**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**
**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**INGRID CRISTIANE PEREIRA GOMES**

# AVALIAÇÃO ENDÓCRINO-METABÓLICA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: UMA COORTE DE DEZ ANOS.

**ARACAJU**
**2016**

**INGRID CRISTIANE PEREIRA GOMES**

# AVALIAÇÃO ENDÓCRINO-METABÓLICA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: UMA COORTE DE DEZ ANOS.

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Rosana Cipolotti

**ARACAJU**
**2016**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL**
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Gomes, Ingrid Cristiane Pereira.
G633a Avaliação endócrino-metabólica de pacientes com anemia falciforme: uma coorte de dez anos / Ingrid Cristiane Pereira Gomes ; orientadora Rosana Cipolotti. – Aracaju, 2016.
113 f.: il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2016.

1. Anemia falciforme. 2. Glândulas endócrinas. 3. Puberdade. I. Cipolotti, Rosana, orient. II. Título.

CDU 616.155.194

**INGRID CRISTIANE PEREIRA GOMES**

# AVALIAÇÃO ENDÓCRINO-METABÓLICA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: UMA COORTE DE DEZ ANOS.

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 10/06/2016

_____
Profª. Drª Rosana Cipolotti

_____
Profª. Drª. Elenilde Gomes Santos

_____
Prof. Dr. Amaury Lelis Dal Fabbro

**PARECER**

_____

_____

_____

_____

_____

À minha mãe Luzia Cristina, meu exemplo de dedicação e profissionalismo.

Ao meu filho Gabriel Lucas, o maior presente que Deus me deu.

Ao meu esposo Eduardo, companheiro de todas as horas.

Aos pacientes, que, mesmo com o sofrimento pelo qual passam, conseguem ser pessoas felizes.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pela minha vida, minha família e por sempre iluminar meus caminhos.

À minha mãe, exemplo de dedicação e profissionalismo, por todo o amor que sempre me deu, pelo apoio incondicional, por sempre me incentivar a não desistir de meus sonhos e por fazer sempre o possível e o impossível para que eu os alcance. Mãe, devo tudo à senhora.

Aos meus avós Esmael e Valdemira, por terem cuidado de mim com tanto carinho e à minha irmã Indira, pelo companheirismo. Ao meu tio-pai Beto, pelo apoio que sempre me deu desde a infância.

Ao meu esposo Eduardo, meu amor e companheiro de todas as horas, pelo carinho, amizade, apoio nesses 15 anos juntos e por não permitir que eu desistisse dos meus propósitos.

Agradeço a vocês pela paciência nos momentos de estresse e por terem sempre cuidado de meu filho com tanto carinho durante as minhas ausências, necessárias para que eu chegasse até aqui.

Ao meu filho Gabriel Lucas, maior presente que Deus me deu, que nasceu durante esse mestrado e é o motivo pelo qual me sinto mais forte para seguir em frente.

À minha orientadora profª Drª Rosana, por todo o apoio que sempre me deu, pelo incentivo, pelas orientações e por ter confiado em minha capacidade. Ro, você é na verdade uma amiga, que está sempre ao meu lado na maioria dos momentos mais importantes da minha vida, formatura, nascimento de meu filho e agora no mestrado.

Às amigas que conquistei no mestrado, Babi, Ju, Lalá, Carol, Úrsula e Sieune, por todo apoio que sempre me deram, pelas angústias divididas e pelos momentos de descontração que tornaram nossas manhãs tão gratificantes. GIRLS, vocês foram fundamentais nessa caminhada.

À equipe do ambulatório de hematologia pediátrica, especialmente à Drª Simone, Dr. Osvaldo e Dona Lourdes, pelo apoio nas quartas-feiras, além da equipe de cadastramento de prontuários.

Aos colaboradores deste trabalho, Suy e, de maneira especial, ao amigo Túlio, não somente pela ajuda na análise estatística, mas também pela paciência e pelas sugestões dadas.

A todos os colegas de turma e professores do Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Nossa convivência foi um aprendizado.

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, por terem viabilizado com presteza os exames desta pesquisa, por receberem bem seus participantes e, de forma especial, à Sheilinha, peça-chave para a realização deste trabalho, por toda a ajuda e dedicação durante a coleta dos dados.

À amiga Silvia, pela compreensão e pelo apoio numa fase tão corrida.

Aos colegas participantes do grupo controle e, de maneira especial, aos pacientes do ambulatório de hematologia que sempre foram tão solícitos e cooperativos. Poder contribuir com a melhora em sua assistência é a principal razão desta pesquisa.

À banca de qualificação, Elenilde, Kleyton e Simone, pelas sugestões essenciais na elaboração da versão final da dissertação.

Enfim, a todos que contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização desta pesquisa, meu muito obrigada.

“Nada do que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas.”

Cora Coralina

# RESUMO

PEREIRA-GOMES, I. C. **Avaliação endócrino-metabólica de pacientes com anemia falciforme: uma coorte de dez anos**. Universidade Federal de Sergipe, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2016.

A anemia falciforme (AF), doença hereditária mais prevalente no mundo, apresenta, dentre diversas complicações, alterações endócrino-metabólicas, destacando-se retardo de crescimento e puberdade em crianças e adolescentes. A estatura final dos adultos com AF, entretanto, ainda é controversa e pouco estudada na literatura. Esta dissertação é composta por dois artigos originais. No primeiro artigo, "Crescimento e puberdade em uma coorte prospectiva de pacientes com anemia falciforme: avaliação em dez anos", observou-se que os pacientes com AF apresentaram comprometimento de crescimento e atraso puberal quando comparados a controles saudáveis, todavia, ainda que tardiamente, atingiram 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. No segundo artigo, "Perfil endócrino-metabólico de adultos portadores de anemia falciforme", observou-se que os homens com AF apresentaram maiores níveis de gonadotrofinas. Níveis das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e baixa densidade (LDL) também foram menores no grupo AF. A elevada prevalência de HDL reduzido (96%) no grupo AF e sua correlação positiva com a concentração de hemoglobina e negativa com contagem de reticulócitos, contagem de leucócitos apontam para a possibilidade de o HDL poder se configurar um marcador que auxilie na predição de eventos clínicos adversos nesta população. Apesar de não ter havido diferença dos níveis de 25-hidroxivitamina entre os grupos, constatou-se maior prevalência de sua deficiência e insuficiência no grupo AF, o que potencializa o risco, já existente nesta população, de osteoporose. Os achados de ambos os estudos caracterizam os pacientes com AF em relação à evolução de seu crescimento e desenvolvimento até a fase adulta e mostram alterações endócrino-metabólicas que merecem ser investigadas durante seu seguimento, a fim de prevenir outras complicações que possam comprometer sua qualidade de vida.

Palavras-chave: anemia falciforme, estudos prospectivos, crescimento, puberdade; glândulas endócrinas.

# ABSTRACT

PEREIRA-GOMES, I. C. **Endocrine-metabolic assessment of patients with sickle cell anaemia: a cohort of ten years**. Federal University of Sergipe, Postgraduate Program in Health Sciences, 2016.

Sickle cell anaemia (SCA), the most prevalent hereditary disease in the world, presents, among many complications, endocrine-metabolic changes, especially growth retardation and puberty in children and adolescents. The final height of adults with SCA is, however, still controversial and there are few studies about it in literature. This dissertation consists of two original articles. In the first article, "Growth and puberty in a prospective cohort of patients with sickle cell anemia: assessment in ten years", it was observed that patients with SCA showed growth impairment and pubertal delay when compared to healthy controls, however, albeit belatedly, they reach normal sexual maturation. Moreover, they reached normal height in adulthood, unlike what occurred with weight and BMI, finding even more evident in males. In the second article, "Endocrine-metabolic profile of adults with sickle cell anemia", it was observed that men with SCA had higher levels of gonadotropins than controls. Levels of high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) cholesterol were lower in the SCA group. The high prevalence of low HDL (96%) in the SCA group and its positive correlation with the hemoglobin concentration and its negative correlation with reticulocytes count and leukocytes count the possibility of HDL be considered a marker to assist in predicting adverse clinical events in this population. Although it has not been observed difference in the levels of 25-hydroxyvitamin between the groups, there was a higher prevalence of its deficiency and insufficiency in SCA group, which enhances the risk, already existing in this population, of osteoporosis. The findings of both studies characterize patients with SCA about the evolution of their growth and development into adulthood and show endocrine-metabolic changes that deserve to be investigated during follow-up, in order to prevent other complications that can compromise their quality life.

Keywords: sickle cell anemia, prospective studies, growth, puberty; endocrine glands.

# LISTA DE TABELAS

**ARTIGO 1**


**TABELA 1** DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) NOS TRÊS TEMPOS DO ESTUDO COMPARADOS A SEUS CONTROLES SAUDÁVEIS (CONTROLES).....53

**TABELA 2** DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) NOS TRÊS TEMPOS DO ESTUDO COMPARADOS A SEUS CONTROLES SAUDÁVEIS (CONTROLES) EM RELAÇÃO AO SEXO.....54

**TABELA 3** VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS COMPARADAS ENTRE HOMENS E MULHERES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) NOS TRÊS TEMPOS DO ESTUDO.....55

**TABELA 4** EVOLUÇÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME E SUAS COMPARAÇÕES NOS TRÊS TEMPOS DO ESTUDO.....56

**TABELA 5** DADOS SOBRE IDADE ÓSSEA, PUBERDADE, IDADE DA MENARCA E DOSAGENS HORMONAIS EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) E SEUS RESPECTIVOS CONTROLES SAUDÁVEIS (CONTROLES) NOS TEMPOS DE ESTUDO TE1 E TE3.....58


**ARTIGO 2**


**TABELA 1** DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) COMPARADOS A SEUS CONTROLES SAUDÁVEIS (CONTROLES).....71

**TABELA 2** DADOS SOBRE DOSAGENS HORMONAIS EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) E SEUS RESPECTIVOS CONTROLES SAUDÁVEIS (CONTROLES).....72

**TABELA 3** VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS E ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS DE PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) E SEUS RESPECTIVOS CONTROLES SAUDÁVEIS (CONTROLES).....73

**TABELA 4** CORRELAÇÕES ENTRE HDL E BIOMARCADORES RELACIONADOS À ANEMIA FALCIFORME DOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) E SEUS RESPECTIVOS CONTROLES SAUDÁVEIS (CONTROLES).....74

**TABELA 5** VARIÁVEIS RELACIONADAS AO METABOLISMO ÓSSEO COMPARADAS ENTRE OS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME (CASOS) E SEUS CONTROLES SAUDÁVEIS (CONTROLES).....75

# LISTA DE FIGURAS

**ARTIGO 2**

**FIGURA 1** DIAGRAMAS DE DISPERSÃO ENTRE HDL E BIOMARCADORES DA ANEMIA FALCIFORME NO GRUPO DE PACIENTES (CASOS) ..... 74

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D (25-hidroxi-vitamina D)

AF (Anemia falciforme)

Anti-TPO (Anticorpo antitireoperoxidase)

AVC (Acidente Vascular Cerebral)

DF (Doença falciforme)

DHL (Desidrogenase lática)

DM (Diabetes Mellitus)

E2 (Estradiol)

FSH (Hormônio folículo estimulante)

GJ (Glicemia de jejum)

Hb (Hemoglobina)

HbA (Hemoglobina A)

HbA1c (Hemoglobina glicada)

HbAS (Heterozigose para hemoglobina S)

HbF (Hemoglobina F)

HbS (Hemoglobina S)

HbSS (Homozigose para Hemoglobina S)

HDL (Lipoproteína de alta densidade)

HP (Hipertensão pulmonar)

HU (Hidroxiureia)

IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)

IMC (Índice de Massa Corpórea)

LDL (Lipoproteína de baixa densidade)

LH (Hormônio luteinizante)

OMS (Organização Mundial da Saúde)

PRL (Prolactina)

T (Testosterona)

T3 (Triiodotironina)

T4L (Tiroxina livre)

Te (Tempo)

TG (Triglicerídeos)

TMO (Transplante de medula óssea)

TSH (Hormônio estimulador da tireóide)

# SUMÁRIO


**1 INTRODUÇÃO** 16

**2 REVISÃO DA LITERATURA** 17

2.1 DOENÇA FALCIFORME 16

2.1.1 HEMOGLOBINA S 17

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA DO GENE S 19

2.1.3 CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS FALCIFORMES 20

2.1.4 ANEMIA FALCIFORNE 20

2.1.4.1 MANIFESTAÇÕES AGUDAS 22

2.1.4.2 MANIFESTAÇÕES CRÔNICAS 26

2.1.5 TRATAMENTO 28

2.1.6 ALTERAÇÕES ENDÓCRINO-METABÓLICAS 29

2.1.6.1 ATRASO NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO PUBERAL 30

2.6.1.2 DISFUNÇÃO GONADAL 34

2.6.1.3 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E METABOLISMO ÓSSEO 35

2.1.6.4 DISFUNÇÃO DA TIREÓIDE 38

2.1.6.5 DISFUNÇÃO ADRENAL 39

2.1.6.6 ALTERAÇÃO DO METABOLISMO LIPÍDICO 39

2.1.6.7 ALTERAÇÃO DE METABOLISMO GLICÊMICO 40

**3 JUSTIFICATIVA** 43

**4 OBJETIVOS** 44

**5 MÉTODO** 45

**6 RESULTADOS** 48

6.1 ARTIGO 1: CRESCIMENTO E PUBERDADE EM UMA COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: AVALIAÇÃO EM DEZ ANOS 48

6.2 ARTIGO 2: PERFIL ENDOCRINO-METABÓLICO DE ADULTOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME 67

**7 CONSIDERAÇÕES FINAIS** 83

**8 REFERÊNCIAS** 84

**APÊNDICE I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO GRUPO DE PACIENTES** 93

**APÊNDICE II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO GRUPO CONTROLE** ..... 94
**APÊNDICE III: GROWTH AND PUBERTY IN A PROSPECTIVE COHORT OF PATIENTS WITH SICKLE CELL ANAEMIA: ASSESSMENT IN TEN YEARS** ..... 95
**ANEXO I: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS** ..... 112
**ANEXO II: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA CIENTÍFICA** ..... 113

## 1 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 endócrino-metabólicas, destacam-se o atraso no crescimento e na puberdade, bastante comuns em pacientes com AF. O déficit de estatura nesta população tem etiologia multifatorial, sendo sua persistência na fase adulta considerada controversa. Outras anormalidades endócrino-metabólicas que ocorrem em adultos 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 endócrino-metabólicas nos indivíduos portadores de AF possibilita o diagnóstico e tratamento precoce de alterações, prevenindo complicações e, consequentemente, melhorando sua qualidade de vida.

# 2 REVISÃO DA LITERATURA

## 2.1 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 hemoglobina S (HbS), derivada do inglês *sickle*, que se traduz por foice (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). A DF destaca-se dentre as alterações estruturais das Hb como um dos distúrbios monogenéticos 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 $\beta^S$ (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 consequentes ao processo de falcização dos eritrócitos. Neste sentido, a ocorrência de heterozigose para o alelo $\beta^S$, HbAS, 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).

### 2.1.1 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 hemoglobina 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 Hb podem ser classificados em alterações estruturais; defeitos do ritmo de síntese ou talassemias ou persistência hereditária da hemoglobina fetal (HbF) (ZAGO, 1986).

James B. Herrick descreveu, pela primeira vez, eritrócitos alongados e em forma de foice no sangue de um indivíduo anêmico de origem africana (HERRICK, 1910). Linus Pauling e colaboradores 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 (PAULING et al, 1949).

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 físico-químicas 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 físico-químicas na estrutura do eritrócito leva à deformação e ao enrijecimento de sua membrana celular, concorrendo para o surgimento do epifenômeno patológico que é a vasoclusão. 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).

### 2.1.2 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 hemoglobina S em homozigose (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, cinco a dez milhões na Índia e cerca de três 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 HbSS, e o nascimento de 3500 indivíduos com DF no Brasil (ZAGO, 1986; FELIX, 2010).

### 2.1.3 CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS FALCIFORMES

Nas DF estão incluídas, além da AF que representa a maioria dos casos, a hemoglobinopatia SC, que ocorre devido à co-herança dos alelos $\beta^S$ e $\beta^C$ ; a interação hemoglobina S-β talassemia, que se dá quando um alelo $\beta^S$ é herdado com um alelo β-talassemia, causando a HbS/ β-talassemia, a hemoglobinopatia SD, que ocorre quando há herança de um alelo $\beta^S$ e um $\beta^D$ 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 DF 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).

### 2.1.4 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 consequente 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 vasoclusão, 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 vasoclusão 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, vasoclusão (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).

#### 2.1.4.1 MANIFESTAÇÕES AGUDAS

Dentre as manifestações agudas da AF destacamos as crises de falcização, que podem ser classificadas em crises vaso-oclusivas ou episódios dolorosos, crises aplásticas, hemolíticas e de sequestro esplênico (CONRAN; FRANCO-PENTEADO; COSTA, 2009).

As crises vaso-oclusivas consistem em episódios dolorosos agudos que representam as manifestações clínicas mais comuns e características das DF e têm como fator inicial a oclusão microvascular, sobretudo na medula óssea. Esta oclusão, secundária à falcização das hemácias, leva a isquemia tecidual, a qual desencadeia uma resposta inflamatória aguda. Atingem principalmente ossos longos, como o fêmur, articulações, como joelhos e cotovelos e coluna lombossacra; em crianças entre seis meses e dois anos, são frequentes a síndrome das mãos e pés ou dactilite, caracterizada por episódios agudos de dor e edema em mãos e pés (BALLAS, 1998).

As crises álgicas são a razão mais comum de admissão hospitalar dos pacientes com AF, apesar de serem mais frequentes em adolescentes e adultos jovens. Apesar de a dor aguda vaso-oclusiva ser tipicamente autolimitada e não resultar em lesão permanente de órgão, ela é considerada a complicação mais importante, da perspectiva do paciente, e sua frequência aumentada associa-se a mortalidade precoce em indivíduos com mais de 20 anos (PLATT et al., 1991).

A prevalência e a gravidade das crises álgicas não apresentam um padrão, têm características individuais e variam tanto de um paciente para o outro como em um mesmo paciente, modificando-se em diferentes fases da vida. Vários fatores podem desencadeá-las, dentre os quais podemos destacar infecção, desidratação, hipóxia, febre, acidose, exposição ao frio extremo, além de tensão emocional de qualquer natureza O tratamento das crises álgicas é de suporte e visa eliminar os fatores precipitantes e aliviar o quadro álgico, através de repouso, hidratação e analgesia (SERJEANT, 1992).

Além das crises vaso-oclusivas, são também consideradas crises de falcização as aplásticas, as hemolíticas e as de sequestro esplênico. As crises aplásticas são caracterizadas por queda acentuada nos níveis de Hb, acompanhada de níveis de reticulócitos reduzidos, caracterizando insuficiência transitória de eritropoese. As crises hemolíticas, também denominadas hiper-hemolíticas, são raras e derivam de um incremento na taxa de hemólise. Já a crise de sequestro esplênico define-se pela queda nos níveis basais de Hb de pelo menos 2g/dl,

hiperplasia compensatória de medula óssea e aumento rápido do baço. São responsáveis por elevado percentual de óbitos nos primeiros dez anos de vida (FERTRIN, 2010).

As infecções são também manifestações agudas da AF e constituem a principal causa de hospitalização, morbidade e mortalidade na doença, principalmente na infância. Em crianças com menos de quatro anos há um maior risco de infecções graves, destacando-se a meningite bacteriana, na sua maior parte causada por pneumococos. O risco de infecção por penumococo em crianças com AF menores de cinco anos é aproximadamente 30 a 100 vezes maior que em crianças saudáveis (LOGGETTO et al., 1999). Pneumonia, osteomielite, septicemia e infecção urinária são também frequentes (BALLAS, 1998; NUZZO; FONSECA, 2004).

A maior suscetibilidade dos portadores de DF a infecções tem como principais causas a disfunção esplênica. Na primeira infância ocorre esplenomegalia decorrente da congestão na polpa vermelha pelo sequestro de eritrócitos falcizados nos cordões esplênicos e sinusóides, que evolui com a formação de trombose e microinfartos, levando à fibrose e atrofia do órgão. Tal fenômeno denomina-se autoesplenectomia e ocorre geralmente até os cinco anos de idade. A hipóxia tecidual favorece o desenvolvimento do foco infeccioso. Além disso, observam-se deficiência na opsonização e produção de anticorpos devido à persistente agressão esplênica, levando à asplenia funcional, que se torna permanente em torno do sexto ao oitavo ano de vida (NUZZO; FONSECA, 2004; MARTINS, 2010).

A asplenia (orgânica ou funcional) proporciona uma maior susceptibilidade a infecções por organismos encapsulados, notadamente o *Haemophilus influenzae* tipo b e o pneumococo. Essas infecções, acompanhadas de acidose, hipóxia e desidratação, podem desencadear e/ou intensificar as crises de falcização, pois favorecem a produção de citocinas inflamatórias, aumentando, assim, a expressão das moléculas de adesão endoteliais e a adesão das células falciformes e dos polimorfonucleares no endotélio vascular. Nessas condições, forma-se um círculo vicioso perigoso para o paciente, que pode ser letal se não tratado adequadamente.

Este fato justifica a busca por profilaxia e abordagem eficazes (NUZZO; FONSECA, 2004).

Além da pneumonia, outra manifestação pulmonar aguda importante que acomete os pacientes com AF é a síndrome torácica aguda, causada por uma combinação de infecção, embolia gordurosa e vaso-oclusão da vasculatura pulmonar. A síndrome caracteriza-se por quadro clínico semelhante à pneumonia, dor torácica, febre, dispneia, opacidade na radiografia e queda do nível de Hb, podendo evoluir para hipóxia grave. Constitui a segunda causa mais comum de internação hospitalar em todos os grupos etários de portadores de AF e uma das causas mais comuns de óbito (BALLAS,1998; NUZZO; FONSECA, 2004; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Complicações neurológicas da anemia falciforme incluem acidente vascular cerebral (AVC), hemorragia cerebral e ataques isquêmicos transitórios. A AF é uma das causas mais comuns de AVC na infância, com pico de incidência até os seis anos de idade e, em adultos, após os 30 anos de idade. Hemorragia intracerebral é mais frequente em adultos entre a segunda e terceira décadas de vida (POWARS, 2000). A maioria dos casos de AVC associa-se a uma vasculopatia que afeta a carótida interna distal e as artérias cerebrais médias e tem como fatores contribuintes anemia, leucocitose, hipoxemia, dano endotelial causado pela reologia alterada, deficiência funcional de óxido nítrico associado à hemólise e regulação deficiente do fluxo sanguíneo causando, hiperanemia (SWITZER et al., 2006). A vasculopatia parece começar na infância, com a incidência do primeiro AVC de 1 a 2 por 100 pacientes/ano entre as idades de 2 anos e 5 anos, e 11% dos pacientes com DF têm um AVC até os 20 anos (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Outra manifestação aguda da AF é o priapismo. É uma complicação relativamente frequente e ocorre quando as células falcizadas obliteram os corpos cavernosos e esponjoso, impedindo o esvaziamento sanguíneo do pênis (BALLAS, 1998). Em geral, cerca de 30 a 45% dos homens com DF relataram ter tido pelo menos um episódio de priapismo (NOLAN et al., 2005). Em 45% dos pacientes que sofrem priapismo, desenvolve-se algum grau de impotência (EMOND et al., 1980).

### 2.1.4.2 MANIFESTAÇÕES CRÔNICAS

A AF também apresenta manifestações clínicas crônicas que acometem diversos sistemas. Manifestações do sistema respiratório são responsáveis por 20% a 30% dos óbitos do paciente adulto. Geralmente as alterações pulmonares aparecem na segunda década e culminam com óbito na quarta década de vida (MOREIRA, 2007).

As complicações pulmonares crônicas levam a alterações da função pulmonar (doença restritiva, doença obstrutiva e capacidade anormal de difusão) e à hipertensão pulmonar (GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007).

A função pulmonar pode estar alterada no paciente portador de AF, mesmo que não apresente antecedente de doença pulmonar (BALLAS,1998). A partir de avaliação espirométrica, observou-se que crianças com DF apresentavam um padrão pulmonar restritivo e uma redução progressiva no volume pulmonar (MACLEAN et al., 2008).

A hipertensão pulmonar (HP), diagnosticada por ecodopplercardiograma, é comum em adultos com DF e parece ser uma complicação da hemólise crônica (GLADWIN et al., 2004). Fatores que aceleram a lesão pulmonar, como infecções de repetição, embolia gordurosa pós-infarto ósseo e hipercoagulabilidade, também contribuem substancialmente para o desenvolvimento da HP (MOREIRA, 2007). Até 20% dos pacientes terão HP leve ou limítrofe (Pressão sistólica da artéria pulmonar estimada acima de 35mmHg) e 10% terão HP moderada ou grave (FERTRIN, 2010; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Manifestações cardíacas também ocorrem nos pacientes com AF e estão relacionadas à circulação hiperdinâmica secundária aos mecanismos compensatórios da anemia (CONRAN; FRANCO-PENTEADO; COSTA, 2009). A doença cardiovascular é responsável por um aumento na morbimortalidade nos pacientes com DF (DE SOUZA et al., 2007) e apresenta como principais achados dilatação das câmaras cardíacas, hipertrofia do ventrículo esquerdo, disfunção biventricular, além de HP e isquemia miocárdica ( MARTINS et al., 1998;

GUALANDRO; FONSECA; GUALANDRO, 2007) . A presença de disfunção diastólica por si só é um fator de risco independente para mortalidade (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Complicações hepatobiliares também ocorrem na DF, destacando-se a colelitíase. É consequente à excreção contínua e elevada de bilirrubinas e acomete entre 70% e 75% dos adultos com AF (GALLOWAY, HARWOOD-NUSS, 1988; FERTRIN, 2010). As alterações na função hepática podem ser relacionadas à falcização intra-hepática, infecções adquiridas na transfusão ou hemossiderose transfusional (FERTRIN, 2010).

O rim é outro órgão extremamente suscetível a complicações, pois as características peculiares de seu microambiente favorecem a patogênese da nefropatia falciforme. A ocorrência de hipóxia, acidose e hiperosmolaridade fazem da medula interna um ambiente ideal para a polimerização da HbS desoxigenada, infarto de medula renal, com consequente hematúria e hipostenúria. Ao longo do tempo, ciclos repetidos de lesão isquêmica levam à doença microvascular crônica estabelecida na nefropatia falciforme. Em paralelo a este, o fluxo sanguíneo renal cortical e a taxa de filtração glomerular são aumentados em resposta à anemia e à vasodilatação. A subsequente hiperfiltração eventualmente resulta em proteinúria e glomerulosclerose, que, em conjunto com fibrose tubulointersticial, anuncia o início da doença renal crônica progressiva (ZAGO, 2013; SHARPE; THEIN, 2014).

Em relação ao aparelho osteoarticular, a complicação mais comum é a necrose asséptica da cabeça do fêmur e afeta cerca de 10% dos pacientes (GALLOWAY, HARWOOD-NUSS, 1988; FERTRIN, 2010). Consiste, na verdade, em uma forma de necrose da medula óssea, com implicações peculiares devido ao local crítico da lesão. É mais frequente no final da adolescência e nos adultos jovens, todavia, pode ser observada na infância (SERJEANT, 1992).

Dentre as manifestações cutâneas, as úlceras de membros inferiores estão entre as mais evidentes, devido a sua elevada prevalência, cronicidade e característica incapacitante. Geralmente se desenvolvem no terço inferior da perna,

principalmente na região maleolar e têm etiologia espontânea, traumática ou por hipóxia tissular (DOVER et al., 1996). Afetam 5 a 10% dos pacientes com AF e são três vezes mais comuns em homens e nos mais velhos (FERTRIN, 2010). As úlceras podem se tornar infectadas e provocar infecção sistêmica, osteomielite ou tétano, são resistentes à cura e recidivam na maioria dos casos (GALLOWAY, HARWOOD-NUSS, 1988).

### 2.1.5 TRATAMENTO

Não há tratamento específico da AF. Dessa forma, medidas preventivas são essenciais na melhora da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes. O quadro clínico que os pacientes apresentam deve-se principalmente a dois fenômenos: o da oclusão vascular pelos glóbulos vermelhos seguida de infarto em tecidos e órgãos, e o da hemólise crônica e seus mecanismos compensatórios. A associação desses eventos ocasiona lesão progressiva dos diversos tecidos e órgãos como: pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina e pele. Este fenômeno da vasoclusão também leva à destruição progressiva do baço e consequentemente à autoesplenectomia, sendo responsável pela susceptibilidade aumentada a infecções graves. (BRAGA, 2007).

O acompanhamento ambulatorial tem como objetivo a avaliação periódica de órgãos e sistemas e a orientação do paciente e de seus familiares sobre a doença. A criação de vínculo dos pacientes com a equipe de saúde é fundamental, pois facilita a compreensão sobre a doença e evita que os mesmos procurem diferentes hospitais, mantendo o acompanhamento em um único centro de referência (BRAGA, 2007).

Entre as medidas gerais úteis no tratamento da AF temos: educação dos familiares e do paciente sobre os principais aspectos da doença; orientação sobre nutrição, hidratação, uso de roupas adequadas à temperatura, exercícios; orientação sobre a importância do acompanhamento regular; imunização adequada; orientação para manutenção da profilaxia e realização do esquema vacinal; ensinar a palpar o braço e a aferir a temperatura; acompanhar o crescimento e desenvolvimento; suplementação com ácido fólico; realização de exames periódicos para detectar

precocemente alterações; aconselhamento genético e detecção de outros portadores na família (BRAGA, 2007).

Além dessas medidas, atualmente, existem opções terapêuticas eficazes disponíveis para o tratamento da AF que são: o transplante de medula óssea (TMO) e a hidroxiuréia (HU). O TMO, apesar de ser a medida curativa, quando dispõe de um doador compatível, é considerado de alto risco, pois apresenta grande risco de complicações e mortalidade. Estudos têm demonstrado que a concentração elevada de HbF em pacientes com AF é particularmente útil na proteção contra os eventos de falcização e vasoclusão, e indicam ser um fator moderador das consequências clínicas deste processo. Assim, a HU, vem sendo utilizada como tratamento das DF por induzir o aumento da síntese de HbF e por não causar efeitos adversos severos em adultos (SILVA, 2006).

### 2.1.6 ALTERAÇÕES ENDÓCRINO-METABÓLICAS

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 endócrino-metabólicas (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 tireoidianas (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).

#### 2.1.6.1 ATRASO NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMETO 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 em comparação a crianças e adolescentes normais (PHEBUS; GLONINGER; MACIAK, 1984; STEVENS et al., 1986, SINGHAL et al., 1994; AL-SAQLADI; BARDEN et al., 2002; ZEMEL et al., 2007; BIN-GADEEN; BRABIN, 2010).

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

Nos pacientes com DF, há diminuição da concentração sérica de IGF-1 e redução da resposta à estimulação do GH, provavelmente devido à injúria hipóxico-vascular no eixo hipotalâmico-pituitário após um ou mais episódio de crise vasoclusiva (SOLIMAN et al, 1997). Estudo que avaliou níveis de GH em pacientes com AF com déficit de crescimento através da teste de estímulo observou que a deficiência de GH pode estar associada ao déficit de crescimento em alguns pacientes com DF e que estes podem se beneficiar de tratamento com GH (NUNLEE-BLAND et al, 2004). Além da deficiência de GH que pode ocorrer pela hipóxia, pode haver alterações em decorrência da afinidade da hipófise para a deposição de ferro ( BARRETO et al, 2008).

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) e correlacionar os dados mostrou que, após um ano, os meninos com HbSS apresentaram diminuição significativa no Z-escore de peso para idade e de peso para estatura, 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, com maior concentração de Hb nas meninas. Este estudo concluiu que déficit de crescimento 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 com anemia falciforme é controversa. Alguns estudos têm mostrado que os jovens adultos com DF são menores do que seus pares de mesma idade (STEVENS et al., 1986, HENDERSON; SAAVEDRA; DOVER, 1994; BARDEN et al., 2002; ZEMEL et al., 2007), 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 Sβ0 quando comparados com SC e Sβ+ (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 déficit de crescimento mais grave 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 n o início da puberdade) 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).

### 2.1.6.2 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, consequentemente, baixos níveis de T (hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico) ou vasoclusão dos vasos testiculares, resultando em falência destes, com baixos níveis de T e gonadotrofinas elevadas (hipogonadismo primário ou hipergonadotrófico). É também possível que a vasoclusão 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), podem ser propostas também como causas a deficiência de zinco (PRASAD, 1997) e o atraso constitucional da puberdade (SOLIMAN et al., 1999).

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 com AF em comparação ao controle. Observaram níveis de T, di-hidrotestosterona 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).

Li e colaboradores (2003) propuseram que o infarto testicular repetido é um provável mecanismo de insuficiência testicular, com consequente prejuízo da fertilidade em pacientes com DF. Especula-se que frequentes episódios de

falcização intravascular, vasoclusão e infarto, bem como hipóxia tecidual associada à anemia crônica, sejam responsáveis pela insuficiência testicular.

A análise do sêmen de pacientes com AF demonstrou redução na contagem de espermatozoides, 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).

#### 2.1.6.3 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E METABOLISMO ÓSSEO

A vitamina D, juntamente com o cálcio, tem papel fundamental no metabolismo ósseo. O melhor indicador clínico de seu status sérico é a concentração de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), que representa o somatório de síntese cutânea da vitamina D e ingestão de vitamina D-2 (ergocalciferol) e vitamina D-3 (colecalciferol) (ROVNER et al., 2008). O nível de vitamina D varia com a idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), cor da pele, latitude, exposição solar e ingestão dietética. Um nível entre 52 e 72 mmol/l (21 a 29 ng/ml) tem sido definido como insuficiência e um nível menor que 50ml/l (<20ng/ml) como deficiência de vitamina D (SADAT-ALI et al., 2011).

Estudo mostrou níveis séricos de 25(OH)D diretamente relacionados à densidade mineral óssea (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006). A deficiência de vitamina D, além de repercutir na saúde óssea, tem sido relacionada a várias condições de saúde, incluindo doença cardiovascular, asma, nefropatia e dor crônica, complicações às quais os pacientes com DF são suscetíveis (NOLAN et al., 2015). Além disso, está relacionada ao aumento de infecções respiratórias, à fraqueza muscular e ao aumento do risco de quedas e microlesões (HOLICK, 2012).

Deficiência de vitamina D é altamente prevalente entre crianças e adultos portadores de DF (NOLAN et al., 2015). Estudo feito na Filadélfia, que comparou crianças e adolescentes portadores de AF a pares saudáveis residentes na mesma área geográfica, mostrou que a deficiência de vitamina D predominou em ambos os grupos, porém, os indivíduos com AF apresentavam maior risco de desenvolvê-la em relação aos saudáveis. Uma possível explicação para tal resultado é que a maioria das crianças com AF são afrodescendentes e, por apresentarem maior concentração de melanina na pele, muito pouco dos raios ultravioletas são utilizados para a síntese de vitamina D. Outras possibilidades são que as crianças com AF têm requisitos mais altos de vitamina D ou alterações do seu metabolismo. (ROVNER et al., 2008).

A baixa ingestão de cálcio e a deficiência de vitamina D, que diminui a absorção intestinal de cálcio, levam à redução do pico de massa óssea ideal na criança e no adolescente com AF, o que determina falha de crescimento (OLIVEIRA et al., 2015). Além disso, a deficiência de vitamina D pode piorar a condição óssea em crianças com AF, cujos ossos são afetados por infartos, osteonecrose e osteoporose (SERARSLAN et al., 2010).

Há características específicas na DF que podem contribuir para o maior risco de hipovitaminose D, dentre as quais se pode destacar redução da capacidade de síntese da vitamina D, devido à elevada concentração de melanina na pele, redução dos níveis de atividade física (BUCHOWSKI et al., 2002) e aumento do gasto energético de repouso (BARDEN et al., 2000; BUCHOWSKI et al., 2002). Devido à constante produção de hemácias para compensar sua sobrevida encurtada, os indivíduos com DF apresentam maior taxa metabólica basal, com elevadas exigências nutricionais para sustentar o funcionamento fisiológico normal (PARSHAD et al., 1989).

Os pacientes com AF também podem apresentar diminuição do apetite (IBIDAPO; AKINYANJU, 2000; MITCHELL et al., 2004), baixa ingesta alimentar (HOWARD; PUI, 2002; BUISON et al., 2004; KAWCHAK et al., 2007) ou

incapacidade de absorver adequadamente nutrientes devido a danos à mucosa intestinal (JULKA et al., 2008).

Além das causas nutricionais, indivíduos com DF podem apresentar injúria renal secundária à doença hematológica, o que pode impedir a conversão da vitamina D em sua forma ativa (NOLAN et al., 2015).

Baixa densidade mineral óssea em crianças com AF configura-se motivo de preocupação com as possíveis consequências da deficiência de vitamina D (BUISON et al., 2005; LAL et al., 2006). Chapelon e colaboradores (2009) estudaram prevalência de baixa densidade mineral óssea em crianças com AF, característica encontrada em até 82% dos adultos com esta patologia, e observaram deficiência de vitamina D em 76% dos pacientes.

Deficiência de vitamina D é condição que acomete também adultos com AF (GOODMAN et al., 2010). Estudo recente avaliou adultos com AF residentes em regiões tropicais e evidenciou níveis reduzidos de 25 (OH) D em relação à população em geral (TAYO et al., 2014).

A hipovitaminose D, juntamente com o hipogonadismo e alteração dos hormônios sexuais podem ser consideradas possíveis causas de baixa massa óssea nos indivíduos com AF (HOLICK, 2007; SADAT-ALI et al., 2008). Estudo francês sugere elevada prevalência de deficiência de vitamina D em adultos com AF e sua associação com história de fratura (ARLET et al., 2013).

Em indivíduos sem AF, portadores de dor crônica que apresentam deficiência de vitamina D, tem sido evidenciada uma melhora nos sintomas álgicos, além de diminuição da utilização de analgésicos a partir da reposição desta vitamina (GLOTH; GREENOUGH, 2004; STRAUBE et al., 2010).

Osunkwo e colaboradores (2011), em estudo com crianças e adolescentes portadores de DF, evidenciaram associação da dor crônica a níveis significativamente mais baixos de 25(OH)D quando comparados com pacientes sem dor crônica. Osunkwo e outros colaboradores (2012), em estudo piloto duplo-cego randomizado sobre terapia com altas doses de 25(OH)D para dor crônica em crianças e adolescentes com DF, evidenciaram que, aqueles que receberam altas

doses desta alcançaram níveis séricos mais elevados, apresentaram menos dias de dor por semana e maiores escores de atividade física no Pediatric Quality of Life Inventory. Estes resultados sugerem um potencial benefício da 25(OH)D na redução do número de dias de dor na DF.

#### 2.1.6.4 DISFUNÇÃO DA TIREÓIDE

Estudos sobre a função da glândula tireóide na DF são infrequentes e controversos, sendo que alguns demonstraram disfunção tireoidiana (EL-HAZMI; BAHAKIM; AL-FAWAZ, 1992; PHILLIPS;BECKER; KELLER, 1992; FUNG et al., 2006).

Philips e colaboradores (1992) descreveram três casos de hipotireoidismo clínico em adultos portadores de DF, acima de 45 anos, politransfundidos e que apresentavam níveis de ferritina maiores que 6400 ng/dl. No exame pós-morte do paciente que apresentava maiores níveis de hormônio estimulador da tireoide (TSH) (>76IU/ml), por exemplo, e de ferritina (14000 ng/dl), foram observados deposição de ferro, atrofia e fibrose tecidual na glândula.

Parshad e colaboradores (1989) observaram que homens portadores de AF apresentaram níveis de tri-iodotironina (T3) reduzidos e de TSH elevados quando comparados ao grupo controle. Fung e colaboradores (2006), ao estudarem aumento da prevalência de endocrinopatia associada à sobrecarga de ferro na talassemia *versus* DF, evidenciaram que o hipotireoidismo foi a anormalidade endócrina que menos ocorreu, em apenas três dos 199 portadores de AF e em 14 dos 138 portadores de talassemia. O fator preditor mais forte do hipotireoidismo neste estudo foi a duração da transfusão.

Estudo turco sobre frequência e fatores de risco de complicações endócrinas avaliou 50 crianças e adolescentes portadores de AF e encontrou hipotireoidismo, central e periférico, em 6% da amostra (OZEN et al., 2013).

A etiologia da disfunção tireoidiana na AF não está clara, porém a maioria dos pacientes acometidos são politransfudidos e apresentam sobrecarga severa de

ferro. Philips e colaboradores (1992) sugeriram, a partir de relatos de autopsia, que a etiologia primária do hipotireoidismo pode ser a hemossiderose transfusional com subsequente dano celular à glândula.

#### 2.1.6.5 DISFUNÇÃO ADRENAL

O acometimento das glândulas adrenais é outra possível complicação na AF, que pode ocorrer devido a possíveis injúrias vasculares como hemorragia ou tromboembolismo ou devido ao depósito de ferro, com consequente disfunção no eixo hipófise-adrenal (SMILEY; DAGOGO-JACK; UMPIERREZ, 2008). Na literatura, os estudos sobre o assunto são escassos e controversos.

Rosenbloom e colaboradores (1980) avaliaram o eixo hipófise-adrenal em indivíduos com AF, através do teste de hipoglicemia insulínica, durante períodos de crise e sem crise e evidenciaram diminuição das concentrações de cortisol plasmático durante as crises álgicas. O estresse durante a crise pode revelar uma insuficiência adrenal ou até mesmo precipitar uma crise Addisoniana em um paciente com hipoadrenalismo subcrítico que permanece assintomático sob condições sem estresse (SMILEY; DAGOGO-JACK; UMPIERREZ, 2008). Estudo posterior que comparou os níveis basais de cortisol plasmático de crianças com genótipos HbAA, AS e SS encontrou níveis menores nas crianças com genótipo SS (OSIFO; LUKANMBI; ADEKILE, 1988).

Saad e Saad (1992) mediram os níveis de cortisol sérico durante infusão de hormônio adrenocorticortrófico em pacientes portadores de AF em momento sem crise e em grupo controle e não evidenciaram diferença significativa nas respostas de cortisol entre os grupos, sugerindo origem central para o hipoadrenalismo.

#### 2.1.6.6 ALTERAÇÃO DO METABOLISMO LIPÍDICO

Alterações no metabolismo lipídico, especialmente redução do colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) também são encontradas em pacientes com AF, tanto em crianças quanto em adultos (VANDERJAGT et al., 2002; SHORES et al., 2003).

A redução dos níveis de colesterol pode se dever parcialmente à diminuição do volume de hemácias que ocorre na DF, que leva ao aumento do volume plasmático e diluição de seus constituintes, incluindo lipídios e lipoproteínas. Outro fato de destaque é que a via de biossíntese do colesterol é sujeita a uma forte *down-regulation* em indivíduos com DF em relação àqueles que não possuem DF. Além disso, a redução da atividade da lecitina colesterol acetiltransferase é um dos mecanismos envolvidos na redução do colesterol na DF. Esta enzima é uma glicoproteína que catalisa a reação de esterificação do colesterol e participa do transporte reverso do colesterol dos tecidos para ser catabolizado no fígado, bem como do metabolismo das lipoproteínas plasmáticas (SHORES et al., 2003; RAHIMI et al., 2006).

Outra possível explicação para a redução da concentração sérica de colesterol na anemia hemolítica poderia ser um aumento significativo na sua utilização e anormalidades da função hepática (RAHIMI et al., 2006).

Estudo recente avaliou a influência dos níveis reduzidos de HDL nos índices hematológicos em pacientes com DF e evidenciou que pacientes com níveis reduzidos de HDL apresentavam anemia mais severa, maior contagem de leucócitos e plaquetas, além de maior frequência de crises vaso-oclusivas que aqueles com níveis normais. Destacou também que o HDL baixo pode ser marcador na previsão de eventos clínicos adversos nestes pacientes (EMOKPAE; KULIYA-GWARZO, 2014).

Zorca e colaboradores (2010), em estudo de coorte com adultos com AF, investigaram o perfil lipídico e sua relação com marcadores de hemólise intravascular, disfunção vascular e HP e observaram níveis de triglicerídeos elevados como um fator de risco potencial para HP na DF.

#### 2.1.6.7 ALTERAÇÃO DO METABOLISMO GLICÊMICO

A associação de DM com AF é incomum. Alguns poucos estudos descreveram casos de DM em indivíduos portadores de AF (ADEKILE; JEGENDE, 1990; JARRETT; OLORUNDARE, 2014; MOHAPATRA, 2005).

A sobrecarga de ferro endógena ou exógena devido a múltiplas transfusões pode resultar em danos às células β e diminuição da produção de insulina, sendo que o resultado pode variar desde intolerância à glicose a DM franca, com necessidade de insulinoterapia (SMILEY; DAGOGO-JACK; UMPIERREZ, 2008).

Há também evidências de resistência à insulina na DF, implicando danos aos mecanismos de resposta à insulina. Estudo multicêntrico sobre sobrecarga de ferro, envolvendo indivíduos com AF e talassemia, mostrou que DM afeta 2% dos pacientes com DF, sendo o fator preditor mais importante o período de tempo desde que os pacientes tinham começado a receber transfusões. Os indivíduos com AF transfundidos tiveram 2,5 vezes mais chances de diabetes (FUNG et al., 2006).

Apesar de não haver dados de base populacional que determinem a prevalência relativa de DM entre pacientes com DF e de esta população possuir vários fatores de risco para desenvolvê-lo, não se vê frequentemente sua associação com AF. Parece que esta população possui relativa “proteção” quanto ao DM. Os mecanismos teóricos para tal proteção incluiriam o baixo IMC, hipermetabolismo, e, possivelmente, outros fatores genéticos (SMILEY; DAGOGO-JACK; UMPIERREZ, 2008).

Diferentemente da prática na avaliação do controle glicêmico do paciente diabético, a hemoblogina glicada (HbA1c) pode não ser uma medida confiável de hiperglicemia em alguns pacientes com certos tipos de doenças hematológicas, tais como DF (SCHNEDL et al., 2000). Nesta, a meia-vida das hemácias é reduzida de aproximadamente 120 dias para cerca de 10-14 dias. A medição de HbA1c em uma pessoa com DF, portanto, não reflete com precisão o controle glicêmico durante um período de três meses como normalmente esperado, porque as hemácias não têm tempo para se tornarem glicosiladas antes de serem retiradas de circulação. Consequentemente, a medida da HbA1c pode ser falsamente baixa (SMILEY; DAGOGO-JACK; UMPIERREZ, 2008).

Os níveis séricos de frutosamina têm sido propostos como uma medida laboratorial adequada para monitorar o controle glicêmico em longo prazo em

pacientes com DM e DF (KOSECKI; RODGERS; ADAMS, 2005). Sua medida proporciona a avaliação do controle da glicemia nas últimas duas a três semanas (YAHAYA; ISAH; ANAJA, 2006). Apesar de algumas limitações quanto ao ensaio da frutosamina, incluindo sua meia-vida curta, o que pode resultar em maior susceptibilidade a variações bruscas de glicose no sangue, dificuldade com a normalização do ensaio, visto que a albumina pode ser altamente afetada por estados de doença e drogas, e limitada prática para avaliações ambulatoriais em que os pacientes são atendidos em longos intervalos de três a seis meses, parece que a frutosamina pode ser útil no monitoramento do controle glicêmico em pacientes com AF, em quem haveria abundância de hemácias jovens (SMILEY; DAGOGO-JACK; UMPIERREZ, 2008).

## 3. JUSTIFICATIVA

A elevada prevalência da AF no Brasil e, principalmente, no Nordeste, incluindo o Estado de Sergipe, a necessidade de entender a evolução do crescimento e desenvolvimento dos pacientes com AF, o impacto que as alterações endócrino-metabólicas podem ocasionar em suas vidas e a possibilidade de uma terapêutica adequada que possa prevenir complicações numa população cuja sobrevida vem aumentando nas últimas três décadas, justificam a necessidade de avaliar seu crescimento e a ocorrência de alterações endócrino-metabólicas, bem como possíveis justificativas para as alterações observadas.

## 4. OBJETIVOS

- Avaliar o padrão de crescimento e desenvolvimento puberal de um grupo de pacientes com AF desde a infância até a vida adulta (Artigo 1).

- Avaliar o perfil endócrino-metabólico de adultos com AF (Artigo 2).

## 5. MÉTODO

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo de pacientes portadores de AF atendidos no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, centro universitário de referência regional, localizado em Aracaju, capital do estado, 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.

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 esteroides ou outros hormônios nos últimos 30 dias e que não tivessem outra doença crônica não relacionada à AF que pudesse interferir no desenvolvimento pôndero-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 à eletroforese de hemoglobina e foram excluídos os indivíduos HbAS ou que apresentaram 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=peso/(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) (KUCZMARSKI et al., 2000), 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 (ONIS et al., 2007). Avaliação antropométrica foi realizada nos três tempos do estudo.

Avaliação do estágio puberal foi realizada segundo Marshall e Tanner (1969, 1970) 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 (1959) 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 controles: triiodotironina (T3), tiroxina livre (T4L), hormônio estimulador da tireóide (TSH), anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), prolactina (PRL), estradiol (E2) nas mulheres e testosterona (T) nos homens, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou 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-1 pelo imunorradiométrico. Em Te3 foram realizadas as mesmas dosagens de Te1 em casos e controles, acrescentando-se cortisol, paratormônio (PTH) e 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), todos pelo método quimioluminescência. Foram realizados também hemograma completo, dosagens de bilirrubina total e frações, desidrogenase lática (DHL), albumina, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina séricos, glicemia de jejum (GJ), colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL: lipoproteína de alta densidade), triglicerídeos (TG), colesterol LDL (LDL: lipoproteína de baixa densidade) e ferritina. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald, segundo o cálculo LDL= CT – (HDL + TG / 5), se TG < 400mg /dl. Os níveis lipídicos foram analisados de acordo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da aterosclerose (XAVIER, et al., 2013). Métodos padrões automatizados para análises clínicas foram utilizados para

os exames hematológicos e bioquímicos, com ensaios 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 projeto de pesquisa 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. As correlações foram analisadas através do coeficiente de correlação de Spearman. A correlação foi considerada fraca quando se obteve um valor de r entre 0 e 0,3; regular, r entre 0,3 e 0,6 e forte, r entre 0,6 e 0,9 (CRESPO, 2009). Para as análises realizadas, adotou-se o nível de significância de 0,05.

# 6 RESULTADOS

## 6.1 ARTIGO 1: CRESCIMENTO E PUBERDADE EM UMA COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: AVALIAÇÃO EM DEZ ANOS


### 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 maior 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-1 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.

## 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 homozigotos 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.

## MÉTODO

### Desenho do estudo

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo de pacientes portadores de AF atendidos no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal 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 esteroides ou outros hormônios nos últimos 30 dias e que não tivessem outra doença crônica não relacionada à AF que pudesse interferir no desenvolvimento pôndero-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=peso/(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 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, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou 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-1 pelo imunorradiométrico. Em Te3 foram realizadas as mesmas dosagens de Te1 em casos e controles, acrescentando-se o anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) 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.

## 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 (quatro 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 (Casos) nos três tempos do estudo comparados a seus controles saudáveis (Controles).

| | 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-escore 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-escore 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-escore 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 | -065 ± 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.
*Diferença estatisticamente significativa
DP: desvio-padrão

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).

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

| | | HOMENS | | | MULHERES | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TEMPOS DO ESTUDO | *CASOS MÉDIA ± DP | **CONTROLES MÉDIA ± DP | p | *CASOS MÉDIA ± DP | **CONTROLES 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 ±3,07 | | | 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

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 3** Variáveis antropométricas comparadas entre homens e mulheres portadores de Anemia Falciforme (Casos) nos três tempos do estudo.

| | | HOMENS | MULHERES | |
|---|---|---|---|---|
| | TEMPOS DO ESTUDO | MÉDIA ± DP | MÉDIA ± DP | p |
| 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-escore 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 | -062 ± 0,60 | 0,0387* |
| Z-escore 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-escore 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
*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** Evolução das variáveis antropométricas dos portadores de Anemia Falciforme e suas comparações 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 | -065 ± 1,01 | | Te2 x Te3 | - |

Tempos do Estudo: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015
*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 maior 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 e níveis mais baixos em comparação ao controle no Te1. Somente três pacientes (10%) tiveram diagnóstico de hipotireoidismo subclínico em Te1 e outro no Te3, o qual apresentou anti-TPO positivo. Não se observou nenhum caso de hipotireoidismo clínico. Níveis de T4L foram semelhantes nos grupos nos dois momentos. Anticorpo anti-tireoperoxidase foi positivo em três pacientes do grupo AF e em um indivíduo do controle (TABELA 5).

Em Te1, foi realizada avaliação dos níveis basais de gonadotrofinas e esteroides 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-1 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 (Casos) e seus respectivos controles saudáveis (Controles) 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 |
| T4L (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 |
| Anti-TPO + N (%) | | | | 3/25 (12%) | 1/35 (2,8%) | |
| 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.
*Diferença estatisticamente significativa
DP: desvio-padrão

## 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 adultos (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-escores 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±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, em média, aos 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-1reduzido (24).

A avalição 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 significantemente 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 mais reduzidos de T3 no grupo de crianças e adolescentes com AF em relação aos controles, 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.

## CONCLUSÕES

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, apontando para um possível padrão de estímulo persistente decorrente do atraso puberal e que requer novos estudos.

Observou-se que mulheres com AF acompanhadas no serviço não apresentaram dificuldade em relação à fertilidade e aponta-se para a necessidade de investigar a intenção de paternidade e a fertilidade entre os homens.

## 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 adolescentes 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 adolescentes 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, Ezeh 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.

## 6.2 ARTIGO 2: PERFIL ENDOCRINO-METABÓLICO DE ADULTOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME


### RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil endócrino-metabólico de um grupo de adultos com anemia falciforme (AF).
Métodos: Vinte e seis pacientes com AF entre 20 e 33 anos foram avaliados de em estudo transversal comparativamente a controles. Foram realizadas avaliações antropométrica, bioquímica e hormonal. Z-escores de peso, estatura e IMC para idade e sexo foram calculados através da comparação com padrões de referência.
Resultados: Foram avaliados 26 pacientes com média de idade de 25,08 anos. Os controles tiveram média de idade similar ao grupo AF. O grupo AF apresentou Z-escores de peso (p: <0,0001) e IMC (p: <0,0001) menores que o grupo controle, porém não houve diferença quanto à estatura. Níveis de IGF-1 foram menores nos casos do que nos controles. Os níveis de gonadotrofinas foram maiores nos homens com AF. A maioria (96%) dos pacientes com AF apresentaram níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) abaixo do limite inferior da normalidade. Os níveis de colesterol total, HDL e lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram menores no grupo AF. O HDL apresentou correlação positiva com a concentração de hemoglobina (r=0,6286; p= 0,0008), e correlação negativa com as contagens de reticulócitos (r= -0,4194; p=0,0368) e leucócitos (r= -0,5601; p=0,0036). As médias dos níveis de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina foram mais elevadas no grupo AF. Não houve diferença quanto aos níveis de 25-hidroxivitamina D entre os grupos, todavia se observou maior prevalência de sua deficiência (33,3%) e insuficiência (66,7%) no grupo AF.
Conclusões: Adultos com AF apresentaram comprometimento do peso, porém altura normal, quando comparados a controles. Pesquisas que avaliem a repercussão do tratamento dos níveis reduzidos de HDL-c nos desfechos cardiovasculares e seu papel como marcador que auxilie na previsão de eventos clínicos adversos nos pacientes com AF são necessárias. Além disso, estudos que avaliem o impacto da deficiência de vitamina D na densidade mineral óssea de pacientes com AF, assim como de sua reposição na prevenção e tratamento da osteopenia e osteoporose, tornam-se imprescindíveis.



Palavras-chave: anemia falciforme, estudos transversais, adulto, glândulas endócrinas.

## INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF), uma das patologias monogênicas mais comuns em todo o mundo, é considerada uma doença multissistêmica, associada a episódios de dor aguda e dano progressivo a órgãos. A maioria dos indivíduos com DF apresenta homozigose para o alelo $\beta^S$, o que caracteriza a anemia falciforme (AF), forma mais comum da doença (1). A obstrução vascular causada pelos eritrócitos em forma de foice, expressão celular da polimerização da Hemoglobina S (HbS) desoxigenada, pode levar também à isquemia de glândulas endócrinas (2).

O retardo de crescimento e o atraso puberal em crianças e adolescentes portadores de AF constituem as alterações endócrinas mais comumente relatadas na literatura, enquanto os poucos estudos que versam sobre a estatura final nos adultos com AF são controversos (3-5). Insuficiência gonadal, principalmente nos homens, alterações do metabolismo ósseo e lipídico e, em menor escala, hipotireoidismo, intolerância a carboidratos, diabetes *mellitus* (DM) e disfunção adrenal também têm sido relatados em adultos com AF (6-13).

A fisiopatologia das doenças endócrinas e metabólicas nos pacientes com DF ainda não está clara. Sugere-se que a disfunção endócrina pode ser causada por sobrecarga de ferro, devido à hemólise recorrente e às transfusões de hemácias necessárias ao longo da vida, ou interrupções de revitalização do tecido durante a crise vaso-oclusiva e mediadores inflamatórios (14).

O presente estudo teve por objetivo avaliar o perfil endócrino-metabólico de um grupo de adultos com AF em comparação a controles saudáveis e correlacionar possíveis alterações encontradas a biomarcadores relacionados à AF.

## MÉTODO

### Desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal de pacientes portadores de AF atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, centro de referência regional no tratamento da anemia falciforme, localizado em Aracaju, capital do estado de Sergipe, na região nordeste do Brasil. Os dados

foram colhidos de dezembro de 2014 a janeiro de 2016. Os pacientes foram submetidos a avaliações antropométrica e laboratorial.

**População do estudo**

A amostra estudada foi selecionada por conveniência nos dias de atendimento médico. Participaram do estudo 26 pacientes com AF confirmada por eletroforese de hemoglobina, sendo 13 homens e 13 mulheres. Foram incluídos pacientes adultos com idade maior ou igual a 20 anos, que não apresentavam complicação clínica na ocasião da coleta de dados, bem como aqueles que não haviam recebido hemoderivados nos três meses anteriores, não tivessem usado medicação contendo esteroides ou outros hormônios nos últimos 30 dias ou que não tivessem outra doença crônica não relacionada à AF que pudesse interferir no desenvolvimento pôndero-estatural. Um total de 35 indivíduos saudáveis, pareados para sexo e idade, foram recrutados no município de Aracaju para compor o grupo controle, sendo 15 homens e 25 mulheres. Os controles foram submetidos à 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**

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=peso/(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 (15) 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 (16).

## Avaliação laboratorial

Foram dosados em casos e controles: triiodotironina (T3), tiroxina livre (T4L), hormônio estimulador da tireóide (TSH), anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), prolactina (PRL), estradiol (E2) nas mulheres e testosterona (T) nos homens, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou somatomedina C (IGF-1), cortisol, paratormônio (PTH) e 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), todos pelo método quimioluminescência. Foram realizadas também dosagens séricas de cálcio e fósforo, fosfatase alcalina, albumina, glicemia de jejum (GJ), colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL: lipoproteína de alta densidade), triglicerídeos (TG) e colesterol LDL (LDL: lipoproteína de baixa densidade), ferritina, desidrogenase lática (DHL) e hemograma. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald, segundo o cálculo LDL-c= CT – (HDL + TG / 5), se TG < 400mg /dl. Os níveis lipídicos foram analisados de acordo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da aterosclerose (17). Métodos padrões automatizados para análises clínicas foram utilizados para os exames hematológicos e bioquímicos, com ensaios realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Termo de consentimento informado foi obtido dos participantes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe.

## 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 foram feitas através do teste Mann-Whitney para amostras independentes. As correlações foram analisadas através do coeficiente de correlação de Spearman. A correlação foi considerada fraca quando se obteve um valor de r entre 0 e 0,3; regular, r entre 0,3 e 0,6 e forte, r entre 0,6 e 0,9 (18). Foram consideradas significativas as diferenças inferiores a 5% ($p<0,05$).

## RESULTADOS

Foram avaliados 26 pacientes com AF, 13 homens e 13 mulheres, com média de idade de 25,08 anos (20 - 33 anos) e 35 indivíduos controles, 15 homens e 20 mulheres, com média de idade de 25,40 anos (20 a 34 anos).

Os pacientes com AF apresentaram comprometimento de peso quando comparados aos controles saudáveis, com peso e IMC significativamente menores. Na avaliação da estatura, não se observou diferença estatística entre os grupos (TABELA 1).

**TABELA 1** Dados antropométricos dos portadores de Anemia Falciforme (Casos) comparados a seus controles saudáveis (Controles).

| VARIÁVEL | *CASOS MÉDIA±DP | **CONTROLES MÉDIA±DP | p |
|---|---|---|---|
| Idade cronológica (anos) | 25,08 ± 2,80 | 25,40 ±2,84 | 0,7483 |
| Z-escore peso para idade | -0,86 ±0,62 | 0,18 ±0,80 | <0,0001* |
| Z-escore estatura para idade | -0,41±1,03 | -0,19 ±0,85 | 0,6149 |
| Z-escore IMC para idade | -0,65±1,01 | 0,63±0,99 | <0,0001* |

*número de casos (n)=26, exceto Peso e IMC n=25, excluída paciente gestante.
**número de controles (n)=35.
*Diferença estatisticamente significativa
DP: desvio-padrão

Não foi observada diferença quanto aos níveis de hormônios tireoidianos entre os grupos. O anti-TPO foi positivo em três pacientes do grupo AF e em um indivíduo do controle. Hipotireoidismo subclínico foi evidenciado em um paciente com AF, o qual apresentava anti-TPO positivo. A avaliação dos níveis basais de gonadotrofinas e esteróides sexuais foi realizada somente nos homens, pois grande parte das mulheres de ambos os grupos fazia uso de anticoncepcional, o que alterava avaliação do eixo hipofisário-gonadal. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos níveis de testosterona, enquanto os níveis de LH e FSH foram maiores nos homens com AF em comparação aos controles. Níveis de IGF-1 foram menores nos casos do que nos controles. Os níveis de prolactina e de cortisol foram semelhantes em ambos os grupos (TABELA 2).

**TABELA 2** Dados sobre dosagens hormonais em portadores de Anemia Falciforme (Casos) e seus respectivos controles saudáveis (Controles).

| VARIÁVEL | Casos* MÉDIA ± DP | Controles** MÉDIA ± DP | p |
|---|---|---|---|
| Idade cronológica (anos) | 25,08 ± 2,80 | 25,40 ±2,84 | 0,7483 |
| T3 (ng/dl) | 1,11±0,31 | 1,09±0,18 | 0,9129 |
| T4L (ng/dl) | 1,27±1,25 | 1,06±0,12 | 0,6094 |
| TSH (uUI/ml) | 2,09±1,32 | 1,43±0,61 | 0,1257 |
| Anti-TPO + N (%) | 3/25 (12%) | 1/35 (2,8%) | |
| FSH (mUi/ml) | 7,12±4,49 | 2,09±1,07 | 0,0002* |
| LH (mUi/ml) | 6,34±2,9 | 3,33±1,46 | 0,0014* |
| Prolactina (ng/ml) | 16,03±10,53 | 13,73±4,99 | 0,7529 |
| Testosterona (ng/ml) | 7,58±3,43 | 6,98±2,5 | 0,6784 |
| IGF-1 (ng/ml) | 133,95±50,48 | 186,64±66,34 | 0,0032* |
| Cortisol sérico (ug/dl) | 10,2 ± 4,24 | 11,22±3,65 | 0,3448 |

*n dos casos: n=25 (excluída paciente gestante), exceto LH, FSH, testosterona= 13 (somente dosados nos homens), IGF-1 n=22, cortisol n=24.
**n dos controles: Te3: n=35, exceto IGF-1 n=23.
T3: triiodotironina; T4L: T4 livre: tiroxina livre; TSH: hormônio estimulador da tireóide; Anti-TPO: anticorpo anti-tireoperoxidase; FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou somatomedina C
*Diferença estatisticamente significativa
DP: desvio-padrão

Os pacientes com AF apresentaram níveis de glicemia de jejum dentro da normalidade e sem diferença quanto aos níveis do grupo controle. Quanto ao metabolismo lipídico, observou-se que 96% (24/25) dos pacientes do grupo AF apresentaram níveis de colesterol HDL abaixo do limite inferior da normalidade e 20% (5/25) apresentaram níveis elevados de TG. Os níveis de CT, HDL-c e LDL-c foram significativamente menores no grupo AF em relação ao controle, enquanto níveis de TG não diferiram entre os grupos (TABELA 3).

**TABELA 3** Variáveis bioquímicas e índices hematimétricos de portadores de Anemia Falciforme (Casos) e seus respectivos controles saudáveis (Controles).

| VARIÁVEL | Casos * | | Controles ** | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | MÉDIA ± DP | VARIAÇÃO | MÉDIA ± DP | VARIAÇÃO | |
| Hemácias (milhões/mm3) | 2,71±0,71 | 1,46 a 4,93 | 4,81±0,48 | 3,89 a 5,47 | <0.0001* |
| Hb (g/dl) | 8,90±1,73 | 5,46 a 11,90 | 14,00±1,27 | 11,70 a 16,00 | <0.0001* |
| HT (%) | 25,64±5,27 | 14,40 a 35,70 | 41,53±3,55 | 34,40 a 46,60 | <0.0001* |
| Reticulócitos (%) | 8,82±4,61 | 0,97 a 19,80 | 0,89±0,21 | 0,54 a 1,31 | <0.0001* |
| Leucócitos ($10^9$/L) | 11800,00±3659,36 | 4010,00 a 16200,00 | 6304,86±1352,77 | 3570,00 a 9810,00 | <0.0001* |
| Plaquetas (K/uL) | 469920,00±158444,50 | 191000,00 a 888000,00 | 231388,57±63368,13 | 296000,00 a 373000,00 | <0.0001* |
| GJ (mg/dl) | 83,48±8,09 | 70,00 a 100,00 | 84,03±5,00 | 75,00 a 98,00 | 0.3615 |
| CT (mg/dl) | 125,40±26,32 | 83,00 a 188,00 | 180,83±30,72 | 135,00 a 249,00 | <0.0001* |
| HDL (mg/dl) | 27,68±7,60 | 15,00 a 44,00 | 49,54±10,77 | 30,00 a 72,00 | <0.0001* |
| LDL (mg/dl) | 73,92±21,66 | 21,00 a 124,00 | 115,03±23,66 | 72,00 a 167,00 | <0.0001* |
| TG (mg/dl) | 111,00±79,22 | 41,00 a 412,00 | 81,20±42,06 | 31,00 a 218,00 | 0.0977 |
| BT (mg/dl) | 4,22±2,48 | 0,50 a 9,30 | 0,60±0,27 | 0,20 a 1,40 | <0.0001* |
| BD (mg/dl) | 0,61±0,31 | 0,10 a 1,20 | 0,15±0,09 | 0,10 a 0,50 | <0.0001* |
| BI (mg/dl) | 3,61±2,34 | 0,40 a 8,50 | 0,45±0,25 | 0,10 a 1,10 | <0.0001* |
| DHL (u/l) | 985,68±522,92 | 346,00 a 2238,00 | 275,86±35,82 | 195,00 a 362,00 | <0.0001* |
| Ferritina (ng/ml) | 1009,25±1242,51 | 41,35 a 4743,11 | 95,23±72,47 | 11,18 a 272,29 | <0.0001* |

* n dos casos: 25, exceto para ferritina n=24; **n dos controles: 35.
Hb: hemoglobina; HT: hematócrito; GJ: glicemia de jejum; CT: colesterol total; HDL-c: colesterol ou lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol ou lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina direta; BI: bilirrubina indireta; DHL: desidrogenase lática.
*Diferença estatisticamente significativa
DP: desvio-padrão

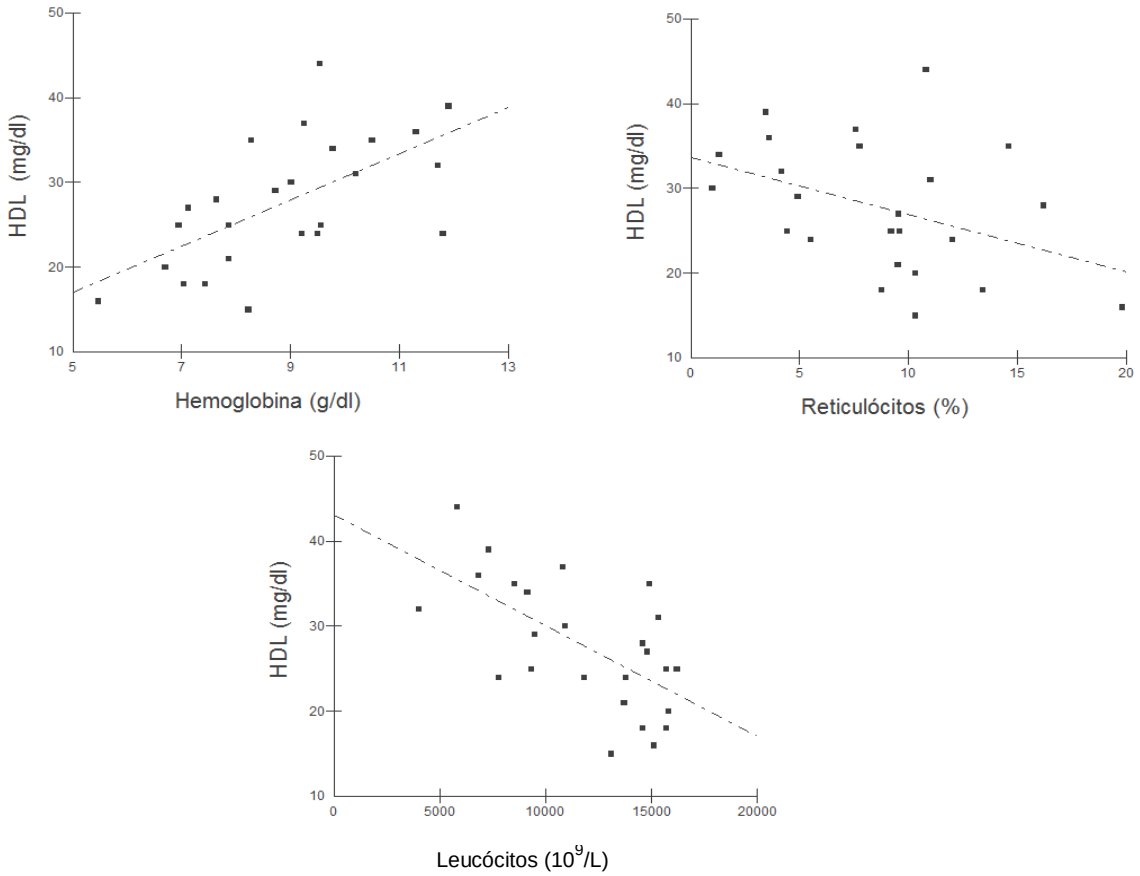
O HDL apresentou forte correlação positiva com Hb e regular correlação negativa com reticulócitos e leucócitos no grupo AF, enquanto se observou uma tendência de regular correlação negativa com DHL. No grupo controle, constatou-se regular correlação negativa do HDL com Hb (TABELA 4, FIGURA 1).

**TABELA 4**. Correlações entre HDL e biomarcadores relacionados à anemia falciforme dos portadores de Anemia Falciforme (Casos) e seus respectivos controles saudáveis (Controles).

| BIOMARCADORES | HDL (mg/dl) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | CASOS* | | CONTROLES** | |
| | r | p | r | p |
| Hemoglobina (g/dl) | 0,6286 | 0,0008* | -0,4327 | 0,0094* |
| Reticulócitos (%) | -0,4194 | 0,0368* | -0,1104 | 0,5276 |
| Leucócitos (/mm$^3$) | -0,5601 | 0,0036* | 0,1942 | 0,2635 |
| Desidrogenase lática (u/l) | -0,3831 | 0,0586 | 0,1072 | 0,5398 |

* n dos casos: 25;**n dos controles: 35;
r: coeficiente de correlação de Spearman
*Diferença estatisticamente significativa.

**FIGURA 1** Diagramas de dispersão entre HDL e biomarcadores relacionados à anemia falciforme no grupo de pacientes (Casos).




Na avaliação do metabolismo ósseo, os grupos apresentaram diferença significativa em relação às médias dos níveis de Ca, P e FA, que foram mais elevadas no grupo AF. Os níveis de PTH não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Foi observado um caso de hiperparatireoidismo secundário à

deficiência de vitamina D dentre os pacientes com AF. Não houve diferença quanto aos níveis de 25(OH)D entre os grupos, os quais foram reduzidos em ambos os grupos. Observou-se níveis reduzidos 25(OH)D em 87,5% (21/24) dos pacientes do grupo AF e em 77,2% (27/35) dos pacientes do grupo controle (TABELA 5).

**TABELA 5** Variáveis relacionadas ao metabolismo ósseo comparadas entre os portadores de Anemia Falciforme (Casos) e seus controles saudáveis (Controles).

| VARIÁVEIS | CASOS * MÉDIA ± DP | VARIAÇÃO | CONTROLES ** MÉDIA ± DP | VARIAÇÃO | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Cálcio sérico (mg/dl) | 9,76 ± 0,36 | 9 – 10,4 | 9,57 ± 0,40 | 8,7– 10,5 | 0.0430* |
| Fósforo sérico (mg/dl) | 4,69 ± 1,41 | 3,2 – 10,7 | 3,71 ± 0,38 | 2,9 – 4,3 | <0.0001* |
| Fosfatase alcalina (mg/dl) | 247 ± 117,95 | 123 - 647 | 154,60 ± 48,35 | 81 - 273 | <0.0001* |
| Albumina (g/dl) | 4,36 ± 0,29 | 3,7 – 4,9 | 4,23 ± 0,25 | 3,4 – 4,6 | 0.0895 |
| 25 (OH) D (ng/ml) | 23,00 ± 5,95 | 7 – 33,8 | 24,79 ± 7,31 | 12 – 44,3 | 0.7028 |
| PTH (pg/ml) | 33,73 ±18,23 | 8,5 – 87,3 | 29,03 ± 10,16 | 12,4 – 51,5 | 0.6962 |

*n dos casos: 25, exceto para 25(OH)D n=24 e PTH n=21.
**n dos controles: 35, exceto para PTH n= 27.
25 (OH)D: 25- hidroxivitamina D; PTH: paratormônio.
*Diferença estatisticamente significativa
DP: desvio-padrão

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou transversalmente o perfil endócrino-metabólico de um grupo de adultos portadores de AF em comparação a controles saudáveis, evidenciando comprometimento ponderal e alterações de perfil lipídico.

O comprometimento do crescimento e desenvolvimento na AF pode ter 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 desse estudo evidenciam que os adultos com AF apresentaram menores peso e IMC que seus controles, porém não apresentaram diferença quanto à estatura. A estatura final dos pacientes com AF é controversa na literatura. Enquanto alguns estudos relataram estatura normal

de adultos com AF (16,19), outros sugeriram que crianças com AF não atingiam altura normal quando adultas (3,20).

A relação, a princípio paradoxal, entre retardo de crescimento pré-puberal e altura normal no adulto com AF justifica-se pelo fato de o atraso puberal associado ao retardo de idade óssea, seguido de retardo anormal da fusão epifisária durante a puberdade, permitir crescimento arrastado dos ossos longos e recuperação da perda da altura ocorrida na infância (21).

Os níveis de IGF-1 do grupo AF foram significativamente menores que os níveis do grupo controle, apesar de apresentarem estatura normal. O achado de menor IGF-1 em adultos com AF pode relacionar-se a seu baixo peso, visto que a má-nutrição configura possível causa de IGF-1 reduzido (22). A ausência de hipotireoidismo clínico na amostra estudada condiz com a baixa prevalência de hipotireoidismo na DF referida em estudos prévios (2,10).

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 estudos mostraram baixos níveis de testosterona em homens adultos com AF, com níveis de gonadotrofinas que podem refletir tanto hipogonadismo hipogonadotrófico quanto hipergonadotrófico (2,6). Médias de testosterona menores no grupo AF e médias de LH e FSH semelhantes aos controles foram relatadas anteriormente (23). As médias de gonadotrofinas mais elevadas nos pacientes no estudo podem ser decorrentes do atraso puberal característico do portador de anemia falciforme, levando ainda a um padrão de estímulo do eixo hipofisário-gonadal (24).

Os níveis de prolactina no presente estudo não apresentaram diferença estatística entre os grupos na fase adulta, em concordância com relato prévio (25). Os níveis basais de cortisol sérico foram semelhantes nos grupos AF e controle. O acometimento adrenal pode acontecer na DF, porém os estudos são escassos e controversos (12,13).

O achado de níveis normais de glicemia de jejum no grupo AF encontra-se em concordância com a literatura, que refere incomum associação entre AF e DM. Apesar de os portadores de AF possuírem vários fatores de risco para desenvolver DM, como danos às células β e diminuição da produção de insulina por sobrecarga de ferro, além de danos aos mecanismos de resposta à insulina, poucos estudos

descreveram casos de diabetes tipo 1 em indivíduos com DF (11, 26). Sugere-se relativa “proteção” desta população quanto ao DM. Os mecanismos teóricos para tal proteção incluiriam o baixo IMC, hipermetabolismo, e, possivelmente, outros fatores genéticos (14).

Os achados de níveis de CT, HDL e LDL menores no grupo AF e níveis de TG semelhantes em relação ao controle condizem com relato prévio (27). A redução dos níveis de colesterol pode se dever parcialmente à diminuição do volume de hemácias que ocorre na DF, que leva ao aumento do volume plasmático e diluição de seus constituintes, incluindo lipídios e lipoproteínas. Além disso, nestes indivíduos a via de biossíntese do colesterol é sujeita a uma forte *down-regulation* e a lecitina colesterol acetiltransferase, enzima envolvida na esterificação do colesterol, tem sua atividade reduzida (9). Pode haver também redução da concentração sérica de colesterol na anemia hemolítica devido a um aumento significativo na sua utilização e anormalidades da função hepática (28).

A lipoproteína HDL, além de estar envolvida no transporte reverso do colesterol, atua na modulação da inflamação e a redução de seus níveis nos pacientes com DF pode reduzir suas funções anti-inflamatórias e anti-oxidantes (29).

As correlações dos níveis de HDL com os índices hematimétricos corroboram estudos prévios que mostraram associação entre níveis reduzidos de lipoproteínas e severidade da anemia (9,30). Os portadores de DF com HDL reduzido apresentam maior risco de hemólise e anemia, o que pode estar relacionado ao elevado consumo de colesterol devido ao aumento das atividades eritropoiéticas das células da medula óssea durante as crises hemolíticas (30).

O achado de maior contagem de leucócitos associada a níveis reduzidos de HDL corrobora estudo prévio que comparou pacientes com AF com HDL reduzido àqueles com níveis normais e observou maior contagem de leucócitos naqueles que possuíam menores níveis de HDL (30). A leucocitose, além de poder estar relacionada à infecção bacteriana, pode estar relacionada a várias outras complicações da DF como dor, infarto silencioso, acidente vascular encefálico e síndrome torácica aguda (31).

Os resultados sugerem que o HDL pode ser utilizado como mais um parâmetro de atividade da doença, visto que quanto menor seu nível, mais severa a anemia e

maior a leucometria. Além disso, níveis reduzidos de HDL, como os encontrados no grupo AF no presente estudo, constituem importante fator de risco para a doença cardiovascular. Sugere-se que a terapêutica com objetivo de elevar os níveis de HDL nos pacientes com AF possa melhorar seus desfechos (30).

Os maiores níveis de Ca, P e FA no grupo AF em relação ao controle pode se dever à presença de um de *turnover* ósseo elevado característico da adolescência, tendo em vista ser comum o retardo puberal na população com AF (32), assim como pela lesão óssea decorrente do processo isquêmico. A baixa A baixa prevalência de hiperparatireoismo no grupo AF encontrada no presente estudo encontra-se em consonância com dados da literatura, que mostram prevalência variável de hiperparatireoidismo em indivíduos com AF, desde 18,4% (7/38) a 71,4% (40/56) (2,33). Apesar de a deficiência de 25(OH)D predominar em ambos os grupos estudados, houve maior prevalência de sua deficiência e insuficiência no grupo AF, em concordância com estudo prévio (34). A elevada frequência de deficiência/insuficiência de 25(OH)D de 87,5% (21/24) dos pacientes avaliados corrobora achado prévio e configura-se como importante fator de risco para baixa massa óssea e consequente osteopenia ou osteoporose, além de risco de fratura (7,33).

Consistiu limitação do presente estudo o tamanho da amostra, devido à necessidade de exclusão de pacientes que recebem hemotransfusão regular e dos que apresentam intercorrências frequentes.

## CONCLUSÕES

O estudo caracterizou a estatura final dos adultos portadores de AF, que se apresentou normal nesta fase, diferentemente do peso, em comparação a indivíduos saudáveis.

O achado de níveis reduzidos de HDL, associado a seu papel no risco cardiovascular, aponta para necessidade de considerar uma abordagem terapêutica e pesquisas que avaliem sua repercussão em desfechos cardiovasculares nesta população, com intuito de prevenir doença cardiovascular. Além disso, os achados sugerem que o HDL pode ser um marcador que auxilie na previsão de eventos clínicos adversos nos pacientes com AF.

São também necessários estudos que avaliem o impacto da deficiência de vitamina D na densidade mineral óssea de pacientes com AF, assim como de sua reposição na prevenção e tratamento da osteopenia e osteoporose.

## REFERÊNCIAS


1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet 2010: 376: 2018-31.

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. Cipolotti R, Caskey MF, Franco RP, Mello EV, Dal Fabbro AL, Gurgel RQ, Cuevas LE. Childhood and adolescentes growth of patient with sickle cell disease in Aracaju. Ann Trop Paediatr 2000: 20(2): 109–13.

4. 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.

5. Zago MA, Costa FF, Tone LG, Bottura C. Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. Hum Hered 1983: 33: 125–9.

6. 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.

7. Tayo BO, Akingbola TS, Salako BL, *et al*. Vitamin D levels are low in adult patients with sickle cell disease in Jamaica and West Africa. BMC Hematol 2014: 14(1): 12.

8. VanderJagt DJ, Shores J, Okorodudu A, Okolo SN, Glew RH. Hypocholesterolemia in Nigerian children with sickle cell disease. J Trop Pediatr 2002: 48(3): 156–61

9. Shores J, Peterson J, Jagt D V., Glew RH. Reduced cholesterol levels in african-american adults with sickle cell disease. J Natl Med Assoc 2003: 95(9): 813–7.

10. Phillips G, Becker B, Keller VA. Hypothyroidism in Adults with Sickle-Cell-Anemia. Am J Med 1992: 92: 567–70.

11. Jarrett OO, Olorundare EI. Type 1 diabetes mellitus in a known sickle cell anaemia patient: a rare combination in Nigeria. Afr J Med Med Sci 2014: 43(2): 177–81.

12. Osifo BO, Lukanmbi FA, Adekile A. Plasma cortisol in sickle cell disease. Acta Haematol 1988: 79(1): 44–5.

13. Saad ST, Saad MJ. Normal cortisol secretion in sickle cell anemia. Trop Geogr Med 1992: 44(1-2): 86–8.

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. 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.

16. 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.

17. Xavier, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arquivos Brasileiros de Cradiologia, 2103: 101(4), S1.

18. CRESPO, A. A. Estatística fácil. 19. ed. São Paulo: Saraiva, 2009.

19. Silva DAS, Pelegrini A, Petroski EL, Gaya ACA. Comparison between the growth of Brazilian children and adolescents and the reference growth charts: data from a Brazilian project. J Pediatr 2010: 86(2): 115–20.

20. 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.

21. Veríssimo MPA. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes. Rev Bras Hematol Hemoter 2007: 39(3): 271–4.

22. 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.

23. Modebe O, Ezeh UO. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia. Fertil Steril 1995: 63(4): 907–12.

24. 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.

25. Modebe O, Ezeh UO. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia. Fertil Steril 1995: 63(4): 907–12.

26. Mohapatra M. K. Type 1 diabetes mellitus in homozygous sickle cell anaemia.The Journal of the Association of Physicians of India, 2005.

27. Zorca S, Freeman l, Hildesheim M, Allena D, Remaley ATTaylor 6th JG, Kato GJ. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. Br J Haematol 2010: 149(3): 436–45.

28. Rahimi Z. et al. Plasma lipids in Iranians with sickle cell disease: hypocholesterolemia in sickle cell anemia and increase of HDL-cholesterol in sickle cell trait. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 2006: 365 (1-2): 217–20.

29. Choy E.; Sattar, N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: A challeng to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis. 2009: 68: 460-9.

30. Emokpae A, Kuliya-Gwarzo A. The influence of decreased levels of high density lipoprotein cholesterol on hematological indices in sickle cell disease patients. Ann

Med Health Sci Res 2014: 4(2): 157–6.

31.Omoti CE. Haematological values in sickle cell anaemia in steady state and during vaso-oclussive crisis in Benin City, Nigeria. Ann Afr Med 2005: 4: 62-7.

32. Silva CC., Goldberg TBL, Nga HS, *et al*. "Impact of skeletal maturation on bone metabolism biomarkers and bone mineral density in healthy Brazilian male adolescents."Jornal de pediatria 87.5 (2011): 450-456.

33. Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, Eladari D, Souberbielle JC, Friedlander G, et al. Relationship between vit D defficiency and bone fragility in sickle cell disease. A cohort study of 56 adultos. *Blood* 2013: 52 (1): 206–1116.

34. Rovner AJ, Stallings VA, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Zemel BS. High Risk of Vitamin D Deficiency in Children with Sickle Cell Disease. *J Am Diet Assoc* 2008: 108(9): 1512–6.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As complicações endócrino-metabólicas na AF podem ocorrer precocemente. No presente estudo, as crianças e os adolescentes avaliados apresentaram retardo de crescimento e puberdade consequente à doença crônica, todavia, ainda que tardiamente, atingiram maturação sexual normal. Houve recuperação progressiva do déficit de estatura e os pacientes com AF alcançaram estatura normal na idade adulta, porém mantiveram peso menor que os controles, conforme estudos anteriores.

A partir dos achados, observou-se a necessidade de considerar uma abordagem terapêutica dos níveis reduzidos de HDL dos pacientes com AF, a fim de prevenir eventos cardiovasculares, bem como aprofundar o estudo do HDL como marcador que auxilie na previsão de eventos clínicos adversos nesta população.

Aponta-se também a necessidade de considerar abordagem terapêutica dos níveis reduzidos de 25(OH)D dos pacientes com AF, que podem contribuir para alteração no metabolismo ósseo, com consequente redução da densidade mineral óssea numa população que apresenta comumente acometimento ósseo, como infarto, osteonecrose.

São necessárias pesquisas que avaliem a repercussão do aumento do HDL no risco cardiovascular assim como da reposição da vitamina D no metabolismo ósseo dos pacientes adultos com AF.

## 8 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.

ADEKILE, A. D.; JEGENDE, A. O. Juvenile-onset diabetes mellitus in a sickle cell anaemia patient. **East African medical journal**, v. 67, n. 8, p. 591–593, 1990.

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.

ARLET, J.-B. et al. Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults. **Bone**, v. 52, n. 1, p. 206–11, jan. 2013.

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.

BARDEN, E. M. et al. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. **The Journal of pediatrics**, v. 136, n. 1, p. 73–79, 2000.

BARDEN, E. M. et al. Body composition in children with sickle cell disease. **The American journal of clinical nutrition**, v. 76, p. 218–225, 2002.

BARRETO, A. M. et al.Tratamento com hormônio de crescimento em crianças com doenças crônicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.5, p.774-782, 2008.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **American Journal of Clinical Nutrition**, 2006.

BRAGA, Josefina A. P.. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 233-238, Sept. 2007.

BUCHOWSKI, M. S. et al. Patterns and energy expenditure of free-living physical activity in adolescents with sickle cell anemia. **The Journal of pediatrics**, v. 140, n.

1, p. 86–92, 2002.

BUISON, A. M. et al. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. **J Pediatr.**, v. 145, n. 0022-3476 (Print), p. 622–627, 2004.

BUISON, A. M. et al. Bone area and bone mineral content deficits in children with sickle cell disease. **Pediatrics**, v. 116, n. 4, p. 943–9, 2005.

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

CANCADO, Rodolfo D.; JESUS, Joice A.. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, p. 204-206, Sept. 2007 .

CRESPO, A. A. **Estatística fácil**. 19. ed. São Paulo: Saraiva, 2009.

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., COSTA F.F. Hemoglobin disorders and endothelial cell interactions. **Clinical Biochemistry**, 42(18):1824-38, 2009.

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.

DE SOUZA, J. L. et al. Coronary flow reserve in sickle cell anemia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 88, n. 5, p. 552–8, 2007.

DOVER GJ, VICHINSKY EP, SERJEANT GR, ECKMAN JR. **Update in the treatment of sickle cell anemia : issues in supportive care and new strategies.** Education Program of the American Society of Hematology, p. 21-32, 1996.

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.

EMOKPAE, A.; KULIYA-GWARZO, A. The influence of decreased levels of high density lipoprotein cholesterol on hematological indices in sickle cell disease patients. **Annals of medical and health sciences research**, v. 4, n. 2, p. 157–61, mar. 2014.

EMOND, A. M., HOLMAN, R., HAYES, R. J., SERJEANT, G. R. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. **Archives of Internal Medicine**, 140(11):1434-1437, 1980.

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.

FERTRIN, K. Y., COSTA, F. F. Genomic polymorphisms in sickle cell disease: implications for clinical diversity and treatment. **Expert Review of Hematology**, 3(4):443-58, 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.

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. 2006b.

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.

GALLOWAY, S. J., HARWOOD-NUSS, A. L. Sickle cell anemia: a review. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 6, p. 213-226, 1988.

GLADWIN, M. T. et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. **The New England journal of medicine**, v. 350, n. 9, p. 886–95, 2004.

GLOTH, F. M. 3RD; GREENOUGH, W. B. 3RD. Vitamin D deficiency as a contributor to multiple forms of chronic pain. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 79, n. 5, p. 696, 699, 2004.

GOODMAN, B. M. et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adults With Sickle Cell Disease. **Journal of the National Medical Association**, v. 102, n. 4, p. 332–335, 2010.

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.

GREULICH WW, PYLES SI. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. 2. ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.

GUALANDRO, S. F. M.; FONSECA, G. H. H.; GUALANDRO, D. M. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 291–298, 2007.

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. **Archives of Internal Medicine**, v. 6, p: 517-521, 1910.

HOLICK, M. F. Optimal Vitamin D Status for the Prevention and Treatment of

Osteoporosis. **Drugs & Aging**, v. 24, n. 12, p. 1017–1029, 2007.

HOLICK, M. F. The D-Lightful Vitamin D for Child Health. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 36, n. 1 Suppl, p. 9S–19S, 2012.

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.

HOWARD, S. C.; PUI, C.-H. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Blood reviews**, v. 16, p. 225–243, 2002.

IBIDAPO, M. O.; AKINYANJU, O. O. Acute sickle cell syndromes in Nigerian adults. **Clinical and laboratory haematology**, v. 22, n. 3, p. 151–5, 2000.

JARRETT, O. O.; OLORUNDARE, E. I. Type 1 diabetes mellitus in a known sickle cell anaemia patient: a rare combination in Nigeria. **African journal of medicine and medical sciences**, v. 43, n. 2, p. 177–181, 2014.

JULKA, R. N. et al. Ischemic duodenal ulcer, an unusual presentation of sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, v. 100, n. 3, p. 339–341, 2008.

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

KAWCHAK, D. A et al. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 107, n. 5, p. 843–8, maio 2007.

KOSECKI, S. M.; RODGERS, P. T.; ADAMS, M. B. Glycemic monitoring in diabetics with sickle cell plus β-thalassemia hemoglobinopathy. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, n. 9, p. 1557–1560, 2005.

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 and Health Statistics Series**, v. 11, n. 246, p. 190, 2002.

LAL, A. et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 47, n. 7, p. 901–906, 2006.

LI, M. et al. Repeated testicular infarction in a patient with sickle cell disease: A possible mechanism for testicular failure. **Urology**, v. 62, 2003.

LOGGETTO, S. R. et al. Alteraçöes imunológicas em pacientes com anemia falciforme. **Rev bras alergia imunopatol**, v. 22, n. 3, p. 77–82, 1999.

MACLEAN, J. E. et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 178, n. 10, p. 1055–9, 2008.

MARSHALL W A., TANNER JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Archives of Disease in Childhood**, v. 44, n. 235, p. 291–303, 1969.

MARSHALL WA, TANNER JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Archives of Disease in Childhood** v. 45, n. 239, p. 13–23, 1970.

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.

MARTINS, W. D. A. et al. Cardiovascular changes in sickle cell anemia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 5, p. 365–370, 1998.

MITCHELL, M. J. et al. Brief report: parent perspectives of nutritional status and mealtime behaviors in children with sickle cell disease. **Journal of pediatric psychology**, v. 29, n. 4, p. 315–20, 2004.

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**, v. 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. Potencial contribution to hematologic manifestations of the disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 565, p. 327-337, 1989.

MOHAPATRA, M. K. **Type 1 diabetes mellitus in homozygous sickle cell anaemia.The Journal of the Association of Physicians of India**, 2005.

MOREIRA, G. A. Respiratory repercussions of sickle cell anemia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 3, p. 2–4, 2007.

NOLAN, V. G. et al. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. **Blood**, v. 106, p. 3264–3267, 2005.

NOLAN, V. G. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in sickle cell disease: a systematic review. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0119908, jan. 2015.

NUNLEE-BLAND, G.; RANA, S.R.; HOUSTON-YU, PE; ODONKOR, W. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. **J Pediatr Endocrinol Metab,** v. 17, p. 601–606, 2004.

NUZZO, D. V. P. DI; FONSECA, S. F. Sickle cell disease and infection. **Jornal de Pediatria**, v.80, n. 5, p. 347–354, 2004.

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

OLIVEIRA, J. F. DE et al. Vitamin D in children and adolescents with sickle cell disease: an integrative review. **Revista paulista de pediatria**, v. 33, n. 3, p. 350–5, 2015.

ONIS M, ONYANGO AW, BORGHI E, SIYAM A, NISHIDA C, SIEKMANN J.

Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents.

**Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n: 11, p. 85: 660-7, 2007.

OSEGBE, D. N.; AKINYANJU, O. O. Testicular dysfunction in men with sickle cell disease. **Postgraduate Medical Journal**, v. 63. n. 736, p. 95–98, 1987.

OSIFO, B. O.; LUKANMBI, F. A.; ADEKILE, A. Plasma cortisol in sickle cell disease. **Acta haematologica**, v. 79, n. 1, p. 44–5, 1988.

OSUNKWO, I ZIEGLER, T.R., ALVAREZ J, MCCRACKEN C, CHERRY K, OSUNKWO CE et al. High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study**.British journal of haematology**, v. 159, n. 2, p. 211-215, 2012.

OSUNKWO, I. et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 153, n. 2003, p. 538–540, 2011.

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.

PARSHAD, O. et al. Abnormal thyroid hormone and thyrotropin levels in homozygous sickle cell disease. **Clinical and laboratory haematology**, v. 11, p. 309–315, 1989a.

PARSHAD, O. et al. Nutrition and sickle cell disease. **Clinical and laboratory haematology**, v. 11, n. 4, p. 309–15, mar. 1989b.

PAULING, L.; ITANO H. A. et al. Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease. **Science**, v. 110, n. 2865, p. 543–548, 1949.

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, O. S. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. **The New England journal of medicine**, v. 325, n. 1, p. 11–6, 1991.

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

POWARS, D. R. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. **British Journal Haematology**, 108:666-78, 2000.

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

RAHIMI, Z. et al. Plasma lipids in Iranians with sickle cell disease: hypocholesterolemia in sickle cell anemia and increase of HDL-cholesterol in sickle cell trait. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 365, n. 1-2, p. 217–20, mar. 2006.

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. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 53, n. 4,p. 635–641, 2009.

ROBERTO, P.; MARTINS, J. Morbidity-mortality in sickle cell disease. n. 55 34, 2010.

ROSEFF, S.D. Sickle cell disease: a review. Immunohematology, 25(2):67-74, 2009.

ROSENBLOOM, B. E.; ODELL, W. D.; TANAKA, K. R. Pituitary-adrenal axis function in sickle cell anemia and its relationship to leukocyte alkaline phosphatase. **American journal of hematology**, v. 9, n. 4, p. 373–379, 1980.

ROVNER, A. J. et al. High Risk of Vitamin D Deficiency in Children with Sickle Cell Disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, p. 1512–1516, 2008.

SAAD, S. T.; SAAD, M. J. Normal cortisol secretion in sickle cell anemia. **Tropical and geographical medicine**, v. 44, n. 1-2, p. 86–8, jan. 1992.

SADAT-ALI, M. et al. Secondary osteoporosis due to sickle cell anemia: do sex steroids play a role? **Indian journal of medical sciences**, v. 62, p. 193–198, 2008.

SADAT-ALI, M. et al. Vitamin D level among patients with sickle cell anemia and its influence on bone mass. **American journal of hematology**, v. 86, n. 6, p. 506–7, jun. 2011.

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.

SCHNEDL, W. J. et al. Evaluation of HbA(1c) determination methods in patients with hemoglobinopathies. **Diabetes Care**, v. 23, n. 3, p. 339–344, 2000.

SERARSLAN, Y. et al. Morphometry of the thoracolumbar vertebrae in sickle cell disease. **Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 17, n. 2, p. 182–6, 2010.

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. **International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 112, n. 9, 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. **Archives of Disease in Childhood**, p. 375–378, 2001.

SHARPE, C.; THEIN, S. How I treat renal complications in sickle cell disease. **Blood**, v. 123, n. 24, p. 3720–3727, 2014.

SHORES, J. et al. Reduced cholesterol levels in african-american adults. **Journal of the National Medical Association**, v. 95, n. 9, p. 813–817, 2003.

SILVA, Michelle C.; SHIMAUTI, Eliana L. T.. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em

crianças com anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 28, n. 2, p. 144-148, June 2006

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. **The Education Program of the American Society of Hematology**, v. 124, n. 24, p. 418–424, 2014.

SOLIMAN, A T. et al. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. **Journal of tropical pediatrics**, v. 45, n. 1, p. 23–30, 1999.

SOLIMAN, A. T. et al. 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**, v. 46, p. 1241–1245, 1997.

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**, v. 19, n. 3, p. 364–5, mar. 2014.

STEINBERG, M. H. Management of Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine** 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. **Pediatrics**, v. 78, n 1: p. 124-32, 1986.

STRAUBE, S. et al. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, p. CD007771, 2010.

SWITZER, J. A et al. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. **Lancet neurology**, v. 5, n. 6, p. 501–12, 2006.

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

TAYO, B. O. et al. Vitamin D levels are low in adult patients with sickle cell disease in Jamaica and West Africa. **BMC hematology**, v. 14, n. 1, p. 12, jan. 2014.

THOMAS, P. W.; SINGHAL, A.; SERJEANT, G. R. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. **Archives of Disease in Childhood**, v.

82, n. 3, p. 204–208, 2000.

VANDERJAGT, D. J. et al. Hypocholesterolemia in Nigerian children with sickle cell disease. **Journal of tropical pediatrics**, v. 48, n. 3, p. 156–61, 2002.

VERISSIMO, M. P. A. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 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**, v. 32, n. 11, p. 525–9, 2010.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cradiologia**, v. 101, n. 4, S1, 2013.

YAHAYA, I. A.; ISAH, H. S.; ANAJA, P. O. Serum fructosamine in the assessment of glycaemic status in patients with sickle cell anaemia. **The Nigerian postgraduate medical journal**, v. 13, n. 2, p. 95–8, jun. 2006.

ZAGO, M. A. Hemglobinopatias: 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.

ZORCA, S. et al. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. **British Journal of Haematology**, v. 149, n. 3, p. 436–45, 2010.

**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, Dr[a] Rosana Cipolotti (79 9981-1238) e Dr[a] 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, Dr[a] Rosana Cipolotti (79 9981-1238) e Dr[a] 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 III: GROWTH AND PUBERTY IN A PROSPECTIVE COHORT OF PATIENTS WITH SICKLE CELL ANAEMIA: ASSESSMENT IN TEN YEARS


### ABSTRACT

Objective: Evaluate 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 10 and 23 years were evaluated in a prospective longitudinal study in three times (Te1: 2005; Te2: 2010 and Te3: 2015) compared to 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 in Te1 and 26 patients (mean age= 25,08 years) in Te3. SCA group showed Z-scores for weight (p = 0,0002), height (p = 0.0184) and BMI (p = 0.0011) lower than control group at Te1. In Te3, there was no difference in height, but weight (p = <0.0001) and BMI (p = <0.0001) were lower in SCA group. Men showed greater weight commitment than women in 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 significant increase in weight when compared Te1 with Te3 (p = 0.0009) and in height when compared Te1 with Te2 (p = 0.0292) and with Te3 (p = 0.0003) in SCA group. There was significant increase in weight when compared Te1 and Te3 (p = 0.0009) and in height when compared Te1 and Te2 (p = 0.0292) and Te3 (p = 0.0003) in SCA group. In Te1, 14 cases and 2 controls were prepubertal. Bone age was delayed in 12 patients. Age at menarche was delayed and lower in SCA group (mean= 15 years). Five patients had gestated, but any patient had experienced fatherhood. In Te1, TSH levels were higher (p = 0.0080) and T3 levels were lower (p = 0.0020) in SCA group. In 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 in Te1 (p = 0.0002) as in Te3 (p = 0.0032).
Conclusions: Patients with SCA showed growth impairment and pubertal delay when compared to healthy controls. However, albeit belatedly, they reached normal sexual maturation and normal height in adulthood. Women with SCA showed no difficulty related to fertility. The findings lead to the need to investigate the intention of paternity and fertility among men.



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

## INTRODUCTION

Hereditary hemoglobinopathies are the most common group of monogenic hereditary diseases in the world. Among these, sickle cell disease (SCD) affects more than 300,000 newborns each year, most of whom live in underdeveloped countries or in areas or families with low socioeconomic level on emerging countries, and over 70% are homozygous for atypical haemoglobin, haemoglobin S (HbS), which characterizes sickle cell anaemia (SCA), the most severe form of SCD (1). Erythrocytes in sickle form, cellular expression of polymerization of deoxygenated HbS, cause intermittent vascular obstruction, leading to tissue ischemia and consequent chronic damage in organs and endocrine glands (2).

Among the endocrine complications in SCA, delayed growth and pubertal in children and adolescents have been reported previously (3,4). Excepting studies from the Jamaican cohort that evaluated growth and puberty in individuals from birth to adulthood, most available data refers to cross-sectional observations (5,6). Studies on the persistence of impaired stature and on possible repercussions of restricted growth and pubertal delay in adults with SCA are controversial (7,8).

Due to the lack of prospective longitudinal observations on growth and puberty in SCA in the Brazilian population, the present study aimed to evaluate the pattern of growth and pubertal development of a group of patients with SCA from childhood to adulthood.

## METHODS

### Study design

It was conducted a prospective longitudinal study in patients with SCA attending the outpatient Paediatric Haematology service of the University Hospital of the Federal University of Sergipe, university center of regional reference in Aracaju, the capital city of Sergipe, in Northeast-Brazil. Data were collected from July 2005 to November 2015. The patients underwent anthropometric measurements at three times (Te1: in 2005, Te2: in 2010 and Te3: in 2015) and hormonal evaluation at Te1 and Te3.

## Study population

The sample was selected by convenience in the days of routine outpatient visits. A total of 30 patients with SCA confirmed by haemoglobin electrophoresis, aged from nine years for boys and eight years for girls, were enrolled at Te1. The included patients had no clinical complication at the time of data collection and had not received blood products in the previous three months, had not used steroids medications or other hormones in the last 30 days and had no chronic disease unrelated to SCA that could interfere with the height and weight development and / or puberty. Healthy individuals, matched for age and sex, were recruited from various municipalities in the state of Sergipe to compose the control groups in Te1 (n = 30) and Te3 (n = 35). The controls underwent haemoglobin electrophoresis and the ones with sickle cell trait or any haemoglobinopathy were excluded (HbAS). The other inclusion criteria applied to patients also were to the controls. Evaluation of growth and pubertal development.

## Growth and pubertal development evaluation

Weight was assessed using a digital scale (Leader®) and height was assessed using a vertical stadiometer (Tonelli®) by standard techniques. Body mass index (BMI) was calculated using the formula BMI = weight / (height) 2 and expressed in kg / m2. Age and gender-specific Z-scores for weight were calculated according to the Centre for Disease Control and Prevention (CDC) reference growth standards, 2000 (9) while age and gender-specific Z-scores for height and BMI were calculated according to the World Health Organization (WHO) reference growth standards, 2007 (10). Anthropometric assessment was carried out in three phases of the study.

Pubertal stage was assessed according to Marshall and Tanner (11,12) and the patients were classified as prepubertal when they were in Tanner stage 1 and they were classified as pubertal when they were in Tanner stages 2 to 5. Bone age (BA) was assessed according to Greulich & Pyle (13) and it was considered delayed when it is two years below the chronological age (CA). Women or guardians were directly interrogated about age at menarche in Te1 and Te3. Women were

interrogated about obstetric history and men were interrogated about number of children in Te3.

**Laboratory evaluation**

Triiodothyronine (T3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E2) in females and testosterone (T) in men and somatomedin C (IGF-1) were measured in cases and controls in Te1. TSH, PRL, LH and FSH were measured by fluoroimmunoassay method, T3, FT4, T and E2 by fluoroimmunoassay and IGF-I by immunoradiometric. The dosages measured in Te1 were also measured in Te3 in cases and controls, all by chemiluminescence method. The assays were performed at the Clinical Laboratory of the University Hospital of the Federal University of Sergipe.

Informed consent was obtained from the participants and, if younger than 18 years from the parent or guardian. This study was approved by the Ethical Committee of Human Beings of Human Studies of the Federal University of Sergipe on August 14, 2003.

**Statistical analysis**

The results were described as absolute numbers and percentage (categorical variables) and mean±standard deviation (continuous variables). Mann-Whitney test for independent samples was used to assess comparisons between groups of cases versus controls and between the genders within the SCA group. ANOVA using the Kruskal-Wallis test followed by the Student-Newman-Keuls test to compare the means were used to assess comparisons between Te1, Te2 and Te3 (case group). Differences were considered significant if *P*-values were $< 0.05$.

**RESULTS**

Thirty patients with SCA, 16 boys (53.3%) and 14 girls (46.7%), with a mean age of 13.93 years were evaluated at baseline (Te1). The mean age and proportion

of boys and girls were similar in both groups (SCA and control group). The sample was reduced to 26 patients (four patients died and one patient stopped monitoring) in Te3, but the mean age remained similar to the control group in this time (Table 1).

Weight, height and BMI from patients with SCA showed statistically significant differences from the control group in Te1. In Te3, height showed no significant difference, however, weight and BMI were significantly lower in the group with SCA compared to control (Table 1).

**TABLE 1** Anthropometric data of patients with sickle cell anaemia (Cases) in the three study times compared to their healthy controls (Controls)

| | STUDY TIMES | *CASES MEAN ±SD | RANGE | **CONTROLS MEAN ± SD | RANGE | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | 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 |
| Weight for age Z-score | 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* |
| Height for age Z-score | 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 |
| BMI for age Z-score | 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* |

Study times: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015
*number of cases (n): Te1 n=30; T2 n= 29, except weight n=24, height and BMI n=23; T3 n=26, except weight and BMI n=25 (pregnant patient excluded).
**number of controls (n): Te1 age n=30, other variables: n=29; Te2: there was no control group; Te3: n=35.
*Statistically significant difference
SD: standard deviation

It was observed that men from group with SCA had significantly lower weight and BMI than men from control group, but showed no difference in height, both in Te1 as Te2. For women, there were no significant differences in weight, height and BMI between the group with SCA and control group in Te1, however, in Te3, women

from group with SCA had significantly lower weight and BMI than their controls (Table 2).

**TABLE 2** Anthropometric data of patients with sickle cell anaemia (cases) in the three study times compared to their healthy controls (controls) by gender.

| | | MALE | | | FEMALE | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | STUDY TIMES | *CASES MEAN ± SD | **CONTROLS MEAN ± SD | p | *CASES MEAN ± SD | **CONTROLS MEAN ± SD | p |
| Age (years) | 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 |
| Weight (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* |
| Weight for age Z-score | 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* |
| Height (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 |
| Height for age Z-score | 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 |
| BMI ($Kg/m^2$) | 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 |
| BMI for age Z-score | 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* |

Study times: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015
*number of cases (n): male: Te1 n= 16; Te2 n=15; Te3 n= 13; femael: Te1 n= 14; Te2 n=14; Te3 n=13, except weight, BMI and their Z-scores n=12 (pregnant patient excluded).
**number of controls (n): male: Te1 n=16; Te3 n= 15; female: Te1 n=14; Te3 n=20
*Statistically significant difference
SD: standard deviation

Evaluating the anthropometric parameters only in the group of patients with SCA and comparing with sex, it was found that men had greater weight commitment regarding women in the three study times, and lower BMI in adulthood (TABLE 3).

**TABLE 3** Comparison of anthropometric variables between men and women with sickle cell disease (cases) in the three study times.

| | | MALE | FEMALE | |
|---|---|---|---|---|
| | STUDY TIMES | MEAN ±SD | MEAN ±SD | p |
| Age (years) | 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 |
| Weight for age Z-score | 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 | -062 ± 0,60 | 0,0387* |
| Height for age Z-score | 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 |
| BMI for age Z-score | 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* |

Study times: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015
*Statistically significant difference
SD: standard deviation

Evaluating the evolution of anthropometric variables of the SCA group, it was observed that their Z-scores averages increased steadily over the years, with significant weight gain compared Te1 and Te3 and height compared Te1 to Te2 and Te3 (TABLE 4).

**TABLE 4** Evolution of the anthropometric variables of patients with sickle cell disease and their comparisons in the three days of the study.

| | STUDY TIMES | MEAN ±SD | p | COMPARISON BETWEEN THE STUDY TIMES | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Weight for age Z-score | Te1 | -1,46 ± 0,56 | 0,0041* | Te1 x Te2 | 0,0972 |
| | Te2 | -1,14 ± 0,72 | | Te1 x Te3 | 0,009* |
| | Te3 | -0,86 ± 0,62 | | Te2 x Te3 | 0,1307 |
| Height for age Z-score | Te1 | -1,44 ± 1,17 | 0,0012* | Te1 x Te2 | 0,0292* |
| | Te2 | -0,61 ± 0,96 | | Te1 x Te3 | 0,0003* |
| | Te3 | -0,41 ± 1,03 | | Te2 x Te3 | 0,2082 |
| BMI for age Z-score | Te1 | -1,53 ± 1,38 | 0,1034 | Te1 x Te2 | - |
| | Te2 | -1,35 ± 1,38 | | Te1 x Te3 | - |
| | Te3 | -0,65 ± 1,01 | | Te2 x Te3 | - |

Study times: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015
*Statistically significant difference
SD: standard deviation

They were classified as prepubertal in Te1 14 cases (46.7%) and 2 controls (6.66%). BA was delayed in 12 patients (46.15%). Age of menarche was delayed in the SCA group (mean=15 years), with a statistically significant difference between the groups (Table 5). Five patients had gestated, but no patient had experimentation parenthood. Two patients had spontaneous abortion.

The SCA group had significantly higher mean TSH levels compared to the control at Te1, but only three patients (10%) were diagnosed with subclinical hypothyroidism and did not observe any cases of clinical hypothyroidism. FT4 levels were similar in the two groups in two periods while T3 levels were significantly lower in cases in Te1. Anti-thyroid peroxidase antibody was positive in three patients in the SCA group and in one control (Table 5). subclinical hypothyroidism was evidenced in a patient with SCA in adulthood, which had positive anti-TPO and had presented normal levels of thyroid hormones in the past.

**TABLE 5** Data on bone age, puberty, age of menarche and hormone levels in patients with sickle cell disease (cases) and their respective healthy controls (controls) in Te1 and Te3 study times.

| | CASES in Te1 MEAN ± SD | CONTROLS in Te1 MEAN ± SD | p | CASES in Te3 MEAN ± SD | CONTROLS em Te3 MEAN ± SD | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | 13,93 ± 3,35 | 14,20 ± 2,63 | 0,3516 | 25,08 ± 2,80 | 25,40 ± 2,84 | 0,7483 |
| Bone age (years) | 11,58 ± 3,40 (8 a 23) | | | | | |
| Prepubertal N (%) | 14/30 (46,66%) | 2/30 (6,66%) | | | | |
| Age of menarche (years) | | | | 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 |
| FT4 (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 |
| Anti-TPO + N (%) | | | | 3/25 (12%) | 1/35 (2,8%) | |
| 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* |
| Prolactin (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 | | | |
| Testosterone (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* |

Study times: Te1: 2005; Te2: 2010; Te3: 2015
T3: Triiodothyronine; FT4: free thyroxine; TSH: thyroid stimulating hormone; Anti-TPO: anti-thyroid peroxidase antibody; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; IGF-1: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) or somatomedin C,
*Statistically significant difference
SD: standard deviation

In Te1 it was done evaluation of baseline levels of gonadotropins and sex steroids in men and women, and was observed trend of lower testosterone levels in men SCA group. In Te3, this evaluation was done out only in men, because most women in both groups had contraceptive use, which would change the evaluation of the pituitary-gonadal axis. There was no statistically significant difference in

testosterone levels between adult men groups, while LH and FSH levels were significantly higher in men with SCD compared to controls. IGF-I levels were significantly lower in cases compared to controls in Te1 and Te3 so as Te1 prolactin levels (Table 5).

## DISCUSSION

This study prospectively evaluated for 10 years, growth and factors associated with it in a group of SCA patients from the onset of puberty to adulthood, showing recovery of height impairment in adulthood, but not the weight and BMI.

The impaired growth in SCA patients is multifactorial, with possible determinants related to own pathophysiology of the disease, such as chronic anaemia, increased metabolism due to hyperactivity of the bone marrow and chronic inflammation, and other factors such as malnutrition and endocrine dysfunction (14). The results of this study indicate underweight, height and BMI of children and adolescents with SCA compared to their healthy peers, as previously reported (15). It has been seen that adults with SCA were heavier and had lower BMI than their controls, but showed no difference in height, and therefore there is greater height recovery compared to weight.

The possibility of patients with SCA reach their target height genetic in adulthood is controversial in the literature. The findings of this study corroborate previous studies that showed stature lesser than the healthy controls among younger and normal among adults with SCA (15,16,17). Other studies have however observed that children with SCA didn't reach normal height as adults (4.18). The frequency and severity of injuries resulting from SCA, as well as the interference of environmental issues can impact negatively on growth. Thus, more consistent answers on the recovery or not, in adulthood, the growth delay in patients with SCA can be obtained from prospective longitudinal studies.

It was observed that boys showed significant deficit compared to the control for the values of weight and BMI, both in childhood and adolescence and in adulthood, while the statures were not different between groups. Differently, data obtained from the girls did not show significant difference in weight, height and BMI in the control group when in childhood and adolescence (Te1), but weight and BMI

were significantly lower than the control group when adult (Te3). These data indicate a trend that weight impairment in patients with SCA can already be observed in males during childhood and adolescence, but it affects women starting of adulthood.

The greater weight impairment, when evaluated only patients with SCA, was more intense in males in the three stages of the study. This finding is not a consensus in the literature (4,19,20). In this study, the Z-scores for weight, height and BMI for age and sex of patients with SCA approached progressively of reference. However, although there has been significant increase in weight in the comparison between Te1 and Te3, there was a greater recovery of final height compared to the weight, as reported in the literature (20).

Delay in skeletal maturation with delayed BA in the SCA group was observed in the present study. Patients had a mean chronological age of 13.93 ± 3.35 years (10-23 years) and had an average BA 11.32 ± 2.82 years (8-18 years), findings similar to those found by other authors (15). Delay pubertal occurred in 46.66% of patients with SCA and 6.66% of the controls, a finding that agrees with previous studies that showed that despite this, patients reached, although later, normal sexual maturation (4 19). There was a statistically significant difference between the groups regarding age of menarche, averaging 15 years in the SCA group and 12.45 years in the control group. A previous study showed that 56.2% of Brazilian girls of 14 years with SCA had not reached menarche and the average age of menarche was 15 years, while the control group was 13 years (7). Another Brazilian study found that only four out of 16 girls over ten years with SCA had presented menarche, which occurred with an average of 15 years and 8 months (4). The results of this study, therefore, confirm the delay in age at menarche among girls with SCA.

Adolescents with SCA had delay onset of pubertal growth spurt and in the ages of peak growth rate when compared to their healthy peers (17). The pubertal delay associated with BA delay, followed by abnormal delay of epiphyseal fusion during puberty, allows growth dragged the long bones and recovery of loss of height occurred in childhood, explaining the paradoxical relationship between delay prepubertal growth and height normal adult (21).

Levels IGF-1 in children and adolescents with SCA at Te1 were significantly lower than those of controls, which matches the pubertal delay presented by the group and is according with previous study findings (22). Change in the GH-IGF-1

axis was considered etiologic factor important in the impaired growth in children with SCA (23). Levels IGF-1 in patients with SCA evaluated in adulthood remained significantly lower than the levels in the control group, although patients have reached normal height. The lower BMI in adults with SCA, due to the low weight, can justify IGF-1 reduced (24).

The pituitary-gonadal evaluation showed no difference in Te1 of baseline levels gonadotropins, or estradiol in women, but found trend of reduced basal levels of testosterone in boys with SCA compared to controls, which is reflected in the pubertal delay. As adults, men with SCA had mean LH and FSH significantly higher and testosterone levels similar to controls. These results contrast with the literature, since studies have shown low testosterone in adult men with SCA, with gonadotropin levels that can reflect both hypogonadotropic hypogonadism as hypergonadotropic (2.25). A previous study found significantly lower testosterone averages in the SCA group compared to controls, but with averages of LH, FSH similar (26). The prolactin levels, in this study, showed no statistical difference between the groups in adulthood, in accordance with a previous study (26). The averages gonadotropin higher in patients with SCA this study may be due to the pubertal delay previously, still leading to a pattern of stimulation of the pituitary-gonadal axis (27).

Obstetric historic interrogated to the women with SCA revealed that five of the 14 patients had gestated, two of which had submitted miscarriage. A previous study evaluated the regularity of cycles and ovulatory pattern in young women with SCA in the same service and have shown that the reproductive capacity is preserved (28). Although in this study haven't been investigated directly intention of paternity, the fact that no young adult with SCA in this sample have experienced it, associated with normal testosterone levels in the group, indicates the need to investigate aspects related to male fertility. Men with SCA may have infertility related with changes quantitative and / or qualitative of semen, and sexual problems as impotence, priapism and frequent episodes of premature ejaculation as previously reported. (29) The literature points out that infertility seems to be a bigger problem among men than among women with SCA (14).

The study of thyroid function in Te1 showed higher levels of TSH and T3 reduced in the group of children and adolescents with SCA, and subclinical hypothyroidism in three patients, which evolved with normal thyroid function. In

adulthood, there was no statistical difference in the levels of thyroid hormones and showed a case of subclinical hypothyroidism with anti-TPO positive. The results corroborate previous findings of significant reduction of T3 and TSH elevation in men with SCA compared to controls (30). There was no evidence no case of clinical hypothyroidism in this population. The low prevalence of hypothyroidism in the SCD was reported in previous studies (2,31).

A limitation of this study was the sample size, resulting from the need to exclude patients who receive regular blood transfusions and with frequent complications. Others limitations are no assessment of BA in the control group and not carrying out systematic nutritional assessment.

## CONCLUSIONS

Patients with SCA in this study showed growth impairment and pubertal delay when compared to healthy controls. However, albeit belatedly, they reach normal sexual maturation. Moreover, they reached normal height in adulthood, unlike what occurred with weight and BMI, finding even more evident in males. Levels of IGF-1 persistently low even in adulthood and height after recovery were observed. The evaluation of the pituitary-gonadal axis showed conflicting results in relation to literature, pointing to a possible pattern of persistent stimulation due to the pubertal delay and requires further studies.

It was observed that women with SCA followed at service had no difficulty related to fertility and the findings lead to the need to investigate the intention of paternity and the fertility among men.

## REFERENCES


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 adolescentes 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 adolescentes 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, Ezeh 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.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**
**CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR**
**Rua Cláudio Batista S/N-Didática V - Bairro Sanatório**
**CEP: 49060-100 Aracaju -SE / *Fone:(79) 218-1783 Fax:(79) 218-1739***
**E-mail:** cep.hu.ufs@bol.com.br

# *DECLARAÇÃO*

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa ***"AVALIAÇÃO PUBERAL DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME"***, sob a orientação da **Profª Drª Rosana Cipolotti**, tratando-se do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC/UFS, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe-CEP/HU/UFS, em reunião realizada dia **14/08/03.**

Aracaju, 22 de agosto de 2003.

Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira
Coordenador do CEP/HU/UFS

**ANEXO II: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA CIENTÍFICA**

On Wednesday, June 8, 2016 11:25 PM, Tropical Medicine & International Health <em@editorialmanager.com> wrote:

Your submission entitled "GROWTH AND PUBERTY IN A PROSPECTIVE COHORT OF PATIENTS WITH SICKLE CELL ANAEMIA: AN ASSESSMENT OVER TEN YEARS"

Dear Dr. Cipolotti,

thank you very much for sending your paper to Tropical Medicine and International Health.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is http://tmih.edmgr.com/

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Yours sincerely,

Tropical Medicine & International Health