



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
COMISSÃO DE INTERNATO**

**HIPERTROFIA ADENOTONSILAR EM  
ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

**LEANDRO DOS REIS GUIMARÃES**

**Orientador: Prof. Dr. Carlos Rodolfo Tavares de Góis**

Aracaju/SE

27/02/2019

# **HIPERTROFIA ADENOTONSILAR EM ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe – UFS, como requisito parcial à conclusão da graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Rodolfo Tavares de Góis

**Aracaju/SE**

**2019**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**HIPERTROFIA ADENOTONSILAR EM  
ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe – UFS, como requisito parcial à conclusão da graduação em Medicina.

Aracaju/SE 27/02/2019

---

Autor: Leandro dos Reis Guimarães

LEANDRO DOS REIS GUIMARÃES

**HIPERTROFIA ADENOTONSILAR EM  
ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe – UFS, como requisito parcial à conclusão da graduação em Medicina.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Orientador: Prof. Dr. Carlos Rodolfo Tavares de Gois  
Universidade Federal de Sergipe

**BANCA EXAMINADORA**

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

## RESUMO

A hipertrofia adenotonsilar (HAT) parece ser mais frequente em adolescentes com doença falciforme (DF), o que traz um impacto negativo na medida em que aumenta a recorrência de faringites e leva a distúrbios respiratórios do sono (DRS), elevando assim o risco de polimerização da hemoglobina S e, conseqüentemente, fenômenos vasoclusivos e outras complicações. Os objetivos do trabalho foram: verificar a frequência de HAT em adolescentes com DF; observar se há associação entre HAT, idade e gênero dentro da faixa etária estudada, e correlacionar a presença de HAT com características e complicações clínicas nos adolescentes portadores de DF. Trata-se de um estudo observacional analítico, constituído por um grupo-estudo composto por 48 adolescentes com DF e de um grupo-controle formado por 38 adolescentes sem a referida doença. Todos os adolescentes foram submetidos a orofaringoscopia com luz frontal e vídeo-endoscopia nasal). A presença de HAT era considerada quando as tonsilas palatinas situavam-se nos graus três ou quatro da escala de Brodsky (1989) e/ou quando a tonsila faríngea ocluía as coanas em no mínimo 70% (1º critério) ou 50% (2º critério). Encontrou-se 28 adolescentes do grupo-estudo (58,3%) e sete adolescentes do grupo-controle (18,4%) apresentaram HAT quando foi utilizado o 1º critério de obstrução pela tonsila faríngea. Quando utilizado o 2º critério, 22 (45,8%) adolescentes do grupo-estudo e quatro (10,5%) adolescentes do grupo-controle receberam este diagnóstico, não havendo diferença significativa entre as frequências nos dois grupos independentemente do critério de obstrução utilizado. Não houve associação entre gênero e a ocorrência de HAT em ambos os grupos. Só houve associação entre HAT e idade no grupo-estudo e na idade de 12 anos. Concluiu-se que a HAT esteve associada à DF em adolescentes na amostra estudada; a idade de 12 anos foi a mais acometida por HAT em adolescentes com o diagnóstico de DF e não houve associação entre gênero e a ocorrência de HAT.

**Palavras-chave:** Hipertrofia; Tonsila Faríngea; Tonsila Palatina; Anemia Falciforme.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Frequência (%) de semelhança entre os grupos estudo e controle no número de meninos e meninas e também em relação às idades.

**Tabela 2.** Frequência (%) de tonsilas palatinas hipertróficas e tonsila faríngea hipertrófica com 50 % e 70 % de obstrução coanal mínima entre os grupos estudo e controle

**Tabela 3.** Frequência (%) de HAT com 50 % e 70 % de obstrução coanal mínima entre os grupos estudo e controle

**Tabela 4.** Frequência (%) de HAT com 50 % e 70 % de obstrução coanal mínima em relação ao sexo e idade entre os grupos estudo e controle

.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AF** – Anemia falciforme

**AVE** – Acidente vascular encefálico

**DF** – Doença falciforme

**DRS** – Distúrbios respiratórios do sono

**EDSC** – Escada de distúrbios do sono em crianças

**HAT** – Hipertrofia adenotonsilar

**Hb F** – Hemoglobina Fetal

**Hb S** – Hemoglobina S

**PSG** – Polissonografia

**RN** – Recém-nascido

**SAOS** – Síndrome da apneia obstrutiva do sono

**VAS** – Via aérea superior

## Sumário

<b>1. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 DOENÇA FALCIFORME .....</b>	<b>11</b>
1.3 FISIOPATOLOGIA .....	12
1.4 QUADRO CLÍNICO.....	14
1.5 DIAGNOSTICO.....	14
1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES .....	15
1.7 PROFILAXIA E TRATAMENTO.....	18
<b>1.3 HIPERTROFIA ADENOTONSILAR.....</b>	<b>19</b>
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>28</b>
<b>3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3 CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>3.4 DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTORAL.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5 POLÍTICA DE PRIVACIDADE .....</b>	<b>37</b>
<b>3.6 TAXAS PARA AUTORES .....</b>	<b>37</b>
<b>3.7 FORMATAÇÃO DO TEXTO .....</b>	<b>37</b>
<b>4. ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>38</b>

## **1. REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1. INTRODUÇÃO**

A doença falciforme (DF) é um grupo de doenças genéticas de transmissão autossômica recessiva em que a estrutura molecular da hemoglobina é alterada devido mutação no gene de expressão da globina beta, gerando a hemoglobina S. A referida doença é mais frequente em negros e pardos. A hemoglobina está presente nas hemácias e é responsável pelo transporte de oxigênio para todas as células do corpo. Tal alteração gênica ocasiona modificações físico-químicas na molécula da hemoglobina, e mediante condições de desoxigenação, pode se polimerizar e assim promover a falcização das hemácias. A anemia falciforme (AF) é a forma mais frequente, referindo-se à homozigose do alelo BETA-S, o que leva à síntese de hemoglobina S (HbS). Existe a hemoglobinopatia SC, devido à co-herança do alelo BETA-S com o BETA-C, e a BETA-TALASSEMIA, resultante da união do alelo BETA-S com o alelo BETA-TALASSEMIA, produzindo a HbS/BETA-TALASSEMIA. (SOUSA e VIEGAS, 2007; REES et al, 2010; BUABENG e AO 2012).

As hemácias com hemoglobina S após a falcização podem levar à vasocclusão causando lesões teciduais agudas e crônicas de órgãos, devido à isquemia e reperfusão, geralmente provocando dor. A anemia hemolítica também é responsável pelas manifestações clínicas da DF tais como: crises álgicas, úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, acidente vascular encefálico (AVE), retinopatia, insuficiência renal crônica etc. (FRANCESCHI, 2009; REES et al, 2010; STUART e NAGEL, 2004; Felix et al 2010). De acordo com a literatura tem-se uma prevalência superior a 40% de dessaturação noturna da hemoglobina em crianças e adolescentes com DF. A Síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) foi descrita como causa da hipoxemia noturna nessa população (SIDMAN e FRY, 1988) (SAMUELS et al, 1992). As infecções bacterianas são a principal causa de morbimortalidade e são resultantes do hipoesplenismo, defeitos na ativação do sistema complemento, isquemia tecidual e déficit de nutrientes (SERJEANT e SERJEANT, 2001).

Hipertrofia adenotonsilar (HAT) significa o aumento anormal da tonsila faríngea (vegetações adenoides) e das tonsilas palatinas (amígdalas). Tal crescimento pode ser consequência de hiperplasia das células linfóides desses tecidos, entretanto clinicamente

essa diferenciação não tem relevância (POTSIC, 1992). Aproximadamente 20% a 30% das crianças e adolescentes da população geral apresentam distúrbios relacionados ao sono, sendo que os distúrbios respiratórios possuem destaque e são consequência principalmente da HAT. Estimativas sugerem que a prevalência dos distúrbios respiratórios do sono (DRS) em crianças e adolescentes com DF cheguem a 79%, e portando superior à de crianças e adolescentes sem esta entidade nosológica (STRAUSS et al, 2012). Inflamações crônicas ou agudas recorrentes parecem estar implicadas com a origem da HAT, pois crianças e adolescentes com tais processos geralmente apresentam um crescimento anormal de tecido linfóide cervical e faríngeo (STROCKER et al, 2005; YASEEN et al, 2012).

A HAT é um dos fatores de risco mais importantes para a recorrência de faringites, leva a DRS tais como ronco e SAOS em idade pediátrica com consequente hipoxemia, hipercapnia e acidose, aumentando o risco de polimerização da HbS e assim vasocclusão (JANEIRO, 2011; BROOKS et al., 1996; STRAUSS et al., 2012; WARRIER et al, 2010). Crianças e adolescentes saudáveis têm prevalência estimada de HAT entre 30 a 37 %, enquanto em tais grupos com DF a prevalência chega a 55,3% (SALLES et al, 2009), assim a HAT parece ter uma maior frequência e prolongamento no tempo em crianças e adolescentes com DF.

.As hipóteses para a associação entre HAT e DF são as seguintes: compensação à autoesplenectomia; infecções de repetição das vias aéreas superiores (VAS) ; e o funcionamento das tonsilas faríngea e palatinas como centros hematopoiéticos decorrente da hemólise (MADDERN et al., 1989; SALLES et al., 2009; SALLES et al, 2010; SAMUELS et al., 1992; WARRIER et al, 2010).

Este estudo justifica-se devido a possibilidade de agravamento do quadro clínico da DF quando da concomitância com HAT, assim é necessário investigar a frequência de tal associação.

## 1.2 DOENÇA FALCIFORME

A anemia falciforme (AF) é o tipo de doença falciforme (DF) mais comum. A AF é uma das doenças genéticas com herança autossômica dominante mais comuns no mundo, atinge principalmente indivíduos negros, sua principal característica é a falcização das hemácias quando o sangue é desoxigenado, ocorrendo eventos agudos e danos progressivos aos órgãos (WEATHEARALL, 2013; FRANCESCHI, 2009; JANEIRO 2011). Em 1910, o médico James B. Herrick (1861-1954) descreveu pela primeira vez as hemácias em forme de foice e a síndrome clínica que caracteriza a AF, já em 1940 Ham e Castle descobriram que as hemácias dos indivíduos portadores de AF possuem um limiar de pO<sub>2</sub> abaixo do qual o afoçamento se exacerba, gerando hiperviscosidade sanguínea. Em 1957 Ingram descobriu a causa básica da doença: a substituição do ácido glutâmico pela valina, na posição 6 da cadeia de  $\beta$  globina, criando uma hemoglobina anômala: a hemoglobina S. A condução clínica da doença ainda é incipiente, com algumas evidências que apoiam a utilização de transfusão de sangue e hidroxiureia, mas ainda não existe nenhum medicamento que atue especificamente no alvo da fisiopatologia da doença (REES, 2010; JANEIRO 2011).

A AF é caracterizada pela homozigose do alelo BETA-S, levando à produção da HbS. A hemoglobinopatia SC é um tipo de DF em que se tem a co-herança do alelo BETA-S com o BETA-C, já a BETA-TALASSEMIA é outro tipo de DF, e é ocasionada pela combinação do alelo BETA-S com o alelo BETA-TALASSEMIA, gerando a HbS/BETA-TALASSEMIA. (REES, et al, 2010; JANEIRO 2011; KLIEGMAN, et al 2009).

A DF atinge cerca 300.000 recém-nascidos por ano no mundo, predomina na África. Nos EUA 1 a cada 600 nascimentos na população negra apresenta homozigose HbSS (anemia falciforme) (KLIEGMAN, et al 2009). No Brasil os dados são menos precisos, e variam conforme a região (devido a participação do negro africano em cada local): a anemia falciforme incide em 1 a cada 500 nascimentos na Bahia, 1 a cada 1.200 no Rio de Janeiro e 1 a cada 8.000 no Rio Grande do Sul, estima-se que existam mais de 30.000 indivíduos com DF e 2.500 RN por ano, o que a torna a doença hereditária monogenética mais comum no Brasil (WANG, 2015).

### 1.3 FISIOPATOLOGIA

A AF surge devido a uma mutação de ponto no gene da  $\beta$ -globina onde no nucleotídeo 17 ocorre a substituição de uma adenina por uma timina no sexto códon do gene da  $\beta$ -globina, resultando em substituição do ácido glutâmico por valina, produzindo a Hb S, essa nova molécula de hemoglobina se polimeriza e se falciza em condições de desoxigenação, tal mudança diminui o tempo de vida média dos glóbulos vermelhos (hemólise), gera eventos de vaso-oclusão, ocasiona dor e lesão crônica e progressiva de órgãos, riscos de AVE e hipertensão pulmonar dentre outras manifestações que aumenta a morbi-mortalidade do paciente (ZAGO e PINTO, 2007; JANEIRO 2011; FRANCESCHI, 2009; REES et al, 2010; STUART e NAGEL, 2004).

A substituição do ácido glutâmico pela valina resulta em perda de eletronegatividade e ganho de hidrofobicidade, tais características gera uma tendência à autoagregação que pode culminar na formação de polímeros de HbS, que não carregam oxigênio. A HbS é uma molécula instável, no sentido que ela tende a sofrer oxidação com mais facilidade do que a hemoglobina normal (REES,2010; JANEIRO 2011; GILLELES-HILLEL, et al 2015; CASTILHOS et al, 2015).

O nível de polimerização e falcização da HbS depende da taxa e da duração da desoxigenação, da concentração intracelular de HbS e da presença de hemoglobina fetal (HbF) na hemácia, a qual reduz a concentração de HbS. A mistura com HbF bloqueia a polimerização da HbS, pois a HbF possui alta afinidade pelo oxigênio, tais fatos determinam a gravidade da doença (FRANCESCHI, 2009; REES et al, 2010; STUART e NAGEL2004). As manifestações clínicas da doença, tanto agudas como crônicas, são determinadas pelos seguintes processos fisiopatológicos: vaso-oclusivos (injuria por isquemia e reperfusão) e anemia hemolítica. A vasoclusão causa dor aguda por aprisionamento das hemácias e leucócitos na microcirculação, por provocar obstrução vcular e isquemia dos tecidos. Todavia tal fenômeno necessite da polimerização da Hb S, processos inflamatórios podem desencadear o evento, dessa forma, processos inflamatórios possuem um papel importante na fisiopatologia da doença. A lesão provocada por isquemia-reperfusão com a resultante ativação de células inflamatórias contribui para o mecanismo da doença de oclusão vascular (REES,2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; CASTILHOS et al, 2015). Outras manifestações causadas pela vasoclusão são: Síndrome Torácica Aguda (STA), osteonecrose, osteomielite, e acomete

órgãos como: rins, fígado, baço e olhos. A vasoclusão causa hipóxia com isquemia e resposta inflamatória, as complicações são mais frequentes e têm como fatores desencadeantes: infecções, desidratação, esforço físico e hipóxia de qualquer natureza (REES,2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015).

O motivo mais comum para consultas de emergência e internação em pacientes com DF é a ocorrência de crises de dor aguda. A STA é a segunda causa mais importante de internação nesses pacientes (GILLELES-HILLEL, et al 2015).

A vasoclusão resulta da interação entre eritrócitos e endotélio, ocasionando episódios de oclusão microvascular e isquemia, em seguida ocorre restauração do fluxo sanguíneo, promovendo mais lesão tecidual mediada por reperfusão. Tais ciclos de isquemia e reperfusão provocam estresse oxidativo, gerando ativação de oxidase vascular e estresse inflamatório, com o aumento da expressão de moléculas de adesão celular, síntese de citocinas inflamatórias e leucócitos. O infarto da medula óssea pode levar à embolização de gordura e assim contribuir para a oclusão dos vasos, principalmente nos pulmões, causando STA (RESS, 2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015).

Complicações hemolíticas decorrentes da polimerização da HbS podem compreender: hipertensão pulmonar, priapismo, úlceras de membros inferiores, anemia, fadiga e coletíase (ATAGA et al., 2006; DE CASTRO et al., 2008; DHAN et al., 2009; GLADWIN et al., 2004; MINNITI, 2009). A anemia hemolítica também é acionada pela polimerização da Hb S (REES, 2010). Durante a hemólise ocorre liberação de hemoglobina na corrente sanguínea, gerando radicais livres, tais como: hidroxil e superóxido, que são grandes consumidores do óxido nítrico (ON). O ON é gerado pelo endotélio e atua na vasodilatação basal, o que gera inibição da ativação plaquetária e hemostática, assim como a expressão de moléculas de adesão intravascular. Dessa forma, a liberação de hemoglobina no plasma durante a hemólise possivelmente inibe a ação do ON no endotélio, provocando disfunção celular endotelial e resistência ao ON. A hemólise também libera arginase-1 eritrocitária no plasma, que metaboliza arginina em ornitina, diminuindo a disponibilidade do substrato requerido para a síntese de ON. A diminuição crônica de arginina e ON pode ajudar na hipercoagulabilidade encontrada nas doenças hemolíticas (JOHNSON et al., 1984; JANEIRO 2011). Os sintomas da DF iniciam-se com uma diminuição fisiológica na concentração de Hb F. A Hb F é uma modificadora genética conhecida da DF. Quanto maiores os níveis de Hb F menor a incidência e a gravidade de episódios de vasoclusão agudos, assim a Hb F está associada

ao aumento da sobrevivência e redução da severidade da DF, tal fato deve-se à sua capacidade de diluir e inibir a polimerização da Hb S, também reduz a concentração corpuscular média da Hb S (CASTILHOS, et al 2015; Hoffman et al 2012). O que determina a gravidade da DF é a taxa e a extensão da polimerização da Hb S, que é demonstrada por co-hereditariedade de fatores genéticos que modulam a Hb S intracelular e concentração de Hb F (GILLELES-HILLEL, et al 2015).

#### **1.4 QUADRO CLÍNICO**

O quadro clínico da DF envolve inúmeras alterações e sintomas em diversos órgãos e sistemas, dentre os quais pode-se citar: 1-Sistema linfo-hematopoiético: anemia, asplenia, esplenomegalia crônica com hiperesplenismo, sequestro esplênico agudo; 2- Pele: palidez, icterícia, úlceras de pernas; 3- Osteoarticular: síndrome mão-pé, dores osteoarticulares, osteomielite, necrose óssea avascular; 4-Visão: retinopatia proliferativa, glaucoma, hemorragia de retina ou vítreo; 5- Sistema nervoso central: AVE hemorrágico ou isquêmico; 6-Cardiopulmonar : cardiomegalia com insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, síndrome torácica aguda; 7- Urogenital :priapismo,hipostenúria, insuficiência renal crônica;8-Abdominal : dor abdominal aguda, isquemia de mesentério, cálculos biliares e hepatopatia; 9-Geral : baixo peso e estatura, puberdade atrasada e maior risco de infecções. (REES et al, 2010; STUART e NAGEL, 2004; GILLELES-HILLEL, et al 2015; CASTILHOS, et al 2015; Hoffman et al 2012; JANEIRO 2011; SHIHABUDDIN e SCARFI, 2014).

#### **1.5 DIAGNOSTICO**

O diagnóstico de DF é confirmado por meio da eletroforese de hemoglobina. Neste método, as diferentes hemoglobinas são separadas em gel em função de seu peso molecular e carga elétrica. Outros exames capazes de confirmar o diagnóstico são a

cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e a análise genética. (REES et al, 2010; STUART e NAGEL, 2004).

## 1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES

A AF se manifesta essencialmente como um quadro de hemólise crônica associado a múltiplas disfunções orgânicas progressivas. A ocorrência de crises dolorosas é a manifestação clínica mais comum na DF, ocorrem principalmente nos ossos longos, costelas, esterno, coluna vertebral e pélvis. Ocorrem de forma secundária às vasoclusões intermitentes da microcirculação. Geralmente possuem início agudo. Em idade pediátrica a primeira manifestação é a dactilite, em que a dor é acompanhada de sinais inflamatórios nas mãos e nos pés (síndrome mão-pé). Os episódios de dor geralmente são autolimitados e podem desaparecer espontaneamente, todavia para evitar condutas equivocadas, sequelas ou mesmo risco de vida, merecem atenção especial (GUALANDRO, 2001; JANEIRO 2011). O tratamento dessas crises é baseado em opiáceos orais. Os corticosteroides também podem diminuir os episódios de dor aguda, todavia o uso de tais drogas pode estar associado a uma maior frequência de dor rebote e readmissão hospitalar. (REES, et al 2010). A maioria dos pacientes apresenta uma evolução pontuada por crises álgicas recorrentes (crises vaso-oclusivas), que se iniciam a partir do momento que os níveis de HbF fisiologicamente aumentados nos primeiros meses de vida começam a se reduzir (o que se acompanha de um aumento proporcional nos níveis de HbS). Os principais órgãos-alvo da doença são: baço, ossos, rins, cérebro, pulmões, pele e coração. A expectativa de vida dos falcêmicos é inferior a da população geral, girando em torno de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres (REES,2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; JANEIRO ,2011).

Outro sintoma muito importante na AF é a febre, sendo esta uma das grandes responsáveis pela ida dos pacientes à emergência (SHIHABUDDIN e SCARFI, 2014). Tal sintoma deve bem avaliado, devido ao risco alto de septicemia, primordialmente nos primeiros anos de vida. A grande causa de morbidade e mortalidade na DF são as infecções, resultantes de hipoesplenismo (a asplenia funcional, dificulta a opsonização das bactérias capsuladas), distúrbios na ativação do sistema complemento, deficiência de micronutrientes e isquemia tecidual. Algumas bactérias estão relacionadas, incluindo *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B e *Salmonella* não-tifo (SERJEANT; SERJEANT,

2001). O prognóstico avançou bastante com o desenvolvimento da profilaxia com penicilinas e imunização com vacinas conjugadas contra o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae* do tipo b (HALASA et al., 2007). A vacina pneumocócica e o uso da penicilina profilática reduzem sensivelmente o risco de septicemia e meningite pneumocócica, quando é iniciada precocemente, o ideal é ser aplicada antes dos quatro meses de idade (FABRON JR., 1997; NAOUM e NAOUM, 2004; REES,2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; JANEIRO ,2011).

A estase aguda das células falciformes nos sinusóides do baço provoca o sequestro esplênico, que é uma complicação que acontece principalmente entre os cinco meses e dois anos de idade. Ocorre um declínio de cerca de 20% do hematócrito basal. Assim manifestam-se os seguintes sintomas: palidez muco-cutânea abrupta, distensão e dor abdominal pela esplenomegalia, podendo acontecer polidipsia. Tais episódios variam no seu grau de intensidade, podem ser resolvidos espontaneamente ou levar a óbito em horas. O tratamento é urgente, porque é uma complicação em geral de caráter fatal. A grande maioria das mortes ocorre devido ao choque hipovolêmico, assim sendo a conduta inicial deve ser a reposição volêmica (NAOUM e NAOUM, 2004; REES,2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; JANEIRO ,2011).

A síndrome torácica aguda é uma forma comum de lesão pulmonar na anemia falciforme. Em casos graves a STA pode ser comparada à angústia respiratória aguda. A STA é definida como: infiltrados pulmonares novos nos exames de imagem, que se associam a pelo menos um dos seguintes achados: febre, tosse, dor torácica, secreção purulenta, dispneia e/ou hipoxemia. Tal síndrome pode ser causada por uma combinação de embolia gordurosa, infecção, ou vaso-oclusão de vaso pulmonar. (REES, et al 2010 GLADWIN e VICHINSKY,2008). A STA acomete até 30 % dos falcêmicos em algum momento da vida. Em crianças a STA costuma ser precedida por febre, sugerindo que o fator etiológico mais importante nessa faixa etária sejam as infecções respiratórias. Em adultos, na maioria das vezes a STA é precedida por uma crise álgica esquelética, sugerindo que a principal etiologia deve ser a embolia gordurosa. O tratamento consiste em medidas de suporte, envolvendo antibióticos de amplo espectro, analgesia, broncodilatadores e suporte de oxigênio. A dexametasona pode ter a capacidade de melhorar a condição clínica e reduzir a necessidade de transfusão de sangue, em crianças com STA, todavia o uso seja limitado pela ocorrência de dor rebote ao corticosteroide e

pelo risco de infecção (REES et al, 2010; GLADWIN e VICHINSKY,2008; JANEIRO 2011).

A hipertensão pulmonar tem sua prevalência aumentada com o aumento da idade, sendo encontrada em até 60 % dos falcêmicos. Acredita-se que o fator de maior impacto em sua gênese seja a depleção do óxido nítrico endotelial secundária à hemólise intravascular contínua. O risco potencial de morte associado com a hipertensão pulmonar mesmo sendo leve, possui um grande potencial de morte em pacientes com DF. Os fatores de risco para a hipertensão pulmonar em pacientes com DF tais como: SAOS, hipoxemia, tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar restritiva, disfunção sistólica e diastólica ventricular esquerda, anemia grave, e a sobrecarga de ferro devem ser identificados e tratados (REES, et al 2010).Estratégias farmacológicas para o tratamento da HP primária até o momento não se mostram benéficas para pacientes com DF : o sildenafil aumenta a frequência de crises álgicas sem reduzir a pressão arterial pulmonar de forma satisfatória (GLADWIN e VICHINSKY,2008).

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma complicação significativa com grande morbidade e mortalidade. A forma mais comum de AVE que acomete os falcêmicos é o AVE isquêmico por oclusão trombótica de um grande vaso intracerebral (70-80% dos casos), que tem na disfunção endotelial crônica (e conseqüente vasculopatia microscópica) se mecanismo etiopatogênico básico. O risco de AVE encontra-se aumentado em crianças falcêmicas, por conta dos níveis fisiologicamente mais altos de fluxo sanguíneo cerebral, o risco é cerca de 200 a 400 vezes maior do que em crianças não-falcêmicas. Das crianças com AF, aproximadamente 11% e 30% terão AVEs francos ou silenciosos, respectivamente, antes dos 20 anos de idade (KANTER e KRUSE-JARRES, 2013). Há recorrência em 50% dos pacientes nos primeiros três anos após o acidente. Transfusões crônicas reduzem em até 90% a recorrência destes episódios (FIGUEIREDO, 2001). Na AF o AVE isquêmico predomina em crianças e em adultos com mais de 30 anos, já o AVE hemorrágico tem seu pico de incidência na faixa etária de 20 a 30 anos de idade. Os principais fatores de risco para AVE na anemia falciforme são: história prévia de infarto cerebral, velocidade de fluxo sanguíneo cerebral maior que 200 cm/s, hipoxemia noturna (apneia do sono), anemia profunda, reticulose e/ou leucocitose intensas, baixos níveis de HbF e hipertensão sistólica (GLADWIN e VICHINSKY,2008; JANEIRO 2011).

Complicações cardíacas estão presentes na grande maioria dos pacientes portadores de AF. O estado anêmico crônico que caracteriza a AF é compensado por um aumento sustentado do débito cardíaco. Tal fenômeno resulta em dilatação das câmaras cardíacas que se agrava com a idade. Assim falcêmicos adultos têm baixa reserva cardíaca e conseqüentemente maior tendência a apresentarem insuficiência cardíaca. Muitas vezes, as manifestações desse aparelho constituem o aspecto dominante no quadro clínico. Essas alterações decorrem basicamente de reações adaptativas ao estado anêmico crônico e/ou lesões do sistema cardiovascular especificamente associadas à DF (FIGUEIREDO,2001; GLADWIN e VICHINSKY,2008).

Além das complicações orgânicas mencionadas, os pacientes com DF podem apresentar outras alterações significativas tais como: crise aplásica, crise megaloblástica, infecções ,colelitíase, colecistite, pancreatite aguda biliar, crise hepatocelular aguda, insuficiência renal terminal , hipostenúria , necrose de papila renal , glomeruloesclerose segmentar focal, priapismo, retinopatia falciforme,osteonecrose,osteomielite, úlceras cutâneas crônicas, puberdade tardia, necrose avascular da cabeça do fêmur, úlceras de perna e complicações obstétricas (KANTER e KRUSE-JARRES, 2013).

## **1.7 PROFILAXIA E TRATAMENTO**

A anemia falciforme se manifesta como um quadro de hemólise crônica juntamente com múltiplas disfunções orgânicas progressivas. A grande maioria dos pacientes manifesta uma evolução pontuada por crises álgicas recorrentes (vasclusão), que tem seu início a partir do momento em que os níveis de HbF fisiologicamente aumentados nos primeiros meses de vida, começam a se reduzir, o que se acompanha de um aumento proporcional nos níveis de HbS. O manejo da doença geralmente é realizado com a utilização de hidroxiureia, transfusão sanguínea, quelantes de ferro, com a profilaxia do pneumococo através da vacinação e antibioticoprofilaxia com penicilina. (REES et al, 2010; STUART e NAGEL, 2004; JANEIRO,2011).

O tratamento das DF inicia-se com o diagnóstico neonatal que, associado à penicilina profilática, educação e cuidados familiares são de grande importância para reduzir a morbimortalidade. A prescrição e introdução da penicilina profilática tem de ser iniciada aos três meses de idade para as crianças com DF, sendo imperativa a sua continuação até os cinco anos de idade. A hidroxiureia aumenta a concentração de HbF, além de diminuir

a contagem de leucócitos e trombócitos, modificar a expressão de moléculas de adesão e promover a síntese de ON. (REES et al, 2010; STUART e NAGEL, 2004; JANEIRO,2011).

A transfusão sanguínea pode ser utilizada para combater as complicações agudas e crônicas da DF, porque retifica a anemia, diminui a concentração e suspende a síntese de HbS, além disso reduz a ocorrência de hemólise. Todavia, a transfusão sanguínea crônica pode estar associada a um excesso de ferro no organismo, com deposição do elemento químico no fígado. Assim tem-se a importância da utilização de quelantes de ferro em pacientes com DF cronicamente transfundidos (REES et al, 2010; STUART e NAGEL, 2004).

O transplante de células tronco é a única forma com comprovação na cura da DF, mostra uma taxa de sucesso de 85-90% em pacientes pediátricos. Mas o transplante ainda é limitado pela falta de doadores e por estar associado a um risco aumentado de morbidade (infertilidade, doença do enxerto contra o hospedeiro e insuficiência gonadal) e mortalidade. Tal transplante melhora a qualidade de vida em pacientes de alto risco (KANTER e KRUSE-JARRES, 2013; GILLELES-HILLEL, et al 2015).

## **1.8 HIPERTROFIA ADENOTONSILAR**

### **1.8.1 FISIOPATOLOGIA**

O conjunto de tecidos linfóides localizados na cavidade oral e composto pelas tonsila faríngea (adenoide) e tonsilas palatinas (amígdalas). Constitui a primeira linha de defesa imunológica do sistema aero-digestivo, pois protege a entrada dos tubos digestivo e respiratório dos agentes do meio externo. É bastante desenvolvido na infância, mas regride na vida adulta na maioria das vezes. A tonsila faríngea (adenoide) é formada por tecido linfóide e está localizada na região póstero-inferior da nasofaringe, tem seu desenvolvimento durante o sétimo mês de gestação, cresce com estímulos antigênicos dos 2 aos 6 anos de idade e sofre atrofia natural na adolescência. As tonsilas palatinas (amígdalas) possuem maior acúmulo de tecido linfóide e estão localizadas lateralmente na orofaringe possuem uma cápsula (fáscia faringobasilar) que é responsável pela formação das criptas. As tonsilas palatinas e a tonsila faríngea são formadas por tecido imunocompetente, ocorre a produção de imunoglobulinas nas criptas. A referida função

imunológica local e sistêmica das tonsilas palatinas e faríngea não está totalmente esclarecida, todavia a mesma persiste na infância. Como os tecidos moles ocupam mais espaço e as VAS são proporcionalmente mais estreitas, a criança possui maior susceptibilidade à obstrução ao fluxo aéreo (JANEIRO, 2011; POTSIC, 1992;). A HAT é um termo que é geralmente usado para descrever anormalidade no tamanho aumentado da adenoide e das amígdalas. Entre as possíveis causas de HAT pode-se citar as inflamações crônicas ou agudas recorrentes das VAS, alergia respiratória e exposição a irritantes como poluentes ou fumaça (STROCKER et al, 2005; YASEEN et al, 2012). Crianças com grandes amígdalas e adenoide, muitas vezes têm uma história recorrente de infecções respiratórias virais ou bacterianas. Raramente, as crianças nascem com grandes amígdalas e adenoides, podendo ser uma variação genética em tamanho, ou, talvez, algum estímulo intrauterino causando a hipertrofia. Tamanho absoluto de tecido adenotonsillar não tem significado clínico a menos que esteja obstruindo a faringe. Se as adenoides e amígdalas são grandes o suficiente, elas podem obstruir a faringe de qualquer criança: vários grupos de crianças têm uma predisposição a obstrução faríngea com relativamente pequenas quantidades de tecido. (STROCKER et al, 2005; YASEEN et al, 2012)

O ronco é o ruído causado pela vibração dos tecidos faríngeos durante o sono devido a passagem da coluna de ar sob pressão e pode variar em intensidade (POTSIC, 1992; AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013). A apneia é definida como a cessão do fluxo de ar por 10 segundos ou mais, enquanto a hipopneia é a redução de no mínimo 30 % do fluxo aéreo, com queda de no mínimo 3 pontos na SatO<sub>2</sub> ou despertar durante no mínimo 10 segundos. A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é definida como a existência de episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das VAS durante o sono, manifestando-se como redução (hipopneia) ou cessação completa (apneia) do fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios. O ronco primário é definido pela existência de roncos não acompanhados por alterações da oxigenação e da ventilação, por aumento do esforço respiratório ou por perturbação da estrutura e qualidade do sono. Apesar de habitualmente considerado benigno, alguns autores têm demonstrado a sua associação a perturbações neurocognitivas e mesmo a alterações cardiovasculares. (POTSIC, 1992; JANEIRO, 2011; MIRANDA, 2013; KINDERMANN et al, 2008).

## 1.8.2 DIAGNOSTICO

As VAS podem ser obstruídas em graus variáveis pela HAT, e seu diagnóstico pode não ser realizado por um longo período, em virtude dos principais sinais, como o ronco e o padrão irregular da respiração, geralmente aparecerem somente durante o sono. Ainda é mandatório lembrar que muitas vezes, os pais podem interpretar tais manifestações como um problema apenas social e, assim omitir do médico tal informação na consulta. A grande maioria das crianças com HAT são respiradoras bucais e frequentemente apresentam rinite mucopurulenta crônica. Geralmente ainda apresentam dificuldade na alimentação e déficit de crescimento (MIRANDA, 2013; POTSIC, 1992; JANEIRO 2011). A SAOS predomina no sexo masculino 3:1 e aumenta a sua incidência com a idade, é mais frequente em obesos, tabagistas, etilistas, usuários de sedativos, portadores de anomalias da morfologia facial e indivíduos com histórico familiar. A sintomatologia da SAOS inclui: roncos, apneias testemunhadas, sonolência diurna excessiva, fadiga, alterações das funções cognitivas, nictúria, cefaleia matinal e alterações de humor. (MIRANDA, 2013; POTSIC, 1992; JANEIRO 2011; KINDERMANN et al, 2008).

Crianças e adolescentes com DRS de acordo com os pais ou responsáveis possuem um sono inquieto e movem-se bastante na cama. Muitas vezes tais indivíduos despertam e levantam-se à noite. Quando estão deitadas, mostram uma posição de hiperextensão cervical para facilitar a abertura da faringe e assim melhorar o fluxo aéreo. Já outras crianças e adolescentes podem apresentar sonambulismo e enurese noturna (AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013; POTSIC, 1992, JANEIRO 2011; KINDERMANN et al, 2008). A sonolência diurna é pouco frequente em crianças e adolescentes diferente do que acontece nos indivíduos adultos, nas crianças e adolescentes tem-se como problemas mais comuns os distúrbios cognitivos e comportamentais (JANEIRO, 2011; TAGAYA et al., 2012; KINDERMANN et al, 2008).

Pode-se chegar ao diagnóstico de HAT pesquisado primeiramente sinais e sintomas durante a anamnese, onde os pais devem relatar a ocorrência ou não de sinais e sintomas respiratórios diurnos e noturnos da criança ou adolescente. Durante a vigília utiliza-se o exame físico, que pode ser normal ou apresentar alterações tais como: fácies adenoideana (síndrome da face longa: boca aberta, protrusão da língua, narinas antevertidas) pontuação de Friedman ou alta Mallampati, desarmonia facial, palato arqueado, malformações crânio-faciais, hipertrofia das conchas nasais inferiores e aumento volumétrico das tonsilas palatinas. É necessário excluir a existência de retração esternal

ou alterações da coluna. Na atualidade tem-se aumentado a associação de obesidade e SAOS na infância e adolescência, acompanhando a prevalência global crescente daquela e modificando a etiopatogenia dos DRS (AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013; POTSIC, 1992; JANEIRO,2011).

Pode-se realizar os seguintes exames complementares para o diagnóstico de HAT: radiografia do cavum em perfil, onde existe a possibilidade de visualizar o tamanho relativo das tonsilas faríngea e palatinas, da coluna aérea na rinofaringe e orofaringe. Todavia, expõe o paciente a radiação, não apresenta, até a presente data uma padronização para a sua avaliação, possibilita somente uma visualização bidimensional das estruturas e também está passível da influência dos movimentos respiratórios do paciente. A vídeo-endoscopia nasal permite a visualização de toda a VAS e do grau de obstrução das coanas causado pela tonsila faríngea, e com a grande vantagem de não expor o paciente à radiação (KINDERMANN et al, 2008; PARIKH, 2006; POTSIC, 1992; TAGAYA et al., 2012; YASEEN et al, 2012; AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013; JANEIRO,2011). No exame das tonsilas palatinas, o método que é mais utilizado para a sua avaliação consiste na visualização direta das referidas estruturas na cavidade oral, utiliza-se luz frontal e abaixador de língua, permitindo avaliar e estabelecer o grau de obstrução na orofaringe, que pode varia de zero a quatro (BRODSKY, 1989; AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013; POTSIC, 1992; JANEIRO,2011).

### **1.8.3 TRATAMENTO**

A adenotonsilectomia é o tratamento preconizado para a HAT como causa de obstrução de VAS. Tais episódios obstrutivos muitas vezes se manifestam como distúrbios respiratórios do sono (DRS), cansaços SAOS, dispneia e sofrimento físico para as crianças e adolescentes. Outras manifestações de hipertrofia do tecido adenoamigdaliano incluem a respiração pela boca, sono agitado, despertar frequente, insuficiência de crescimento, e perturbação comportamental. A melhoria do quadro obstrutivo geralmente é imediata após a cirurgia e além disso traz grandes benefícios para a saúde da criança e adolescente , pode-se citar alguns :regularização do padrão de sono e comportamento (WEI et al., 2007; ORIJ e EZEANOLUE, 2012), desenvolvimento pôn timero-estatural adequado para a idade (BONUICK, 2009; FERNANDES et al., 2008), melhoria no rendimento escolar e intelectual (GOZAL, 1998) , obtenção de uma melhor qualidade de vida (LIMA et al, 2008; STEWART et al., 2005) dentre outros inúmeros benefícios. A cirurgia pode ser realizada em regime ambulatorial, todavia quando há

fatores de risco como idade inferior a três anos, SAOS grave, anomalias craniofaciais e doenças neuromusculares, deve-se solicitar internamento hospitalar e, algumas vezes, observar o paciente submetido à cirurgia em unidade de terapia intensiva (COLEMAN, 1999; POTSIC, 1992).

#### **1.8.4 COMPLICAÇÕES**

As principais complicações que estão sendo relacionadas à HAT são o *cor pulmonale* e a hipertensão pulmonar. A hipertensão pulmonar provocada pela HAT ocorre devido a obstrução crônica das VAS por um grande aumento da massa linfóide, o que provoca um estreitamento da coluna aérea, assim ocorre hipoventilação pulmonar e assim retenção de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e hipoxemia. A retenção de gás carbônico provoca broncoconstrição pulmonar, o que aumenta o esforço respiratório, enquanto isso a hipoxemia gera vasoconstrição pulmonar e assim aumento da pressão da artéria pulmonar, caracterizando dessa forma a hipertensão pulmonar (BROUILLETE et al, 1982; SEBUSIANI et al., 2003).

#### **1.8.5 DOENÇA FALCIFORME E HIPERTROFIA ADENOTONSILAR**

A HAT é o principal fator de risco para a instalação da SAOS em crianças e adolescentes. A obstrução das vias aéreas resulta em distúrbios do sono, asfixia repetitiva que pode causar alterações comportamentais e anormalidades do desenvolvimento, crescimento, insuficiência cardíaca, *cor pulmonale*, SAOS dentre outros distúrbios já mencionados. (AL-GHAMDI et al ,1997; MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b)

Uma das principais características da DF em pacientes com SAOS, é a mudança oscilante nos níveis de gases no sangue. O fenômeno mais pronunciado e bem estudado é a hipóxia intermitente, com ciclos repetidos de hipóxia e re-oxigenação, tais respostas mal adaptadas na SAOS levam à geração de aumento do estresse oxidativo, indução de cascatas de sinalização inflamatória e hiperativação simpática. A hipóxia na DF é um dos principais fatores na gravidade doença. Ao nível celular, níveis baixos de oxigênio promovem a polimerização da HbS, o que leva a falcização dos glóbulos vermelhos, que por sua vez leva a prejuízos na microcirculação, causando assim um ciclo vicioso de hipóxia, o afoiçamento, hemólise e mais episódios vasoclusivos, um conjunto de propriedades que foi recentemente proposto como um método de diagnóstico para prever o risco de fenômenos vasoclusivos em pacientes com DF. Falcização de hemácias em

hipóxia também promove a adesão de eritrócitos a células endoteliais. Além disso, a hipóxia resulta em aumento da saída de reticulócitos na medula óssea, e tais reticulócitos exibem maiores propriedades adesivas para o endotélio, quando comparado a eritrócitos maduros, e, assim, pode agravar ainda mais a vasclusão. A isquemia tecidual é o resultado líquido de todas essas cascatas patológicas, resultando em episódios de dor, episódios vasclusivos e síndrome torácica aguda (OKOLI et al, 2009; SALLES et al, 2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b; AO e BUABENG, 2012; JANEIRO ,2011).

Na SAOS tem-se episódios de colapso das VAS, e tais eventos cessam o fluxo aéreo, dessatura a oxiemoglobina e prejudica a qualidade do sono. A SAOS é um DRS que está associada a comprometimento neurocognitivo, problemas comportamentais, déficit de crescimento, sonolência diurna e disfunção cardíaca. Tal DRS tem uma prevalência de 1% a 5% em crianças e adolescentes (MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b; AO e BUABENG, 2012). A vasclusão e a hemólise crônica são eventos característicos da DF. A dessaturação de oxiemoglobina é um dos principais desencadeantes da vasclusão, que provoca diversas complicações da DF, tais como: como crises algicas, AVE, disfunção cognitiva e STA, (DAVIES et al., 1989; HARGRAVE et al., 2001; HOLLOCKS et al., 2012; KIRKHAM et al., 2001; RACKOFF et al., 1993; GILLELES-HILLEL, et al 2015; JANEIRO 2011). Devido ao fato da dessaturação de oxiemoglobina ser comum à DF e à SAOS, tais entidades nosológicas guardam relação íntima (ROSEN et al., 2014; SALLES et al, 2010; STRAUSS et al., 2012; WARRIER et al, 2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; JANEIRO 2011).

A vasclusão na DF envolve múltiplas vias, tais como: polimerização da HbS, interações das células endoteliais com as hemácias falcizadas, reatividade vascular, ativação de leucócitos e hipercoagulabilidade, mas a polimerização é o principal fator. A hipóxia é o principal determinante para a ocorrência da polimerização. O grau de hipóxia necessário para iniciar a polimerização varia em função da quantidade de HbS no eritrócito. Todavia é improvável que a dessaturação da oxiemoglobina que acontece na SAOS seja suficiente para provocá-la. Contudo a acidose respiratória é comum na SAOS, e o íon hidrogênio desloca a curva de dissociação da hemoglobina com oxigênio para a direita (efeito de Bohr), modificando o equilíbrio entre as conformações oxigenada e desoxigenada da hemoglobina, gerando um aumento da forma desoxigenada e que é menos solúvel. Ainda deve-se lembrar que o 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) também é

responsável atuar nesse equilíbrio, pois reduz a afinidade por oxigênio da hemoglobina desoxigenada em resposta à hipóxia. Níveis altos de 2,3-DPG são detectados em pacientes com SAOS. Assim, acidose respiratória e elevados níveis de 2,3-DPG criam um ambiente que é favorável a polimerização da HbS. (OKOLI et al, 2009; JANEIRO 2011).

As células falciformes aderem de forma anormal ao endotélio e tal característica aumenta a frequência de episódios vasoclusivos e também pode iniciar o fenômeno da vasclusão. A adesão anormal ao endotélio das células falciformes reflete características inerentes da membrana da célula, bem como fatores no plasma sanguíneo. Fatores que ativam ou lesam o endotélio vascular, aumentam a sua adesividade, tais como: vírus, trombina, e interleucina-1. Há evidências de disfunção endotelial na SAOS, possivelmente mediada por hipóxia, geração de radicais reativos de oxigênio reativas e ativação simpática. Vários dos mediadores conhecidos de adesão endotelial anormal na anemia falciforme são elevados na SAOS, pode-se citar: molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), fator de Von Willebrand e P-seletina (JANEIRO, 2011; OKOLI et al, 2009; GILLELES-HILLEL, et al 2015; MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b; AO e BUABENG, 2012).

Na DF tem-se um estado de hipercoagulabilidade com o aumento da atividade da trombina, fibrinólise e ativação de plaquetas. Na superfície de eritrócitos falcizados ocorre um aumento da expressão de fosfatidilserina, o que ativa a cascata de coagulação. A trombina ativa o endotélio com resultante aumento da expressão de moléculas citoadesivas e pró-coagulantes. A contração de células endoteliais induzida pela trombina, ocasiona a exposição da matriz endotelial que conduz a um aumento da adesividade. A trombina também promove vasoconstrição. Assim sendo, a ativação hemostática é um componente importante do processo de vasclusão. Os portadores de SAOS também podem demonstrar hipercoagulabilidade com o aumento da atividade das plaquetas, aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio, níveis elevados dos fatores VII e XII, ambos ativados, complexos trombina-antitrombina e de “ativador inibidor de plasminogênio-1” (OKOLI et al, 2009; SALLES et al, 2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b; AO e BUABENG, 2012; JANEIRO, 2011).

Existe um tempo de atraso entre a desoxigenação da HbS e a formação de polímeros de HbS, e tal lapso temporal normalmente excede o tempo de trânsito na microcirculação.

Dessa forma não há formação de polímeros na maioria das células, exceção feita se o tempo de trânsito na microcirculação esteja aumentado. Assim sendo, os fatores que aumentam o tempo de trânsito na microcirculação potencializam a vasoclusão. (MOZZARELI et al., 1987; OKOLI et al, 2009; GILLELES-HILLEL, et al 2015; MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b; AO e BUABENG, 2012; JANEIRO ,2011). O óxido nítrico é um fator de grande potência na vasodilatação e é produzido nas células. Uma diminuição dos níveis de óxido nítrico aumenta a gravidade dos episódios vasoclusivos. A hipóxia induz as células endoteliais a produzirem o potente vasoconstritor endotelina-1 (ET-1), a vasoconstrição mediada pela endotelina aumenta o tempo de trânsito microvascular e níveis elevados de ET-1 são observados durante episódios vasoclusivos. Os níveis de circulação de óxido nítrico são suprimidos e níveis de ET-1 são elevados na SAOS. Esta combinação aumenta a vasoconstrição e também eleva o tempo de interação da célula endotelial com a hemácia falcêmica, o que favorece o aumento do número de episódios vasoclusivos e sua gravidade (OKOLI et al, 2009; LOPEZ et al., 1996; GILLELES-HILLEL, et al 2015; MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b; AO e BUABENG, 2012; JANEIRO ,2011)

A diminuição da deformidade dos eritrócitos e o aumento da viscosidade sanguínea alteram as propriedades do fluxo sanguíneo e aumentam o tempo do trânsito microvascular. Na SAOS os eritrócitos demonstram um aumento da adesividade e agregação, e diminuem a deformidade dos eritrócitos. Além disso a SAOS aumenta a viscosidade do sangue e esta é inversamente proporcional à saturação de oxigênio noturna. Na SAOS o hematócrito está elevado, o que também aumenta a viscosidade do sangue. Tais anormalidades sanguíneas desempenham um papel importante em eventos vasoclusivos (OKOLI et al, 2009; SCHMALZER et al., 1987; HOFFSTEIN et al., 1994; GILLELES-HILLEL, et al 2015).

Os leucócitos polimorfonucleares influenciam o processo de vasoclusão por vários mecanismos, incluindo diminuição da capacidade de deformidade em comparação com os eritrócitos normais, a adesão a eritrócitos falciformes, participação na geração de lacunas entre as células endoteliais, e a adesão ao endotélio. O aumento da mortalidade em pacientes com anemia falciforme com contagens elevadas de leucócitos sugere o seu papel importante nos episódios de vasoclusão. A SAOS também está associada com as contagens de neutrófilos mais elevados aumento da ativação dos (LIPOWSKY et al,

1987; RYAN et al, 2005; SCHULZ et al., 2000; OKOLI et al, 2009; LOPEZ et al., 1996; GILLELES-HILLEL, et al 2015; JANEIRO ,2011).

A prevalência de SAOS em crianças e adolescentes com DF não está bem definida, sendo estimada entre 10% e 79% (FINCH et al., 2013), todavia ainda não está comprovado se é mais frequente em tais pacientes. Além disso não há confirmação se os mesmos sinais, sintomas e fatores de risco associados à SAOS são importantes para a pesquisa de DRS em crianças com DF (MARCUS et al., 2012; OKOLI et al, 2009; SALLES et al, 2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b; AO e

As crianças e adolescentes com DF parecem ter uma maior incidência de HAT, um dos fatores de risco mais importantes para a SAOS em pacientes nessa faixa etária, sendo os principais mecanismos explicativos a hipertrofia de tecido linfóide secundária à autoesplenectomia, infecções recorrentes e alterações estruturais da via aérea superior (VAS) provocada pela hiperplasia do tecido ósseo nestes doentes (JANEIRO, 2011; OKOLI et al, 2009; SALLES et al, 2010; GILLELES-HILLEL, et al 2015; MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b; AO e BUABENG, 2012). Kaleyias (2008) encontrou uma elevada prevalência de SAOS em crianças com DF, bem como maior gravidade e risco de complicações potencialmente fatais nessas crianças. Considerando-se que alterações do sono podem agravar o estado clínico dos pacientes com DF, o rastreamento das alterações relacionadas ao sono nessa população se faz necessário, bem como adoção de medidas terapêuticas.

Um trabalho prospectivo visou determinar a prevalência de HAT obstrutiva em crianças e adolescentes com AF, bem como investigar as associações entre HAT e os níveis de hemoglobina anual média e entre tonsilites de repetição e crises álgicas nestes pacientes. Os resultados demonstraram prevalência de HAT obstrutiva de 55,3% e associação entre tonsilites de repetição e crises álgicas, enquanto não houve associação entre os níveis de hemoglobina anual média e a presença de HAT (SALLES et al., 2009).

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ABREU, R. R. et al. Etiology, clinical manifestations and concurrent findings in mouth-breathing children. **J Pediatr (Rio J)**, v. 84, p. 529-535, 2008.
- 2- AL-GHAMDI, S. A. et al. Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar hypertrophy? **Laryngoscope**, v. 107, n. 10, p. 1382-1387, 1997.
- 3- ANUNTASEREE, W.; KUASIRIKUL, S.; SUNTORNLOHANAKUL, S. Natural history of snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children. **Pediatr Pulmonol**, v. 39, p. 415-420, 2005.
- 4- ATAGA, K. I. et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. **Br J Haematol**, v. 134, n.1, p. 109-115, 2006.
- 5- AUBERTIN, G. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez l'enfant. **Rev Pneumol Clin**, v. 69, p. 229-236, 2013.
- 6- BAINBRIDGE, R. et al. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. **J Pediatr**, v. 106, n. 6, p. 881-885, 1985.
- 7- BASHA, S. et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea. **Laryngoscope**, v. 115, n. 6, p. 1101-1103, 2005.
- 8- BERNAUDIN, F. et al. G6PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. **Blood**, v. 112, n. 10, p. 4314-4317, 2008.
- 9- BONUCK, K. A.; FREEMAN, K.; HENDERSON, J. Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis. **Arch Dis Child**, v. 94, n. 2, p. 83-91, 2009.
- 10- BORGSTRÖM, A.; NERFELDT, P.; FRIBERG D. Questionnaire OSA-18 has poor validity compared to polysomnography in pediatric obstructive sleep apnea. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 77, p. 1864-1868, 2013.
- 11- BRODSKY, L. Modern assessment of tonsils and adenoids. **Pediatr Clin North Am**. v. 36, p. 1551-1569, 1989.
- 12- BROOKS, L. J. et al. Does sleep-disordered breathing contribute to the clinical severity of sickle cell anemia? **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 18, n. 12, p. 135-139, 1996.
- 13- BROUILLETE, R. T.; FERNBACH, S. K.; HUNT, C. E. Obstructive sleep apnea in infants and children. **J Pediatr**, v. 100, n. 1, p. 31-40, 1982.
- 14- BRUNI, O. et al. The sleep disturbance scale for children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. **J Sleep Res**, v. 5, p. 251-261, 1996.

- 15- CARROL, J. L. et al. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. **Chest**, v. 108, n. 3, p. 610-618, 1995.
- 16- CHO, D-Y. et al. Effect of intratonsillar injection of steroids on the palatine tonsils of rabbits. **Laryngoscope**, v. 124, n. 12, p. 2811-2817, 2014.
- 17- CHURCH, G. D. The role of polysomnography in diagnosing and treating obstructive sleep apnea in pediatric patients. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care**, v. 42, p. 2-25, 2012.
- 18- COLEMAN, J. Disordered breathing during sleep in newborns, infants, and children: symptoms, diagnosis, and treatment. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 32, n. 2, p. 211-222, 1999.
- 19- DAVIES, S. C. et al. Upper airways obstruction and cerebrovascular accident in children with sickle cell anaemia. **Lancet**, v. 2, n. 8657, p. 283-284, 1989.
- 20- D'ÁVILA, J. S. et al. Adenoidectomy: novos princípios. Estudo interdisciplinar. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 65, n. 6, p. 511-516, 1999.
- 21- DEANE, C. R. et al. Extracranial internal carotid arterial disease in children with sickle cell anaemia. **Hematologica**, v. 95, n. 8, p. 1287-1292, 2010.
- 22- DE CASTRO, L. M. et al. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. **Am J Hematol**, v. 83, p. 19-25, 2008.
- 23- DEMAINE, J. G.; GOETZ, D. W. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. **Pediatrics**, v. 95, p. 355-364, 1995.
- 24- DHAM, N. Prospective echocardiography assessment of pulmonary hypertension and its potential etiologies in children with sickle cell disease. **Am J Cardiol**, v. 104, n. 5, p. 713-720, 2009.
- 25- FALLER, D. V. Endothelial cell responses to hypoxic stress. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 26, p. 74-84, 1999.
- 26- FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da anemia falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.
- 27- FERNANDES, A. A. et al. Estudo das medidas pondo-estaturais em crianças adenotomizadas. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 74, n. 3, p. 391-394, 2008.
- 28- FERREIRA, V. R. et al. Sleep disturbance scale for children: translation, cultural adaptation, and validation. **Sleep Med**, v. 10, p. 457-463, 2009.
- 29- FINCH, P. et al. Effects of adenotonsillectomy on polysomnographic parameters in children with sickle cell disease. **Pediatr Blood Cancer**, v. 60, p. E26-E28, 2013.
- 30- DE FRANCESCHI, L. Pathophysiology of sickle cell disease and new drugs for the treatment. **Medit J Hemat Infect Dis**, Verona, v. 1, n. 1, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.mjhid.org/article/view/5239>>. Acesso em: 10 set. 2013.

- 31- GLADWIN, M. T. et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 350, p. 886-895, 2004.
- 32- GLADWIN, M. T.; VICHINSKY, E. Pulmonary complications of sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 359, p. 2254-2265, 2008.
- 33- GOZAL, D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. **Pediatrics**, v. 102, n. 3, p. 616-620, 1998.
- 34- GOZAL, D.; CAPDEVILA, O. S.; KHEIRANDISH-GOZAL, L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 177, n. 10, p. 1142-1149, 2008.
- 35- GISLASON, T.; BENEDIKTSDÓTTIR, B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. **Chest**, v. 107, n. 4, p. 963-966, 1995.
- 36- GUILLEMINAULT, C. et al. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 136, p. 169-175, 2007.
- 37- HALASA, N. B. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. **Clin Infect Dis**, v. 44, n. 11, p. 1428-1433, 2007.
- 38- HARGRAVE, D. R. et al. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. **Blood**, v. 101, n. 3, p. 846-848, 2003.
- 39- HOFFSTEIN, V. et al. Hematocrit levels in sleep apnea. **Chest**, v. 106, p. 787-791, 1994.
- 40- HOLLOCKS, M. J. et al. Nocturnal oxygen desaturation and disordered sleep as a potential factor in executive dysfunction in sickle cell anemia. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 18, n. 1, p. 168-173, 2012.
- 41- JANEIRO, M. R. T. F. M. F. **Perturbação respiratória do sono em crianças com doença de células falciformes**. 2011. 78 f. Dissertação (Mestrado em Medicina do Sono) - Universidade de Lisboa, Lisboa.
- 42- JOHNSON, F. L. et al. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle cell anemia. **N Engl J Med**, v. 311, p. 780-783, 1984.
- 43- JOHNSON, M. C. et al. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. **Blood**, v. 116, p. 16-21, 2010.
- 44- KARA, C. O. et al. Prevalence of tonsillar Hypertrophy and associated oropharyngeal symptoms in primary school children in Denizli, Turkey. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v.66, p. 175-179, 2002.
- 45- KINDERMANN, C. A.; ROITHMANN, R.; LUBIANCA NETO, J. F. Sensitivity and specificity of nasal flexible fiberoptic endoscopy in the diagnosis of adenoid hypertrophy in children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 72, p. 63-67, 2008.

- 46- KIRKHAM, F. J. et al. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. **Lancet**, v. 357, n. 9269, p. 1656-1659, 2001.
- 47- LIMA Jr, J. M.; SILVA, V. C.; FREITAS, M. R. Long term results in the life quality of children with obstructive sleep disorders submitted to adenoidectomy/adenotonsillectomy. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 74, n. 5, p. 718-724, 2008.
- 48- LIPOWSKY, H. H.; SHEIKH, N. U.; KATZ, D. M. Intravital microscopy of capillary hemodynamics in sickle cell disease. **J Clin Invest**, v. 80, p. 117-127, 1987.
- 49- LOPEZ, B. L et al. Nitric oxide metabolite levels in acute vaso-occlusive sickle cells crisis. **Acad Emerg Med**, v. 3, p. 1098-1103, 1996.
- 50- MADDERN, B. R. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in sickle cell disease. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 98, p. 174-178, 1989.
- 51- MARCUS, C. L. et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics**, v. 130, n. 3, p. 576-584, 2012.
- 52- MARCUS, C. L. et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics**, v. 130, n. 3, p. e714-e755, 2012.
- 53- MINNITI, C. P. et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: Association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. **Haematologica**, v. 94, p. 340-347, 2009.
- 54- MIRANDA, G. N. Trastornos respiratorios del sueño en la edad pediátrica. **Rev Med Clin Condes**, v. 24, n. 3, p. 403-411, 2013.
- 55- MOZZARELI, A.; HOFRICHTER, J.; EATON, W. A. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. **Science**, v. 237, p. 500-506, 1987.
- 56- NAIBOGLU, B. et al. Effect of upper airway obstruction on pulmonary arterial pressure in children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 72, n.9 p. 1425-1429, 2008.
- 57- O'DRISCOLL, S. et al. Serum lactate dehydrogenase as a biomarker in children with sickle cell disease. **Br J Haematol**, v. 140, p. 206-209, 2008.
- 58- OKOLI, K.; IRANI F.; HORVATH, W. Pathophysiologic considerations for the interactions between obstructive sleep apnea and sickle hemoglobinopathies. **Med Hypotheses**, v. 72, p. 578-580, 2009.
- 59- OLIVEIRA, H. F. et al. Evaluation of airway obstruction by adenoid tissue: Comparison of measures in the sitting and recumbent. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 76, p. 1278-1284, 2012.
- 60- ORJI, F. T.; EZEANOLUE, B. C. Outcomes of adenotonsillectomy for sleep and breathing difficulties in Nigerian children with obstructive adenotonsillar enlargement. **Indian J Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 64, n.2, p. 131-136, 2012.
- 61- PAC, A. et al. Comparison of cardiac function and valvular damage in children with or without adenotonsillar hypertrophy. **Int J Pediatr Otolaryngol**, v. 69, p. 527-532, 2005.

- 62- PARIKH, S. R. et al. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 135, p. 684-687, 2006.
- 63- PATINO, M.; SADHASIVAN, S.; MAHMOUD, M. Obstructive sleep apnoea in children: perioperative considerations. **Br J Anaesth**, v. 111, p. i83-i95, 2013.
- 64- PITEO, A. M. et al. Prevalence of snoring and associated factors in infancy. **Sleep Med**, v. 12, p. 787-792, 2011.
- 65- PLATT, O. S. et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. **New Eng J Med**, v. 330, n. 23, p. 1639-1644, 1994.
- 66- POTSIC, W. P. Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children. **Am J Otolaryngol**, v. 13, n. 5, p. 259-264, 1992.
- 67- RACKOFF, W. R. et al. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. **Blood**, v. 81, n. 12, p. 3422-3427, 1993.
- 68- REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 376, p. 2018-2031, 2010.
- 69- ROMEO, D. M. et al. Application of Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) in preschool age. **Eur J Pediatr Neurol**, v. 17, p. 374-382, 2013.
- 70- ROSEN, C. L. et al. Obstructive sleep apnea and sickle cell anemia. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. 273-281, 2014.
- 71- RYAN, S.; TAYLOR, C. T.; MCNICHOLAS, W. T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. **Circulation**, v. 112, p. 2660-2667, 2005.
- 72- SALLES, C.; BISPO, M.; TRINDADE-RAMOS, R. T. Association between morphometric variables and nocturnal desaturation in sickle-cell anemia. **J Pediatr (Rio J)**, v. 90, n.4, p. 420-425, 2014.
- 73- SALLES, C. et al. Association between adenotonsillar hypertrophy, tonsillitis and painful crises. **J Pediatr (Rio J)**, v. 85, n. 3, p. 249-253, 2009.
- 74- SALLES, C.; RAMOS, R. T. T.; MATOS, M. A. Apneia obstrutiva do sono em portadores de anemia falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n.1, p. 70-75, 2010.
- 75- SAMUELS, M. P. et al. Sleep related upper airway obstruction and hypoxemia in sickle cell disease. **Arch Dis Child**, v. 67, p. 925-929, 1992.
- 76- SCHEINMAN, J. I. Sickle cell disease and the kidney. **Nat Clin Pract Nephrol**, v. 5, p. 78-88, 2009.
- 77- SCHMALZER, E. A. et al. Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels. Implications for transfusion. **Transfusion**, v. 27, p. 228-233, 1987.

- 78- SCHULZ, R. et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, p. 566-570, 2000.
- 79- SEBUSIANI, B. B. et al. Hipertensão pulmonar em pacientes com hipertrofia adenoamigdaliana. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 69, n. 6, p. 819-823, 2003.
- 80- SERJEANT, G. R.; SERJEANT, B. E. **Sickle cell disease**. 3. ed. Oxford UK: Oxford University Press, 2001.
- 81- SIMOLA, P. et al. Sleep problems and daytime tiredness in Finnish pre-school aged children- a community survey. **Child Care Health Dev**, v. 36, n. 6, p. 805-811, 2010.
- 82- SOHN, H.; ROSENFELD, R. M. Evaluation of sleep-disordered breathing in children. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 128, n. 3, p. 344-352, 2003.
- 83- SOMMER, C. K. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*, v. 22, n.8, p. 1709-1714, 2006.
- 84- STEWART, M. G. et al. Quality of life and sleep study findings after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 131, n. 4, p. 308-314, 2005.
- 85- STRAUSS, T. et al. Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease. **Chest**, v. 142, n. 1, p. 94-100, 2012.
- 86- STROCKER, A. M.; CARRER, A.; SHAPIRO, N. L. The validity of the OSA-18 among three groups of pediatric patients. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 69, p. 241-247, 2005.
- 87- STUART, M. J.; NAGEL, R. L. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 364, p.1343-1360, 2004.
- 88- TAGAYA, M. et al. Relationship between adenoid size and severity of obstructive sleep apnea in preschool children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 76, p. 1827-1830, 2012.
- 89- TAN, H-L.; GOZAL, D.; KHEIRANDISH-GOZAL L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. **Nat Sci Sleep**, v. 5, p. 109-123, 2013.
- 90- TAUMAN, R.; GOZAL, D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. **Expert Rev Resp Med**, v. 5, n. 3, p. 425-440, 2011.

- 91- VALERA, F. C. P. OSAS in children: Correlation between endoscopic and polysomnographic findings. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 132, n. 2, p. 268-272, 2005.
- 92- VICHINSKY, E. P. et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 342, n. 25, p. 1855-1865, 2000.
- 93- WALTER, L. M. et al. Sleep disturbance in pre-school children with obstructive sleep apnoea syndrome. **Sleep Med**, v. 12, p. 880-886, 2011.
- 94- WARRIER, R.; CHAUHAN, A.; ATHALE, U. Tonsillectomy and adenoidectomy of obstructive sleep apnea in sickle cell anemia. **Indian J Pediatr**, v. 77, p. 669-672, 2010.
- 95- WEI, J. L. et al. Improved Behavior and Sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 133, n. 10, p. 974-979, 2007.
- 96- YASEEN, E. T.; KHAMMAS, A. H.; ANBAKY, F. A. Adenoid enlargement assessment by plain X-ray and nasoendoscopy. **Iraqi J Comm Med**, v. 1, p. 88-91, 2012.
- 97- ZILIOOTTO, K. N. et al. Avaliação do processamento auditivo em crianças com síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 72, n. 3, p. 321-327, 2006.
- 98- ZUCCONI, M. et al. Habitual snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children: effects of early tonsil surgery. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 26, p.

### **3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

#### **3.1 SCIENTIA PLENA**

Scientia Plena é uma publicação científica mensal, editada pela Associação Sergipana de Ciência, dedicada a ajudar e incentivar o desenvolvimento da ciência. Scientia Plena visa atingir um público amplo, composto de toda a comunidade científica envolvida na pesquisa e no desenvolvimento em todos os níveis. A revista publica artigos de conteúdo original e resultados significativos em todas as áreas da ciência. Os artigos podem ser escritos em Português, Inglês ou Espanhol e devem ser enviadas para o Editor por meio de submissão eletrônica.

#### **3.2 DIRETRIZES PARA AUTORES**

Os artigos devem ser preparados de acordo com o modelo que consta no artigo-exemplo: [http://scientiaplena.org.br/public/journals/1/Modelo\\_Artigo\\_2015.docx](http://scientiaplena.org.br/public/journals/1/Modelo_Artigo_2015.docx) Um arquivo com um TUTORIAL completo para submissão pode ser acessado em <http://www.scientiaplena.org.br/Tutorial.pdf>. São aceitos artigos em Português, Inglês ou Espanhol. No ato de envio do artigo o autor deve: 1) Indicar obrigatoriamente a área do conhecimento, de acordo com a lista a seguir, e uma subárea, de preenchimento livre. Grandes áreas do conhecimento: Ciências Agrárias, Ciências Biológicas, Ciências da Saúde, Ciências Exatas e da Terra, Ciências Humanas, Letras e Artes, Ciências Sociais Aplicadas, Engenharias e Computação, Multidisciplinar. 2) Indicar 3 possíveis nomes de avaliadores (nome completo, email e instituição em que trabalha) para o trabalho. Os avaliadores indicados devem ser pesquisadores de reconhecida competência no tema do

trabalho e que não tenham participado do desenvolvimento do artigo submetido. Não indicar avaliadores da mesma instituição de origem do(s) autore(s) da submissão, visando evitar conflito de interesses. Editores da revista Scientia Plena não deverão ser indicados para a avaliação.

### **3.3 CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO**

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB). Arquivos em pdf não devem ser submetidos. Os artigos estão preparados de acordo com o modelo que consta no artigo-exemplo: [http://scientiaplena.org.br/public/journals/1/Modelo\\_Artigo\\_2015.docx](http://scientiaplena.org.br/public/journals/1/Modelo_Artigo_2015.docx). O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores na seção Sobre a Revista. Indicar, no campo de Comentários ao Editor, área e subárea do conhecimento do trabalho. Indicar, no campo de Comentários ao Editor, três possíveis avaliadores para a submissão (nome completo, email e instituição em que trabalha).

### **3.4 DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTORAL**

Autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos: Autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob a [Licença Creative Commons Attribution](#) que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista. Autores têm autorização para assumir contratos adicionais separadamente, para distribuição não-exclusiva da versão do trabalho publicada nesta revista (ex.: publicar em repositório institucional ou como capítulo de livro), com reconhecimento de autoria e publicação inicial nesta revista. Autores têm permissão e são estimulados a publicar e distribuir seu trabalho online (ex.: em repositórios institucionais ou na sua página pessoal) a qualquer ponto antes ou durante o processo editorial, já que isso pode gerar alterações produtivas, bem como aumentar o impacto e a citação do trabalho publicado.

### 3.5 POLÍTICA DE PRIVACIDADE

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

### 3.6 TAXAS PARA AUTORES

Este periódico cobra as seguintes taxas aos autores. Publicação de artigo: 200,00 (BRL). Caso o manuscrito submetido seja aceito para publicação, será necessário pagamento de uma Taxa de Publicação de Artigo para auxiliar nos custos de publicação. Terá desconto na taxa de submissão: 1) Sócio adimplente da Associação Sergipana de Ciência 2) Avaliador que tenha emitido parecer solicitado pela revista

### 3.7 FORMATAÇÃO DO TEXTO

Título do trabalho: Usar fonte Times New Roman, tamanho 17, centralizado e utilizar maiúscula apenas na primeira letra da sentença. Title in English: Usar fonte Times New Roman, tamanho 11, centralizado. Resumo: não pode ultrapassar 250 palavras. Indicar até 3 palavras-chave. Keynords Usar a mesma formatação do resumo e das palavras-chave em português. Em caso de textos em inglês ou espanhol, inserir título, resumo e palavras chaves em português. Introdução: Na seção de Introdução do artigo, o autor deve descrever o estado-da-arte do problema, além de justificar e apresentar os objetivos do seu trabalho. Aproveitaremos esta seção para apresentar algumas informações sobre a submissão de artigos à **Scientia Plena**. A **Scientia Plena** é uma publicação científica mensal e aceita manuscritos originais e inéditos, redigidos em português, inglês ou espanhol. Artigos de revisão não são aceitos para publicação. Trabalhos que utilizaram seres humanos como objeto de estudo ou experimentação animal devem indicar no texto o número da aprovação pelos respectivos Comitês de Ética. O trabalho não deverá estar sendo avaliado simultaneamente por outra revista e todos os autores devem estar cientes da submissão. O trabalho deve ser submetido pelo sistema eletrônico da revista em formato “.doc”, com tabelas e figuras incluídas no corpo do texto. Todo o corpo do texto deve ser redigido em Times New Roman, tamanho 11, justificado e com espaçamento simples. As margens das páginas devem ser de 2,5 cm (superior e inferior) e 3,0 cm (esquerda e direita). Todos os parágrafos devem apresentar tabulação

de 0,5 cm e as tabelas e figuras devem ser citadas por extenso no corpo do texto (ex: Figura 1; Tabela 1). Ao longo do texto deve ser utilizado o sistema internacional de unidades (SI) para indicação de medidas. Para citação das referências, utilizar o Estilo Vancouver, com a numeração entre colchetes e alinhada ao texto. Exemplos: "... para determinados valores [1]..."; "...Segundo Meneton et al. (2005) [2]..."; "...estudos de raios de tórax [3]..."; "... o tamanho da amostra [4]..."; "... o uso de drogas para alívio da dor [5, 6]...". A lista de referências deve ser apresentada ao final do texto, em seção específica. Não usar notas de rodapé. Material e Métodos: A metodologia deve ser descrita com as informações necessárias para permitir a repetição do estudo por outro pesquisador. Resultados e Discussão: podem ser apresentados em conjunto ou em subtítulos separados. Tabelas e figuras devem ser centralizadas, com legenda objetiva e autoexplicativa. Tabelas não devem apresentar linhas verticais secundárias. Devem-se evitar tabelas e/ou figuras com poucas informações, que podem ser facilmente substituídas por texto corrido. A legenda de figura deve ser abaixo da ilustração, centralizada, em itálico e usando Times New Roman tamanho 10. A legenda da tabela deve ser acima da tabela, centralizada, em itálico e usando Times New Roman tamanho 10. Conclusão: Uma conclusão deve ser apresentada com as principais contribuições do estudo. Agradecimentos: Apresentar os agradecimentos pertinentes, se houver. Referência: Usar fonte Times New Roman, tamanho 10, alinhamento justificado". As referências apresentadas são exemplos de artigos [1,2], livro [3], capítulo de livro [4], dissertações e teses [5], artigos publicados em anais de eventos científicos [6]. Para mais informações, consultar <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

#### **4. ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO**

Em anexo.

## 5. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você, como responsável legal pelo adolescente, está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA: **Título: Hipertrofia Adenotonsilar e Qualidade do Sono em Adolescentes com Anemia Falciforme**

Pesquisador Responsável: Carlos Rodolfo Tavares de Góis, Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (79) 8802-1380

- A pesquisa irá analisar as condições sanguíneas e de oxigenação das crianças do ambulatório de anemia falciforme do Hospital Universitário da UFS, observar a qualidade do sono das mesmas e avaliar a existência de aumento das amígdalas e adenoides.
- Não há qualquer agressão ou risco à saúde da criança, pois a avaliação é composta pelos exames já realizados de rotina no acompanhamento das mesmas à exceção do questionário sobre o sono da criança (respondido pelo responsável), pelo exame da boca com abaixador de língua e pela videonasaringoscopia, que é um exame seguro e indolor. As despesas com o exame serão todas de responsabilidade do pesquisador.
- Além de poder contribuir com a ciência médica no sentido de conhecer melhor a associação da anemia falciforme com o aumento das amígdalas e adenoide e com a qualidade do sono, o(a) responsável legal pela criança estará garantindo a possibilidade de um diagnóstico precoce. Com isso, a criança poderá ser acompanhada e/ou tratada da maneira adequada, o que resultará num resultado mais favorável.
- Haverá sigilo absoluto em relação à identidade das crianças e dos seus responsáveis legais, sendo possível a revogação do consentimento por parte do responsável a qualquer tempo.

CARLOS RODOLFO TAVARES DE GÓIS

### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, abaixo assinado(a), concordo em permitir a participação da criança sob a minha responsabilidade legal no estudo Hipertrofia Adenotonsilar e Qualidade do Sono em Crianças com Anemia Falciforme. Fui devidamente informado (a) e esclarecido(a) pelo pesquisador Carlos Rodolfo Tavares de Góis sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da respectiva participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Aracaju \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do(a) responsável pela criança:

\_\_\_\_\_

