das mortes ocorrendo até o segundo ano de vida, um terço das mortes até cinco anos, 50% ocorrendo entre cinco e 30 anos e um sexto após os 30 anos de idade. Em oposição, o recente estudo *Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)*¹², observou que aproximadamente 85% das crianças e adolescentes com Hb SS sobreviveram até 20 anos de idade. A atual expectativa de vida para a população falcêmica dos Estados Unidos da América é de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres. Apesar de consideravelmente superior aos 14,3 anos encontrados por Diggs *et al.* na década de 70, esta ainda se encontra muito aquém da expectativa de vida para a população geral, o que evidencia a necessidade de maiores investimentos e progressos no tratamento desses pacientes.^{5,12}

As manifestações clínicas da AF ocorrem a partir do primeiro ano de idade, estendem-se durante toda a vida e quando o reconhecimento é tardio pode levar à morte nos primeiros anos de vida. A porcentagem de mortalidade entre crianças menores de 5 anos com anemia falciforme é de cerca de 25 a 30%. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença.^{1,5}

O diagnóstico da Doença Falciforme pode passar despercebido caso a doença seja assintomática ou oligossintomática e a criança não tenha sido avaliada para a presença de anemia, nos primeiros anos de vida. Por se tratar de uma doença grave e com alterações clínicas que modificam a qualidade de vida do portador, no Brasil, em 1996 a doença falciforme foi reconhecida pelo governo como um importante problema de saúde pública. Em 2001, foi implementado pelo Ministério da Saúde a Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias. Desde então, a Triagem Neonatal tem mostrado que, na Bahia, 1 a cada 650 crianças nascem, a cada ano, com AF, uma prevalência maior que qualquer outro estado Brasileiro. Em 2005 foi instituída a Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias, visando atendimento por equipe multidisciplinar, aconselhamento genético e garantia de acesso aos medicamentos essenciais.^{1,9,13-15}

III.3. Fisiologia da doença

A hemoglobina é uma proteína presente nos eritrócitos com a função de absorver, transportar e distribuir o oxigênio para os diversos tecidos do organismo. A molécula de hemoglobina possui quatro subunidades, formadas pela porção proteica (globina) e o grupo heme. A molécula de hemoglobina é capaz de combinar-se com quatro moléculas de oxigênio. As cadeias de globina podem ser de seis tipos, a alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) e zeta (ζ), que se agrupam normalmente, duas a duas, de acordo com o tipo de hemoglobina. Diferentes hemoglobinas foram identificadas durante o processo de desenvolvimento humano; a hemoglobina fetal ($\alpha^2\gamma^2$) é predominante no feto e representa cerca de 2% nos adultos normais. As hemoglobinas A1 ($\alpha^2\beta^2$) e A2 ($\alpha^2\delta^2$) representam cerca de 95% e 3% nos adultos, respectivamente.^{4,6}

A substituição da base nitrogenada Timina por uma Adenina (GTG \rightarrow GAG) no cromossomo 11 do DNA, altera a produção do aminoácido Ácido Glutâmico para o aminoácido Valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia de aminoácidos da Globina Beta, o que provoca a alteração da sua estrutura molecular, dando origem a HbS.^{4,5}

As manifestações clínicas das doenças falciformes derivam diretamente da anormalidade molecular representada pela presença da HbS. As hemoglobinas A (HbA) e fetal

(HbF), mesmo em concentrações elevadas, não formam estruturas organizadas dentro das hemácias, quer quando oxigenadas ou desoxigenadas. As moléculas de HbS, por outro lado, quando desoxigenadas, formam feixes de polímeros paralelos dando o aspecto de foice à hemácia, fenômeno conhecido com falcização. Esse fenômeno pode ser reversível quando restabelecido o fluxo de oxigênio, porém após sucessivas exposições à situação de hipóxia, uma grande concentração de HbS no interior do eritrócito e um retardo da circulação sanguínea, ele se torna irreversível. Essa desorganização causa o influxo de cálcio e consequente efluxo de potássio e água, provocando assim a desidratação da célula. Outra alteração é a perda do seu poder deformatório, o que impossibilita o movimento entre capilares de diferentes diâmetros. Todas essas alterações provocam aumento da adesão dos eritrócitos ao endotélio, desencadeamento de fenômenos inflamatórios, enrijecimento da membrana celular, lesões microvasculares, ativação da coagulação e redução da sobrevivência da hemácia. A hemólise crônica de hemácias falciformes libera hemoglobina livre e Arginase, enzima que utiliza o substrato usado para a produção de Óxido Nítrico (NO). A depleção desse substrato e o sequestro de NO causam a redução local desta substância e vasoconstrição. O fenômeno de vasoconstrição por sua vez, retarda o fluxo sanguíneo e favorece a falcização das hemácias. As repercussões dessas alterações constituem os principais sinais e sintomas da DF: dor, anemia hemolítica e comprometimento progressivo de múltiplos órgãos.^{4,5,13,16}

III.4. Quadro clínico

A AF é uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos, levando a elevada morbidade e mortalidade. A fisiopatologia dos sinais e sintomas de pacientes de AF está relacionada com a ocorrência de vasoclusões; exemplos disso são as crises álgicas, anemia hemolítica crônica, úlceras em membros inferiores, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, infecções de repetição, priapismo, retinopatia, acidente vascular cerebral, entre outros.^{4,13}

A crise álgica é a manifestação mais comum da AF. A dor é resultado da vasoclusão que acontece principalmente em órgãos com fluxo sanguíneo mais lento e concentração de oxigênio e pH mais baixos, resultando, frequentemente, em necrose avascular da medula óssea. Acredita-se que a dor seja causada pelo aumento da pressão intramedular secundário à resposta inflamatória do processo necrótico. Em crianças menores de 5 anos, a Dactilite (síndrome mão-pé) é a crise dolorosa mais observada, podendo ser a primeira manifestação da

doença, e apresenta-se como episódios de dor intensa e edema nos pés e nas mãos. Dos 15 aos 25 anos, há o aumento da incidência de crises dolorosas nos pacientes do sexo masculino. Após 30 anos, as crises tendem a ficar menos frequentes e mais graves, tornando-se raras após os 40 anos de idade. A gravidade da dor é bastante variada, desde episódios moderados e transitórios (5 a 10 minutos), até aqueles que duram horas ou dias, necessitando de internação hospitalar.^{3,6,16,17} No estudo de Martins *et al.*¹³, a crise dolorosa foi a causa mais frequente de atendimento (64,4%) e de internação (36,7%).

A anemia hemolítica nos pacientes falcêmicos é causada pela menor sobrevivência das hemácias. No entanto, outros fatores podem contribuir ou agravar esse quadro, como: carência de folato, insuficiência renal, crises aplásticas e esplenomegalia. Em pacientes com AF, que apresentam sintomas e consequências da anemia mais pronunciados, pode ser observado um retardo da maturação sexual, sobrecarga cardíaca e contribuição para gênese das úlceras de perna. As crises aplásticas são mais frequentes nos primeiros anos de vida e são causadas, principalmente pelo parvovírus B19, que promove uma destruição das células eritróides imaturas, com consequente parada da produção de glóbulos vermelhos, levando a uma acentuação da anemia já existente.^{5,16}

A crise de sequestro esplênico ocorre a partir dos 5 meses e raramente após os 6 anos de vida, no entanto é mais frequente em crianças nos dois primeiros anos de vida. Ocorre no baço intacto, sendo uma das principais causas de morte de crianças com anemia falciforme. É uma condição grave que provoca aumento esplênico rápido (devido ao aprisionamento de hemácias falciformes), hipovolemia, queda rápida da hemoglobina e muitas vezes evoluindo para choque hipovolêmico e morte. Crises de sequestro esplênico recorrentes ocorrem em 50% dos pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio, sendo a mortalidade nestes pacientes de 20%.^{3,6,13,17}

Outro distúrbio apresentado pelo baço é a auto esplenectomia, apresentada a partir dos 2 anos até os 5 anos de idade, pela maioria dos pacientes com anemia falciforme. Os inúmeros infartos levam à fibrose e desaparecimento anatômico do órgão, que pode ser precedido da perda de função (asplenia funcional). Por conta da asplenia, há uma maior susceptibilidade a infecções graves associadas a elevada mortalidade, como: *Haemophilus influenzae*,

Streptococcus pneumoniae e *Klebsiella sp.* Essa é a principal causa de morte na primeira infância, e o uso de medidas profiláticas como vacinas e profilaxia com penicilina reduziram drasticamente a mortalidade nesse grupo de crianças.^{5,16}

A síndrome torácica aguda (STA) é a causa mais frequente de mortalidade entre adolescentes e adultos jovens, e segundo Zago & Silva¹⁶, é precedida ou acompanhada de dor em 10% a 25% dos pacientes até os 10 anos de idade, e em menos de 5% dos pacientes após essa idade. A síndrome torácica aguda é uma complicação secundária à oclusão de microvasculatura pulmonar, de progressão rápida e potencialmente fatal na criança e no adulto com AF. Caracteriza-se pela presença de febre, tosse, dor torácica, sibilância, dispneia e aparecimento de novo infiltrado pulmonar.^{6,16,17}

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como uma síndrome aguda secundária à oclusão ou estenose de grandes vasos cerebrais com resultante isquemia e aparecimento de sinais e sintomas neurológicos, como: hemiparesia, afasia ou disfasia, convulsões e monoparesias, raramente podem apresentar acidente isquêmico transitório (AIT) ou coma. Apresenta como fatores de risco para a ocorrência de AVC, a diminuição da concentração de hemoglobina A e Hb F, aumento da contagem de leucócitos e ocorrência prévia de AIT e STA. Está associado a mortalidade elevada em crianças entre 2 a 5 anos de idade, com redução entre 10 a 19 anos de idade.^{6,17}

III.5. Exames laboratoriais

A AF apresenta um quadro clínico heterogêneo com gravidade variável, dessa forma, é possível associar resultados laboratoriais desses pacientes com sinais e sintomas dessas doenças. A Hb F é o modulador mais estudado da AF, e atua inibindo a polimerização da Hb S, desse modo, acredita-se que quanto maior sua presença no organismo, menor a gravidade da doença. O aumento da contagem de leucócitos em pacientes sem crises é considerado fator independente para morte precoce e está associada a AVC, infarto cerebral silencioso, STA e priapismo. A elevação de níveis séricos de desidrogenase lática (LDH), com elevação de bilirrubina e diminuição de Hb se relacionam a maior prevalência e severidade de hipertensão pulmonar. Já pacientes com hematócrito elevado e baixa concentração de Hb F, tendem a apresentar episódios de crise algica mais frequentemente.¹⁸

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme, do Ministério da Saúde, são considerados critérios de gravidade da doença: concentração de Hb persistentemente menor que 7g/dL, contagem de leucócitos maior que $20 \times 10^3 \mu/L$ na ausência de infecção, duas medidas consecutivas do fluxo das artérias cerebrais média ou anterior por Doppler transcraniano com velocidade entre 170 e 199 cm/s (inclui pacientes com história prévia de isquemia cerebral transitória), LDH maior que duas vezes o valor superior de normalidade ($LDH > 960 U/L$).¹⁹

III.6. Tratamento

Avanços no tratamento e estudos de sobrevida com pacientes falciformes demonstram que a expectativa de vida vem melhorando. Entre as opções terapêuticas disponíveis, além do transplante de medula óssea e transfusão crônica, destaca-se a hidroxiuréia (HU), cuja principal ação está a de aumentar os níveis de hemoglobina fetal, melhorando a gravidade clínica e os parâmetros hematológicos, além de reduzir as taxas de morbimortalidade da doença, com aumento da sobrevida.^{12,16,20}

III.7. Justificativa

A anemia falciforme é uma doença de elevada letalidade, especialmente em jovens, e que quando não letal provoca grande modificação na qualidade de vida e no desenvolvimento social e físico de seus portadores. Justifica-se este estudo pela necessidade do conhecimento do perfil sociodemográfico e clínico desta amostra de pacientes de 6 a 18 anos, na cidade de Salvador, em um ambulatório de referência de um hospital universitário. Com isso, esse estudo tem o objetivo de analisar os diferentes fenótipos dessa população e posteriormente, se possível, compará-los com outros ambulatórios semelhantes na Bahia, auxiliando assim a implementação de políticas de saúde direcionadas ao atendimento deste grupo de pacientes.

IV. METODOLOGIA

V.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo com desenho observacional, corte transversal, de caráter descritivo.

V.2. Local e população a ser estudada

Desenvolvido no Ambulatório Magalhães Neto, pertencente ao Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira e Hospital Universitário Professor Edgard Santos (CPPHO–HUPES), da Universidade Federal da Bahia, situado na cidade de Salvador- Bahia, e compreendeu crianças e adolescentes que se submeteram ao tratamento clínico no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do referido hospital. Todos os pacientes entre 6 a 18 anos de idade com diagnósticos confirmados de Anemia Falciforme foram convidados a participar do estudo. Este estudo é braço de um trabalho maior que avalia distúrbios do sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doenças com acometimento respiratório crônico.

V.3. Critérios de inclusão

Foram considerados pacientes elegíveis para inclusão no estudo, aqueles regularmente seguidos ambulatoriamente (seguimento de pelo menos 2 vezes ao ano), que correspondiam a faixa etária de 6 a 18 anos e cujos pais ou responsáveis concordaram com a participação do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido

V.4. Critérios de exclusão

Foram considerados pacientes inelegíveis para o estudo aqueles que não possuíam diagnóstico de anemia falciforme e/ou que não tinham assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Pacientes menores de 6 anos foram excluídos por não serem aptos para realizar Espirometria, exame necessário para o estudo principal de Distúrbios do Sono e Qualidade de vida em crianças e adolescentes com doenças com acometimento respiratório crônico.

V.5. Estratégia de seleção e técnica de amostragem

A técnica de amostragem foi obtida amostra não probabilística de crianças e adolescentes nos ambulatórios de acompanhamento e que preenchia os critérios de elegibilidade.

O tamanho da amostra foi calculado para encontrar um coeficiente de correlação de 0.5 entre alterações espirométricas e disfunção endotelial com poder de 80% e erro tipo alfa de 5%, sendo necessário um total de 30 indivíduos, cujos dados fazem parte assim de um braço do trabalho que avaliou a associação entre Disfunção Endotelial e Função Pulmonar em pacientes pediátricos com Anemia Falciforme . Considerando dificuldades técnicas com a faixa etária pediátrica, incluiu-se mais 19 pacientes por possíveis perdas. O cálculo do tamanho amostral foi executado através do programa de estatística WinPepi. Este estudo é braço de um trabalho maior que avalia distúrbios do sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doenças com acometimento respiratório crônico.

V.6. Operacionalização da coleta dos dados

Os dados sociodemográficos foram coletados por meio de um roteiro de entrevista estruturada. Os dados foram coletados pela manhã ou pela tarde e todas as coletas foram realizadas por uma equipe especialmente treinada pelo autor principal e de forma individualizada. O roteiro de entrevista foi aplicado aos seus responsáveis, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O exame físico foi realizado por equipe treinada e contou com Oroscofia, peso, comprimento, IMC, dados espirométricos e saturação de Oxigênio periférico. Os Exames laboratoriais solicitados foram Hemograma, Leucócitos, Eosinófilos, Linfócitos, Monócitos, Plaquetas, Reticulócitos, Colesterol Total, Lipoproteína de baixa densidade (LDL), Lipoproteína de Alta Densidade (HDL), Proteína C Reativa (PCR) e Desidrogenase Láctica (LDH).

V.7. Instrumentos para a coleta dos dados

Uma entrevista foi aplicada aos pais, de forma sistemática, por uma equipe treinada pelo investigador principal cujos questionários incluíam informações clínicas, demográficas e resultados de exames laboratoriais de rotina, obtidos no ato da entrevista, por solicitação para

acompanhamento no ambulatório, ou posteriormente à entrevista, após a solicitação pelo médico responsável (ANEXOS 1 E 2).

V.8. Análise estatística

Na construção e manutenção do banco de dados e a análise do mesmo foi utilizado o software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* para Windows, versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), e foi utilizada principalmente estatística descritiva, com medidas de tendência central. Para a comparação das variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais, para comparação de médias e medianas, variáveis paramétricas ou não paramétricas, foram utilizados respectivamente, o Teste t de Student ou Mann-Whitney. Para comparação de frequência, foram utilizados o teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher, com significância estatística $p \leq 0,05$.

V.9. Aspectos éticos

V.9.1. Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos UFBA-HUPES, com o parecer de número 457.885, em 14 de novembro de 2013. O estudo respeita os preceitos definidos no Código de Ética para pesquisas envolvendo seres humanos e dispostas na Resolução CNS 466/12 (ANEXO 3).

V.9.2. Consentimento informado

Mediante informações, de forma clara e acessível, sobre a natureza da pesquisa, seu objetivo e suas possíveis consequências, o possível participante e seu responsável foram convidados a participarem da pesquisa. Para inclusão da criança no estudo, seu responsável assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), elaborado de acordo com os itens IV e V da resolução CNS 466/12, feito em duas vias, ficando uma com o pesquisador e a outra com o responsável legal. No caso de indivíduos com idade entre 12 e 17 anos, após informações sobre a pesquisa, seu objetivo e suas possíveis consequências, de forma clara, acessível e compatível com a idade do participante, o mesmo foi convidado a participar da pesquisa. Para inclusão do adolescente no estudo, foi necessária sua anuência a partir do Termo

de Assentimento, elaborado em consonância à Resolução 466/2012. No entanto, o Termo de Assentimento não dispensou o TCLE assinado pelo responsável (ANEXOS 4 e 5).

V.9.3. Confidencialidade

Todos os dados coletados foram armazenados em computador sob total sigilo. Sempre identificaremos os pacientes por meio de um número estabelecido no início do estudo.

V.9.4. Riscos e benefícios

Todos os procedimentos empregados neste estudo são conhecidos e validados na literatura médica e não implicaram em riscos para os sujeitos da pesquisa. Indivíduos incluídos não receberam benefícios financeiros.

V. RESULTADOS

A amostra foi composta por 49 crianças com anemia falciforme. Observou-se 61,2 % do sexo masculino *versus* 38,8% do sexo feminino e, em relação a idade média \pm desvio padrão foi de 12,2 (\pm 3,2). Demonstrou-se que 69,3% eram procedentes de Salvador, enquanto 65,3% são naturais da Capital Baiana. Observou-se 98% das crianças se declaram não-Brancas, enquanto na cor auto referida 22,4% se declaram mulatos claros, 22,4% mulatos médios, 16,3% mulato escuro e 32,7% pretos. (TABELA 1).

TABELA 1. Características demográficas de pacientes com anemia falciforme entre abril de 2014 e outubro de 2015.

Variáveis demográficas	Pacientes HbSS (n=49)
Sexo (n/%)	
Masculino (%)	30 (61,2)
Feminino (%)	19 (38,8)
Idade (anos)	
Média (\pm DP)	12,2 (\pm 3,2)
Mediana (IIQ)	13,0 (9,5 – 15,0)
Procedência	
Salvador (%)	34 (69,3)
Demais localidades Baianas (%)	15 (30,3)
Naturalidade	
Salvador (%)	32 (65,3)
Demais Localidades Baianas (%)	15 (31,1)
Outros Estados (%)	2 (4,1)
Cor	
Branco (%)	1 (2,0)
Não Branco (%)	48 (98,0)
Cor auto-referida (n/%)	
Branco (%)	1 (2,0)
Mulato Claro (%)	11 (22,4)
Mulato médio (%)	11 (22,4)
Mulato escuro (%)	8 (16,3)
Preto (%)	16 (32,7)

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

Duas crianças não auto referiram sua cor.

Observou-se que 34,7% dos pacientes se apresentavam na classificação I de Mallampati^{21,22}, enquanto 22,4% se apresentavam na classificação II e, 20,4% e 10,2% se apresentavam na classificação III e IV, respectivamente. Quanto ao IMC, sua média \pm desvio

padrão foi de 16,6 ($\pm 2,1$); e na SpO₂ a média \pm desvio padrão foi de 94,54 ($\pm 3,0$). (TABELA 2).

TABELA 2. Variáveis clínicas em pacientes com anemia falciforme entre abril de 2014 e outubro de 2015.

Variáveis clínicas	Pacientes HbSS (n=49)
Mallampati	
Classificação I (%)	17 (34,7)
Classificação II (%)	11 (22,4)
Classificação III (%)	10 (20,4)
Classificação IV (%)	5 (10,2)
Brodsky	
Classificação 1 (%)	7 (14,3)
Classificação 2 (%)	24 (49)
Classificação 3 (%)	9 (18,4)
Classificação 4 (%)	3 (6,1)
IMC	
Média (\pm DP)	16,6 ($\pm 2,1$)
Mediana (IIQ)	16,59 (15,1 – 17,7)
SpO₂	
Média (\pm DP)	94,54 ($\pm 3,0$)
Mediana (IIQ)	95 (93,0 – 97,0)

IMC: Índice de Massa Corpórea; SpO₂: Saturação periférica de oxiemoglobina medida por oxímetro de pulso.

Os resultados referentes aos dados laboratoriais dos pacientes com anemia falciforme e as complicações relacionadas a estes pacientes estão descritos respectivamente nas Tabelas 3 e 4.

TABELA 3. Variáveis laboratoriais de paciente com anemia falciforme entre abril de 2014 e outubro de 2015.

Variáveis laboratoriais	Pacientes HbSS (n=49)
Hemoglobina (mg/dL)	
Média (\pm DP)	8,0 ($\pm 0,9$)
Mediana (IIQ)	8,1 (7,5 – 8,5)
Hemoglobina Média (mg/dL)	
Média (\pm DP)	7,82 ($\pm 0,9$)
Mediana (IIQ)	7,8 (7,2 – 8,5)

CONTINUA

TABELA 3. [continuação]

Variáveis laboratoriais	Pacientes HbSS (n=49)
Leucócitos (x10³/L)	
Média (± DP)	12186,2 (± 3778,1)
Mediana (IIQ)	12600,0 (9350,0 – 14925,0)
Leucócitos média (x10³/L)	
Média (± DP)	12245,0 (± 3256,7)
Mediana (IIQ)	12835,0 (9950,0 – 14722,5)
Eosinófilos	
Média (± DP)	5,0 (± 13,3)
Mediana (IIQ)	4,0 (2,0 – 6,8)
Linfócitos	
Média (± DP)	35,2 (± 13,3)
Mediana (IIQ)	35,6 (24,8 – 44,5)
Monócitos	
Média (± DP)	8,2 (± 3,2)
Mediana (IIQ)	8,9 (6,0 – 10,0)
Plaquetas	
Média (± DP)	451367,3 (± 134628,1)
Mediana (IIQ)	134628,1 (359000,0 – 540500,0)
Reticulócitos (%)	
Média (± DP)	8,0 (± 4,9)
Mediana (IIQ)	6,5 (4,1 – 11,9)
Colesterol Total (mg/dL)	
Média (± DP)	128,8 (± 27,1)
Mediana (IIQ)	122,0 (113,0 – 146,0)
LDL (mg/dL)	
Média (± DP)	75,0 (± 23,8)
Mediana (IIQ)	69,0 (60,0 – 89,0)
HDL (mg/dL)	
Média (± DP)	32,62 (± 9,8)
Mediana (IIQ)	32,0 (26,0 – 37,0)
PCR (mg/dL)	
Média (± DP)	3,6 (± 4,6)
Mediana (IIQ)	2,0 (0,9 – 3,7)
LDH (mg/dL)	
Média (± DP)	1173,0 (± 582,6)
Mediana (IIQ)	1109,5 (588,2 – 1578,7)
LDH média (mg/dL)	
Média (± DP)	1210,7 (± 586,9)
Mediana (IIQ)	991,5 (776,2 – 1563,5)

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PCR: proteína C reativa; LDH: desidrogenase láctica.

Crianças ausentes para dosagem: hemoglobina média: 15 crianças; leucócitos média: 16 crianças; colesterol total: 14 crianças; LDL: 15 crianças; HDL: 14 crianças; PCR: 7 crianças; LDH: 9 crianças; LDH média: 20 crianças.

TABELA 4. Complicações clínicas de pacientes com anemia falciforme entre abril de 2014 e outubro de 2015.

Complicações	Pacientes HbSS (n=49)
Crise Álgica	
Sim (%)	45 (91,8)
Última crise álgica	
1 mês — 1 ano (%)	29 (59,2)
1 ano — 2 anos (%)	4 (8,2)
> 2 anos (%)	10 (20,3)
Síndrome Torácica Aguda (STA)	
Sim (%)	34 (69,4)
Crises de STA no último ano	
1 Crise (%)	10 (20,4)
≥ 2 Crises (%)	2 (4,0)
Pneumonia	
Sim (%)	37 (75,5)
Episódios de Pneumonia no último ano	
1 — 3 (%)	7 (14,3)
> 3 (%)	4 (8,2)
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	
Sim (%)	6 (12,2)
Priapismo	
Sim (%)	7 (14,3)
Sequestro Esplênico	
Sim (%)	8 (16,3)
Enurese	
Sim (%)	8 (16,3)
Colelitíase	
Sim (%)	16 (32,7)

Seis pacientes não informaram o tempo do último episódio de crise álgica.

Um paciente não informou se teve AVC.

Três pacientes não informaram ter tido Colelitíase.

Observa-se que 49% da amostra usava Hidroxiuréia, após comparar os pacientes conforme o uso ou não dessa medicação, que o grupo em uso da medicação apresentou um maior número de complicações, entretanto, sem significância estatística ($p \leq 0,05$) (TABELA 5).

TABELA 5. Comparação das características demográficas e complicações clínicas dos pacientes com anemia falciforme, conforme o uso de Hidroxiúreia, entre abril de 2014 a outubro de 2015.

Variáveis	Com Hidroxiuréia	Sem Hidroxiuréia	Valor de <i>p</i>
Sexo			
Masculino (%)	14 (46,7)	16 (53,3)	0,68*
Feminino (%)	10 (52,6)	9 (47,4)	
Cor			
Branco (%)	1 (100)	0 (0)	1,0 ⁺
Não Branco (%)	25 (50)	24 (50)	
Crise Álgica			
Sim (%)	23 (51,1)	22 (48,9)	0,61 ⁺
Internamento			
Sim (%)	16 (48,5)	17 (51,5)	0,92*
Síndrome Torácica Aguda			
Sim (%)	19 (55,9)	15 (44,1)	0,15*
Transfusão			
Sim (%)	11 (47,8)	12 (52,2)	0,64*
AVC			
Sim (%)	5 (83,3)	1 (16,7)	0,09 ⁺
Pneumonia			
Sim (%)	20 (54,1)	17 (45,1)	0,32 ⁺
Internação por pneumonia			
Sim (%)	16 (64,0)	9 (36,0)	0,32*

AVC: Acidente Vascular Cerebral.

* Teste Qui-Quadrado de Pearson

+ Teste Exato de Fisher

Níveis de significância ($p \leq 0,05$)

Após comparação entre os pacientes com uso ou não de hidroxiuréia, o grupo em uso da medicação apresentou níveis mais baixos de LDH, com significância estatística ($p \leq 0,05$), bem como níveis de LDH média, entretanto, tendendo à significância estatística ($p = 0,07$) (TABELA 6).

TABELA 6. Comparação das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com anemia falciforme conforme o uso de Hidroxiúreia, entre abril de 2014 a outubro de 2015.

Variáveis	Com Hidroxiuréia	Sem Hidroxiuréia	Valor de p
Idade			
Mediana (IIQ)	12,5 (8,2 – 15,0)	14 (11 – 15)	0,26*
Nº de crises			
Mediana (IIQ)	1,0 (0,0 – 3,0)	2,0 (0,0 – 3,5)	0,50*
Nº de crises ao ano			
Mediana (IIQ)	1,0 (0,0 – 2,7)	1,0 (0,0 – 2,0)	0,80*
Nº internamentos ao ano			
Mediana (IIQ)	1,0 (0,0 – 4,0)	1,0 (0,0 – 1,0)	0,23*
Hemoglobina (mg/dL)			
Média (± DP)	8,2 (± 0,9)	7,9 (± 0,8)	0,17 ⁺
Hemoglobina média (mg/dL)			
Média (± DP)	7,98 (± 0,9)	7,7 (± 0,9)	0,36 ⁺
Leucócitos			
Média (± DP)	11959,2 (± 4243,8)	12404,1 (± 3344,9)	0,68 ⁺
Escore Z			
Mediana (IIQ)	-1,0 (-1,5 – -0,8)	-1,1 (-1,5 – -0,5)	0,45*
Saturação de O₂ (%)			
Média (± DP)	95,0 (± 2,5)	94,1 (± 3,4)	0,35 ⁺
LDH (mg/dL)			
Mediana (IIQ)	878,5 (629,0 – 1246,5)	1406,5 (812,0 – 1754,5)	0,02*
LDH média (mg/dL)			
Mediana (IIQ)	842,0 (700,0 – 1206,0)	1196,0 (966,4 – 1728,7)	0,07*
Colesterol (mg/dL)			
Mediana (IIQ)	121 (109,8 – 138,5)	125 (113,0 – 147,0)	0,55*
LDL (mg/dL)			
Mediana (IIQ)	69,0 (58,5 – 87,2)	69,0 (61,3 – 92,6)	0,75*
HDL (mg/dL)			
Mediana (IIQ)	31,0 (25,5 – 35,0)	32 (26,0 – 37,7)	0,70*
PCR (mg/dL)			
Mediana (IIQ)	2,64 (1,2 – 8,0)	1,76 (0,8 – 3,4)	0,12*

* Teste de Mann-Whitney

+ Teste t de Student

Níveis de Significância (p ≤ 0,05)

VI. DISCUSSÃO

VII.1. Dados Demográficos

Observou-se que a maioria da nossa amostra era composta de pacientes do sexo masculino, idade predominante de 13 anos e cor não branca. A proporção de casos do sexo masculino no estudo foi superior ao encontrado no estudo de Loureiro et al¹, que teve 50,5% dos casos na Bahia. Um estudo²³ observacional realizado também Bahia com uma população de 85 crianças e adolescentes com AF observou que 58,8% era do sexo masculino. Todavia, por ser uma doença autossômica recessiva, não há distinção entre os sexos, tornando esse dado sugestivo da aleatoriedade da amostra.

Segundo o Índice de indicadores sociais de 2016, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)²⁴, a Bahia possui cerca de 79,5% da população parda ou negra, ou seja, sua maioria, o que se assemelha ao valor encontrado no nosso estudo, onde 98% dos pacientes se declaram não Branco. De forma similar, a AF tem predominância na população afrodescendente, o que corrobora com o nosso achado.

VII.2. Dados Clínicos

No presente estudo, a média (\pm DP) da saturação de oxigênio foi de 94,54% (\pm 3,0), bem como 24,5% dos pacientes eram classificados como grau 3 e 4 dos critérios de Brodsky²⁵, e por conta disso apresentavam hipertrofia obstrutiva das tonsilas palatinas.

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme, do Ministério da Saúde¹⁹, a hipoxemia crônica com saturação de oxigênio persistentemente menor que 94% é considerado um critério de gravidade da doença. Na população estudada, o valor encontrado foi superior ao valor de gravidade, no entanto abaixo do valor de normalidade, o que demonstra a necessidade do acompanhamento rotineiro da saturação nesses pacientes.

Nesse estudo, as tonsilas foram classificadas segundo critérios de Brodsky: grau 0 = tonsilas palatinas situadas dentro da loja tonsilar; grau 1 = tonsilas situadas além das lojas tonsilares, ocupando menos que 25% do espaço aéreo da orofaringe; grau 2 = tonsilas ocupando

mais do que 25 e menos que 50% do espaço orofaríngeo; grau 3 = tonsilas ocupando mais do que 50 e menos do que 75% do espaço orofaríngeo; grau 4 = tonsilas ocupam mais de 75% do espaço orofaríngeo, sendo que grau 3 e 4 foram considerados obstrutivos. Salles *et al.*²³ realizaram um estudo prospectivo, observacional do tipo corte transversal em uma população de crianças e adolescentes com AF, que mostrou a prevalência de hipertrofia das tonsilas palatinas em 18,8% da amostra, confirmando nossos achados. Um dos mecanismos que podem justificar a elevada prevalência encontrada em ambos os estudos é a maior susceptibilidade destes pacientes em contrair infecções graves, a qual é devido a asplenia, diminuição da capacidade de opsonização, alterações do sistema reticuloendotelial e da função fagocítica e assim, de forma compensatória, ocorreria a hipertrofia do tecido linfóide. Esses achados são importantes pois a hipertrofia adenotonsilar (HAT) corresponde ao principal fator de risco para ocorrência da síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) em crianças, podendo estar associada a diversas complicações clínicas como: Acidente Vascular Isquêmico silencioso, deficiências neurocognitivas, dificuldade de aprendizado e atenção, dentre outros²³.

VII.3. Dados Laboratoriais

Os valores laboratoriais encontrados nesse estudo mostraram que essa população possuía médias (\pm DP) e medianas (IIQ) do colesterol total de 128,8 mg/dL (\pm 27,1) e 122,0 mg/dL (113,0-146,0), do LDL de 75,0 mg/dL (\pm 23,8) e 69,0 mg/dL (60,0-89,0), e, do HDL de 32,62 mg/dL (\pm 9,8) e 32,0 mg/dL (26,0-37,0), respectivamente. Além disso, esses pacientes apresentaram médias (\pm DP) e medianas (IIQ) do LDH de 1210,7 U/L (\pm 586,9) e 32,0 U/L (26,0-37,0), reticulócitos de 8,0% (\pm 4,9) e 6,5%(4,1-11,9), Leucócitos de 12186,2 (\pm 3778,1) e 12600,0 (9350,0-14925,0), e Hemoglobina de 8,0 mg/dL (\pm 0,9) e 8,1 mg/dL (7,5-8,5), respectivamente. A sociedade Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose^{26,27} considera dislipidemia a alteração dos seguintes padrões: Colesterol total > 170 mg/dL, HDL-C < 45 mg/dL, LDL-C > 130 mg/dL, Triglicérides > 130 mg/dL. A hemólise está associada à disfunção endotelial com vasculopatia pulmonar. O aumento de LDH está associado a eritropoiese por morte prematura de hemácias e a eventos ligados a apoptose. Não se sabe se esse aumento está ligado especificamente a AF ou é consequência da anemia inespecificamente²⁸. Segundo Cançado *et al.*², a LDH maior que duas vezes o valor superior de normalidade (LDH > 1000 U/L) é um dos critérios para gravidade da doença.

No estudo de García et al²⁹, os valores de hemoglobina encontrados em pacientes com anemia falciforme foram 7.9g/dL (\pm 1.1), muito próximo ao valor encontrado no presente estudo, ambos superiores ao valor de referência para gravidade da doença (<7,0 g/dL) sugerido por Cançado *et al.*² Segundo Adorno⁶, o importante motivo para monitoramento da hemoglobina é que a sua diminuição de concentração é um dos fatores de risco para a ocorrência de AVC.

Um estudo realizado em Minas Gerais³⁰, com 395 crianças HbSS chegou a conclusão que a contagem de reticulócitos é o mais poderoso preditor de Isquemia Cerebral. Segundo esse estudo, os reticulócitos tem propensão a aderir ao endotélio vascular, podendo ser o primeiro passo para culminar numa vasculopatia envolvendo grandes artérias cerebrais em crianças com AF. Além disso, a alta contagem de reticulócitos denota o aumento de consumo de NO, que consequentemente diminui o relaxamento da musculatura lisa. Nesse mesmo estudo³⁰, foi encontrado uma média de reticulócitos de 14.89% (\pm 0,21), um valor superior ao encontrado no nosso estudo. É possível perceber que em ambas as populações há um aumento no percentual de reticulócitos, o que pode aumentar o risco para uma Isquemia cerebral.

Segundo Belisário *et al.*³⁰, o aumento da contagem de leucócitos é considerado um fator de risco independente para AVC em crianças. A alta contagem de leucócitos também se correlaciona positivamente com morte precoce, infartos cerebrais silenciosos, AVC e STA em pacientes com AF. Os leucócitos têm a capacidade de aderir as outras células sanguíneas e ao endotélio, contribuindo para a obstrução do fluxo sanguíneo. No estudo observacional de Hokazono³¹, onde participaram 62 crianças e adolescentes com AF, foi encontrado a média de Leucócitos de 14.000 10^3 /L, valor superior ao encontrado no nosso estudo, porém inferior ao limite para critério de gravidade¹⁹.

VII.4. Complicações Clínicas

Nesse estudo, a grande maioria dos pacientes relatou já ter tido episódios de dor durante a vida e desses, mais da metade afirmou ter tido pelo menos uma crise algica no último ano. Além disso, a maioria dos pacientes também relatou já ter tido pelo menos um episódio de STA na vida, e 24,4% desses afirmou ter tido pelo menos um episódio no último ano. Quanto ao

sequestro esplênico, 16,3% dos pacientes relataram ter sofrido. Já ao AVC, apenas 12,2% dos pacientes referiam diagnóstico.

A crise álgica é a causa mais frequente de morbidade recorrente na anemia falciforme e representa a maioria das internações hospitalares por doença falciforme, bem como faltas escolares e de trabalho^{32,33}. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme, do Ministério da Saúde¹⁹, pacientes que apresentam três ou mais crises de dor ao ano, com necessidade de atendimento médico hospitalar, possuem maior gravidade da doença. Segundo Lughetti *et al.*³⁴, cerca de 60% dos pacientes com AF têm pelo menos um episódio de dor ao ano, e no estudo de Santos *et al.*³⁵, 70,7% da população pediátrica com AF já teve crise álgica. Esses dados confirmam os nossos achados.

Segundo Lughetti *et al.*³⁴, a STA é uma doença aguda caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios associados a um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax, é uma complicação potencialmente fatal da AF com pelo menos um episódio durante a vida em 30% dos pacientes. Na população estudada, encontramos um dado cerca de 2 vezes maior, o que chama atenção para a necessidade de acompanhamento rotineiro desses pacientes, bem como necessidade de investigação de sintomas iniciais para essa síndrome, na tentativa de obter intervenção precoce. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme, do Ministério da Saúde¹⁹, constitui um critério de gravidade da doença ter tido dois ou mais episódios (leve ou moderado) de STA ao ano ou um evento grave com internamento em Unidade de Terapia Intensiva. Na nossa população, somente 4,0% dos pacientes apresentaram duas ou mais crises ao ano, portanto, faz-se crer que o fenótipo desses pacientes seja menos grave.

O AVC é uma complicação grave que pode afetar indivíduos com AF e está associado à elevada mortalidade, principalmente em crianças entre dois a cinco anos de idade. No estudo de Belisário *et al.*³⁰, 4,8% dos pacientes acompanhados tiveram AVC e no estudo de Santos *et al.*³⁵, 6,9% afirmaram já ter tido AVC, valores inferiores ao encontrado neste estudo.

Sequestro esplênico é caracterizado por um aumento do baço de forma aguda, diminuição da concentração de hemoglobina ($\geq 2\text{g/dL}$ em relação aos níveis basais),

acompanhada de reticulocitose. Também pode estar presente uma trombocitopenia leve a moderada, e que pode estar associada a uma doença febril. As crianças com sequestro esplênico podem sentir dor abdominal, náuseas, vômitos, letargia ou irritabilidade³¹. Segundo Bender *et al.*³⁶, o sequestro esplênico ocorre em 10 a 30% das crianças com doença falciforme, mais comumente entre a idade de seis meses e três anos, o que corrobora com a frequência encontrada no nosso estudo, entretanto, não podemos afirmar qual a faixa etária mais atingida. Já no estudo de Santos *et al.*³⁵, 29,3% da população pediátrica estudada afirmou já ter tido sequestro esplênico, porcentagem superior ao valor encontrado na nossa população.

VII.5. Uso da Hidroxiuréia

O presente estudo também comparou os dados demográficos e clínicos dos pacientes que estavam em uso de HU com aqueles que não estavam em uso desse medicamento. Quanto às complicações clínicas, observou-se que os pacientes em uso de HU possuíam mais relatos de crises algicas, STA, AVC, pneumonia e número de internamento por pneumonia, do que os pacientes que não usavam a medicação, entretanto sem significância estatística. Com relação aos achados laboratoriais, observou-se que os pacientes em uso de HU possuíam menor LDH 878,5 mg/dL (629,0-1246,5) do que os pacientes que não faziam uso, 1406,5 mg/dL (812,0-1754,5), com significância estatística ($p=0,002$).

HU é um inibidor da ribonucleotídeo redutase que aumenta a hemoglobina fetal (HbF) em glóbulos vermelhos, aumento do tamanho celular e da sua capacidade de modular sua forma. HU também diminui a produção de leucócitos e reticulócitos e a expressão de moléculas de adesão, reduzindo a oclusão vascular. Além disso, quando metabolizado, HU libera NO, que contribui para a vasodilatação local³⁴. Sua introdução também pode ter impacto na qualidade de vida dos pacientes com AF reduzindo o número de crises vasclusivas, número de internações, tempo de permanência em hospital, a ocorrência de STA e, possivelmente, de eventos neurológicos agudos.^{2,37}

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado em crianças com AF revelou redução significativa de crises algicas e dactilite, diminuição de STA, taxas de hospitalização e transfusão, nos pacientes que fizeram uso de HU³⁸. Mesmo sem significância estatística, podemos supor que o maior número de complicações encontradas no nosso estudo

advém da maior gravidade da doença nesses pacientes que fazem uso da HU. Todavia, um fator limitante na análise, é não saber se os eventos ocorreram antes ou durante o uso da HU. Um estudo de coorte retrospectiva com crianças portadoras de AF e em uso de HU demonstrou que o nível de LDH antes e após o uso da HU, foram 1430 U/L (1069-1718) e 1018 U/L (774-1318), respectivamente, com significância estatística³⁹, o que corrobora com nossos achados. De todo modo, vale ressaltar que não dispusemos dos dados laboratoriais desses pacientes antes do início do uso da HU para fazermos um paralelo antes e após o uso, mas é possível observar uma melhora no curso clínico da doença, tornando os níveis de LDH mais baixos.

VII.6. Limitações

Este estudo apresentou algumas limitações. O desenho transversal do estudo impossibilita determinar a causalidade. Outro fator é o método de coleta das informações por questionários que possui baixa sensibilidade e especificidade. Além disso, os dados foram eminentemente descritivos, o que nos ajudou a conhecer melhor o perfil desses pacientes, e embora os dados possam ser representativos para a Bahia, já que foram estudados nessa pesquisa os únicos dois centros de referência para AF nesse estado, não podemos extrapolar para toda a população falcêmica brasileira, por ter um pequeno “n” amostral e limitações das análises estatísticas.

VII. CONCLUSÕES

1. Observou-se que a maioria dos pacientes estudados é do sexo masculino, não-brancos, com média de idade de 12,2 anos ($\pm 3,2$), saturação periférica de oxihemoglobina de 94,54% ($\pm 3,0$), Hemoglobina de 8,0 mg/dL ($\pm 0,9$), leucócitos de 12186,2 mg/dL ($\pm 3778,1$), reticulócitos de 8,0% ($\pm 4,9$), LDH de 1173,0 mg/dL ($\pm 582,6$). Quanto as variáveis clínicas, observou-se que 41 (91,8%) pacientes já tiveram crises algicas, 34 (69,4%) tiveram STA e 37 (75,5%) pneumonia;
2. Comparando-se os pacientes em uso ou não de Hidroxiuréia, a mediana dos níveis séricos de LDH nos pacientes em uso desse medicamento foi menor do quando comparados àqueles que não a usavam, com significância estatística ($p=0,02$).

VIII. PERSPECTIVA

Novos estudos são importantes na tentativa de avaliar a população de crianças e adolescentes com Anemia Falciforme, antes e após o uso da Hidroxiuréia, para comparar seus desfechos, não são laboratoriais e clinicamente, bem como os desfechos respiratórias.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2005;39(6):943-949. doi:10.1590/S0034-89102005000600012.
2. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):204-206. doi:10.1590/S1516-84842007000300002.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Vol 1.; 2002.
4. Galiza Neto GC de, Pitombeira M da S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol e Med Lab*. 2003;39(1):52-56. doi:10.1590/S1676-24442003000100011.
5. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Sickle cell disease and infection. *J Pediatr (Rio J)*. 1970;80(5):347-354.
6. Adorno EV. Anemia falciforme em Salvador-Bahia: caracterização fenotípica, molecular e de seqüências gênicas potencialmente importantes na expressão dos genes gama da hemoglobina fetal. 2005.
7. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 2012;97(8):1136-1141. doi:10.3324/haematol.2011.055202.
8. Naoum PC, Filho FA, Domingos CRB, et al. Hemoglobinas anormais no Brasil: prevalência e distribuição geográfica. *Rev Bras Patol Clínica*. 1987;23(3):68-79.
9. Zanette AMD, Gonçalves M de S, Bahia RCS, Nogueira LVA, Arruda SM. Sickle cell anemia: delayed diagnosis in Bahia, Brazil -- a largely Afrodescendant population. *Ethn Dis*. 2011;21(2):243-247.
10. Alvarez Filho F, Naoum PC, Moreira HW, Cruz R, Manzato AJ, Domingos CR. Distribución geográfica etaria y racial de la hemoglobina S en Brasil. *Sangre (Barc)*. 1995;40(2):97-102.
11. Azevêdo ES, Alves AFP, Da Silva MCBO, Souza MDGF, Lima AMVMD, Azevêdo WC. Distribution of abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. *Am J Phys Anthropol*. 1980;53(4):509-

512. doi:10.1002/ajpa.1330530407.
12. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality In Sickle Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-1644. doi:10.1056/NEJM199406093302303.
 13. Martins PRJ, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):378-383. doi:10.1590/S1516-84842010000500010.
 14. Ramalho AS, Magna LA, Silva RB de P e. A Portaria MS n.º 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002;24(4):244-250. doi:10.1590/S1516-84842002000400002.
 15. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Portaria Nº 1.391, de 16 de Agosto de 2005.*; 2005.
 16. 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. doi:10.1590/S1516-84842007000300003.
 17. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009;85(1):6–13. doi:10.1002/ajh.21550.
 18. Teixeira R dos S. Função endotelial e sua associação com manifestações clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com anemia falciforme. 2015. <http://www7.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/253/1/TEIXEIRA,RS-2016.pdf>.
 19. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Portaria Nº 55 SAS/MS, de 29 de Janeiro de 2010.*; 2010.
 20. Santos JL dos, Chin CM. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. *Quim Nova*. 2012;35(4):783-790. doi:10.1590/S0100-40422012000400025.
 21. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32(4):429-434.
 22. Samssoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*. 1987;42(5):487-490.
 23. Salles C, Ramos RTT, Daltro C, Nascimento VM, Matos MA. Association between adenotonsillar hypertrophy, tonsillitis and painful crises in sickle cell disease. *J Pediatr*

- (Rio J). 2009;85(3):249-253. doi:10.2223/JPED.1898.
24. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População. Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060 e Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e idade: 2000-2030. Revisão: 2013. http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm.
 25. Brodsky L. Modern Assessment of Tonsils and Adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1551-1569. doi:10.1016/S0031-3955(16)36806-7.
 26. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Child Growth Standards: Length/height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development*. Geneva: World Health Organization; 2006.
 27. Xavier H t., Izar MC, Faria Neto JR, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):1-22. doi:10.5935/abc.2013S010.
 28. Kato GJ. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2006;107(6):2279-2285. doi:10.1182/blood-2005-06-2373.
 29. García SAM, Ulloa LEP, Peralta TG, Svarch E, Mateo MW. Estudio de algunos parámetros hematológicos, de la función hepática y renal en niños con drepanocitosis. *Rev Cuba Hematol e Inmunol y Hemoter*. 2002;18(3).
 30. Belisário AR, Sales RR, Toledo NE, et al. Reticulocyte count is the most important predictor of acute cerebral ischemia and high-risk transcranial Doppler in a newborn cohort of 395 children with sickle cell anemia. *Ann Hematol*. 2016;95(11):1869-1880. doi:10.1007/s00277-016-2789-5.
 31. Hokazono M, Silva GS, Silva EMK, Braga JAP. Results from transcranial Doppler examination on children and adolescents with sickle cell disease and correlation between the time-averaged maximum mean velocity and hematological characteristics: a cross-sectional analytical study. *São Paulo Med J*. 2011; 129(3):134-8.
 32. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 1991;325(1):11-16. doi:10.1056/NEJM199107043250103.

33. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1995;86(2):776-783.
34. American National Standards Institute L, Bigi E, Venturelli D. Novel insights in the management of sickle cell disease in childhood. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):25-34.
35. Santos PND, Freire MHS, Zanlorenzi GB, Pianovski MA, Denardi VFAM. Sickle cell anemia: characterization of the patients attended in a specialist outpatient center. *Cogite Enferm*. 2014; 19(4):785-93.
36. Bender M, Douthitt Seibel G. *Sickle Cell Disease*. Seattle: University of Washington; 2003.
37. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood*. 2016;127(7):801-809. doi:10.1182/blood-2015-09-618538.
38. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011;377(9778):1663-1672. doi:10.1016/S0140-6736(11)60355-3.
39. Quarmyne M-O, Dong W, Theodore R, et al. Hydroxyurea effectiveness in children and adolescents with sickle cell anemia: A large retrospective, population-based cohort. *Am J Hematol*. 2017;92(1):77-81. doi:10.1002/ajh.24587.

X. ANEXOS

ANEXO I: ANAMNESE PARA DISTURBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM CRIANÇAS

ANAMNESE PARA DISTURBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM CRIANÇAS

- **Identificação**

Nome:
 Idade: Data de nascimento:
 Cor: Sexo:
 Encaminhado por:
 Naturalidade: Procedência:
 Telefone:
 Data:

- **Motivo da consulta**

- Ronco apnéia não dorme respiração ruidosa
- sonolência diurna excessiva sono agitado
- outras: _____

Duração:

- **História**

Ronco

Frequência (por semana)

- nunca <1 noite 1-3 noites 4-6 noites todas

idade de aparecimento

ao nascer <6meses 6-12 meses 12-24 meses > 24 meses

Progressão

melhora piora o mesmo variável _____

Intensidade

leve audível somente no quarto audível em outro cômodo

Piora com o decúbito

dorsal ventral lateral nenhum

Assusta os pais

- nunca <1 noite 1-3 noites 4-6 noites todas

irrita os companheiros de quarto

- nunca <1 noite 1-3 noites 4-6 noites todas

Sintomas noturnos (riscar os presentes)

cianose apnéia agitação palidez sudorese gasping (engasgar) retração intercostal enurese prim ou sec

Desconforto respiratório durante o sono

- nunca <1 noite 1-3 noites 4-6 noites todas

Sintomas Diurnos (riscar os presentes): respiração bucal congestão nasal cefaléia matutina timidez hiperatividade

Escala de Epworth “ modificada” _____

Escala de Connors abreviada _____

Higiene do sono:

H de dormir:

H de acordar:

Nº sonecas:

duração sonecas:

Dorme usualmente:

sozinho divide o quarto c/ ____ pessoas divide a cama

- **Interrogatório sobre os diversos aparelhos:**

Geral _____

Cabeça e pescoço: obstrução nasal respiração oral prurido nasal coriza infecção de repetição _____

Respiratório chiados estridor asma dispnéia tosse

Cardiovascular: _____

Gastrointestinal: _____

Locomotor: _____

Neuromuscular: _____

Pele: _____

- **Desenvolvimento Neuro-psicomotor**

Andou _____ primeiras palavras _____

Linguagem _____ desempenho escolar _____

Escola _____ série _____ ano _____

- **Antecedentes Pessoais:**

Gestação _____ Peso de nascimento _____ Intercorrências _____ oxigenoterapia VM duração

Doenças:

Internações:

Cirurgias:

Alergias: alimentar ambiental drogas

Medicações:

Imunização em dia atrasado

influenza (s/n) Pneumo (s/n)

- **Antecedentes Familiares:**

apnéia do sono asma atopia narcolepsia

enuresia parassonia

- **Social/ ambiental**

- **Exame Físico:**

Sinais Vitais e antropometria

Temp °C FC bpm FR irm PA x mmHg

SpO2 % (sentado) % (deitado) em ar ambiente

SpO2 % com O2= L/min

Peso Kg (p) Est cm (p) IMC Kg/m2 (p)

escore Z - IMC Circunf cervical cm (p) Circ abdo cm (p)

Geral =

Cabeça Crânio normal outro (especificar_____)

Face normal outro (especificar_____)

facies adenoideano facies grosseiro micrognatia hipoplasia maxilar hipoplasia de meia-face

Nariz: forma normal outro _____

Septo nasal normal desvio grau _____

Narina normal permeável / secreções clara purulenta hemática

Conchas nasais normal inchadas _____/3+

Mucosa normal pálida hiperêmica

Asa nasal colapsável à inspiração

Otoscopia:

Boca: lábios normais fendidos cicatriz

Lingua normal hipertrofiada

Dentes nenhum normais mal alinhados caries outro

Palato duro normal elevado estreito fendido

Palato mole normal fendido cicatriz

Úvula normal longa bífida cicatriz

Escore de Mallampati Classe I / II / III / IV

Dimensões de orofaringe diminuídas

Amígdalas 1+ (0-25%) 2+ (26-50%) 3+ (51-75%) 4+ (>76%)

Oclusão de Angle Classe I / II / III

Tórax Forma nl retração subxifóide abaulamento esternal

Uso de músculos acessórios ausente supraesternal intercostal subcostal movimento paradoxal de cx torácica

Abdome

Extremidades

Neuromuscular

- **DIAGNÓSTICOS**
- Nutricional
- DNPM

11. Condutas

Exames

Encaminhamentos

Terapêutica

Retorno

ANEXO II: QUESTIONÁRIO PADRÃO

QUESTIONÁRIO PADRÃO

Nome _____ Número do prontuário: _____

Data de nascimento _____ Sexo _____

Responsável _____

Endereço _____

Telefones _____

Naturalidade _____ Procedência _____

Data _____ Instituição _____

Teste do Pezinho _____ Eletroforese de HB _____

Início de acompanhamento com especialista

DADOS ANTROPOMÉTRICOS E DADOS VITAIS

Peso _____ Altura _____ IMC _____ Escore Z _____ Classificação _____

Estágio de Tanner _____ Menarca _____

SAT _____ PA _____ FC _____ FR _____ Circunf. Abdominal _____

CRISES ÁLGICAS

- Ultimo episódio de crise álgica _____
 - Tratamento utilizado _____
 - Número de crises no ultimo ano (anterior à data atual) _____
 - Uso de opióide sim _____ não _____
 - Atendimento em emergência sim _____ não _____ Número de vezes _____
 - Internamento sim _____ não _____ Número de vezes _____
 - Incapacidade para realização das atividades _____

SÍNDROME TORÁCICA AGUDA

- Ultimo episódio _____
- Tempo de internamento _____

- Uso de oxigênio sim _____ não _____
- Necessidade de Transfusão sanguínea sim _____ não _____
- Número de crises no ultimo ano _____

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

- Sim _____ Não _____ Idade em que ocorreu _____
- Tipo de sequela _____
- Regime de hipertransfusão sim _____ não _____
- Recidivas sim _____ não _____ número de recorrências _____

PNEUMONIAS

- Sim _____ Não _____
- Último episódio _____ Número de episódios _____
- Internamento sim _____ não _____

OSTEOMIELITE Sim _____ Não _____ Idade _____

TRANSFUSÕES SANGUÍNEAS

- Sim _____ Não _____
- Último episódio _____ Número de transfusões _____
- Reações transfusionais sim _____ não _____

PRIAPISMO Sim _____ Não _____ Idade _____

SEQUESTRO ESPLÊNICO Sim _____ Não _____ Idade _____

ESPLENECTOMIA Sim _____ Não _____ Idade _____

SINTOMAS

- Dispneia aos esforços sim _____ não _____ Habituais _____
Não habituais _____
- Síncope sim _____ não _____
- Enurese sim _____ não _____

DADOS LABORATORIAIS (Colocar valores de referência e data)

HB _____ HTC _____ Eritrócitos _____ Eritroblastos _____

Global de leucócitos _____ Leucograma (%) N ___ BT ___ Baso ___

Mielócitos ___ Eo ___ L ___ L Atípicos ___ Monócitos ___

(Data _____)

VGM _____ CHCM _____ HBGM _____ RDW _____

Plaquetas _____ LDH _____ Reticulócitos _____

PCR _____ BT _____ BD _____ BI _____ ALT _____ AST _____

Colesterol total _____ HDL _____ LDL _____ VLDL _____
triglicéridas _____

Glicemia de jejum _____

Hb F baseline _____ HbF após uso de Hidroxiuréia _____

Doppler Transcraniano _____

Data da realização _____

MEDICAMENTOS

Hidroxiuréia sim _____ não _____ Introdução _____

Uso de antibiótico nos últimos três meses sim _____ não _____

Quais _____


LISTA DE PROBLEMAS (colelitíase, nefropatia, alterações oftálmicas, asma, rinite alérgica etc)

_____ O que predomina em seu quadro clínico? Crise vasclusiva, infecções, pneumonias?

Responsável pela coleta

Supervisor

ANEXO III: TERMO DE APROVAÇÃO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA - HUPES	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Distúrbios do Sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doenças com acometimento respiratório crônico

Pesquisador: REGINA TERSE TRINDADE RAMOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19893313.2.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 457.885

Data da Relatoria: 14/11/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto que envolve pesquisa no campo das alterações do sono em pediatria. A desordem respiratória associada ao sono é um continuum de gravidade, variando desde obstrução parcial da via aérea superior, produzindo ronco, à síndrome da resistência aumentada das vias aéreas superiores até episódios contínuos de completa obstrução da via aérea superior. Dos distúrbios respiratórios do sono, o mais frequente e diagnosticado é a Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAOS).

Justifica-se o trabalho pois aspectos relacionados à saúde, como qualidade de sono, tornam-se um importante foco de atenção como também aspectos psicossociais, tais como qualidade de vida. Estes tópicos podem ser vistos em várias abordagens como também no contexto de doenças crônicas como asma, rinite alérgica, fibrose cística e anemia falciforme.

A pesquisa se baseia na hipótese que a qualidade de sono em crianças e adolescentes brasileiros com doenças respiratórias crônicas como asma, rinite, fibrose cística e no pacientes com anemia falciforme que cursam com acometimento respiratória crônico, provavelmente tem uma forte associação com aspectos sociais e culturais e, mais especificamente, com qualidade de vida, os quais que poderão ser mensurados através de instrumentos já validados para nossa língua. O conhecimento que resultará desta

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	CEP: 40.110-060
Bairro: Canela	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140
E-mail: cep.hupes@gmail.com	

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 457.885

abordagem guiará a implementação de normatizações que ajudarão a melhorar o bem estar destes grupos de pacientes. Trata-se de um estudo com desenho observacional, corte transversal, de base analítica e com um grupo controle, mas utilizando-se de ferramentas qualitativas de avaliação, pois o construto de QV é subjetivo e multidimensional. Será desenvolvido no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, pertencente ao complexo/HUPES, da Universidade Federal da Bahia, situado na cidade de Salvador- Bahia, e compreenderá crianças e adolescentes que submetem-se ao tratamento clínico no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do referido hospital. Todos os pacientes entre 3 a 18 anos de idade com diagnósticos confirmados de Asma, Rinite Alérgica, Fibrose Cística, Obesidade e Anemia Falciforme serão convidados a participarem do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal:

Descrever as alterações do sono que comprometem a qualidade do mesmo em crianças e adolescentes com doenças caracterizadas por apresentar acometimento respiratório crônico.

Objetivos Específicos:

- 1- Verificar possível associação entre os distúrbios do sono e qualidade de vida entre crianças e adolescentes com doenças com acometimento respiratório crônico e comparar com os controles.
- 2- Descrever a prevalência dos distúrbios respiratórios do sono nesta população de pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de pesquisa que envolverá apenas entrevistas com as crianças e adolescentes e seus responsáveis utilizando instrumentos conhecidos e validados avaliamos que o risco seja mínimo para os envolvidos. Espera-se que o resultado dessa pesquisa possa contribuir para a implementação de normatizações que ajudarão a melhorar o bem estar destes grupos de pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Vide Conclusões

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 457.885

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo-HUPES, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 422/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 457.885

término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

SALVADOR, 14 de Novembro de 2013

Assinador por:
Roberto José da Silva Badaró
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

ANEXO IV: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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 **“Distúrbios do Sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doenças com acometimento respiratório crônico”**, sob a coordenação da Prof^a Dra. 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 _____

Endereço _____

Número de identidade _____

Número estudo _____

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

EXPLICAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

Título do estudo

“Distúrbios do Sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doenças com acometimento respiratório crônico”.

Investigador principal

Prof^a Dra. Regina Terse Trindade Ramos

Informações sobre a sua participação

O sono é importante para todas as pessoas na promoção da saúde física e mental. Um sono de alta qualidade é crucial para o aprendizado e desenvolvimento efetivos na criança. Os distúrbios do sono são frequentemente encontrados entre crianças, principalmente naquelas portadoras de doenças que cursam com acometimento crônico do sistema respiratório, como na asma, na rinite alérgica, na anemia falciforme e na fibrose cística. Quando o distúrbio respiratório do sono é diagnosticado e tratado rapidamente, as desordens cognitivas e comportamentais podem ser prevenidas, além de promover uma melhora da qualidade de vida do paciente. Por isso, é importante realizar estudos que possam ajudar a avaliar a qualidade de sono de crianças e adolescentes, identificar a presença de distúrbios do sono e sua relação com a qualidade de vida.

Por este motivo, você está sendo convidado a participar de uma pesquisa médica, que envolverá a avaliação da qualidade do sono e determinação da prevalência de distúrbios do sono em crianças e adolescentes com doenças que cursam com acometimento crônico do sistema respiratório, comparado a uma população de crianças e adolescentes saudáveis. 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 avaliar a qualidade de sono de crianças e adolescentes com envolvimento respiratório crônico comparado a uma população de crianças e adolescentes saudáveis além de determinar a prevalência destes distúrbios, em particular dos distúrbios respiratórios do sono, analisando-se a associação entre qualidade de sono e uma ampla abordagem das variáveis psicossociais da qualidade de vida. Após entender e concordar em participar, uma entrevista estruturada será aplicada às crianças e adolescentes e a seus cuidadores, de forma sistemática, pela equipe treinada pelo investigador principal, cujo questionário incluirá informações clínicas e a respeito da qualidade subjetiva do sono, além de instrumentos específicos para coleta dos dados (escala de distúrbios do sono, qualidade do sono e sonolência).

O tempo previsto para a realização do nosso estudo será de aproximadamente de 2 anos. A sua participação no estudo será de aproximadamente 20 minutos (tempo para realização da entrevista e resposta aos questionários). Participarão do estudo aproximadamente 200 indivíduos.

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque o estudo inclui crianças e adolescentes que submetem-se ao tratamento clínico nos ambulatórios de Pneumologia Pediátrica do CPPHO e de Pediatria e Adolescência do CIUCP ambos pertencentes à Universidade Federal da Bahia. Todos os pacientes entre 3 a 18 anos de idade com diagnósticos confirmados de Asma, Rinite Alérgica, Fibrose Cística, Obesidade e Anemia

Falciforme serão convidados a participarem do estudo, como também pacientes da mesma faixa etária saudáveis serão convidados a integrar o grupo controle do estudo.

Benefícios

Não há benefício direto para o participante desse estudo. Entretanto, os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar a identificar os pacientes com alterações do sono que serão encaminhados ao ambulatório de pneumologia do CPPHO assim como ao ambulatório de ronco do HUPES, para indicarmos a realização de polissonografia ou outros exames importantes para o diagnóstico.

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.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Todos os procedimentos empregados neste estudo são conhecidos e não implicam em riscos para os sujeitos da pesquisa, visto tratar-se somente da aplicação de uma entrevista estruturada e de questionários específicos para o estudo.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são Profª Dra. Regina Terse Trindade Ramos (coordenadora da pesquisa) e profissionais da equipe composta por: Profª Dra. Edna Lúcia Santos Souza, Profª Dra. Maria do Socorro Fontoura, Profª Dra. Tatiane da Anunciação Ferreira, Dra. Iza Cristina Sales, Larissa Castro Rodrigues (médica residente), Júlia Maria de Oliveira Neumayer (estudante de medicina), que poderão ser encontrados pelas manhãs no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica no Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira (CPPHO) do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) ou no respectivo telefone: (71) 3283-8333.

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 (letra de forma)

Assinatura da testemunha 1

_____ Data __/__/____

Nome da testemunha 1(letra de forma)

Assinatura da testemunha 2

_____ Data __/__/____

Nome da testemunha 2 (letra de forma)

ANEXO V: TERMO DE ASSENTIMENTO**TERMO DE ASSENTIMENTO**

O (A) seu (sua) filho (a) _____ está sendo convidado a participar da pesquisa “Distúrbios do sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doenças que afetam o aparelho respiratório”. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar se seu (sua) filho (a) tem problemas durante o sono que irão prejudicar a qualidade de sua vida e comprometer seu aprendizado na escola. Para isso precisamos comparar com outras crianças e adolescentes sem doença respiratória. Esta pesquisa conta com a participação de Dra. Regina Terse Ramos, coordenadora da pesquisa, pediatra e pneumologista pediátrica, Dra. Edna Lúcia Santos Souza, pediatra e pneumologista pediátrica, Dra. Maria do Socorro Fontoura, pediatra e pneumologista pediátrica, Dra. Tatiane da Anunciação Ferreira, pediatra e pneumologista pediátrica, Dra. Iza Cristina Sales, otorrinolaringologista, Larissa Castro Rodrigues, médica residente de pneumologia pediátrica, Júlia Maria de Oliveira Neumayer e Sheila Varjão das Neves, sendo as duas últimas acadêmicas do curso de graduação em medicina da UFBA.

Seu (sua) filho (a) realizará as seguintes avaliações: será pesado e verificado sua altura; será medida a pressão arterial e a oxigenação do sangue através de um sensor colocado do dedo da mão ou do pé, a qual fará a leitura do oxigênio no sangue, e que serão feitas no dia do atendimento do seu ambulatório, além de um exame físico sistemático completo. Neste dia responderá um questionário sobre identificação (idade, local de nascimento), antecedentes pessoais e familiares, além de características do sono. Também será aplicada uma entrevista que avaliará se seu filho apresenta alguma alteração no sono, se dorme muito durante o dia, se apresenta alguma alteração de comportamento na casa ou na escola e/ou alterações na sua qualidade de vida.

Este estudo não traz nenhum risco para as crianças participantes. Estamos oferecendo ao seu filho (a) uma avaliação do sono, cujos resultados estarão disponíveis e, além disso, estas avaliações estarão ajudando outras crianças a se beneficiarem de medidas futuras que esta pesquisa poderá esclarecer. Esclarecemos ainda que, em caso de se identificar algum problema do sono durante a realização desse questionário, as crianças serão encaminhadas ao ambulatório de pneumologia do CPPHO assim como ao ambulatório de ronco do ICS - SONNAR, para indicarmos a realização de polissonografia (exame que analisa a atividade do coração, da respiração e do cérebro enquanto o paciente dorme). Portanto, poderá ser solicitado a realizar exames, caso o médico que o assiste julgue-os necessários para a sua saúde e bem estar.

Diante então do exposto acima, autorizo a participação do (a) mesmo (a) nesta pesquisa médica, ciente de que não trará malefícios para sua saúde. Entendo também que eu tenho permissão para a qualquer momento revogar o meu consentimento e retirar o (a) mesmo (a) do estudo sem sofrer nenhuma punição ou perda de direitos. Minha recusa em permitir que meu filho (a) ou tutelado (a) participe do estudo não resultará em punições ou perda de benefícios a que ele/ela tenha direito.

Esclarecemos ainda que o Sr (a) assinará duas cópias deste documento, uma delas devendo ficar em seu poder para esclarecimentos em qualquer momento que julgar necessário e a outra fará parte do arquivo de protocolos e documentos da pesquisa.

Assinatura do responsável pelo paciente

Endereço: _____
Número de identidade: _____
Número no estudo: _____
Salvador-BA, _____ / _____ / _____
Paciente (menor de idade) _____

Impressão datiloscópica

Assinatura do Pesquisador Assistente

Assinatura do Pesquisador Responsável

Para maiores esclarecimentos e/ou dúvidas durante a pesquisa o senhor (a) poderá entrar em contato com a coordenadora da pesquisa Dra. Regina Terse Ramos ou Larissa Castro Rodrigues (médica residente de pneumologia pediátrica), ou Júlia Maria de Oliveira Neumayer e Sheila Varjão das Neves (estudantes de medicina), que poderão ser encontradas no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica no Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira (CPPHO) do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) ou no respectivo telefone: (71) 3283-8333.

Em caso de dúvida ou denúncia o Sr (a) poderá procurar o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos UFBA-HUPES, Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar, Canela, CEP 40.110-060, telefone (71)3283-8043, e-mail: cep.hupes@gmail.com.