

Crescimento e puberdade em uma coorte prospectiva de pacientes com anemia falciforme: avaliação em dez anos

Growth and puberty in a prospective cohort of patients with sickle-cell anaemia: an assessment over ten years

Ingrid Cristiane Pereira Gomes¹, Hugo Nivaldo Melo¹, Suyaluane Italla Amana Melo¹, Nelmo Vasconcelos de Menezes¹, Tulio Vinicius Paes Dantas², Rosana Cipolotti¹

Doi: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.127681>

Resumo

Introdução: Hemoglobinopatias hereditárias são o grupo das doenças hereditárias monogênicas mais frequentes no mundo. Os eritrócitos na forma de foice, expressão celular da polimerização da Hemoglobina S desoxigenada, causam obstrução vascular intermitente, levando à isquemia tecidual e consequente dano crônico em órgãos e glândulas endócrinas.

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

Método: Trinta pacientes com anemia falciforme 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 índice de massa corpórea 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 anemia falciforme. Em Te1, o grupo anemia falciforme apresentou Z-escores de peso (p: 0,0002); estatura (p: 0,0184) e índice de massa corpórea (p: 0,0011) menores que o grupo controle. Em Te3, não houve diferença quanto à estatura, mas peso (p: < 0,0001) e índice de massa corpórea (p: < 0,0001) foram menores no grupo anemia falciforme. 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 índice de massa corpórea em Te3 (p: 0,0155). No grupo anemia falciforme 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 anemia falciforme (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 anemia falciforme. Em Te3, os níveis de LH e FSH foram maiores nos homens com anemia falciforme (p: 0,0014; p: 0,0002). Níveis de IGF-1 foram menores nos casos em Te1 (p: 0,0002) e Te3 (p: 0,0032).

Conclusão: Pacientes com anemia falciforme 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 índice de massa corpórea. As mulheres com anemia falciforme não relataram dificuldade em relação à fertilidade.

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 afeta mais de 300.000 recém-nascidos a cada ano, a maioria dos quais vi-

vem em países subdesenvolvidos ou em áreas ou famílias com baixo nível socioeconômico em países emergentes, sendo que mais de 70% são homocigotos para a hemoglobina alterada, Hemoglobina S, o que caracteriza a anemia falciforme, forma mais grave da doença falciforme¹. Os eritrócitos em forma de foice, expressão celular da polime-

1 Universidade Federal de Sergipe, Brasil.

2 Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

Corresponding author: Rosana Cipolotti - E-mail: rosanaci@yahoo.com

Suggested citation: Gomes ICP, Melo HI, Melo SIA, Menezes NV, Dantas TVP, Cipolotti R. Growth and puberty in a prospective cohort of patients with sickle-cell anaemia: an assessment over ten years. *J Hum Growth Dev.* 2017; 27(1): 91-98. Doi: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.127681>

Manuscript submitted 2016, accepted for publication Jun 2016.

rização da hemoglobina S desoxigenada, causam obstrução vascular intermitente, levando à isquemia tecidual e consequente lesão crônica de órgãos e de glândulas endócrinas².

Dentre as complicações endócrinas na anemia falciforme, 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 anemia falciforme apresentam resultados controversos^{7,8}.

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

■ MÉTODO

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo de pacientes portadores de anemia falciforme 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 anemia falciforme 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 anemia falciforme que pudesse interferir no desenvolvimento pâncreo-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 portadores de traço falciforme 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 foi calculado através da fórmula índice de massa corpórea = peso/(estatura)² e expresso em kg/m². 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), 2000⁹ 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)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 foi avaliada segundo Greulich & Pyle¹³ e foi considerada atrasada quando apresentou diferença maior que dois anos em relação à idade cronológica. 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 foliculo 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 anemia falciforme 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

Os pacientes com anemia falciforme apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle quanto ao peso, estatura e índice de massa corpórea em Te1. Em Te3 não foi verificada diferença significativa na estatura, entretanto, o peso e o índice de mas-

sa corpórea foram significativamente menores no grupo com anemia falciforme em relação ao controle (Tabela 1).

Observou-se que tanto em Te1 quanto em Te3, os homens do grupo anemia falciforme apresentaram peso e índice de massa corpórea significativamente menores que os homens do grupo controle, mas não apresentaram diferença quanto à estatura. Para as mulheres, não se observa-

Tabela 1: Dados antropométricos dos portadores de Anemia Falciforme (Casos) nos três tempos do estudo comparados a seus controles saudáveis (Controles)

	TEMPO DO ESTUDO	*CASOS MÉDIA ± DP	VARIAÇÃO	**CONTROLES MÉDIA ± DP	VARIAÇÃO	p
Idade cronológica (anos)	Te1	13.93 ± 3.35	10 a 23	14.4 ± 2.63	9 a 19	0.3516
	Te2	20.07 ± 3.25	16 a 29			
	Te3	25.08 ± 2.80	20 a 33	25.4 ± 2.84	21 a 34	0.7483
Z-score peso para a idade	Te1	-1.46 ± 0.56	-2.41 a -0.12	-0.54 ± 1.11	-2.04 a 2.68	0.0002*
	Te2	-1.14 ± 0.72	-2.26 a 0.25			
	Te3	-0.86 ± 0.62	-1.68 a 0.42	0.18 ± 0.80	-1.20 a 2.26	< 0.0001*
Z-score estatura para idade	Te1	-1.44 ± 1.17	-3.50 a 1.32	-0.57 ± 1.57	-3.93 a 2.85	0.0184*
	Te2	-0,61 ± 0,96	-2,30 a 1,43			
	Te3	-0.41 ± 1.03	-2.70 a 1.73	-0.19 ± 0.85	-1.58 a 1.78	0.6149
Z-score IMC para a idade	Te1	-1.53 ± 1.38	- 5.50 a 0.34	-0.34 ± 1.19	-2.73 a 2.56	0.0011*
	Te2	-1.35 ± 1.38	-3.37 a 1.28			
	Te3	-0.65 ± 1.01	-2.29 a 2.10	0.63 ± 0.99	-1.94 a 2.71	<0.0001*

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

Número dos casos (n): Te1 n = 30; T2 n = 29, exceto Peso n = 24, estatura e IMC n = 23; T3 n = 26, exceto Peso e IMC n = 25 (excluída paciente gestante).

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

* Diferença estatisticamente significativa

DP: desvio-padrão.

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

	TEMPOS DO ESTUDO	HOMENS			MULHERES		
		*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 ± 1.07			20.00 ± 3.55		
	Te3	24.77 ± 2.28	24.80 ± 2.59	0.8178	25.38 ± 3.30	25.85 ± 3.00	0.3866
Peso (kg)	Te1	34.83 ± 9.14	48.13 ± 17.16	0.0063*	36.00 ± 12.72	45.18 ± 12.00	0.0523
	Te2	53.36 ± 8.82			49.12 ± 7.87		
	Te3	58.98 ± 7.23	77.20 ± 10.13	0.0001*	53.79 ± 7.14	61.30 ± 8.86	0.0265*
age 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.

ram diferenças significativas de peso, estatura e índice de massa corpórea entre os grupos anemia falciforme e controle em Te1, todavia, em Te3, as mulheres do grupo anemia falciforme possuíam peso e índice de massa corpórea significativamente menores que seus controles (Tabela 2).

Avaliando-se os parâmetros antropométricos apenas no grupo de portadores de anemia falciforme 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 índice de massa corpórea na fase adulta (Tabela 3).

Avaliando-se a evolução das variáveis antropométricas do grupo anemia falciforme, 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 3: Variáveis antropométricas comparadas entre homens e mulheres portadores de Anemia Falciforme (Casos) nos três tempos do estudo

TEMPOS DO ESTUDO		HOMENS MÉDIA ± DP	MULHERES 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-score peso para idade	Te1	-1.69 ± 0.40	-1.20 ± 0.61	0.0340*
	Te2	-1.39 ± 0.72	-0.86 ± 0.64	0.0426*
	Te3	-1.08 ± 0.59	-0.62 ± 0.60	0.0387*
Z-score estatura para idade	Te1	-1.66 ± 1.21	-1.20 ± 1.13	0.2616
	Te2	-0.65 ± 0.80	-0.57 ± 1.17	0.9753
	Te3	-0.36 ± 0.86	-0.46 ± 1.22	1.0000
Z-score IMC para idade	Te1	-1.85 ± 1.30	-1.16 ± 1.43	0.1142
	Te2	-1.69 ± 1.32	-0.92 ± 1.37	0.1366
	Te3	-1.12 ± 0.78	-0.14 ± 1.01	0.0155*

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

* Diferença estatisticamente significativa.

DP: desvio-padrão.

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-score peso para idade	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
Z-score statura para idade	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
Z-score IMC para idade	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	

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 idade óssea atrasada em 12 pacientes (46,15%). Idade da menarca foi maior no grupo anemia falciforme (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 anemia falciforme apresentou níveis médios significativamente mais elevados de TSH e níveis mais baixos de Te3 em comparação ao controle no Te1. Somente três pacientes (10%) tiveram diagnóstico de hipotireoidis-

mo 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 anemia falciforme 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 anemia falciforme. 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 alter-

aria 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 anemia falciforme 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 (%)	(46.66%) 14/30	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
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*
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

Anemia falciforme é a segunda causa de anemia e é a doença monogenética mais frequente no Brasil e em países de todo o mundo, o que a caracteriza como importante problema de saúde pública. Manifestando-se muito cedo na infância e evoluindo cronicamente ao longo da vida, seu impacto sobre o crescimento é controversa em alguns aspectos. O presente estudo, de forma original, avaliou prospectivamente durante dez anos o crescimento e fatores a ele associados em um grupo de portadores de anemia falciforme, desde o início da puberdade até a vida adulta, evidenciando recuperação do comprometimento estatural na vida adulta, mas não do peso e do índice de massa corpórea.

O comprometimento do crescimento em portadores de anemia falciforme 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 endócrina¹⁴. Os resultados deste estudo evidenciam déficit de peso, de estatura e menor índice de massa corpórea das crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme em comparação aos seus pares saudáveis, conforme relato prévio¹⁵. Foi visto que os adultos com anemia falciforme apresentaram peso e índice de massa corpórea 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 anemia falciforme 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 anemia falciforme¹⁵⁻¹⁷. Outros estudos, entretanto, observaram que crianças com anemia falciforme não atingiam altura normal quando adultos^{4,18}. A frequência e a intensidade dos agravos decorrentes da anemia falciforme, 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 anemia falciforme 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 índice de massa corpórea, 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 índice de massa corpórea em relação ao grupo controle quando na infância e adolescência (Te1), porém peso e índice de massa corpórea foram significativamente menores que o grupo controle quando adultas (Te3). Estes dados indicam uma tendência de que o comprometimento ponderal em pacientes com anemia falciforme 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 anemia falciforme, 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 índice de massa corpórea para idade e sexo dos pacientes com anemia falciforme 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 literatura²⁰.

Retardo da maturação esquelética com atraso na idade óssea no grupo anemia falciforme 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 idade óssea de 11,32 ± 2,82 anos (8 a 18 anos), achados semelhantes aos demonstrados por outros autores¹⁵. Atraso puberal ocorreu em 46,66% dos pacientes com anemia falciforme e em 6,66% dos controles, achado que concorda com estudos prévios que evidenciaram que, apesar disso, os pacientes com anemia falciforme 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 anemia falciforme e 12,45 anos no grupo controle. Estudo anterior evidenciou que 56,2% das meninas brasileiras de 14 anos com anemia falciforme não haviam alcançado menarca e que a média da idade da menarca foi de 15 anos, enquanto do grupo controle foi de 13 anos⁷. Outro estudo brasileiro verificou que somente quatro de 16 meninas com anemia falciforme acima de dez anos haviam apresentado menarca, a qual ocorreu, em média, aos 15 anos e 8 meses⁴. Os resultados do presente estudo, portanto, ratificam o atraso na idade da menarca entre meninas com anemia falciforme.

Os adolescentes com anemia falciforme apresentam atraso no início do estirão puberal e na idade de pico de velocidade de crescimento, quando comparados aos seus pares saudáveis¹⁷. O atraso puberal associado ao retardo de idade óssea, seguido de retardo anormal da fusão epifisária durante a puberdade, permite crescimento arrasado 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 adulto²¹.

Os níveis de IGF-1 das crianças e adolescentes com anemia falciforme 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 anterior²². Alteração no eixo GH-IGF-1 foi considerada importante fator etiológico no comprometimento do crescimento de crianças com anemia falciforme²³. Os níveis de IGF-1 avaliados nos pacientes com anemia falciforme na idade adulta permaneceram significativamente menores que os níveis do grupo controle, apesar de os pacientes terem alcançado estatura normal. O menor índice de massa corpórea nos adultos com anemia falciforme, decorrente do baixo peso, pode justificar IGF-1 reduzido²⁴.

A avaliação hipofisária-gonadal não evidenciou

diferença no Te1 dos níveis basais de gonadotrofinas, nem do estradiol nas mulheres, porém encontrou tendência de níveis basais reduzidos de testosterona nos meninos com anemia falciforme em relação aos controles, o que se reflete no atraso puberal. Quando adultos, os homens com anemia falciforme 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 anemia falciforme, com níveis de gonadotrofinas que podem refletir tanto hipogonadismo hipogonadotrófico quanto hipergonadotrófico^{2,23}. Estudo anterior encontrou médias de testosterona significativamente menor no grupo anemia falciforme em relação aos controles, todavia com médias de LH, FSH semelhantes²⁴. Os níveis de prolactina no presente estudo não apresentaram diferença estatística entre os grupos na fase adulta, em concordância com estudo prévio²⁴. As médias de gonadotrofinas mais elevadas nos pacientes com anemia falciforme estudados podem ser decorrentes do atraso puberal que apresentaram previamente, levando ainda a um padrão de estímulo do eixo hipofisário-gonadal²⁵.

A história obstétrica interrogada às mulheres com anemia falciforme 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 anemia falciforme do mesmo serviço e mostraram que a capacidade reprodutiva está preservada²⁶. Apesar de no presente estudo não ter sido investigada diretamente intenção de paternidade, o fato de nenhum adulto jovem com anemia falciforme 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 anemia falciforme 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 previamente²⁷. A literatura ressalta que a infertilidade parece ser um problema maior entre os homens que entre as mulheres com anemia falciforme¹⁴.

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 anemia falciforme 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 anemia falciforme comparados aos controles²⁸. Não se evidenciou nenhum caso de hipotireoidismo clínico na população avaliada. A baixa prevalência de hipotireoidismo na doença falciforme foi referida em estudos prévios^{2,29}.

Uma limitação do presente estudo foi o tamanho da amostra, decorrente da necessidade de exclusão de pacientes que recebem hemotransfusão regular e dos

que apresentam intercorrências frequentes. São limitações também a não avaliação da idade óssea no grupo controle e a não realização de avaliação nutricional sistemática.

Os pacientes com anemia falciforme 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

índice de massa corpórea, 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 também que mulheres com anemia falciforme acompanhadas no serviço não apresentaram dificuldade em relação à fertilidade.

■ REFERÊNCIAS

1. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010;115(22):4331–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-251348>
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. DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/tjh.2012.0001>
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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/146532810X12858955921113>
4. Cipolotti R, Caskey MF, Franco RP, Mello EV, Dal Fabbro AL, Gurgel RQ, et al. Childhood and adolescent growth of patient with sickle cell disease in Aracaju. *Ann Trop Paediatr.* 2000;20(2):109-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/02724930050043407>
5. 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.
6. Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child* 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1203/pdr.0b013e318045bdca>
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; (246):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(9):660-7. ,
11. Marshall WA, 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; p. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0702>
15. Ashcroft MT, Serjeant GR, Desai P. Height, weight and skeletal age of Jamaican and adolescents with sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1972;47(254):519-24.
16. 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. ,
17. Henderson RA, Saavedra JM, Dover GJ. Prevalence of impaired growth in children with homozygous sickle cell anemia. *Am J Med Sci.* 1994;307(96):405-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-199406000-00004>
18. 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(4):317-21.
19. Veríssimo MPA. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;39(3):271-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300015>
20. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.2.211>
21. Soliman AT, El Banna N, Al Salmi I, De Silva V, Craig A, Asfour M. Growth hormone secretion and circulat-

- ing 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. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90224-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90224-9)
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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.40.41>
 23. Tadesse A, Woldie IL, Khana P, Swerdlow PS, Chu J, Abrams J, et al. Hypogonadism in Patients with Sickle Cell Disease: Central or Peripheral? *Acta haematologica* 2012;128(2): 65-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000337344>
 24. Modebe O, Ezeh UO. Effect of age on testicular function in adult males with sickle cell anemia. *Fertil Steril* 1995;63(4):907-12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57500-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57500-1)
 25. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-41-3-556>
 26. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032010001100002>
 27. Osegbe DN, Akinyanju O, Amaku EO. Fertility in male with sickle cell disease. *Lancet*. 1981;2(8241):275-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90525-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90525-0)
 28. 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;1194:309-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2257.1989.tb00228.x>
 29. Phillips G, Becker B, Keller VA. Hypothyroidism in adults with sickle-cell anemia. *Am J Med*. 1992; 92(5): 567-70. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90757-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(92)90757-3)

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Abstract

Introduction: Hereditary haemoglobinopathies are the most common group of monogenic hereditary diseases in the world. Erythrocytes in sickle form, cellular expression of polymerization of deoxygenated HbS, cause intermittent vascular obstruction, leading to tissue ischaemia and consequent chronic damage in organs and endocrine glands.

Objective: The evaluation of the growth pattern and pubertal development of a group of patients with sickle-cell anaemia from childhood to adulthood.

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

Results: Thirty patients with sickle-cell anaemia (mean age= 13.93 years) were evaluated at Te1 and 26 patients (mean age = 25.08 years) at Te3. The sickle-cell anaemia group lower showed Z-scores for weight ($p = 0.0002$), height ($p = 0.0184$) and body mass index ($p = 0.0011$) than the control group at Te1. At Te3, there was no difference in height, but weight ($p = < 0.0001$) and body mass index ($p = < 0.0001$) were lower in the sickle-cell anaemia group. Men showed greater weight commitment than women at the three study times (Te1: $p = 0.0340$, Te2: $p = 0.0426$ and Te3: $p = 0.0387$) and lower body mass index in Te3 ($p = 0.0155$) in the sickle-cell anaemia group. There was a significant increase in weight when comparing Te1 with Te3 ($p = 0.0009$) and in height when comparing Te1 with Te2 ($p = 0.0292$) and with Te3 ($p = 0.0003$) in the sickle-cell anaemia group. There was a significant increase in weight when comparing Te1 and Te3 ($p = 0.0009$) and in height when comparing Te1 and Te2 ($p = 0.0292$) and Te3 ($p = 0.0003$) in the sickle-cell anaemia group. At Te1, 14 cases and 2 controls were prepubertal. Bone age was delayed in 12 patients. Age at menarche was delayed and lower in the sickle-cell anaemia group (mean = 15 years). Five patients had gestated, but no patient had experienced fatherhood. At Te1, TSH levels were higher ($p = 0.0080$) and T3 levels were lower ($p = 0.0020$) in the sickle-cell anaemia group. At Te3, LH and FSH levels were higher in men with sickle-cell anaemia ($p = 0.0014$; $p; 0.0002$). IGF-I levels were lower in cases both at Te1 ($p = 0.0002$) and at Te3 ($p = 0.0032$).

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

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