



ARTIGO ORIGINAL

## Association between morphometric variables and nocturnal desaturation in sickle-cell anemia<sup>☆</sup>



Cristina Salles\*, Marcelo Bispo e Regina Terse Trindade-Ramos

Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Recebido em 16 de setembro de 2013; aceito em 17 de dezembro de 2013

### KEYWORDS

Sickle-cell anemia;  
Desaturation;  
Maxilla;  
Mandible;  
Sleep apnea

### Abstract

**Objective:** to evaluate associations between morphometric variables, cervical circumference (CC), and abdominal circumference (AC) with the presence of nocturnal desaturation in children and adolescents with sickle-cell anemia.

**Methods:** all patients were submitted to baseline polysomnography, oral cavity measurements (maxillary intermolar distance, mandibular intermolar distance, and overjet), and CC and AC measurements.

**Results:** a total of 85 patients were evaluated. A positive correlation was observed between the height/age Z-score and CC measurement ( $r = 0.233$ ,  $p = 0.031$ ). The presence of nocturnal desaturation was associated with CC ( $59.2 \pm 9.3$  vs.  $67.5 \pm 10.7$ ,  $p = 0.006$ ) and AC measurements ( $27.0 \pm 2.0$  vs.  $29.0 \pm 2.1$ ,  $p = 0.028$ ). There was a negative correlation between desaturation and maxillary intermolar distance ( $r = -0.365$ ,  $p = 0.001$ ) and mandibular intermolar distance ( $r = -0.233$ ,  $p = 0.037$ ).

**Conclusions:** the morphometric variables of CC and AC may contribute to raise suspicion of nocturnal desaturation in children and adolescents with sickle-cell anemia.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

### PALAVRAS-CHAVE

Anemia falciforme;  
Dessaturação;  
Maxila;  
Mandíbula;  
Apneia do sono

### Associação entre variáveis morfométricas e dessaturação noturna na anemia falciforme

### Resumo

**Objetivo:** avaliar associações entre variáveis morfométricas e circunferências cervical (CC) e abdominal (CA) com a presença de dessaturação noturna em crianças e adolescentes com anemia falciforme.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.01.005>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Salles C, Bispo M, Trindade-Ramos RT. Association between morphometric variables and nocturnal desaturation in sickle-cell anemia. J Pediatr (Rio J). 2014;90:420–5.

\* Autor para correspondência.

E-mail: dra.cristinasalles@gmail.com (C. Salles).

*Métodos:* todos os pacientes foram submetidos à polissonografia basal, medidas da cavidade oral (distância intermolar da maxila, distância intermolar da mandíbula e *overje*), CC e CA.

*Resultados:* foram avaliados 85 pacientes. Foi observada correlação positiva entre o escore Z altura/idade e a medida da circunferência cervical ( $r = 0,233$   $p = 0,031$ ). A presença da dessaturação noturna associou-se com as medidas da circunferência cervical ( $59,2 \pm 9,3$  vs  $67,5 \pm 10,7$ ;  $p = 0,006$ ) e abdominal ( $27,0 \pm 2,0$  vs  $29,0 \pm 2,1$ ;  $p = 0,028$ ). Houve correlação negativa entre a dessaturação e a distância entre os segundos molares da maxila ( $r = -0,365$ ,  $p = 0,001$ ) e da mandíbula ( $r = -0,233$ ,  $p = 0,037$ ).

*Conclusões:* as variáveis morfométricas e circunferências cervical e abdominal podem contribuir para a suspeita da dessaturação noturna em crianças e adolescentes com anemia falciforme.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Introdução

O principal aspecto da fisiopatologia da anemia falciforme (AF) é a crise vaso-oclusiva, também chamada de crise algica ou crise dolorosa, resultante da polimerização da hemoglobina S, que leva as hemácias a assumirem o formato de foice, com resultante obstrução de vasos sanguíneos de pequeno calibre, hipóxia tecidual, necrose e intensa dor.<sup>1</sup>

Dentre as consequências desse afoçamento das hemácias podem ser relacionados as crises vaso-oclusivas dolorosas, o vascular cerebral<sup>2</sup> e a anemia hemolítica crônica.<sup>3</sup> As complicações pulmonares são responsáveis por 20-30% das mortes em adultos com AF, seguidas das lesões pulmonares provocadas por obstrução das vias aéreas superiores (VAS).<sup>4</sup> Quanto às crianças com AF, um importante fator causal da obstrução das VAS é a hipertrofia adenotonsilar (HAT). Salles et al.<sup>5</sup> observaram uma prevalência de 55,3% da HAT obstrutiva em crianças e adolescentes com AF. Quando essa obstrução das VAS é associada à síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), é capaz de precipitar episódios de hipoxemia,<sup>6</sup> aumentando o risco de crises vaso-oclusivas.<sup>7</sup>

A dessaturação arterial noturna da oxihemoglobina na AF ocorre em até 83% das crianças com doença falciforme e pode ser resultado da SAOS, da doença pulmonar ou secundária à diminuição da afinidade da hemoglobina S pelo oxigênio.<sup>8</sup> A dessaturação da oxihemoglobina é comum durante o sono, a qual está associada à hipoventilação, e exacerbada pela obstrução das VAS,<sup>6</sup> sendo que nos pacientes com AF pode existir risco aumentado para a obstrução das vias aéreas devido à HAT.<sup>9</sup>

Fatores que se somam na obstrução das VAS: HAT e as consequências craniofaciais promovidas pela própria HAT obstrutiva, como respiração predominantemente bucal; alterações maxilares verticais, horizontais e transversais; selamento labial incompetente; e desequilíbrio da musculatura orofacial, principalmente dos músculos elevadores e abaixadores da mandíbula.<sup>10,11</sup>

Assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar associações entre variáveis morfométricas e circunferências cervical e abdominal com a presença de dessaturação noturna em crianças e adolescentes com AF.

## Materiais e métodos

Trata-se de um estudo do tipo coorte contemporânea, em corte transversal e de alocação sequencial, de 85 pacientes com AF inscritos em um centro de referência de hematologia e hemoterapia, entre maio de 2007 e maio de 2008. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ter diagnóstico confirmado de AF através da análise quantitativa de hemoglobina por eletroforese de hemoglobina ou cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), realizada no equipamento Variant II (Bio-Rad Laboratories, Bossier City, LA, EUA); ter idade entre dois e 19 anos; estar clinicamente estável; responder ao questionário; permitir avaliação pediátrica e otorrinolaringológica; e realizar a polissonografia noturna. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: apresentar outras síndromes genéticas, doenças debilitantes, hepatite aguda, tratamento prévio para SAOS ou trauma craniofacial recente; usar hipnóticos; ter realizado terapia com corticoides; ser gestante; e apresentar infecção durante a avaliação.

Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado programa PEPI-Sample (Sagebrush Press, Salt Lake City, UT, EUA) e foram adotados os seguintes parâmetros: nível de confiança de 95% e prevalência da SAOS em crianças/adolescentes de 5% (4,9% como diferença aceitável da prevalência).

A amostra foi retirada a partir de uma população de aproximadamente 1.000 crianças e adolescentes com AF, cadastrados em uma unidade de referência em hematologia e hemoterapia. Dessa forma, para responder aos objetivos, o tamanho amostral calculado foi de 71 pacientes. Considerando a possibilidade de 10% de perdas, o "n" foi totalizado em 78 pacientes.

A idade foi medida em anos completos, de acordo com a data de nascimento. A variável raça foi autodefinida, de acordo com a nomenclatura oficial dos censos demográficos, adotando como referência a cor da pele (branca, parda ou negra). Os pacientes foram pesados em uma balança mecânica (modelo 131; Filizola, São Paulo, Brasil). O comprimento foi medido com um antropômetro ou estadiômetro. Essas medidas foram comparadas aos gráficos de crescimento do National Center for Health Statistics e

convertidas para os escores Z de índice de massa corpórea (IMC), peso/idade e estatura/idade, baseados em idade e gênero, utilizando o programa Epi-Info versão 3.4.1.

O exame da cavidade oral foi realizado por um único otorrinolaringologista, em posição de Frankfurt e utilizando instrumental padronizado. As medidas da cavidade oral, exceto o *overjet* (OJ), foram realizadas com a língua em posição relaxada e abertura de boca com ângulo de 20° em relação ao côndilo mandibular. Para tanto, utilizou-se um compasso de ponta seca com abertura fixa de 20° que foi colocado na topografia da articulação temporomandibular, a ponta da sua haste superior alinhou-se com os incisivos centrais superiores e a da haste inferior com os incisivos centrais inferiores, obtendo-se a abertura oral desejada.

Com outro compasso de ponta seca, realizaram-se as medidas da cavidade oral (distância intermolar da maxila, definida como tamanho da maxila; distância intermolar da mandíbula, definida como tamanho da mandíbula), as quais foram transpostas para uma régua. Para medida do OJ utilizou-se uma régua de 40 milímetros (mm); para a medida da circunferência cervical (CC), uma fita métrica localizada na altura da membrana cricotireoideia; e para a circunferência abdominal (CA), a mesma fita localizada na altura da cicatriz umbilical.<sup>10</sup>

Os pacientes foram submetidos a estudo polissonográfico, acompanhados pelo responsável, durante pelo menos 10h, em ambiente silencioso, com temperatura e iluminação adequadas para o exame. Este foi conduzido em sono espontâneo, sem nenhuma sedação prévia ou privação do mesmo, evitando-se alimentos estimulantes (café, chocolate, refrigerante e chá preto). A polissonografia foi realizada em ambiente hospitalar, através de equipamento computadorizado Sonolab 620 (Medtronic, São Paulo, Brasil), sendo os laudos emitidos pelo mesmo observador. Através da polissonografia foram registrados: eletroencefalograma (C4-A1, C3-A2, O2-A1 e O1-A2), eletro-oculograma, eletromiografia de nervos tibiais anteriores e de mento e eletrocardiograma. Os movimentos respiratórios foram observados através de faixa torácica e abdominal, e a SpO2 através de oxímetro de pulso. Também foi utilizada uma cânula oronasal e termistor para medir o fluxo oronasal, além de um microfone colocado na região do pescoço para registrar o ronco.

A American Thoracic Society<sup>11</sup> determina a seguinte definição e os seguintes critérios para o índice de apneia e hipopneia (IAH) em crianças: corresponde à somatória do número de apneias obstrutivas e mistas e hipopneias obstrutivas e mistas; deve ser expresso em eventos por hora; para o cálculo deste deve-se utilizar o tempo total de sono; e considera-se anormal quando o IAH  $\geq 1$  evento por hora de sono. A hipopneia foi definida como redução  $> 50\%$  da amplitude do fluxo associado a um microdespertar e ou redução  $> 3\%$  da saturação basal de oxigênio. Quanto ao índice de apneia (IA), foram adotadas as seguintes premissas: o número de apneias obstrutivas e mistas (as mistas são aquelas inicialmente centrais e que podem tornar-se obstrutivas ao final do evento), com duração mínima de dois ciclos respiratórios, que foi expresso em eventos por hora, sendo que, para o cálculo, utilizou-se o tempo total de sono e considerou-se como anormal quando o IA  $\geq 1$  evento por hora de sono. Microdespertar foi definido como a mudança abrupta na frequência do eletroencefalograma com duração mínima de 3 s, precedido de no mínimo

10 s de sono. Dessaturação noturna foi considerada quando os pacientes que apresentaram mais que 30% do tempo total de sono com saturação periférica de oxigênio (SpO2) abaixo de 90%.

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

Para tabulação e análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS. As variáveis quantitativas foram expressas através de média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana e amplitude interquartil. As variáveis qualitativas foram expressas através de frequências simples e relativas. Para comparação de duas médias foram utilizados os testes *t* de Student para amostras independentes ou Mann-Whitney. Para testar a correlação entre as variáveis foi utilizado o teste de Spearman. Para tal, foi adotado nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

Foram avaliados 85 pacientes, sendo 58,8% do gênero masculino. Quanto à raça, 71,8% se autodefiniram como pardos, 20% como negros e 8,2% como brancos. Na tabela 1 está demonstrado o perfil clínico das crianças e adolescentes portadores de AF. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a média das idades: no grupo de apneicos foi de  $9 \pm 4$  anos, e no de não-apneicos,  $9 \pm 3$  anos. A classificação das tonsilas palatinas e faríngeas nessa amostra, assim como as suas frequências, estão descritos em Salles et al.<sup>5</sup>

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

Dos 85 pacientes submetidos à polissonografia, apenas nove tiveram o IAH  $\geq 1$  (evento por hora de sono), caracterizando a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). A dessaturação noturna foi observada em 69 pacientes (81,2%), conforme publicado em trabalho anterior,<sup>12</sup> sendo que a quantidade de eventos por hora de sono apresentou média de 13, variando de 1,5 a 29 no grupo de pacientes apneicos e uma média de 5, e variando de 1 a 11 eventos por hora de sono no grupo de não-apneicos.<sup>12</sup>

Na tabela 3 pode-se observar a associação entre dessaturação noturna e circunferência cervical e abdominal, medidas da maxila e mandíbula.

Na amostra estudada as medidas das circunferências cervical e abdominal, medidas da maxila, mandíbula e *overjet* foram correlacionadas, utilizando o teste de Spearman, com os valores de dessaturação noturna obtidos na polissonografia (tabela 4).

## Discussão

A correlação positiva entre o escore Z altura/idade e a medida da circunferência cervical, observada no atual estudo, estão em acordo com a literatura, devido às seguintes evidências: primeiro, estudos têm demonstrado que os pacientes falcêmicos menores de 18 anos apresentam *déficit*

**Tabela 1** Comparação dos dados clínicos de crianças e adolescentes com anemia falciforme apneicos e não-apneicos

Variável	Apneicos (n = 9)	Não-apneicos (n = 76)	p <sup>a</sup>
Idade, anos	9 ± 4	9 ± 3	0,818
Hemoglobina anual média, g/dL	7,6 ± 0,6	7,9 ± 2	0,295
Escore Z para índice de massa corpórea	-0,4 (-2,8-0,5)	-1,0 (-2,2-0,2)	0,875
Escore Z para estatura/idade	-0,5 (-1,7-0,9)	-0,7 (-1,4-0,1)	0,775
Episódios de crise algica nos últimos 12 meses, n	12 (3-26)	20 (4-60)	0,936
Tamanho das tonsilas faríngeas, % de ocupação do cavum	90 (25-95)	60 (40-70)	0,135

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

<sup>a</sup> Teste t de Student.

**Tabela 2** Comparação dos dados polissonográficos segundo as variáveis quantitativas de crianças e adolescentes com anemia falciforme apneicos e não-apneicos

Variável	Apneicos (n = 9)	Não-apneicos (n = 76)	p
TTS, Min <sup>a</sup>	332 ± 79	368 ± 63	0,223
IAH (eventos/h de sono) <sup>a</sup>	1,3 (1,9-5,1)	0 (0-0)	0,000
Microdespertares, eventos/h de sono <sup>a</sup>	57 (30-147)	43 (29-67)	0,145
Dessaturações, eventos/h de sono <sup>a</sup>	13 (1,5-29)	5 (1-11)	0,083
Tempo de SpO <sub>2</sub> menor que 90% <sup>a,b</sup>	10 (1-29)	0,6 (0,1-4,9)	0,105
Tempo de SpO <sub>2</sub> menor que 80% <sup>a,c</sup>	0,1 (0-2)	0 (0-0)	0,021

Dados apresentados em mediana (amplitude interquartil).

IAH, índice de apneia e hipopneia.

<sup>a</sup> Teste de Mann Whitney.

<sup>b</sup> Percentual do tempo total de sono (TTS) em que a saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) foi menor que 90%.

<sup>c</sup> Percentual do tempo total de sono em que a SpO<sub>2</sub> foi menor que 80%.

**Tabela 3** Comparação das variáveis morfométricas entre crianças com e sem dessaturação

Variável	Com dessaturação (n = 69)	Sem dessaturação (n = 16)	p
Idade (anos) <sup>a</sup>	9,0 ± 3,8	10,6 ± 4,6	0,229
Circunferência abdominal, cm <sup>a</sup>	59,2 ± 9,3	67,5 ± 10,7	0,006
Circunferência cervical, cm <sup>a</sup>	27,0 ± 2,0	29,0 ± 2,1	0,028
Tamanho da mandíbula, cm <sup>a</sup>	3,3 ± 0,4	3,7 ± 0,6	0,007
Tamanho da maxila, cm <sup>a</sup>	3,6 ± 0,4	3,8 ± 0,5	0,048
Overjet, mm <sup>b</sup>	0,3 (0-0,6)	0,6 (0,3-0,9)	0,081

<sup>a</sup> Teste t de Student.

<sup>b</sup> Teste de Mann Whitney.

na estatura, quando comparados às crianças normais;<sup>13,14</sup> as alterações na curva de crescimento dessas crianças podem estar associadas com a obstrução das VAS, com eventos obstrutivos durante o sono e, conseqüentemente, na diminuição da liberação do hormônio de crescimento<sup>15</sup>. Bar

et al.<sup>16</sup> compararam o fator de crescimento I em crianças com obstrução das VAS devido à HAT, antes e após serem submetidas à adenossilectomia. Antes da cirurgia, o fator de crescimento I apresentou valor médio de 146,3 ng/mL e, após o tratamento cirúrgico, elevou para 210,3 ng/mL

**Tabela 4** Correlação entre variáveis morfométricas e dessaturação noturna em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Variáveis morfométricas	R	p
Circunferência cervical x dessaturação noturna <sup>a</sup>	-0,278	0,012
Circunferência abdominal x dessaturação noturna <sup>a</sup>	-0,188	0,092
Overjet x dessaturação noturna <sup>a</sup>	-0,178	0,115
Tamanho da mandíbula x dessaturação noturna <sup>a</sup>	-0,233	0,037
Tamanho da maxila x dessaturação noturna <sup>a</sup>	-0,365	0,001
Escore Z altura/idade x circunferência cervical <sup>a</sup>	0,233	0,031

<sup>a</sup> Teste de Spearman.

( $p < 0,01$ ), assim como o índice de distúrbios respiratórios foi mantido dentro da normalidade.

No presente estudo, a dessaturação noturna em crianças e adolescentes com AF apresentou associação com a circunferência cervical. Uma das estruturas nobres para respiração é o trato laríngeo, o qual está situado na região cervical, e na criança apresenta a forma de um funil, com estreitamento a partir das pregas vocais em direção à região subglótica.<sup>17</sup> À medida que ocorre o crescimento dessa criança, observa-se expansão da área subglótica,<sup>15</sup> assim como a cartilagem tireoide, que se apresenta contígua ao osso hioide no nascimento, se afastará dele no sentido crânio-caudal.<sup>17</sup> Logo, quanto menor a idade e a altura da criança, menores serão a circunferência cervical e a via aérea, e maior a chance de essa criança com anemia falciforme apresentar a dessaturação da oxihemoglobina à noite, aliado ao fato de que 55,3% delas apresentaram HAT obstrutiva,<sup>5</sup> contribuindo para a obstrução da VAS. Isso corrobora com a afirmativa de que até 83% das crianças com doença falciforme apresentam dessaturação noturna.<sup>18</sup>

Nesse estudo, a obesidade não foi um fator que contribuiu para a obstrução das VAS. As crianças e adolescentes com anemia falciforme não se caracterizaram pela obesidade ou sobrepeso, ao contrário, a maioria das crianças encontravam-se dentro do padrão eutrófico. A literatura tem chamado atenção para a medida da circunferência cervical em crianças na idade pré-puberal maior ou igual a 29 cm, a qual está associada com sobrepeso e obesidade.<sup>19</sup> O grau de dessaturação em um evento de apneia é conhecido por estar correlacionado com o grau de obesidade expresso pelo IMC.<sup>20</sup> Como as crianças e adolescentes com AF não apresentaram essas características, mas apresentaram a dessaturação noturna, chama-se atenção para a necessidade de futuros estudos com imagem e polissonográfico, com o objetivo de avaliar as características da região cervical dessa população.

No atual estudo, crianças e adolescentes com AF que apresentaram dessaturação noturna apresentaram menores medidas da maxila e da mandíbula, assim como correlação positiva das mesmas com a dessaturação noturna. Sabe-se que HAT obstrutiva é capaz de alterar a anatomia da cavidade oral, sendo principal causa de obstrução das VAS em crianças.<sup>21</sup> Estudos mostram que, ao nascimento, o esqueleto craniofacial de um americano corresponde a 60% do tamanho cefálico do adulto; aos oito meses corresponde a 80%; aos três anos atinge os 90%; e aos nove alcança os 95% do adulto.<sup>22</sup> Como consequência, pode desenvolver palato ogival, arcos dentais estreitos e retração mandibular, e estas estruturas passam a ocupar o espaço lingual, forçando a língua para trás, em direção à parede posterior da orofaringe.<sup>23</sup> Somando-se a esses fatos, pacientes que apresentam reduzidas dimensões da mandíbula e maxila têm uma tendência a apresentar restrição do lúmen das VAS, pois a língua desloca-se em direção à parede posterior da faringe, assim como o palato mole e os tecidos moles na cavidade oral,<sup>24</sup> resultando em colapso da VAS quando em estado de hipotensão dos músculos abdutores da faringe durante o sono, favorecendo a dessaturação da oxihemoglobina.<sup>24</sup>

A circunferência abdominal é usualmente utilizada como indicador de obesidade central, típica de adultos com SAOS.<sup>21</sup> Contudo, no presente estudo, as crianças e os adolescentes com dessaturação noturna apresentaram menores

medidas da circunferência abdominal. Como a amostra avaliada não se caracterizou pela obesidade ou sobrepeso, a medida da circunferência abdominal pode estar sendo influenciada pelo aumento do volume do fígado e do baço, característico da AF.

Sabe-se que em pacientes com AF a dessaturação da oxihemoglobina não significa necessariamente hipoxemia, pois ela pode corresponder à diminuição do conteúdo de oxigênio arterial, provavelmente devido à presença da carboxi-hemoglobina e meta-hemoglobina, e diminuição da afinidade da HbS pelo oxigênio, mesmo com SpO<sub>2</sub> normal.<sup>25</sup> Apesar de o trabalho atual não ter como objetivo avaliar os pacientes com AF através da polissonografia noturna e hemogasometria, este chama a atenção para futuros estudos abrangendo esta associação.

Finalmente, através do presente estudo foi possível observar que as variáveis morfométricas e circunferência cervical podem contribuir para a suspeita da dessaturação noturna em crianças e adolescentes com anemia falciforme.

## Financiamento

Este projeto contou com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Thornton JB, Sams DR. Preanesthesia transfusion and sickle cell anemia patients: case report and controversies. *Spec Care Dentist.* 1993;13:254–7.
2. Pauling L, Itano HA, Singer JS, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science.* 1949;110:543–8.
3. Zago MA, Pinto AC. The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29:207–14.
4. Moreira GA. Respiratory repercussions of sickle cell anemia. *J Bras Pneumol.* 2007;33:18–20.
5. Salles C, Ramos RT, Daltro C, Nascimento VM, Matos MA. Association between adenotonsillar hypertrophy, tonsillitis and painful crises in sickle cell disease. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85:249–53.
6. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med.* 1979;300:513–7.
7. Robertson PL, Aldrich MS, Hanash SM, Goldstein GW. Stroke associated with obstructive sleep apnea in a child with sickle cell anemia. *Ann Neurol.* 1988;23:614–6.
8. Kaleyias J, Mostofi N, Grant M, Coleman C, Luck L, Dampier C, et al. Severity of obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:659–65.
9. Wittig RM, Roth T, Keenum AJ, Sarnaik S. Snoring, daytime sleepiness, and sickle cell anemia. *Am J Dis Child.* 1988;142:589.
10. Soares MC, Bittencourt LR, Zonato AL, Gregório LC. Application of the Kushida morphometric model in patients with sleep-disordered breathing. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72:541–8.
11. American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association. Statement on health outcomes research in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:335–41.

12. Salles C, Ramos RT, Daltro C, Barral A, Marinho JM, Matos MA. Prevalence of obstructive sleep apnea in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1075–83.
13. Phebus CK, Gloninger MF, Maciak BJ. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1984;105:28–33.
14. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med*. 1984;311:7–12.
15. Valera FC, Demarco RC, Anselmo-Lima WT. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70:232–7.
16. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*. 1999;135:76–80.
17. Braga JN. *Frequência fundamental de 100 crianças de 6 a 8 anos de Belo Horizonte [dissertation]*. Rio de Janeiro: Universidade Veiga de Almeida; 2007.
18. Spivey JF, Uong EC, Strunk R, Boslaugh SE, DeBaun MR. Low daytime pulse oximetry reading is associated with nocturnal desaturation and obstructive sleep apnea in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:359–62.
19. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr*. 2010;169:733–9.
20. Uchiyama LN, Magalhães CC, Durval MR, Pinho HA, Oliveira LV. Estudo da dessaturação da oxihemoglobina durante o sono em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva. IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, V Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. [cited 13 Jul 2013]. Available from: [http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2005/epg/EPG4/EPG4-37%20ok.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2005/epg/EPG4/EPG4-37%20ok.pdf)
21. Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome and its treatment in children: areas of agreement and controversy. *Pediatr Pulmonol*. 1987;3:429–36.
22. Meredith HV. Growth in head width during the first twelve years of life. *Pediatrics*. 1953;12:411–29.
23. Palmer B. Snoring and sleep apnea: how it can be prevented in childhood. *Das Schlafmagazin*. 2005;3:22–3.
24. Robinson TD, Grundstein RR. Sleep-disordered breathing. In: Eckel RH, editor. *Obesity – mechanisms and clinical management*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 202–28.
25. Souza LC, Viegas CA. Quality of sleep and pulmonary function in clinically stable adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol*. 2007;33:275–81.