



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

SUYALUANE ITALLA AMANA MELO

AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO PUBERALEM

PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

ARACAJU-SE

2016

SUYALUANE ITALLA AMANA MELO

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO PUBERAL EM
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe
como pré-requisito obrigatório para obtenção
de título de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti

ARACAJU-SE

2016

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO PUBERAL EM
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada ao Departamento de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe
como pré-requisito obrigatório para obtenção
de título de bacharel em Medicina.

Syualuane Italla Amana Melo

Graduanda

Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti

Orientadora

Aprovada em: ____/____/____

Prof^a. Dr^a Elenilde Gomes Santos

Examinadora

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que iluminou o meu caminho, me deu coragem e forças para lutar e chegar ao fim dessa importante batalha. Sem Ele esta jornada não seria possível.

À minha orientadora e coordenadora do internato, Prof^a Rosana Cipolotti, pelo convívio, ensinamentos, paciência, confiança, suporte e empenho dedicado à elaboração deste trabalho. Agradeço também à sua mestranda Ingrid Cristiane, pela dedicação, compreensão e profissionalismo.

À Instituição, pelo ambiente criativo e amigável nesses seis anos de curso.

Ao meu pai, Autran, que apesar de todas as dificuldades me educou com muito carinho e tornou possível este momento.

À minha tia, Joana, por toda dedicação e incentivo.

Aos meus irmãos, Icaro, Francisco e Yuri, pelo amor e apoio incondicional.

Ao Dimas, que esteve ao meu lado do início ao fim desta, e de outras jornadas, obrigada pelo companheirismo, carinho e cuidado nesses nove anos.

Ao Prof. Marco Antônio Prado Nunes, que me orientou no mundo da iniciação científica por mais de dois anos, sendo peça fundamental na minha formação acadêmica.

Aos amigos, Rafaela, Letícia, Diani, Mateus, Cledison, Cleverson e Asafe, companheiros de trabalho e irmãos na amizade, que fizeram parte e são presentes que ganhei durante a minha formação.

RESUMO

AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO PUBERAL EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Objetivo: Avaliar o padrão de crescimento e desenvolvimento puberal de um grupo de portadores de AF desde a infância até a vida adulta.

Métodos: Trinta pacientes com AF entre 10 e 23 anos foram avaliados de forma longitudinal prospectiva em três tempos (Te1:2005, Te2:2010 e Te3:2015) comparativamente a controles. Foram realizadas avaliações antropométrica, puberal e hormonal. Z-escores de peso, estatura e IMC para idade e sexo foram calculados através da comparação com padrões de referência.

Resultados: Em Te1, foram avaliados 30 pacientes com média de idade de 13,93 anos; em Te3, 26 pacientes com média de 25,08 anos. Os controles tiveram média de idade e proporção de sexo similares ao grupo AF. Em Te1, o grupo AF apresentou Z-escores de peso ($p: 0,0002$); estatura ($p: 0,0184$) e IMC ($p: 0,0011$) menores que o grupo controle. Em Te3, não houve diferença quanto à estatura, mas peso ($p: <0,0001$) e IMC ($p: <0,0001$) foram menores no grupo AF. Os homens apresentaram maior comprometimento ponderal em relação às mulheres nos três tempos (Te1 $p: 0,0340$, Te2 $p: 0,0426$ e Te3 $p: 0,0387$) e menor IMC em Te3 ($p: 0,0155$). No grupo AF houve aumento significativo de peso quando comparados Te1 e Te3 ($p: 0,0009$) e da estatura quando comparado Te1 ao Te2 ($p: 0,0292$) e ao Te3 ($p: 0,0003$). Em Te1, 14 casos e 2 controles foram considerados impúberes. Idade óssea foi atrasada em 12 pacientes. Idade da menarca foi tardia e menor no grupo AF (média=15

anos). Cinco pacientes já haviam gestado, porém nenhum paciente havia experimentado a paternidade. Em Te1, níveis de TSH foram maiores (p: 0.0080) e de T3 menores (p: 0.0020) no grupo AF. Em Te3, os níveis de LH e FSH foram maiores nos homens com AF (p: 0.0014; p: 0.0002). Níveis de IGF-I foram menores nos casos em Te1 (p: 0.0002) e Te3 (p: 0.0032).

Conclusões: Pacientes com AF apresentaram comprometimento de crescimento e atraso puberal quando comparados a controles. Todavia, ainda que tardiamente, atingem maturação sexual normal. Além disso, alcançaram estatura normal na idade adulta, diferentemente do que ocorreu com peso e IMC. As mulheres com AF não apresentaram dificuldade em relação à fertilidade. Aponta-se a necessidade de investigar a intenção de paternidade e a fertilidade entre os homens.

Palavras-chave: anemia falciforme, estudos prospectivos, crescimento, puberdade

LISTA DE TABELAS

ARTIGO CIENTÍFICO

Tabela 1: Dados antropométricos dos portadores de anemia falciforme nos três tempos do estudo comparados a seus controles saudáveis.....54

Tabela 2: Dados antropométricos dos portadores de anemia falciforme nos três tempos do estudo comparados a seus controles saudáveis em relação ao sexo.....55

Tabela 3: Variáveis antropométricas comparadas entre homens e mulheres portadores de anemia falciforme nos três tempos do estudo.....57

Tabela 4: Variáveis antropométricas dos portadores de anemia falciforme nos três tempos do estudo.....58

Tabela 5: Dados sobre idade óssea, puberdade, idade da menarca e dosagens hormonais em portadores de anemia falciforme e seus respectivos controles saudáveis nos tempos de estudo te1 e te3.....60

LISTA DE ABREVIATURAS

AF (Anemia falciforme)

DF (Doença falciforme)

E2 (Estradiol)

FSH (Hormônio folículo estimulante)

Hb (Hemoglobina)

HbA (Hemoglobina A)

HbF (Hemoglobina F)

HbS (Hemoglobina S)

IMC (Índice de Massa Corpórea)

LH (Hormônio luteinizante)

PRL (Prolactina)

T3 (Triiodotironina)

T4L (Tiroxina livre)

Te (Tempo)

T (Testosterona)

TSH (Hormônio estimulador da tireóide)

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. REVISÃO DE LITERATURA..... | 11 |
| INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 1.1. DOENÇA FALCIFORME..... | 13 |
| 1.2. HEMOGLOBINA S..... | 14 |
| 1.3. EPIDEMIOLOGIA DO GENE S..... | 16 |
| 1.4. CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS FALCIFORMES..... | 17 |
| 1.5. ANEMIA FALCIFORME..... | 18 |
| 1.6. ALTERAÇÕES ENDÓCRINOMETABÓLICAS NA ANEMIA FALCIFORME..... | 20 |
| 1.7. ATRASO NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO PUBERAL..... | 21 |
| 1.8. DISFUNÇÃO GONADAL..... | 26 |
| 1.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 28 |
| 2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO: TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH..... | 36 |
| 3. ARTIGO CIENTÍFICO..... | 43 |
| 3.1 RESUMO..... | 45 |
| 3.2 ABSTRACT..... | 47 |
| 3.3 INTRODUÇÃO..... | 49 |
| 3.4 MÉTODOS..... | 50 |
| 3.5 RESULTADOS..... | 53 |
| 3.6 DISCUSSÃO..... | 61 |

| | |
|---|-----------|
| 3.7 REFERÊNCIAS..... | 67 |
| 4. APÊNDICES..... | 71 |
| 4.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO GRUPO DE PACIENTES..... | 71 |
| 4.2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO GRUPO CONTROLE..... | 73 |

1. REVISÃO DA LITERATURA

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil e no mundo e acomete, de maneira predominante, afrodescendentes. A distribuição do gene S em nosso país é heterogênea, com considerável prevalência no nordeste.

A fisiopatologia da doença falciforme (DF) é caracterizada por episódios de obstrução vascular intermitente, que levam à isquemia e consequente disfunção de órgãos. Além disso, as constantes hemotransfusões que muitas vezes compõem a terapêutica também podem levar à disfunção de órgãos devido à sobrecarga de ferro. Neste contexto, destacam-se as disfunções endócrinas como complicações crônicas comuns e por vezes precoces quando relacionadas ao acúmulo de ferro.

Dentre as complicações endocrinometabólicas, destacam-se o atraso no crescimento e na puberdade, bastante comuns em pacientes falcêmicos. O déficit de estatura nesta população tem etiologia multifatorial, sendo sua persistência na fase adulta considerada controversa. Outras anormalidades endocrinometabólicas que ocorrem em indivíduos com AF são o hipogonadismo e a infertilidade, mais comum nos homens; deficiência de vitamina D; redução da densidade mineral óssea; alterações do metabolismo lipídico e, em menor escala, hipotireoidismo, disfunção adrenal, intolerância a carboidratos e *diabetes mellitus* (DM).

Investigar disfunções endocrinometabólicas nos indivíduos portadores de AF possibilita o diagnóstico e tratamento precoce de alterações, prevenindo complicações e, conseqüentemente, melhorando sua qualidade de vida.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. DOENÇA FALCIFORME

Doença falciforme é um termo genérico que engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias caracterizadas pela alteração estrutural na cadeia β -globina, levando à produção de uma hemoglobina (Hb) anormal denominada HbS, derivada do inglês *sickle*, que se traduz por foice (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). A DF destaca-se dentre as alterações estruturais das Hbs como um dos distúrbios monogênicos mais comuns em todo o mundo. É considerada uma doença multissistêmica, associada a episódios de dor aguda e danos progressivos aos órgãos.

O termo doença falciforme é utilizado para se referir a todos os diferentes genótipos que causam a síndrome clínica característica, enquanto AF, a forma mais comum da DF, refere-se especificamente à homozigose para o alelo β^S (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Outra diferenciação importante é entre os termos síndrome falciforme e DF. As síndromes falciformes referem-se às condições nas quais há falcização dos eritrócitos após redução na tensão de oxigênio, enquanto DF refere-se às condições em que ocorrem manifestações clínicas conseqüentes ao processo de falcização dos eritrócitos. Neste sentido, a ocorrência de heterozigose para o alelo β^S , denominado traço falciforme, é considerada síndrome falciforme, e não DF (BALLAS,1998).

O diagnóstico das síndromes falciformes é realizado pela comprovação da HbS a partir da eletroforese em acetato de celulose com pH 8.4, em gel de ágar com pH 6.2 (BUNN, 1997).

1.2. HEMOGLOBINA S

A Hb é uma molécula globular constituída por quatro cadeias de globinas que constituem dois pares: um par de cadeias α -símile e um par de cadeias β -símile. Na forma mais comum e abundante desta molécula, a HbA (Hb do adulto), as cadeias são chamadas de globina α e β . Todas as cadeias de globina têm estrutura similar, sendo formadas por uma sequência de aminoácidos (AKINSHEYE et al., 2011).

Os genes das globinas podem, comumente, sofrer mutações variadas, todavia, apenas uma parcela das mutações resulta em doença. Os defeitos hereditários das HbS podem ser classificados em alterações estruturais; defeitos do ritmo de síntese ou talassemias ou persistência hereditária da Hb fetal (HbF) (ZAGO, 1986).

Herrick (1910) descreveu pela primeira vez eritrócitos alongados e em forma de foice no sangue de um indivíduo anêmico de origem africana. Linus Paulling e colaboradores (1949) demonstraram que a Hb de indivíduos portadores de anemia falciforme, diferentemente daquele de indivíduos saudáveis, não apresentava duas cargas negativas, ou seja, exibia mobilidade eletroforética diferente, o que permitia diagnóstico rápido e correto.

A HbS é causada por uma mutação no gene da β -globina. Ocorre a substituição pontual de uma base nitrogenada, adenina por timina, no sexto códon do éxon 1 no DNA do cromossomo 11. Esta troca de bases nitrogenadas no DNA, ao invés de codificar a produção (transcrição) do aminoácido ácido glutâmico, determina a produção do aminoácido valina, que entrará na posição 6 da sequência de aminoácidos que compõem a cadeia β da hemoglobina, modificando sua estrutura molecular (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003). Ela apresenta propriedades físicoquímicas bastante diferentes da célula normal devido à perda de duas cargas elétricas por molécula de Hb, fato que ocorre devido à perda do ácido glutâmico.

A diferença na estabilidade e solubilidade da HbS demonstra uma forte tendência à formação de polímeros, quando na sua forma de desoxigenada, que ocorre a partir da modificação na sua conformação molecular e desencadeia um mecanismo de transformação da clássica forma do eritrócito em uma nova estrutura celular no formato de foice. Uma série de alterações físicoquímicas na estrutura do eritrócito leva à deformação e ao enrijecimento de sua membrana celular, concorrendo para o surgimento do epifenômeno patológico que é a vasclusão. Este fenômeno é responsável por toda a sequência de alterações estruturais e funcionais nos mais diversos órgãos e sistemas que acometem o paciente portador da DF (BUNN, 1997; GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

1.3. EPIDEMIOLOGIA DO GENE S

A prevalência da DF é mais elevada na África Subsaariana (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Além da África e Américas, a doença ocorre em toda a Europa e grandes regiões da Ásia (MODELL; DARLISON, 2008).

Estima-se que 312.000 pessoas com HbSS nascem a cada ano em todo o mundo, sendo a maioria na África subsaariana (PIEL et al., 2013). Com base em dados publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência mundial de AF é de aproximadamente 20-25 milhões de indivíduos, sendo 12-15 milhões na África subsaariana, 5-10 milhões na Índia e cerca de 3 milhões distribuídos em outras partes do mundo. Cerca de 8% dos afro-americanos carregam o gene S e a incidência esperada de DF ao nascer é de 1 em 625. Aproximadamente 100.000 pessoas com DF vivem nos Estados Unidos (SARAF et al., 2014).

Embora no Brasil haja variações regionais, determinadas especialmente pela diversidade da origem étnica da população, a AF destaca-se como a doença hereditária monogênica mais comum. O gene da HbS foi difundido no Brasil ao longo dos quase 300 anos de tráfico de escravos africanos e é encontrado predominantemente, mas não exclusivamente, entre negros e pardos (FELIX, 2010).

A distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea, dependendo de composição negróide ou caucasóide da população. Assim, a prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões norte e nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (CANÇADO, 2007).

Estima-se a existência de mais de dois milhões de portadores do gene S no Brasil, sendo mais de 8000 afetados com a forma homozigótica (HbSS) e o nascimento de 3500 indivíduos com DF no Brasil por ano (ZAGO, 1986; FELIX, 2010).

1.4.CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS FALCIFORMES

Nas DFs estão incluídas, além da AF que representa a maioria dos casos, a hemoglobinopatia SC, que ocorre devido à co-herança dos alelos β^S e β^C ; a interação hemoglobina S- β talassemia, que se dá quando um alelo β^S é herdado com um alelo β -talassemia, causando a HbS/ β -talassemia, a hemoglobinopatia SD, que ocorre quando há herança de um alelo β^S e um β^D e a hemoglobina S-persistência hereditária da HbF (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Apesar das particularidades que as distinguem e de graus variados de gravidade, todas estas doenças têm um espectro epidemiológico e de manifestações clínicas e hematológicas superponíveis (ZAGO, 1986).

O fenótipo das DFs pode ser influenciado por alguns fatores, dentre os quais podemos destacar o genótipo da doença; fatores genéticos que podem influenciar o processo de polimerização da HbS, o fenômeno de falcização e a hemólise; outros fatores genéticos que podem alterar a resposta individual à doença, ao tratamento ou a suas complicações, e fatores ambientais como o local onde vive o paciente, prevalência de doenças infectocontagiosas, condições socioeconômicas e acesso à assistência médica (ZAGO; PINTO, 2007).

1.5. ANEMIA FALCIFORME

A AF corresponde à forma mais grave e prevalente da DF. O evento fundamental na sua patogenia é a polimerização da HbS, que é consequente à sua desoxigenação (STEINBERG, 1998).

A HbF inibe a polimerização, fenômeno responsável pela redução de sintomatologia clínica nos indivíduos com elevados níveis desta. Da mesma forma, a HbA tem pouca participação no polímero, razão pela qual nos heterozigotos para o gene S há quase ausência de anormalidades clínicas. Os níveis de HbF em recém-nascidos portadores de DF é elevado e declinam significativamente após o sexto mês de vida, quando geralmente aparecem os sinais e sintomas (AKINSHEYE, 2011).

Sob desoxigenação, estabelecem-se contatos intermoleculares que originam um pequeno agregado de Hb polimerizada. A polimerização progride, com adição de moléculas sucessivas de HbS à medida que a porcentagem de saturação de oxigênio da Hb diminui. Os agregados maiores alinham-se em fibras paralelas, formando um gel de cristais líquidos chamados tactóides (EATON; HOFRICHTER, 1987).

O processo de polimerização reversível da HbS sob desoxigenação leva ao evento denominado falcização, que se refere à mudança da forma habitual do eritrócito para a forma de foice, alteração clássica da AF. Sob desoxigenação parcial, podem existir pequenas quantidades de polímeros sem anormalidades morfológicas visíveis. A quantidade de polímeros aumenta progressivamente com a desoxigenação, até que as células vermelhas assumem a forma de foice (HORIUCHI; BALLAS; ASAKURA, 1988).

A polimerização intracelular da desoxi-HbS é reversível após reoxigenação, desde que a membrana da célula não esteja definitivamente alterada. Quando isto ocorre, formam-se os eritrócitos irreversivelmente falcizados, que permanecem deformados independentemente do estado da HbS intracelular (HEBBEL, 1991). A viscosidade dos polímeros reduz a deformabilidade das hemácias, diminuindo o seu trânsito através da microcirculação (MOHANDAS, 1989).

Devido à acentuada rigidez, as células irreversivelmente falcizadas possuem vida-média reduzida e contribuem significativamente para a anemia hemolítica dos pacientes (STEINBERG, 1999). As hemácias rígidas e indeformáveis transitam pelos sinusóides esplênicos com dificuldade e ficam sequestradas no baço, onde são destruídas pelo sistema fagocitário mononuclear. Como a retirada destas células anormais da circulação acontece em velocidade que supera a capacidade de a medula óssea substituí-las, ocorre anemia hemolítica (STEINBERG, 2006).

No passado acreditava-se que as complicações da DF ocorriam devido à diminuição da perfusão do órgão e conseqüente infarto do tecido, resultado exclusivamente de obstrução mecânica da microvasculatura por hemácias falciformes (EATON; HOFRICHTER, 1987). No entanto, a investigação tem revelado que a fisiopatologia da doença é muito mais complexa.

Acredita-se que a vasclusão, fenômeno que ocorre geralmente na microcirculação, compreende um processo de várias etapas envolvendo interações entre células vermelhas falciformes, leucócitos ativados, células endoteliais, plaquetas e proteínas plasmáticas. A liberação intravascular de Hb

pelas hemácias fragilizadas, além da vasclusão recorrente e dos processos de isquemia e reperfusão, leva a dano e ativação das células endoteliais da parede do vaso (CHIANG; FRENETTE, 2005). Como consequência, há indução de resposta inflamatória vascular e adesão de células brancas e vermelhas à parede dos vasos sanguíneos. Este fato, associado à redução na biodisponibilidade do óxido nítrico no interior do vaso e ao estresse oxidativo, pode ocasionar, em alguns casos, redução no fluxo sanguíneo e, finalmente, vasclusão (CONRAN; FRANCO-PENTEADO; COSTA, 2009).

As manifestações clínicas da AF derivam, primariamente, da oclusão vascular e, em menor grau, da anemia, sendo que a oclusão vascular pode acometer praticamente todos os órgãos. O quadro clínico, contrastando com as demais formas de anemia hemolítica, não depende substancialmente dos sintomas causados pela anemia propriamente, mas sim da ocorrência de lesões orgânicas causadas pela inflamação e obstrução vascular e das chamadas “crises de falcização” (STEINBERG, 1999).

1.6.ALTERAÇÕES ENDOCRINOMETABÓLICAS NA ANEMIA

FALCIFORME

A AF é uma patologia que leva à isquemia aguda e crônica e disfunção de vários órgãos, devido à obstrução vascular intermitente, podendo levar ao acometimento de glândulas e consequentes alterações endocrinometabólicas (OZEN et al., 2013).

Em crianças portadoras de AF estudos evidenciam atraso no crescimento e na puberdade (CIPOLOTTI et al., 2000; AL-SAQLADI; BIN-GADEEN; BRABIN, 2010); desnutrição (PRASAD, 1997; REID, 2012). Já em

adultos, as alterações mais evidenciadas são insuficiência gonadal (ABBASI et al., 1976; TADDESSE et al., 2013), desordens tireoideanas (PHILLIPS; BECKER; KELLER, 1992) e alterações no metabolismo ósseo (CHAPELON et al., 2009; SPINOLA-CASTRO; SIVIERO-MIACHON, 2014).

A fisiopatologia destas desordens nestes pacientes ainda não está clara, mas estudos propõem que as disfunções endócrinas podem ser causadas pela sobrecarga de ferro devido às transfusões sanguíneas recorrentes ou interrupções de vitalização dos tecidos durante as crises vaso-oclusivas e mediadores inflamatórios. Por outro lado, a desnutrição, que é comum nesta população, pode afetar negativamente seu crescimento e desenvolvimento (AL-SAQLADI et al., 2008).

1.7. ATRASO NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO PUBERAL

Dentre as alterações mais comuns nos pacientes com AF, destacam-se as de crescimento, com déficit de estatura e peso, e atraso puberal em crianças e adolescentes. Vários estudos têm demonstrado atraso no crescimento associado a significativo retardo na puberdade e de maturação óssea comparado a crianças e adolescentes normais (PHEBUS; GLONINGER; MACIAK, 1984; SINGHAL et al., 1994; AL-SAQLADI; BARDEN et al., 2002; ZEMEL et al., 2007; BIN-GADEEN; BRABIN, 2010; STEVENS et al., 2014).

O déficit de crescimento é a anormalidade mais frequente observada. A etiologia do atraso de crescimento é multifatorial, com contribuições de disfunção endócrina, subnutrição, hipermetabolismo devido à hiperatividade da medula óssea e inflamação crônica, e hipogonadismo (SMILEY; DAGOGO-JACK; UMPIERREZ, 2008; VERISSIMO, 2007). Estudos também

demonstraram alteração no eixo hormônio de crescimento-fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 como importante fator etiológico no crescimento prejudicado em crianças com AF (SOLIMAN et al., 1997; COLLETT-SOLBERG et al., 2007).

A maioria dos estudos relacionados a alterações de crescimento na DF refere-se a crianças. Estudo realizado com crianças com AF acompanhadas em ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe evidenciou déficit de peso e estatura para idade tanto em meninos quanto em meninas, além de atraso na idade da menarca, com média de idade de 15 anos e 8 meses (CIPOLOTTI et al., 2000).

Estudo prospectivo que objetivou avaliar dados antropométricos de 100 crianças (73 com AF e 27 com hemoglobinopatia SC) mostrou que, após um ano, os meninos com HbSS apresentaram diminuição significativa no escore z peso para e idade e estatura para idade. Todavia, a redução da estatura para idade não foi significativa. Observaram-se menores escores médios de peso para idade entre os pacientes com menor concentração de Hb e maior contagem de reticulócitos. Este estudo concluiu que déficit de peso mas sem déficit de estatura pode ser demonstrado em crianças com HbSS, mesmo durante um curto período de observação, e que a rápida reposição eritropoiética pode ser parcialmente responsável pelo efeito observado (SILVA; VIANA, 2002).

Já outro estudo prospectivo com 33 pré-adolescentes com AF evidenciou atraso de crescimento durante a puberdade, porém a diminuição da

velocidade de crescimento foi independentemente associada à diminuição da concentração de Hb (RHODES et al., 2009).

A persistência de déficit estatural em adultos falcêmicos é controversa. Alguns estudos têm mostrado que os jovens adultos com DF são menores do que seus pares de mesma idade (HENDERSON; SAAVEDRA; DOVER, 1994; BARDEN et al., 2002; ZEMEL et al., 2007; STEVENS et al., 2014), enquanto outros evidenciaram estatura final normal (ASHCROFT; SERJEANT; DESAI, 1972; ZAGO et al., 1983; THOMAS; SINGHAL; SERJEANT, 2000).

Retardo de idade óssea antes da puberdade, seguido de retardo anormal da fusão epifisária durante a puberdade, permite crescimento arrastado dos ossos longos e recuperação da perda da altura ocorrida na infância, explicando a relação paradoxal entre retardo de crescimento pré-puberal e altura normal no adulto (VERISSIMO, 2007).

Diversos estudos têm evidenciado, frequentemente, atraso no início da puberdade em pacientes com AF, com a média de atraso da menarca variando de 1,7 anos a 3 anos, quando comparada a grupos controles (ALLEYNE; RAUSEO; SERJEANT, 1981; GRAHAM; MAUDE; SERJEANT, 1986; SERJEANT; CIPOLOTTI et al., 2000; SINGHAL; HAMBLETON, 2001; BARDEN et al., 2002; ZEMEL et al., 2007; VIANA JÚNIOR; FELIX; MARTINS et al., 2014).

Pacientes com DF apresentam desenvolvimento sexual de forma similar aos indivíduos que não têm hemoglobinopatias, respeitando a correlação com a idade óssea, porém com um retardo para o início e a evolução dos estádios puberais de Tanner. Dados do Cooperative Study of Sickle Cell Disease

(CSSCD) mostraram que este retardo foi mais proeminente nos pacientes portadores de hemoglobinopatias SS e S β 0 quando comparados com SC e S β + (PLATT et al., 1984). Em ambos os sexos, as mudanças puberais começam tardiamente, correlacionando com a demora no estirão puberal (SINGHAL et al., 1994). Phebus e colaboradores (1984) observaram resultados similares quanto ao início e duração do estirão, havendo apenas uma diferença na população masculina com maior atraso puberal. Zago e colaboradores (1992) observaram que, apesar do atraso na maturação sexual, os pacientes atingiam tardiamente a maturação sexual normal. A menarca nas pacientes portadoras de DF ocorre cerca de dois a três anos de idade mais tarde que os controles e apresenta como fator preditivo o peso, independente do genótipo, sendo que, quanto maior o déficit ponderal, maior é o atraso para atingir a menarca (VERÍSSIMO, 2007).

Estudo realizado com 148 crianças portadoras de AF (sendo 78 do sexo feminino), com idades até 18 anos, avaliadas anualmente por quatro anos, demonstrou atraso da maturação sexual e esquelética. A idade média da menarca foi de 13,2 anos. A idade média das meninas nos estágios II a IV para fase de desenvolvimento mamário e de pelos pubianos foi um a dois anos atrasados em comparação com os dados publicados pela National Health and Nutrition Examination Survey III para as crianças negras não-hispânicas. Para os meninos, foi observado um padrão semelhante de atraso para o desenvolvimento de pelo pubiano. As idades médias de crianças nos estágios II a IV de Tanner foram semelhantes aos relatados pela CSSCD. Crianças que receberam transfusão sanguínea não apresentaram efeito notável no desenvolvimento puberal (ZEMEL et al., 2007).

Neste estudo, os meninos e meninas americanos com AF apresentaram atraso na maturação sexual quando comparados às referências nacionais, mas o efeito do atraso no crescimento foi diferente. Os modelos de regressão indicaram que as meninas experimentaram alguma recuperação do crescimento com o aparecimento e progressão da puberdade, enquanto que, para os meninos, não houve efeito positivo da puberdade sobre o crescimento. A razão para as diferenças de gênero na magnitude de déficits e estado de crescimento é desconhecida (ZEMEL et al., 2007). Outros estudos também relataram déficits de crescimento mais graves em meninos com AF quando comparados com meninas (PHEBUS et al., 1984; MODEBE, IFENU, 1993). Anomalias nos padrões de secreção de gonadotrofinas (LH – hormônio luteinizante – elevado e FSH –hormônio folículo estimulante – reduzido na puberdade precoce) em meninos e meninas com AF, e má resposta à testosterona (T) em alguns meninos sugerem deficiências nos mecanismos de feedback reguladores do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal que conduz à maturidade sexual (OLAMBIWONNU et al. 1975; SINGHAL et al. 1995; ZEMEL et al., 2007).

Os determinantes do comprometimento do crescimento e da maturação esquelética e sexual ainda não estão totalmente esclarecidos e provavelmente são multifatoriais. Função endócrina anormal, anemia crônica, gasto energético secundário ao trabalho cardiovascular aumentado e alta reposição eritropoiética, ingesta nutricional inadequada ou outros fatores nutricionais podem contribuir para o retardo de crescimento e maturação (VERÍSSIMO, 2007).

1.8. DISFUNÇÃO GONADAL

O hipogonadismo constitui uma das endocrinopatias mais prevalentes nos indivíduos com AF. A disfunção gonadal pode ser o resultado de vaso-oclusão de qualquer vaso sanguíneo do eixo hipotálamo-hipófise que resulta em níveis séricos baixos de gonadotrofinas (FSH e LH) e, conseqüentemente, baixos níveis de T (hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico) ou vaso-oclusão dos vasos testiculares, resultando em falência destes, com baixos níveis de T e gonadotrofinas elevadas (hipogonadismo primário ou hipergonadotrófico). É também possível que a vaso-oclusão afete ambos os sistemas, levando a uma falência complexa hipófise-testicular (OSEGBE; AKINYANJU, 1987).

A etiologia do hipogonadismo na DF não está clara. Além da falência testicular primária e da disfunção hipotalâmica e/ou hipofisária (TADDESSE et al., 2013), pode ser proposta também como causa a deficiência de zinco (PRASAD, 1997).

Abbasi e colaboradores (1976) avaliaram 14 homens adultos portadores de AF e evidenciaram alterações dos caracteres sexuais secundários, proporções esqueléticas eunucóides e volume testicular reduzido no grupo dos falcêmicos em comparação ao controle. Observaram níveis de T, dihidrotestosterona e androstenediona mais baixos que no grupo controle e níveis FSH e LH antes e após estímulo com hormônio liberador de gonadotrofina consistentes com falência testicular primária.

Vários outros estudos também demonstraram ocorrência de hipogonadismo em homens portadores de AF (EL-HAZMI; BAHAKIM; AL-

FAWAZ, 1992; FUNG et al., 2006; MARTINS et al., 2014), tanto hipogonadotrófico (MODEBE; EZEH, 1995; TADDESSE et al., 2013) quanto hipergonadotrófico (ABUDU et al., 2011).

A análise do sêmen de pacientes com AF demonstrou redução na contagem de espermatozóides, na sua densidade, mobilidade e qualidade quando comparados a homens férteis saudáveis (OSEGBE; AKINYANJU, 1987). Infertilidade parece ser um problema maior entre os homens que entre as mulheres com DF, pois os homens raramente têm filhos, enquanto as mulheres têm gravidezes bem sucedidas (SMILEY; DAGOGO-JACK; UMPIERREZ, 2008). Apesar de estudos prospectivos abordarem o tema fertilidade em mulheres falcêmicas (SMITH-WHITLEY, 2014), infertilidade não parece ser a regra geral para elas (SERJEANT; HAMBLETON, 2005; JUNIOR; FELIX; CIPOLOTTI, 2010).

1.9. REFERÊNCIAS

ABBASI, A. A. et al. Gonadal function abnormalities in sickle cell anemia. Studies in adult male patients. *Annals of internal medicine*, v. 85, p. 601–605, 1976.

ABUDU, E. K. et al. Serum testosterone levels of HbSS (sickle cell disease) male subjects in Lagos, Nigeria. *BMC research notes*, v. 4, n. 1, p. 298, jan. 2011.

AKINSHEYE I., ALSULTAN A., SOLOVIEFF N., Ngo D., BALDWIN C. T., SEBASTIANI P., et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*. 118:19-27, 2011.

ALLEYNE, S. I.; RAUSEO, R. D.; SERJEANT, G. R. Sexual development and fertility of Jamaican female patients with homozygous sickle cell disease. *Archives of internal medicine*, v. 141, p. 1295–1297, 1981.

AL-SAQLADI, A-W. M.; BIN-GADEEN, H. A; BRABIN, B. J. Growth in children and adolescents with sickle cell disease in Yemen. *Annals of tropical paediatrics*, v. 30, n. 4, p. 287–98, jan. 2010.

AL-SAQLADI, A.-W. M. et al. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Annals of tropical paediatrics*, v. 28, n. 3, p. 165–89, 2008.

ASHCROFT, M. T.; SERJEANT, G. R.; DESAI, P. Heights, Weights, and Skeletal Age of Jamaican Adolescents with Sickle Cell Anaemia. *Archives of disease in childhood*, v. 47, p. 519–524, 1972.

BALLAS, S. Sickle cell disease. *Clinical Management*. Bailliere's Clinical

Haematology, 11:185-214, 1998.

BUNN, H. F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *New England Journal Med*, 337:762-9, 1997.

CHAPELON, E. et al. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *European Journal of Haematology*, v. 83, p. 572–578, 2009.

CHIANG, E. Y.; FRENETTE, P. S. Sickle cell vaso-occlusion. *Hematology/oncology clinics of North America*, v. 19, n. 5, p. 771–84, v, 2005.

CIPOLOTTI, R. et al. Childhood and adolescent growth of patients with sickle cell disease in Aracaju, Sergipe, north-east Brazil. *Annals of tropical paediatrics*, v. 20, p. 109–113, 2000.

COLLETT-SOLBERG, P. F. et al. Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-I axis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, v. 20, p. 211–218, 2007.

CONRAN, N.; FRANCO-PENTEADO, C. F.; COSTA, F. F. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. *Hemoglobin*, v. 33, n. 1, p. 1–16, 2009.

EATON, W. A.; HOFRICHTER, J. Hemoglobin S Gelation. *Blood*, v. 70, n. 5, p. 1245–1266, 1987.

EL-HAZMI, M. A.; BAHAKIM, H. M.; AL-FAWAZ, I. Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *Journal of tropical pediatrics*, v. 38, p. 307–13, 1992.

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 3, p. 203–208, 2010.

FUNG, E. B. et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *British journal of haematology*, v. 135, n. 4, p. 574–82, nov. 2006a.

GALIZA NETO, G. C. DE; PITOMBEIRA, M. D. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 39, n. 1, p. 51–56, 2003.

GRAHAM, C.; MAUDE, G. H.; SERJEANT, G. R. Delayed menarche in homozygous sickle cell disease. *The West Indian medical journal*, v. 35, n. 1, p. 18–22, mar. 1986.

HEBBEL, R. P. Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood*, v. 77, n. 2, p. 214–37, 15 jan. 1991.

HENDERSON, R. A.; SAAVEDRA, J. M.; DOVER, G. J. Prevalence of impaired growth in children with homozygous sickle cell anemia. *The American journal of the medical sciences*, v. 307, p. 405–407, 1994.

HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 74, n. 3, p. 179–184, 2001.

HORIUCHI, K.; BALLAS, S. K.; ASAKURA, T. The effect of deoxygenation rate on the formation of irreversibly sickled cells. *Blood*, v. 71, n. 1, p. 46–51, 1988.

JUNIOR, J. W. V.; FELIX, W. O.; CIPOLOTTI, R. Regularidade de ciclos e padrão ovulatório em jovens portadoras de anemia falciforme. p. 3–7, 2010.

MARTINS, P. R. J. et al. Impaired pubertal development and testicular hormone

function in males with sickle cell anemia. *Blood cells, molecules & diseases*, p. 8–11, 1 set. 2014.

MODEBE, O.; EZEH, U. O. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia. *Fertility and sterility*, v. 63, n. 4, p. 907–12, 1995.

MODEBE O, IFENU SA 1993 Growth retardation in homozygous sickle cell disease: role of calorie intake and possible gender-related differences. *Am J Hematol* 44:149–154.

MODELL, B., DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*, 86:480-7, 2008.

MOHANDAS N, EVANS E. Rheological and adherence properties of sickle cells. Potential contribution to hematologic manifestations of the disease. *Ann NY Acad Sci*, v. 565, p. 327-337, 1989.

OLAMBIWONNU NO, PENNY R, FRASIER SD. Sexual maturation in subjects with sickle cell anemia: studies of serum gonadotropin concentration, height, weight and skeletal age. *J Pediatr* 87:459–464, 1975.

OSEGBE, D. N.; AKINYANJU, O. O. Testicular dysfunction in men with sickle cell disease. p. 95–98, 1987.

OZEN, S. et al. Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*, v. 30, n. 1, p. 25–31, mar. 2013.

PHEBUS, C. K.; GLONINGER, M. F.; MACIAK, B. J. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. *The Journal of pediatrics*, v. 105, p.

28–33, 1984.

PHILLIPS, G.; BECKER, B.; KELLER, V. A. Hypothyroidism in Adults with Sickle-Cell-Anemia. *American Journal of Medicine*, v. 92, p. 567–570, 1992.

PIEL, F. B. et al. Global epidemiology of Sickle haemoglobin in neonates: A contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *The Lancet*, v. 381, n. 9861, p. 142–151, 2013.

PLATT OS, ROSENSTOCK W, ESPELAND MA: Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl JMed* 1984;311:7-12

PRASAD, A. S. Malnutrition in sickle cell disease patients. *The American journal of clinical nutrition*, v. 66, n. 2, p. 423–4, ago. 1997.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. *Lancet*, v. 376, n. 9757, p. 2018–31, 11 dez. 2010.

RHODES, M. et al. Growth Patterns in Children With Sickle Cell Anemia During Puberty. n. June, p. 635–641, 2009.

SARAF, S. L. et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Paediatric respiratory reviews*, v. 15, n. 1, p. 4–12, 2014.

SERJEANT GR. Bone and joint lesions. In: SERJEANT GR. *Sickle cell Disease*. Oxford, Oxford University Press, p. 207-244, 1992.

SERJEANT, G. R.; HAMBLETON, I. Fecundity and pregnancy outcome in a cohort with sickle cell-haemoglobin C disease followed from birth. v. 112, n. September, p. 1308–1314, 2005.

SERJEANT GR. *Sickle cell disease*. Oxford, Oxford University Press. p. 245-

260, 1992.

SERJEANT, G. R.; SINGHAL, A.; HAMBLETON, I. R. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls : observations from a cohort study. p. 375–378, 2001.

SILVA, C. M.; VIANA, M. B. Growth Deficits in Children with Sickle Cell Disease. Archives of Medical Research, v. 33, n. 3, p. 308–312, maio 2002.

SINGHAL, A et al. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. Archives of Disease in Childhood, v. 71, n. 5, p. 404–408, 1 nov. 1994.

SINGHAL, A.; GABAY, L.; SERJEANT, GR. Testosterone deficiency and extreme retardation of puberty in homozygous sickle-cell disease. West Indian Med J 44:20–23, 1995.

SMILEY, D.; DAGOGO-JACK, S.; UMPIERREZ, G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism, v. 4, n. 2, p. 102–9, fev. 2008.

SMITH-WHITLEY, K. Reproductive issues in sickle cell disease. v. 124, n. 24, p. 418–424, 2014.

SPINOLA-CASTRO, A. M.; SIVIERO-MIACHON, A. A. Low bone mineral density in patients with Sickle Cell Anaemia (SCA) and short stature should be interpreted with caution. Tropical medicine & international health : TM & IH, v. 19, n. 3, p. 364–5, mar. 2014.

STEINBERG, M. H. Management of Sickle Cell Disease. New England Journal Med 340:1021-1030, 1999.

STEINBERG, M. H. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. Trends in pharmacological sciences, v. 24, n. 4, p. 204-210, abr. 2006.

STEINBERG, M. H. Pathophysiology of sickle cell disease. Bailliere's Clinical Haematol, 11:163-84, 1998.

STEVENS, M. C. G. et al. Prepubertal Growth and Skeletal Maturation in Children With Sickle Cell Disease The online version of this article , along with updated information and services , is located on the World Wide Web at: Prepubertal Growth and Skeletal Children With Sickle C. 2014.

TADDESSE, A. et al. Hypogonadism in Patients with Sickle Cell Disease: Central or. v. 128, n. 2, p. 1–8, 2013.

THOMAS, P. W.; SINGHAL, A.; SERJEANT, G. R. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. p. 204–208, 2000.

VERISSIMO, M. P. A. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes. Growth and development in sickle cell disease. v. 29, n. 3, p. 271–274, 2007.

VIANA JÚNIOR, J. W.; FELIX, W. O.; CIPOLOTTI, R. Regularity of cycles and ovulatory pattern in young women with sickle cell anemia. Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia : revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, v. 32, n. 11, p. 525–9, nov. 2010.

ZAGO, M. A. Hemoglobinopatias: prevalência e variabilidade. Revista Paulista de Medicina, 104:300-4, 1986.

ZAGO, M. A. et al. Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. Human heredity, v. 33, p. 125–129, 1983.

ZAGO MA, KERBAUY J, SOUZA HM, FIGUEIREDO MS, COSTA FF, CRUZ SM, *et al.* Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell diseases. *Trop Geogr Med.* 1992;44:317-21.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 207-214, Sept. 2007 .

ZEMEL, B. S. *et al.* Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatric research*, v. 61, n. 5 Pt 1, p. 607–13, maio 2007.

2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. NORMAS DE PUBLICAÇÃO



Tropical Medicine & International Health

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2015: 3/19 (Tropical Medicine); 45/172 (Public Environmental & Occupational Health). Online ISSN: 1365-3156

2.1. INFORMAÇÕES GERAIS

Tropical Medicine & International Health (TMIH) é uma revista com publicação mensal que recebe artigos originais em pesquisa, artigos de revisão e editoriais. Não publica relatos de casos, pequenas séries de casos, comunicações curtas ou resenhas de livros; nem estudos que fazem uso de dados, infra-estrutura ou de pessoal em um país estrangeiro sem envolver pelo menos um cientista daquele país estrangeiro como autor.

A TMIH é uma revista revisada por pares. Após a triagem inicial, que leva apenas alguns dias, manuscritos são enviados para pelo menos dois revisores. Se necessário, um revisor estatístico é envolvido. 75% dos trabalhos enviados para revisão externa recebem a primeira decisão no prazo de 6 semanas.

Os autores não são sujeitos aos custos com a página. Cada artigo aceito é copiado e copiados para concisão. Inglês pobre não impede a aceitação do artigo desde que o mesmo seja de elevada qualidade científica.

2.2. LIMITES DE PALAVRAS

A TMIH é rigorosa quanto a escrita concisa. Em princípio, há o limite de 3500 palavras para o corpo principal do manuscrito, mas é permitido que os autores excedam este quando necessário, para estudos de grande escala, estudos que relatam múltiplos resultados, estudos randomizados e revisões.

2.3. REVISÃO

Há preferência por revisões sistemáticas escritas de acordo com orientações da Cochrane mas também são considerados comentários críticos em áreas onde estes são mais apropriado. Os comentários são publicados com pleno acesso livre de homepage da revista (www.tmih.com).

2.4. EDITORIAIS

Os editoriais são artigos de discussão curta. Têm um limite de 1.500 palavras, incluindo as referências. Editoriais são publicados com pleno acesso livre de homepage da revista (www.tmih.com).

2.5. SUBMISSÃO DE MANUSCRITO

Para uma maior transparência e velocidade, o manuscrito é manipulado e enviado via web. As publicações são no idioma Inglês, mas são oferecidas traduções em francês e espanhol dos resumos de trabalhos de pesquisa.

Para envio do manuscrito, devem constar as seguintes informações:

- a) Nome, endereço e e-mail de cada autor.
- b) Filiação e qualificações de cada autor.
- c) Nome do autor responsável por lidar com a correspondência e verificação; essa pessoa deve ter um endereço de e-mail.
- d) Para os estudos que envolvem dados coletados deliberadamente em animais ou humanos, exigimos uma declaração assinada pelo autor

correspondente ou primeiro autor informando que houve aprovação ética concedida pelo Ministério da Saúde ou outra instituição competente do país onde a pesquisa foi conduzida e, se necessário, pela aprovação do comitê de ética de instituições de pesquisa filiadas em outros lugares.

2.6. TEXTO

O texto deve seguir o formato IMRD. Os resumos não devem exceder 250 palavras e são estruturados em objetivos, métodos, resultados e conclusões.

2.7. ESTATÍSTICAS

Os autores devem consultar os requisitos necessários para submissão de manuscrito a Revistas Biomédicas (<http://www.icmje.org/index.html>), publicado pelo Comitê Internacional de Editores Medical Journal. Resumidamente, a seção métodos devem incluir uma descrição clara dos critérios de elegibilidade e de exclusão para o estudo, e uma descrição da população de origem. Métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir que um leitor conhecedor, com acesso aos dados originais, possa verificar os resultados apresentados. Quando os dados forem descritos na seção Resultados, deverão mostrar os resultados numéricos não só como derivados (por exemplo porcentagem), mas também como números absolutos a partir dos quais estes foram calculados. Tabelas e figuras devem ser restritas àquelas necessárias para explicar o argumento do artigo e para dar suporte ao que foi avaliado. Gráficos podem ser utilizados como uma alternativa às tabelas com muitos registros; os dados não devem ser duplicados em gráficos e tabelas. Deve-se evitar usos não técnicos de termos

técnicos em estatística, como "aleatório" (que implica uma fonte de aleatorização), "normal", "significativo", "correlações" e "amostra". Os indicadores adequados de incerteza (tais como intervalos de confiança) devem ser apresentados, e dependem somente das hipóteses testadas, tais como o uso de *P* deve ser evitado, pois deixa de transmitir informações importantes sobre o tamanho do efeito.

2.8. ESTILO DE REFERÊNCIA

Os documentos publicados usam o estilo de referência Vancouver. Os trabalhos podem ser apresentados tanto com referências de estilo de Harvard ou Vancouver; Os trabalhos aceitos serão convertidos ou ajustados conforme necessário.

2.9. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores devem reconhecer e declarar quaisquer interesses e fontes de financiamento, tais como receber por fundos ou taxas, ou compartilhamento e manutenção de ações, uma organização que pode lucrar ou perder por meio da publicação do artigo. Declarar um conflito de interesse não levará a rejeição automática do artigo, mas é importante que a revista esteja ciente disso.

2.10. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Os autores devem utilizar as seguintes ferramentas para garantir boas práticas ao relatar seu trabalho: lista de verificação de itens CONSORT ao relatar ensaios clínicos randomizados (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>); lista de verificação de itens STARD ao relatar estudos sobre a precisão do diagnóstico (<http://www.stard-statement.org/>); lista de verificação PRISMA para revisões sistemáticas e meta-análises (<http://www.prisma-statement.org/>); lista de verificação TREND de

relatórios padronizados de ensaios clínicos não randomizados (http://www.cdc.gov/trendstatement/pdf/trendstatement_trend_checklist.pdf~n umber=plural).

2.11. REFERÊNCIAS E CITAÇÕES

As pessoas citadas como autores de comunicações pessoais devem ter concordado em serem citadas.

Citações literais curtas devem estar entre aspas e referências. Citações longas devem ser parafraseadas e referenciadas nas próprias palavras do autor citado. É usado o *iThenticate* para verificar o cumprimento destas regras em cada inscrição.

2.12. TRABALHOS RELACIONADOS

Os autores devem declarar manuscritos em preparação ou submetidos em outros lugares que estão intimamente relacionados com o manuscrito a ser considerado.

2.13. REVISÕES

A maioria dos autores são convidados a fazer alterações em seus documentos antes de serem aceitos. Nesses casos, a revisão deve ser preparada dentro de 42 dias. Caso este tempo não seja suficiente, o manuscrito será tratado como uma nova submissão. O documento revisto é avaliado pelo editor, ou, no caso de uma grande revisão, pelos revisores.

2.14. ARTIGOS ACEITOS

Os artigos aceitos são reconhecidos para publicação e submetidos a revisão completa por pares, mas não através do processo de edição de texto, diagramação, paginação e revisão. Os artigos aceitos são publicados on-line alguns dias após a aceitação final, aparecem somente em formato PDF (sem o

HTML de texto completo de acompanhamento) e é dado um Identificador de Objeto Digital (Digital Object Identifier - DOI), que permite que eles sejam citados e rastreados. O DOI permanece perpetuadamente exclusivo para um determinado artigo.

Os artigos aceitos serão indexados pelo PubMed; Por consequência, o autor da apresentação deve verificar cuidadosamente os nomes e afiliações de todos os autores fornecidos na página de rosto do manuscrito, uma vez que, não será possível alterá-los pois estarão disponíveis on-line no formato do artigo aceitado.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

CRESCIMENTO E PUBERDADE EM UMA COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: AVALIAÇÃO EM DEZ ANOS

Suyaluane Italla Amana Melo – Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil. Endereço: Rua Muribeca, 261, Santo Antônio. Telefone: 79-999355164. Email: suy.melo@gmail.com

Ingrid Cristiane Pereira Gomes – Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brasil. Endereço: Campus Universitário Professor Antônio Garcia Filho, sede provisória Colégio Estadual Professor Abelardo Romero Dantas, Rua Padre Álvares Pitangueira, 248. Setor Médico. Telefone: 79-36317195. Email: ingridcpg@yahoo.com.br.

Rosana Cipolotti – Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil. Endereço: Rua Cláudio Batista, S/N, Sanatório. Telefone: 79-21051807. Email: rosanaci@yahoo.com.

Suporte financeiro: não houve financiamento.

3.1. RESUMO

Objetivo: Avaliar o padrão de crescimento e desenvolvimento puberal de um grupo de portadores de AF desde a infância até a vida adulta.

Métodos: Trinta pacientes com AF entre 10 e 23 anos foram avaliados de forma longitudinal prospectiva em três tempos (Te1:2005, Te2:2010 e Te3:2015) comparativamente a controles. Foram realizadas avaliações antropométrica, puberal e hormonal. Z-escores de peso, estatura e IMC para idade e sexo foram calculados através da comparação com padrões de referência.

Resultados: Em Te1, foram avaliados 30 pacientes com média de idade de 13,93 anos; em Te3, 26 pacientes com média de 25,08 anos. Os controles tiveram média de idade e proporção de sexo similares ao grupo AF. Em Te1, o grupo AF apresentou Z-escores de peso (p: 0,0002); estatura (p: 0,0184) e IMC (p: 0,0011) menores que o grupo controle. Em Te3, não houve diferença quanto à estatura, mas peso (p: <0,0001) e IMC (p: <0,0001) foram menores no grupo AF. Os homens apresentaram maior comprometimento ponderal em relação às mulheres nos três tempos (Te1 p: 0,0340, Te2 p: 0,0426 e Te3 p: 0,0387) e menor IMC em Te3 (p: 0,0155). No grupo AF houve aumento significativo de peso quando comparados Te1 e Te3 (p: 0,0009) e da estatura quando comparado Te1 ao Te2(p: 0,0292) e ao Te3(p: 0,0003). Em Te1, 14 casos e 2 controles foram considerados impúberes. Idade óssea foi atrasada em 12 pacientes. Idade da menarca foi tardia e menor no grupo AF (média=15 anos). Cinco pacientes já haviam gestado, porém nenhum paciente havia experimentado a paternidade. Em Te1, níveis de TSH foram maiores (p:

0.0080) e de T3 menores (p: 0.0020) no grupo AF. Em Te3, os níveis de LH e FSH foram maiores nos homens com AF (p: 0.0014; p; 0.0002). Níveis de IGF-I foram menores nos casos em Te1 (p: 0.0002) e Te3 (p: 0.0032).

Conclusões: Pacientes com AF apresentaram comprometimento de crescimento e atraso puberal quando comparados a controles. Todavia, ainda que tardiamente, atingem maturação sexual normal. Além disso, alcançaram estatura normal na idade adulta, diferentemente do que ocorreu com peso e IMC. As mulheres com AF não apresentaram dificuldade em relação à fertilidade. Aponta-se a necessidade de investigar a intenção de paternidade e a fertilidade entre os homens.

Palavras-chave: anemia falciforme, estudos prospectivos, crescimento, puberdade

3.2. ABSTRACT

Objective: The evaluation of the growth pattern and pubertal development of a group of patients with Sickle Cell Anaemia (SCA) from childhood to adulthood.

Methods: Thirty patients with SCA between the ages of 10 to 23 years old were evaluated in a prospective longitudinal study at three points in time (Te1: 2005; Te2: 2010 and Te3: 2015) and compared with controls. Anthropometric, pubertal and hormonal evaluations were carried out. Age and gender-specific Z-scores for weight, height, and BMI (Body Mass Index) were calculated according to the reference growth standards.

Results: Thirty patients with SCA (mean age = 13.93 years) were evaluated at Te1 and 26 patients (mean age = 25.08 years) at Te3. SCA group showed Z-scores for weight ($p = 0.0002$), height ($p = 0.0184$) and BMI ($p = 0.0011$) lower than the control group at Te1. At Te3, there was no difference in height, but weight ($p = <0.0001$) and BMI ($p = <0.0001$) were lower in the SCA group. Men showed greater weight commitment than women at the three study times (Te1: $p = 0.0340$, Te2: $p = 0.0426$, and Te3: $p = 0.0387$) and lower BMI in Te3 ($p = 0.0155$) in SCA group. There was a significant increase in weight when comparing Te1 with Te3 ($p = 0.0009$) and in height when comparing Te1 with Te2 ($p = 0.0292$) and with Te3 ($p = 0.0003$) in the SCA group. There was a significant increase in weight when comparing Te1 and Te3 ($p = 0.0009$) and in height when comparing Te1 and Te2 ($p = 0.0292$) and Te3 ($p = 0.0003$) in the SCA group. At Te1, 14 cases and 2 controls were prepubertal. Bone age was delayed in 12 patients. Age at menarche was delayed and lower in the SCA group (mean = 15 years). Five patients had gestated, but no patient had experienced fatherhood. At Te1, TSH levels were higher ($p = 0.0080$) and T3

levels were lower ($p = 0.0020$) in the SCA group. At Te3, LH and FSH levels were higher in men with SCA ($p = 0.0014$; $p; 0.0002$). IGF-I levels were lower in cases both at Te1 ($p = 0.0002$) and at Te3 ($p = 0.0032$).

Conclusions: Patients with SCA showed growth impairment and pubertal delay compared with healthy controls. However, albeit belatedly, they reached normal sexual maturation and height in adulthood. Women with SCA showed no fertility problems. The findings highlight the need to investigate the intention of paternity and fertility among men with SCA.

Keywords: sickle cell anaemia, prospective cohort, growth, puberty.

3.3. INTRODUÇÃO

Hemoglobinopatias hereditárias são o grupo das doenças hereditárias monogênicas mais frequentes no mundo. Dentre essas, a doença falciforme (DF) afeta mais de 300.000 recém-nascidos a cada ano, a maioria dos quais vivem em países subdesenvolvidos ou em áreas ou famílias com baixo nível socioeconômico em países emergentes, sendo que mais de 70% são homocigotos para a hemoglobina alterada, Hemoglobina S (HbS), o que caracteriza a anemia falciforme (AF), forma mais grave da DF (1). Os eritrócitos em forma de foice, expressão celular da polimerização da HbS desoxigenada, causam obstrução vascular intermitente, levando à isquemia tecidual e consequente lesão crônica de órgãos e de glândulas endócrinas (2).

Dentre as complicações endócrinas na AF, retardo de crescimento e atraso puberal em crianças e adolescentes foram anteriormente relatados (3,4). Excetuando-se estudos realizados a partir da coorte jamaicana, que avaliaram crescimento e puberdade em indivíduos desde o nascimento até a idade adulta, a maioria dos dados disponíveis se refere a observações transversais (5,6). Estudos sobre a persistência do comprometimento estatural e sobre eventuais repercussões da restrição do crescimento e do atraso puberal na vida adulta dos portadores de AF apresentam resultados controversos (7,8).

Devido à escassez de observações longitudinais prospectivas sobre crescimento e puberdade na AF na população brasileira, o presente estudo teve por objetivo avaliar o padrão de crescimento e desenvolvimento puberal de um grupo de portadores de AF desde a infância até a vida adulta.

3.4. MÉTODO

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo de pacientes portadores de AF atendidos no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário de Sergipe, centro universitário de referência regional, localizado em Aracaju, capital do estado de Sergipe, na região Nordeste do Brasil. Os dados foram colhidos de julho de 2005 a novembro de 2015. Os pacientes foram submetidos à avaliação antropométrica em três momentos (Te1: em 2005, Te2: em 2010 e Te3: em 2015) e avaliação hormonal em Te1 e Te3.

População do estudo

A amostra estudada foi selecionada por conveniência nos dias das consultas ambulatoriais de rotina. Participaram do estudo (Te1) 30 pacientes com AF confirmada por eletroforese de hemoglobina, com idade a partir de nove anos para os meninos e de oito anos para as meninas. Foram incluídos pacientes que não apresentavam complicação clínica na ocasião da coleta de dados e que não haviam recebido hemoderivados nos três meses anteriores, não tivessem usado medicação contendo esteróides ou outros hormônios nos últimos 30 dias e que não tivessem outra doença crônica não relacionada à AF que pudesse interferir no desenvolvimento pondero-estatural e/ou puberdade. Indivíduos saudáveis, pareados para sexo e idade, foram recrutados em diversos municípios do estado de Sergipe para compor os grupos controles em Te1 (n=30) e Te3 (n=35). Os controles foram submetidos a eletroforese de hemoglobina e foram excluídos os portadores de traço falciforme (HbAS) ou

qualquer hemoglobinopatia. Os outros critérios de inclusão aplicados aos pacientes também o foram aos controles.

Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal

Os participantes foram pesados em balança digital (Leader®) e medidos em estadiômetro vertical (Tonelli®) conforme técnica padronizada. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através da fórmula $IMC = \text{peso} / (\text{estatura})^2$ e expresso em kg/m^2 . Os Z-escores de peso específicos para idade e sexo foram calculados através da comparação com os padrões de referência de crescimento do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), 2000 (9) enquanto os Z-escores de estatura e IMC foram calculados através da comparação com os padrões de referência de crescimento da Organização Mundial de saúde (OMS), 2007 (10). Avaliação antropométrica foi realizada nos três tempos do estudo.

Avaliação do estágio puberal foi realizada segundo Marshall e Tanner (11,12) e os pacientes foram classificados como impúberes quando estavam no estágio Tanner 1 e púberes quando nos estágios Tanner 2 a 5. Idade óssea (IO) foi avaliada segundo Greulich & Pyle (13) e foi considerada atrasada quando apresentou diferença maior que dois anos em relação à idade cronológica (IC). Idade da menarca foi diretamente interrogada às pacientes ou responsáveis. Esses dados foram investigados em Te1 e Te3. História obstétrica foi questionada às mulheres e número de filhos aos homens em Te3.

Avaliação laboratorial

Em Te1 foram dosados em casos e A amostra estudada foi selecionada por conveniência nos dias das consultas ambulatoriais de rotina. Participaram do estudo (Te1) 30 pacientes com AF confirmada por eletroforese de hemoglobina, com idade a partir de nove anos para os meninos e de oito anos para as meninas. Foram incluídos pacientes que não apresentavam complicação clínica na ocasião da coleta de dados e que não haviam recebido hemoderivados nos três meses anteriores, não tivessem usado medicação contendo esteróides ou outros hormônios nos últimos 30 dias e que não tivessem outra doença crônica não relacionada à AF que pudesse interferir no desenvolvimento pômbero-estatural e/ou puberdade. Indivíduos saudáveis, pareados para sexo e idade, foram recrutados em diversos municípios do estado de Sergipe para controles: triiodotironina (T3), tiroxina livre (T4L), hormônio estimulador da tireóide (TSH), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), prolactina (PRL), estradiol (E2) nas mulheres e testosterona (T) nos homens, somatomedina C (IGF-1). As dosagens de TSH, PRL, LH e FSH foram realizadas pelo método imunofluorimétrico, do T3, T4L, T e E2, pelo método de fluoroimunoensaio, e do IGF-I pelo imunorradiométrico. Em Te3 foram realizadas as mesmas dosagens de Te1 em casos e controles, todas pelo método quimioluminescência. Os ensaios foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Termo de consentimento informado foi obtido dos participantes e, para aqueles menores de 18 anos, de seus pais ou responsáveis. Este estudo foi

aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe em 14 de agosto de 2003.

Análise Estatística

Os resultados obtidos foram apresentados sob a forma de números absolutos e proporção (variáveis categóricas) e média±desvio-padrão (variáveis contínuas). As comparações entre grupos de casos *versus* controle e as comparações entre os sexos dentro do grupo AF foram feitas através do teste Mann-Whitney para amostras independentes. As comparações entre os tempos Te1, Te2 e Te3 (grupo de casos) foi feito a partir da ANOVA através do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste Student-Newman-Keuls para comparação das médias. Para as análises realizadas, adotou-se o nível de significância de 0,05.

3.5. RESULTADOS

No início do estudo (Te1), foram avaliados 30 pacientes com AF, 16 meninos (53,3%) e 14 meninas (46,7%), com média de idade de 13,93 anos. O grupo controle teve média de idade e proporção de meninos e meninas similares ao grupo com AF. Em Te3, a amostra foi reduzida a 26 pacientes (três pacientes foram a óbito e um paciente parou seguimento), porém a média de idades permaneceu similar ao grupo controle deste tempo (TABELA 1).

Os pacientes com AF apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle quanto ao peso, estatura e IMC em Te1. Em Te3 não foi verificada diferença significativa na estatura, entretanto, o

peso e o IMC foram significativamente menores no grupo com AF em relação ao controle (TABELA 1).

TABELA 1: Dados antropométricos dos portadores de Anemia Falciforme nos três tempos do estudo comparados a seus controles saudáveis

| | TEMPOS DO ESTUDO | CASOS MÉDIA ± DP | VARIAÇÃO | CONTROLES MÉDIA ± DP | VARIAÇÃO | p |
|-----------------------------|------------------|------------------|---------------|----------------------|--------------|----------|
| Idade cronológica (anos) | Te1 | 13,93 ± 3,35 | 10 a 23 | 14,4 ± 2,63 | 9 a 19 | 0,3516 |
| | Te2 | 20,07 ± 3,25 | 16 a 29 | | | |
| | Te3 | 25,08 ± 2,80 | 20 a 33 | 25,4 ± 2,84 | 21 a 34 | 0,7483 |
| Z-score peso para idade | Te1 | -1,46 ± 0,56 | -2,41 a -0,12 | -0,54 ± 1,11 | -2,04 a 2,68 | 0,0002* |
| | Te2 | -1,14 ± 0,72 | -2,26 a 0,25 | | | |
| | Te3 | -0,86 ± 0,62 | -1,68 a 0,42 | 0,18 ± 0,80 | -1,20 a 2,26 | <0,0001* |
| Z-score estatura para idade | Te1 | -1,44 ± 1,17 | -3,50 a 1,32 | -0,57 ± 1,57 | -3,93 a 2,85 | 0,0184* |
| | Te2 | -0,61 ± 0,96 | -2,30 a 1,43 | | | |
| | Te3 | -0,41 ± 1,03 | -2,70 a 1,73 | -0,19 ± 0,85 | -1,58 a 1,78 | 0,6149 |
| Z-score IMC para idade | Te1 | -1,53 ± 1,38 | -5,50 a 0,34 | -0,34 ± 1,19 | -2,73 a 2,56 | 0,0011* |
| | Te2 | -1,35 ± 1,38 | -3,37 a 1,28 | | | |
| | Te3 | -0,65 ± 1,01 | -2,29 a 2,10 | 0,63 ± 0,99 | -1,94 a 2,71 | <0,0001* |

Tempos do Estudo: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015
 número dos casos (n): Te1 n=30; T2 n= 29, exceto Peso n=24, estatura e IMC n=23; T3 n=26, exceto Peso e IMC n=25 (excluída paciente gestante).

número dos controles (n): Te1 idade n= 30, demais variáveis: n= 29; Te2: não houve grupo controle; Te3: n=35.

DP: desvio-padrão

*Diferença estatisticamente significativa

Observou-se que tanto em Te1 quanto em Te3, os homens do grupo AF apresentaram peso e IMC significativamente menores que os homens do grupo controle, mas não apresentaram diferença quanto à estatura. Para as mulheres, não se observaram diferenças significativas de peso, estatura e IMC entre os grupos AF e controle em Te1, todavia, em Te3, as mulheres do grupo AF possuíam peso e IMC significativamente menores que seus controles (TABELA 2).

Avaliando-se os parâmetros antropométricos apenas no grupo de portadores de AF e comparando-se em relação ao sexo, constatou-se que os homens apresentaram maior comprometimento ponderal em relação às mulheres nos três tempos do estudo, e menor IMC na fase adulta (TABELA 3).

TABELA 2: Dados antropométricos dos portadores de Anemia Falciforme nos três tempos do estudo comparados a seus controles saudáveis em relação ao sexo.

| | HOMENS | | | | MULHERES | | |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|---------|-------------------|-------------------------|---------|
| | TEMPO S DO ESTUDO | *CASOS MÉDIA ± DP | **CONTRO LES MÉDIA ± DP | P | *CASOS MÉDIA ± DP | **CONTRO LES MÉDIA ± DP | P |
| Idade cronológica (anos) | Te1 | 14,25 ± 3,29 | 14,50 ± 2,42 | 0,4397 | 13,57 ± 3,50 | 13,85 ± 2,90 | 0,5351 |
| | Te2 | 20,13 ± 1,07 | | | 20,00 ± 3,55 | | |
| | Te3 | 24,77 ± 2,28 | 24,80 ± 2,59 | 0,8178 | 25,38 ± 3,30 | 25,85 ± 3,00 | 0,3866 |
| Peso (kg) | Te1 | 34,83 ± 9,14 | 48,13 ± 17,16 | 0,0063* | 36,00 ± 12,72 | 45,18 ± 12,00 | 0,0523 |
| | Te2 | 53,36 ± 8,82 | | | 49,12 ± 7,87 | | |
| | Te3 | 58,98 ± 7,23 | 77,20 ± 10,13 | 0,0001* | 53,79 ± 7,14 | 61,30 ± 8,86 | 0,0265* |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|----------------|----------------|----------|----------------|----------------|---------|
| Z-score peso para idade | Te1 | -1,69 ± 0,40 | -0,30 ± 0,59 | <0,0001* | -1,20 ± 0,61 | -0,71 ± 1,36 | 0,5649 |
| | Te2 | -1,39 ± 0,72 | | | -0,86 ± 0,64 | | |
| | Te3 | -1,08 ± 0,59 | 0,41 ± 0,83 | 0,0001* | -0,62 ± 0,60 | 0,008 ± 0,74 | 0,0265* |
| Estatura (cm) | Te1 | 147,53 ± 13,98 | 155,80 ± 12,24 | 0,0595 | 144,60 ± 14,48 | 153,84 ± 10,20 | 0,0584 |
| | Te2 | 171,03 ± 6,65 | | | 159,25 ± 7,83 | | |
| | Te3 | 173,90 ± 6,26 | 175,52 ± 7,15 | 0,9083 | 160,07 ± 7,95 | 161,58 ± 4,94 | 0,6060 |
| Z-score estatura para idade | Te1 | -1,66 ± 1,21 | -0,65 ± 1,47 | 0,0512 | -1,20 ± 1,13 | -0,34 ± 1,64 | 0,1036 |
| | Te2 | -0,65 ± 0,80 | | | -0,57 ± 1,17 | | |
| | Te3 | -0,36 ± 0,86 | -0,14 ± 0,98 | 0,9265 | -0,46 ± 1,22 | -0,24 ± 0,75 | 0,6189 |
| IMC (Kg/m ²) | Te1 | 15,85 ± 2,54 | 19,16 ± 3,35 | 0,0093* | 16,72 ± 3,03 | 19,01 ± 4,22 | 0,1530 |
| | Te2 | 18,22 ± 2,74 | | | 19,21 ± 3,20 | | |
| | Te3 | 19,47 ± 1,77 | 25,14 ± 3,60 | 0,0001* | 21,40 ± 3,53 | 23,51 ± 3,50 | 0,0565 |
| Z-score IMC para idade | Te1 | -1,85 ± 1,30 | -0,15 ± 1,12 | 0,0017* | -1,16 ± 1,43 | -0,47 ± 1,25 | 0,3508 |
| | Te2 | -1,69 ± 1,32 | | | -0,92 ± 1,37 | | |
| | Te3 | -1,12 ± 0,78 | 0,80 ± 0,99 | 0,0001* | -0,14 ± 1,01 | 0,50 ± 1,00 | 0,0446* |

Tempos do Estudo: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015

*número dos casos (n): homens: Te1 n= 16; Te2 n=15; Te3 n= 13; mulheres: Te1 n= 14; Te2 n=14; Te3 n=13, exceto para Peso, IMC e seus Z-escores n=12 (excluída paciente gestante).

**número dos controles (n): homens: Te1 n=16; Te3 n= 15; mulheres Te1 n=14; Te3 n=20

*Diferença estatisticamente significativa

DP: desvio-padrão

TABELA 3. Variáveis antropométricas comparadas entre homens e mulheres portadores de Anemia Falciforme nos três tempos do estudo.

| | | HOMENS | MULHERES | |
|-----------------------------|-----|--------------|--------------|---------|
| | | MÉDIA ± DP | MÉDIA ± DP | P |
| TEMPOS DO ESTUDO | | | | |
| Idade cronológica (anos) | Te1 | 14,25 ± 3,29 | 13,57 ± 3,50 | 0,394 |
| | Te2 | 20,13 ± 3,06 | 20,00 ± 3,55 | 0,6625 |
| | Te3 | 24,77 ± 2,28 | 25,38 ± 3,30 | 0,8576 |
| Z-score peso para idade | Te1 | -1,69 ± 0,40 | -1,20 ± 0,61 | 0,0340* |
| | Te2 | -1,39 ± 0,72 | -0,86 ± 0,64 | 0,0426* |
| | Te3 | -1,08 ± 0,59 | -0,62 ± 0,60 | 0,0387* |
| Z-score estatura para idade | Te1 | -1,66 ± 1,21 | -1,20 ± 1,13 | 0,2616 |
| | Te2 | -0,65 ± 0,80 | -0,57 ± 1,17 | 0,9753 |
| | Te3 | -0,36 ± 0,86 | -0,46 ± 1,22 | 1,0000 |
| Z-score IMC para idade | Te1 | -1,85 ± 1,30 | -1,16 ± 1,43 | 0,1142 |
| | Te2 | -1,69 ± 1,32 | -0,92 ± 1,37 | 0,1366 |
| | Te3 | -1,12 ± 0,78 | -0,14 ± 1,01 | 0,0155* |

Tempos do Estudo: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015

*número dos casos (n): homens: Te1 n= 16; Te2 n=15; Te3 n= 13; mulheres: Te1 n= 14; Te2 n=14; Te3 n=13, exceto para Peso, IMC e seus Z-escores n=12 (excluída paciente gestante).

*Diferença estatisticamente significativa

DP: desvio-padrão

Avaliando-se a evolução das variáveis antropométricas do grupo AF, observou-se que seus Z-escores médios aumentaram progressivamente com o passar dos anos, havendo aumento significativo de peso quando comparados Te1 e Te3 e da estatura quando comparado Te1 ao Te2 e ao Te3 (TABELA 4).

TABELA 4 Variáveis antropométricas dos portadores de Anemia Falciforme nos três tempos do estudo.

| | TEMPOS DO ESTUDO | MÉDIA±DP | p | COMPARAÇÃO ENTRE OS TEMPOS DO ESTUDO | p |
|------------------------------|------------------|--------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Z-escore peso para idade | Te1 | -1,46 ± 0,56 | | Te1 x Te2 | 0,0972 |
| | Te2 | -1,14 ± 0,72 | 0,0041* | Te1 x Te3 | 0,009* |
| | Te3 | -0,86 ± 0,62 | | Te2 x Te3 | 0,1307 |
| Z-escore estatura para idade | Te1 | -1,44 ± 1,17 | | Te1 x Te2 | 0,0292* |
| | Te2 | -0,61 ± 0,96 | 0,0012* | Te1 x Te3 | 0,0003* |
| | Te3 | -0,41 ± 1,03 | | Te2 x Te3 | 0,2082 |
| Z-escore IMC para idade | Te1 | -1,53 ± 1,38 | | Te1 x Te2 | - |
| | Te2 | -1,35 ± 1,38 | 0,1034 | Te1 x Te3 | - |
| | Te3 | -0,65 ± 1,01 | | Te2 x Te3 | - |

Tempos do Estudo: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015

*número dos casos (n): Te1 n= 30; Te2 n=29; Te3 n= 26

*Diferença estatisticamente significativa

DP: desvio-padrão

Foram classificados como impúberes no Te1 14 casos (46,7%) e 2 controles (6,66%). Foi observada IO atrasada em 12 pacientes (46,15%). Idade da menarca foi tardia no grupo AF (média=15 anos), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TABELA 5). Cinco pacientes já haviam gestado, porém nenhum paciente havia experimentado a paternidade. Duas pacientes apresentaram abortamento espontâneo.

O grupo AF apresentou níveis médios significativamente mais elevados de TSH em comparação ao controle no Te1, todavia somente três pacientes (10%) tiveram diagnóstico de hipotireoidismo subclínico e não se observou nenhum caso de hipotireoidismo clínico. Níveis de T4L foram semelhantes nos grupos nos dois momentos, enquanto níveis de T3 foram significativamente

mais baixos nos casos no Te1. (TABELA 5). Hipotireoidismo subclínico foi evidenciado em um paciente com AF na fase adulta, o qual tinha anti-TPO positivo e havia apresentado níveis normais de hormônios tireoidianos no passado. Em Te1, foi realizada avaliação dos níveis basais de gonadotrofinas e esteróides sexuais nos homens e mulheres e foi evidenciada tendência de níveis de testosterona mais reduzidos nos homens do grupo AF. Em Te3, esta avaliação foi realizada somente nos homens, visto que grande parte das mulheres de ambos os grupos fazia uso de anticoncepcional, o que alteraria a avaliação do eixo hipofisário-gonadal. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de testosterona entre os grupos de homens adultos, enquanto os níveis de LH e FSH foram significativamente maiores nos homens com AF em comparação aos controles. Níveis de IGF-I foram significativamente menores nos casos em relação aos controles em Te1 e Te3, assim como os níveis de prolactina em Te1 (TABELA 5).

TABELA 5. Dados sobre idade óssea, puberdade, idade da menarca e dosagens hormonais em portadores de Anemia Falciforme e seus respectivos controles saudáveis nos tempos de estudo Te1 e Te3.

| | CASOS em Te1 MÉDIA ± DP | CONTROLES em Te1 MÉDIA ± DP | p | CASOS em Te3 MÉDIA ± DP | CONTROLES em Te3 MÉDIA ± DP | p |
|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------|--------------------------------|------------------------------------|----------|
| Idade cronológica (anos) | 13,93 ± 3,35 | 14,20 ± 2,63 | 0,3516 | 25,08 ± 2,80 | 25,40 ± 2,84 | 0,7483 |
| Idade óssea (anos) | 11,58 ± 3,40 (8 a 23) | | | | | |
| Impúberes N(%) | 14/30 (46,66%) | 2/30 (6,66%) | | | | |
| Idade da menarca (anos) | | | | 15,00 ± 1,41 (n=13) | 12,45 ± 1,15 (n=20) | 0,0002* |
| T3 (ng/dl) | 1,40 ± 0,21 | 1,58 ± 0,24 | 0,0020* | 1,11 ± 0,31 | 1,09 ± 0,18 | 0,9129 |
| T4 (ng/dl) | 1,07 ± 0,24 | 1,07 ± 0,13 | 0,3255 | 1,27 ± 1,25 | 1,06 ± 0,12 | 0,6094 |
| TSH (uUI/ml) | 3,03 ± 1,49 | 2,13 ± 1,09 | 0,0080* | 2,09 ± 1,32 | 1,43 ± 0,61 | 0,1257 |
| FSH (mUi/ml) | 3,44 ± 2,27 | 3,43 ± 1,88 | 0,6256 | 7,12 ± 4,49 | 2,09 ± 1,07 | 0,0002* |
| LH (mUi/ml) | 4,44 ± 7,34 | 3,21 ± 3,56 | 0,4132 | 6,34 ± 2,90 | 3,33 ± 1,46 | 0,0014* |
| Prolactina (ng/ml) | 6,68 ± 4,79 | 8,48 ± 3,90 | 0,0141* | 16,03 ± 10,53 | 13,73 ± 4,99 | 0,7529 |
| Estradiol (pg/ml) | 47,15 ± 51,74 | 54,67 ± 42,56 | 0,3581 | | | |
| Testosterona (ng/ml) | 1,28 ± 2,03 | 2,76 ± 2,45 | 0,0595 | 7,58 ± 3,43 | 6,98 ± 2,50 | 0,6784 |
| IGF-1 (ng/ml) | 162,7 ± 100,92 | 390,7 ± 229,60 | 0,0002* | 133,95 ± 50,48 | 186,64 ± 66,34 | 0,0032* |

Tempos do Estudo: Te1: 2005; Te3: 2015 Tempos do Estudo: Te1: 2005; Te3: 2015; T3: tri-iodotironina, T4L: tiroxina livre; TSH: hormônio tireoestimulante; Anti-TPO: anticorpo anti-tireoperoxidase; FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou somatomedina-C.

número dos casos (n): Te1 n= 30; Te2 n=29; Te3 n= 26

número dos controles (n): Te1 n=30; Te3 n= 35;

*Diferença estatisticamente significativa

DP: desvio-padrão

3.6. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou prospectivamente durante 10 anos o crescimento e fatores a ele associados em um grupo de portadores de AF, desde o início da puberdade até a vida adulta, evidenciando recuperação do comprometimento estatural na vida adulta, mas não do peso e do IMC.

O comprometimento do crescimento em portadores de AF tem etiologia multifatorial, com possíveis determinantes relacionados à própria fisiopatologia da doença, como anemia crônica, aumento do metabolismo devido à hiperatividade da medula óssea e inflamação crônica, e demais fatores, como subnutrição e disfunção endócrina (14). Os resultados deste estudo evidenciam déficit de peso, de estatura e menor IMC das crianças e adolescentes portadoras de AF em comparação aos seus pares saudáveis, conforme relato prévio (15). Foi visto que os adultos com AF apresentaram peso e IMC mais baixos que seus controles, porém não apresentaram diferença quanto à estatura, havendo, portanto, maior recuperação estatural quando comparada ao peso.

A possibilidade de os pacientes com AF atingirem seu alvo estatural genético na vida adulta é controversa na literatura. Os achados encontrados neste estudo corroboram com estudos anteriores, que evidenciaram estatura menor que os controles saudáveis entre os mais jovens e valores normais entre os adultos com AF (15,16,17). Outros estudos entretanto observaram que crianças com AF não atingiam altura normal quando adultas (4,18). A frequência e a intensidade dos agravos decorrentes da AF, assim como a interferência de questões ambientais, podem impactar negativamente sobre o

crescimento. Assim, respostas mais consistentes sobre a recuperação ou não, na vida adulta, do atraso do crescimento de portadores de AF podem ser obtidas a partir de estudos longitudinais prospectivos.

Observou-se que meninos apresentaram significativo déficit em relação ao controle para os valores de peso e IMC, tanto na infância e adolescência quanto na fase adulta, enquanto as estaturas não foram diferentes entre os grupos. Diferentemente, os dados obtidos entre as meninas não indicaram diferença significativa de peso, altura ou IMC em relação ao grupo controle quando na infância e adolescência (Te1), porém peso e IMC foram significativamente menores que o grupo controle quando adultas (Te3). Estes dados indicam uma tendência de que o comprometimento ponderal em pacientes com AF já pode ser observado no sexo masculino durante a infância e adolescência, mas acomete as mulheres a partir da vida adulta.

O maior comprometimento ponderal, quando avaliados somente os pacientes portadores de AF, foi mais intenso no sexo masculino nas três etapas do estudo. Esse achado também não é consensual na literatura, (4,19,20). No presente estudo, os Z-scores de peso, estatura e IMC para idade e sexo dos pacientes com AF aproximaram-se progressivamente da referência. Entretanto, apesar de ter havido aumento significativo do peso na comparação entre Te1 e Te3, houve maior recuperação da estatura final quando comparada ao peso, como já relatado na literatura (20).

Retardo da maturação esquelética com atraso na IO no grupo AF foi evidenciado no presente estudo. Os pacientes tinham média de idade cronológica de $13,93 \pm 3,35$ anos (10 a 23 anos) e apresentaram média de IO de

11,32±2,82 anos (8 a 18 anos), achados semelhantes aos demonstrados por outros autores (15). Atraso puberal ocorreu em 46,66% dos pacientes com AF e em 6,66% dos controles, achado que concorda com estudos prévios que evidenciaram que, apesar disso, os pacientes com AF atingiram, ainda que mais tardiamente, maturação sexual normal (4,19). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade da menarca, com média de 15 anos no grupo AF e 12,45 anos no grupo controle. Estudo anterior evidenciou que 56,2% das meninas brasileiras de 14 anos com AF não haviam alcançado menarca e que a média da idade da menarca foi de 15 anos, enquanto do grupo controle foi de 13 anos (7). Outro estudo brasileiro verificou que somente quatro de 16 meninas com AF acima de dez anos haviam apresentado menarca, a qual ocorreu com, em média, 15 anos e 8 meses (4). Os resultados do presente estudo, portanto, ratificam o atraso na idade da menarca entre meninas com AF.

Os adolescentes com AF apresentam atraso no início do estirão puberal e na idade de pico de velocidade de crescimento, quando comparados aos seus pares saudáveis (17). O atraso puberal associado ao retardo de idade óssea, seguido de retardo anormal da fusão epifisária durante a puberdade, permite crescimento arrastado dos ossos longos e recuperação da perda da altura ocorrida na infância, explicando a relação paradoxal entre retardo de crescimento pré-puberal e altura normal no adulto (21).

Os níveis de IGF-1 das crianças e adolescentes com AF no Te1 foram significativamente menores que os dos controles, o que condiz com o atraso puberal apresentado pelo grupo e está de acordo com achados de estudo anterior (22). Alteração no eixo GH-IGF-1 foi considerada importante fator

etiológico no comprometimento do crescimento de crianças com AF (23). Os níveis de IGF-1 avaliados nos pacientes com AF na idade adulta permaneceram significativamente menores que os níveis do grupo controle, apesar de os pacientes terem alcançado estatura normal. O menor IMC nos adultos com AF, decorrente do baixo peso, pode justificar IGF-1 reduzido (24).

A avaliação hipofisária-gonadal não evidenciou diferença no Te1 dos níveis basais de gonadotrofinas, nem do estradiol nas mulheres, porém encontrou tendência de níveis basais reduzidos de testosterona nos meninos com AF em relação aos controles, o que se reflete no atraso puberal. Quando adultos, os homens com AF apresentaram médias de LH e FSH significativamente mais elevadas e níveis de testosterona semelhantes aos controles. Os resultados contrastam com a literatura, visto que os estudos mostraram baixos níveis de testosterona em homens adultos com AF, com níveis de gonadotrofinas que podem refletir tanto hipogonadismo hipogonadotrófico quanto hipergonadotrófico (2,25). Estudo anterior encontrou médias de testosterona significativamente menor no grupo AF em relação aos controles, todavia com médias de LH, FSH semelhantes (26). Os níveis de prolactina no presente estudo não apresentaram diferença estatística entre os grupos na fase adulta, em concordância com estudo prévio (26). As médias de gonadotrofinas mais elevadas nos pacientes com AF estudados podem ser decorrentes do atraso puberal que apresentaram previamente, levando ainda a um padrão de estímulo do eixo hipofisário-gonadal (27).

A história obstétrica interrogada às mulheres com AF revelou que cinco das 14 pacientes já haviam gestado, das quais duas tinham apresentado abortamento espontâneo. Estudo anterior avaliou a regularidade de ciclos e o

padrão ovulatório em jovens portadoras de AF do mesmo serviço e mostraram que a capacidade reprodutiva está preservada (28). Apesar de no presente estudo não ter sido investigada diretamente intenção de paternidade, o fato de nenhum adulto jovem com AF da amostra estudada tê-la experimentado, associado a níveis normais de testosterona no grupo, aponta a necessidade de investigar aspectos relacionados à fertilidade masculina. Os homens com AF podem apresentar infertilidade relacionada a alterações quantitativas e/ou qualitativas do sêmen, além de problemas sexuais como impotência, episódios frequentes de priapismo e ejaculação precoce, como relatado previamente (29). A literatura ressalta que a infertilidade parece ser um problema maior entre os homens que entre as mulheres com AF (14).

O estudo da função tireoidiana no Te1 mostrou níveis mais elevados de TSH e reduzidos de T3 no grupo de crianças e adolescentes com AF, além de hipotireoidismo subclínico em três pacientes, os quais evoluíram com função tireoidiana normal. Na fase adulta, não houve diferença estatística quanto aos níveis de hormônios tireoidianos e evidenciou-se um caso de hipotireoidismo subclínico, com anti-TPO positivo. Os resultados corroboram os achados anteriores de redução significativa do T3 e elevação de TSH em homens portadores de AF comparados aos controles (30). Não se evidenciou nenhum caso de hipotireoidismo clínico na população avaliada. A baixa prevalência de hipotireoidismo na DF foi referida em estudos prévios (2,31).

Uma limitação do presente estudo foi o tamanho da amostra, decorrente da necessidade de exclusão de pacientes que recebem hemotransfusão regular e dos que apresentam intercorrências frequentes. São limitações

também a não avaliação da idade óssea no grupo controle e a não realização de avaliação nutricional sistemática.

Os pacientes com AF estudados apresentaram comprometimento de crescimento e atraso puberal quando comparados a controles saudáveis. Todavia, ainda que tardiamente, atingem maturação sexual normal. Além disso, alcançaram estatura normal na idade adulta, diferentemente do que ocorreu com peso e IMC, achado ainda mais evidente no sexo masculino. Observaram-se níveis de IGF-1 persistentemente baixos, mesmo na vida adulta e após recuperação estatural. A avaliação do eixo hipofisário-gonadal mostrou resultados discordantes em relação à literatura. Observou-se que mulheres com AF acompanhadas no serviço não apresentaram dificuldade em relação à fertilidade.

3.7. REFERÊNCIAS

1. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; 115 (22): 4331–6.
2. Ozen S, Unal S, Erçetin N, Taşdelen B. Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia. *Turkish J Haematol* 2013; 30(1): 25–31.
3. Al-Saqladi AW, Bin-Gadeen HA, Brabin BJ. Growth in children and adolescents with sickle cell disease in Yemen. *Ann Trop Paediatr* 2010; 30(4):287-98.
4. Cipolotti R, Caskey MF, Franco RP, Mello EV, Dal Fabbro AL, Gurgel RQ, Cuevas LE. Childhood and adolescents growth of patient with sickle cell disease in Aracaju. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20(2): 109–13.
5. Singhal, A, Thomas P, Cook R, Wierenga K, Serjeant G. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. *Archives of disease in childhood* 1994; 71(5): 404-8.
6. Serjeant, GR., Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Archives of disease in childhood* 2001; 85.5: 375-8.
7. Zago MA, Costa FF, Tone LG, Bottura C. Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. *Hum Hered* 1983; 33: 125–9.
8. Zemel BS, Kawchak D a, Ohene-Frempong K, Schall JI, Stallings V a. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on

- longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatr Res* 2007; 61(5):607–13.
9. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital Heal Stat.* 2002:1–190.
 10. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 660-7.
 11. Marshall W A., Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44 (235): 291–303.
 12. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45(239): 13–23.
 13. Greulich WW, Pyles SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2. ed. Stanford: Stanford University Press: 1959: 255.
 14. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(2): 102–9.
 15. Ashcroft MT, Serjeant GR, Desai P. Height, weight and skeletal age of Jamaican and adolescents with sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1972; 47(254): 519–24
 16. Zago MA, Costa FF, Tone LG, Bottura C. Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. *Hum Hered* 1983; 33: 125–9.

17. Singhal A, Thomas P, Cook R, Wierenga K, Serjeant G. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1994; 71(5): 404–8.
18. Henderson RA, Saavedra JM, Dover, GJ. Prevalence of impaired growth in children with homozygous sickle cell anemia. *Am J Med Sci* 1994; 307: 405–7.
19. Zago MA, Kerbauy J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF, Cruz SM, et al. Growth and sexual maturation of Brazilian patients with SCD Trop Geogr Med 1992; 44(4): 317–21.
20. Singhal A, Thomas P, Cook R, Wierenga K, Serjeant G. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1994; 71(5): 404–8.
21. Veríssimo, MPA. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 39 (3): 271–4.
22. Collett-Solberg PF, Fleenor D, Schultz WH, Ware RE. Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-I axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20 (2): 211–8.
23. Soliman AT, El Banna N, Al Salmi I, De Silva V, Craig A, Asfour M. Growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 concentrations in children with sickle cell disease. *Metabolism* 1997; 46 (11): 1241–5.
24. Yamamoto H, Yuzuru K. Relationship between plasma insulin-like growth factor I (IGF-I) levels and body mass index (BMI) in adults. *Endocr J* 1993; 40 (1): 41-5.

25. Taddesse A, Woldie IL, Khana P, Swerdlow PS, Chu J, Abrams J. Hypogonadism in Patients with Sickle Cell Disease: Central or Peripheral? *Acta haematologica* 2012; 128(2): 65–8.
26. Modebe O, Ezech UO. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia. *Fertil Steril* 1995; 63(4): 907–12.
27. Lee PA, Migeon CJ. Puberty in boys: correlation of plasma levels of gonadotropins (LH, FSH), androgens (testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulfate), estrogens (estrone and estradiol) and progestins (progesterone and 17-hydroxyprogesterone). *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41(3): 556-62.
28. Viana Junior JW; Felix, WO; Cipolotti, R. Regularidade de ciclos e padrão ovulatório em jovens portadoras de anemia falciforme *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32(11): 3–7.
29. Osegbe, DN ; Akinyanju, O ; Amaku, EO. Fertility in male with sickle cell disease. *Lancet* 1981; 2(8241): 275–6.
30. Parshad O, Stevens MC, Hudson C, Rosenthal J, Melville GN, Dunn DT, et al. Abnormal thyroid hormone and thyrotropin levels in homozygous sickle cell disease. *Clin Lab Haematol* 1989; 11: 309–15.
31. Phillips G, Becker B, Keller VA. Hypothyroidism in Adults with Sickle-Cell-Anemia. *Am J Med* 1992; 92: 567–70.

APÊNDICE I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO GRUPO DE PACIENTES

Nós, estudantes e professores de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, convidamos-te a participar da pesquisa: “Complicações endócrinas em adultos portadores de anemia falciforme”, a realizar-se no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, que tem o objetivo de identificar a ocorrência de alterações endócrinas que podem ocorrer em pacientes com anemia falciforme.

Para facilitar o nosso estudo, nós lhe pedimos para responder algumas perguntas, como: nome, idade, endereço, bem como sobre a doença. Os únicos incômodos serão a punção de veia para coleta de sangue que já é rotina no seguimento da anemia falciforme.

Nós nos comprometemos a te informar os resultados dos exames e te orientar sobre o significado dos achados. Além de mantermos sigilo e confidencialidade sobre a sua participação nesse estudo.

Caso o senhor (a) não queira participar da pesquisa, saiba que isso não alterará o tratamento que vem sendo feito aqui no ambulatório de Hematologia HU-UFS, no entanto a sua participação é muito importante para nosso estudo, pois estará contribuindo para a evolução dos conhecimentos sobre a anemia falciforme e ajudando a todos os pacientes do serviço. A sua participação é voluntária e você poderá interrompê-la a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para você.

Em caso de dúvida entre em contato conosco no local, dias e horários em que os atendimentos são realizados.

Diante do que foi dito, confirmo a minha participação

Assinatura do paciente

Aracaju, ____ de _____ de _____.

Os investigadores principais, Dra Rosana Cipolotti (79 9981-1238) e Dra Ingrid Cristiane Pereira Gomes (79 9971-1437), comprometem-se a conduzir todas as atividades deste estudo de acordo com os termos do presente Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador responsável

Aracaju, ____ / ____ / _____

APÊNDICE II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO GRUPO CONTROLE

Nós, estudantes e professores de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, convidamos você a participar da pesquisa: “Perfil bioquímico e endócrino de adultos portadores de anemia falciforme”, a realizar-se no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, cujo objetivo é identificar a ocorrência de alterações endócrinas que podem ocorrer em pacientes com anemia falciforme. Para facilitar o nosso estudo, nós lhe pedimos para responder algumas perguntas, como: nome, idade, endereço, bem como sobre a doença. O único incômodo será a punção de veia para coleta de sangue.

Sua participação acontecerá no grupo de indivíduos saudáveis (sem anemia ou traço falciforme) em comparação ao grupo de indivíduos com anemia falciforme.

Nós nos comprometemos a lhe informar os resultados dos exames e orientar você sobre o significado dos achados, além de mantermos sigilo e confidencialidade sobre a sua participação nesse estudo.

Sua participação é voluntária e muito importante para nosso estudo, pois estará contribuindo para a evolução dos conhecimentos sobre a anemia falciforme e ajudando a todos os pacientes do serviço. Você poderá interrompê-la a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para você.

Em caso de dúvida entre em contato conosco no local, dias e horários em que os atendimentos são realizados.

Diante do que foi dito, confirmo a minha participação.

Assinatura do participante

Aracaju, ____ de _____ de _____.

Os investigadores principais, Dra Rosana Cipolotti (79 9981-1238) e Dra Ingrid Cristiane Pereira Gomes (79 9971-1437), comprometem-se a conduzir todas as atividades deste estudo de acordo com os termos do presente Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador responsável

Aracaju, ____/____/_____