



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**



ZENI DRUBI NOGUEIRA

**PERFIL LIPÍDICO DE CRIANÇAS COM
DOENÇA FALCIFORME**

Salvador
2015

ZENI DRUBI NOGUEIRA

**PERFIL LIPÍDICO DE CRIANÇAS COM
DOENÇA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestra.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal
Mendes

Salvador
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Processamento Técnico, Biblioteca Universitária de Saúde,
Sistema de Bibliotecas da UFBA

N778 Nogueira, Zeni Drubi.

Perfil lipídico de crianças com doença falciforme / Zeni Drubi
Nogueira. - Salvador, 2015.

86 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de
Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos
Órgãos e Sistemas, 2015.

1. Colesterol. 2. Anemia falciforme. 3. Doença da Hemoglobina SC. 4.
Estado nutricional. 5. Micronutrientes. I. Mendes, Carlos Maurício Cardeal.
II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa
de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas III. Título.

CDU: 616.155.194

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos quatro dias do mês de dezembro de dois mil e quinze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública da Dissertação** da Mestranda **Zeni Drubi Nogueira** através da Comissão Julgadora composta pelos **Professores Carlos Maurício Cardeal Mendes, Maria Efigênia de Queiroz Leite e Tatiana Regia Suzana Amorim Boa Sorte**. O título da Dissertação apresentada foi **Perfil lipídico de crianças com doença falciforme**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes Aprovada

Profa. Dra. Maria Efigênia Queiroz Leite Aprovada

Profa. Dra. Tatiana Regia Suzana A. Boa Sorte Aprovada

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 04 de dezembro de 2015

Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes Carlos M. C. Mendes

Profa. Dra. Maria Efigênia Queiroz Leite Maria Efigênia de Queiroz Leite

Profa. Dra. Tatiana Regia Suzana A. Boa Sorte Tatiana Regia

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, pela compreensão.

À Dra. Maria Efigênia Leite, Dra. Tatiana Amorim e ao Dr. Ney Boa-Sorte, pelo apoio, conselhos e exemplo de compromisso com a ética e a pesquisa.

À Dra. Helena Pimentel, ao Dr. Antônio Purificação e à Dra. Inês Fontes, pelo suporte que tornou possível a realização deste projeto.

Aos colegas da APAE, pelo apoio logístico e vontade de contribuir com o trabalho.

À Dra. Fátima Brazil, por aceitar participar da minha qualificação.

À Dra. Sandra Valois, minha primeira orientadora na graduação, serei eternamente grata por ter inspirado em mim o amor pela pesquisa. Muito obrigada por aceitar o meu convite.

Ao Prof. Dr. Maurício Cardeal, meu orientador, pela disponibilidade e carinho e, principalmente, pela preocupação em formar verdadeiros mestres.

Aos “pequenos grandes” pacientes e cuidadores, que todos os dias me dão lições de vida.

NOGUEIRA, Zeni Drubi. **Perfil lipídico de crianças com doença falciforme**. 82 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

RESUMO

Introdução: A presença da hemoglobina S caracteriza a doença falciforme (DF) por complicações secundárias à vaso-oclusão e à hemólise crônica, possivelmente relacionadas às alterações do metabolismo lipídico. Tais fenômenos levam ao maior gasto energético associado à ingestão calórico-proteica reduzida, resultando em elevado risco nutricional. **Objetivo:** Avaliar o perfil lipídico e nutricional de crianças com doença falciforme e comparar os tipos de hemoglobinopatias. **Metodologia:** Estudo de prevalência sem grupo de comparação, em crianças entre 2 e 4 anos, com hemoglobinopatias dos tipos SC e SS. Dados de perfil lipídico e nutricional foram coletados em prontuários. **Resultados:** Colesterol total, LDL-c e triglicerídios foram acima do desejável em 24,6%, 23,2% e 29% da amostra, respectivamente, com média (DP) de 135,6 (34,7), 87,4 (30,7) e 85,4 (31,9) mg/dL. Alterações no colesterol total e LDL-c foram mais frequentes entre crianças com Hb SC, enquanto hipertrigliceridemia foi mais observada no grupo com Hb SS. HDL-c baixa em 95,7% das crianças, média (DP) de 31,1 (7,6) mg/dL e sem diferença entre os grupos. Foi encontrada eutrofia para peso e altura para idade em 98,6% das crianças, sendo que o IMC para a idade revelou 15,9% com excesso de peso. Vitamina D insuficiente em 30,5%, hipermagnesemia e hipercalcemia foram mais observadas em crianças com Hb SC. Zinco desejável em 89,4%, mas 02 crianças tiveram níveis acima da referência. B12 baixa foi encontrada em uma criança com Hb SC, enquanto nenhuma criança teve folato sérico reduzido. **Conclusão:** Crianças com DF avaliadas tiveram elevada frequência de lipídios alterados, sendo HDL-c baixa a mais encontrada. O perfil nutricional revelou maior frequência de excesso de peso, insuficiência de vitamina D, baixa frequência de carência de micronutrientes séricos, bem como adesão satisfatória à profilaxia com folato.

Palavras-chave: Colesterol. Anemia falciforme. Doença da hemoglobina SC. Estado nutricional. Micronutrientes.

NOGUEIRA, Zeni Drubi. **Lipid profile in children with sickle cell disease**. 82 pp. Master Dissertation – Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

ABSTRACT

Introduction: The presence of hemoglobin S characterizes the sickle cell disease (SCD) by secondary complications to vessel occlusion and chronic hemolysis, possibly related to changes in lipid metabolism. Such phenomena lead to higher energy expenditure associated with calorie-protein intake reduced, resulting in high nutritional risk. **Objective:** To evaluate the lipid and nutritional status of children with sickle cell disease and compare between types of hemoglobinopathies. **Methods:** Prevalence study without comparison group, in children between 2 and 4 years, with the SC and SS type hemoglobinopathies. Lipid profile and nutritional data were collected from medical records. **Results:** total cholesterol, LDL-C and triglycerides were higher than desirable in 24.6%, 23.2% and 29% of the sample, respectively, with mean (SD) 135.6 (34.7) 87.4 (30.7) and 85.4 (31.9) mg/dL. Changes in total and LDL-C cholesterol were more common among children with Hb SC, while hypertriglyceridemia was observed in the group with Hb SS. HDL-C low in 95.7% of children, mean (SD) of 31.1 (7.6) mg / dL and no difference between the groups. Eutrophy was found for height and weight for age in 98.6% of children, and BMI for age showed 15.9% overweight. Vitamin D insufficient in 30.5%, hypermagnesemia and hypercalcemia were more observed in children with Hb SC. Desirable zinc in 89.4% but 02 children were above the reference levels. Low B12 was found in a child with Hb SC as no child had reduced serum folate. **Conclusion:** Children with DF evaluated had high frequency abnormal lipids, and low HDL-C the most commonly found. The nutritional profile revealed a higher frequency of overweight, vitamin D insufficiency, low frequency deficiency of serum micronutrients and satisfactory adherence to prophylaxis with folate.

Keywords: Cholesterol. Sickle cell anemia. Hemoglobin SC disease. Status nutrition. Micronutrients.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1– Fisiopatologia da DF	20
Figura 2 – Sequência de bases nitrogenadas e respectivos aminoácidos da globina A e S.....	21
Figura 3 – (A) Eritrócito normal na circulação sanguínea e corte transversal mostrando Hb normal. (B) Bloqueio da circulação por células e corte transversal de eritrócitos falcizados com HbS	22
Figura 4 – Via intestinal do metabolismo lipídico e estrutura molecular de um quilomícron .	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Frequência de manifestações clínicas da DF, por faixa etária. (0=ausente ou raro; +++ = frequência máxima da complicação)	23
Quadro 2 – Principais eventos clínicos associados às crises vaso-oclusivas na DF.....	27
Quadro 3 – Pontos de corte de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicéridios para crianças e adolescente entre 2 e 19 anos.....	46
Quadro 4 – Gráficos do perfil lipídico de crianças com DF acompanhadas no SRTN da APAE Salvador, 2015, segundo hemoglobinopatia	52
Quadro 5 – Gráficos do estado antropométrico de crianças com DF acompanhadas no SRTN da APAE Salvador, 2015, segundo hemoglobinopatia	52
Quadro 6 – Gráficos de micronutrientes séricos (vitamina D, Ácido fólico, B12, Zinco, Magnésio e Cálcio iônico) de crianças com DF acompanhadas no SRTN da APAE Salvador, 2015, segundo hemoglobinopatia	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, perfil lipídico e nutricional de crianças com DF acompanhadas no SRTN da APAE Salvador, 2015	50
Tabela 2 – Perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídios) de crianças com DF acompanhadas no SRTN da APAE Salvador, 2015	51
Tabela 3 – Perfil antropométrico (P/I, A/I, P/A e IMC/I) de crianças com DF acompanhadas no SRTN da APAE Salvador, 2015	53
Tabela 4 – Perfil de micronutrientes séricos (vitamina D, Ácido fólico, B12, Zinco, Magnésio e Cálcio iônico) de crianças com DF acompanhadas no SRTN da APAE Salvador, 2015	55

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
A	Adenina
ABC-A1	Complexo ATP binding cassette A1
AF	Anemia Falciforme
AG	Ácido graxo
A/I	Altura para idade
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
APO	Apolipoproteína
ATP	Adenosina trifosfato
CETP	Proteína transferidora de colesteril-éster
DF	Doença Falciforme
GLU	Ácido glutâmico
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbC	Hemoglobina C
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HbF	Hemoglobina Fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSC	Hemoglobinopatia SC
HbSS	Hemoglobinopatia SS
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade ou high density lipoprotein
HMG COA – redutase	3-hidroxi-3-metilglutaril COA redutase
IDL-c	Lipoproteína de densidade intermediária ou intermediary density lipoprotein
IMC/I	Índice de massa corporal para idade
LCAT	Lecitina-colesterol aciltransferase
LDL-c	Lipoproteína de densidade baixa ou low density lipoprotein
LPL	Lipoproteína lipase
MMA	Ácido metilmalônico
NO	Óxido Nítrico

OMS	Organização Mundial de Saúde
O ₂	Oxigênio
P/A	Peso para altura
P/I	Peso para idade
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PLTP	Proteína transferidora de fosfolípido
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SRTN	Serviço de Referência em Triagem Neonatal
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tiamina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VAL	Valina
VLDL-c	Lipoproteína de densidade muito baixa ou <i>very low density lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	Doença Falciforme: conceitos, história e epidemiologia	14
2.2	Programa Nacional de Triagem Neonatal para Doença Falciforme	17
2.3	Fisiopatologia da Doença Falciforme	18
2.3.1	Hemólise.....	24
2.3.2	Sequestro esplênico agudo (SEA)	25
2.3.3	Crise vaso-oclusiva e dor.....	26
2.3.4	Infecções e febre.....	28
2.4	Metabolismo lipídico e Doença Falciforme	30
2.5	Repercussões da Doença Falciforme sobre o estado nutricional	35
2.5.1	Estado antropométrico.....	35
2.5.2	Micronutrientes.....	38
2.5.2.1	Zinco.....	38
2.5.2.2	Magnésio	38
2.5.2.3	Cálcio.....	39
2.5.2.4	Vitamina D	39
2.5.2.5	Vitamina B12.....	40
2.5.2.6	Ácido fólico	41
3	JUSTIFICATIVA	43
4	OBJETIVOS	44
4.1	Geral	44
4.2	Específicos	44
5	METODOLOGIA	45
5.1	Desenho de estudo	45
5.2	Planejamento amostral	45
5.3	Coleta de dados e rotina do serviço	45
5.3.1	Antropometria.....	45
5.3.2	Perfil lipídico e micronutrientes séricos	46
5.4	Critérios de exclusão	47
5.5	Critérios de não inclusão	47
5.6	Dispensa de TCLE e Termo de Assentimento	48

5.7	Riscos e benefícios	48
5.8	Aspectos éticos	48
5.9	Análise estatística	48
6	RESULTADOS	50
7	DISCUSSÃO	56
8	CONCLUSÃO	68
	REFERÊNCIAS	69
	ANEXO A - Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	83

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a patologia hematológica monogênica de maior prevalência no mundo e se caracteriza pela formação de hemoglobina modificada, denominada hemoglobina S (Hb S) (SALZANO, 1985). Trazida ao Brasil durante a imigração de negros africanos para mão de obra escrava, difundiu-se amplamente em regiões com maior miscigenação branco-negra, como o Nordeste. No Estado da Bahia, entre os anos de 2007-2009, a incidência foi de 1: 601 nascidos vivos (AMORIM et al., 2010).

A presença da hemoglobina S, em homozigose ou em combinação com hemoglobinas variantes (hemoglobina C, D ou talassemia, entre outras), caracteriza a DF por dois eventos principais, que variam em nível de gravidade: a oclusão vascular pelos glóbulos vermelhos, com consequente infarto de tecidos e órgãos, e a hemólise crônica e seus mecanismos compensatórios. Como consequência, observa-se elevada frequência de crise álgica, maior susceptibilidade às infecções, além do comprometimento crônico de múltiplos sistemas e órgãos (BRAGA, 2007).

Estudos mais recentes sugerem que pessoas com DF têm o metabolismo lipídico alterado (EMOKPAE; UADIA, 2012; EMOKPAE; KULIYA-GWARZO, 2014; ADEGOKE et al., 2015), possivelmente relacionado ao estado de inflamação crônica (PLATT, 2000; HEBBEL; OSAROGIAGBON; KAUL, 2004). Além disso, soma-se o fato de o colesterol desempenhar relevante função na síntese da membrana celular, cuja contribuição lipídica é de 40%, parte em fosfolipídios e parte em colesterol. Assim, sugere-se que pessoas com DF e, portanto, com hemólise crônica e eritropoiese elevada, apresentam demanda aumentada desse nutriente e maior tendência a baixos níveis de colesterol sérico (NAOUM, 2005).

Os fenômenos envolvidos na fisiopatologia da DF levam ao maior gasto energético que, associado à ingestão calórica e proteica reduzida, resultam em elevado risco nutricional em idade precoce (BARDEN et al., 2000; MALINAUSKAS et al., 2000; BARDEN et al., 2002; SINGHAL et al., 2002; ZEMEL et al., 2007; SOUZA et al., 2011; HYACINTH; ADEKEYE; YILGWAN, 2013). Diante disso e da elevada frequência de desnutrição e atraso puberal, aventa-se que a demanda de micronutrientes também não é alcançada em crianças com DF (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010), sendo os estudos sobre suplementação ainda discordantes (HYACINTH; ADEKEYE; YILGWAN, 2013).

Embora ainda sem trabalhos realizados no Brasil sobre a frequência de déficit de micronutrientes em pré-escolares com DF, pesquisas internacionais relatam deficiências

diversas, sendo o zinco (LEONARD et al., 1998; ZEMEL et al., 2002), o cálcio e a vitamina D (BUISSON et al., 2004; ROVNER et al., 2008), ferro (STETTLER et al., 2001), as vitaminas A (SCHALL et al., 2004; KAWACHAK et al., 2007), B12, B6 e ácido fólico (KENNEDY et al., 2001; BALASA et al., 2002; NELSON et al., 2002; SEGAL et al., 2004) os elementos mais descritos na literatura pela sua relevante importância na fisiopatologia da doença, principalmente no crescimento, maturação sexual e óssea, imunidade e eritropoiese.

Diante disso, além da escassez de estudos sobre o tema na faixa etária pediátrica, a descrição do perfil lipídico, do estado antropométrico e do nível de micronutrientes séricos de crianças com DF pode contribuir para avaliar o prognóstico e, juntamente com outros marcadores e história clínica, nortear condutas nutricionais que visem reduzir os riscos de complicações e mortes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Falciforme: conceito, história e epidemiologia

A DF é uma das enfermidades genéticas e hereditárias mais prevalentes no mundo, reconhecida também pela sua elevada morbidade e letalidade. É definida pela presença da hemoglobina S em homozigose (Hb SS), denominada anemia falciforme (AF), ou em combinação com hemoglobinas variantes, como a hemoglobina C (Hb C), D (Hb D), talassemias, entre outras. Desse modo, DF é o termo genérico para um grupo de hemoglobinopatias em que predomina a Hb S (SALZANO, 1985; NAUOM, 1997; ANVISA, 2001).

De grande variabilidade fenotípica, a AF apresenta maior gravidade clínica e um pior prognóstico, tendo em vista que a maior concentração de Hb S intensifica a polimerização. De forma inversa, a presença da heterozigose ou da hemoglobina fetal (Hb F) persistentemente elevada confere proteção, pois essas condições (Hb SC, por exemplo) favorecem a ocorrência de menor percentual de Hb S (NAOUM, 1997).

Uma mutação no gene da globina beta da hemoglobina origina uma hemoglobina anormal, denominada Hb S, substituindo a hemoglobina normal A (Hb A). Tal substituição repercute em alterações físico-químicas que propiciam a formação da hemoglobina com formato de meia lua ou foice, dificultando a oxigenação dos tecidos e tendo diversas consequências, sendo a vaso-oclusão, a anemia hemolítica e a elevada vulnerabilidade às infecções, as manifestações clínicas mais comuns (ANVISA, 2001). Assim, a DF caracteriza-se como uma doença crônica, com intercorrências agudas que podem, de forma imprevisível e em curto espaço de tempo, evoluir com gravidade e comprometimento multissistêmico, colocando em risco a vida do paciente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002).

A primeira publicação sobre a DF data de 1910, quando o médico James Bryan Herrick descreve um quadro de anemia hemolítica crônica e icterícia em um estudante negro, procedente da Ilha de Granada, no Caribe. Exame hematológico identificou as hemácias alongadas em forma de foice, eosinofilia e anemia crônica (HERRICK, 1910; BRASIL, 2013).

Em crianças, o primeiro relato ocorreu em 1911, por Sydenstricker. Mais tarde, uma pesquisa demonstrou o fenômeno da falcização eritrocitária, sugerindo a relação entre hipóxia e formação de eritrócitos em foice (KNOX-MACAULAY, 1992 apud VAN-DÚNEM, 2004).

Em 1922, o termo inglês *sickel cell disease* – doença falciforme – foi usado pela primeira vez. Mason, autor do termo, observou características em comum entre as pessoas que apresentavam a doença: etnia negra, icterícia, fadiga, úlceras de membros inferiores, anemia grave, reticulocitose e eritrócitos falcizados no sangue periférico (NAOUM, 2001).

No Brasil, em 1947, o geneticista baiano Jessé Accioly, professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, atesta a presença da DF no Brasil, bem como constata seu mecanismo de herança genética a partir da observação de famílias afrodescendentes. À época, o pesquisador não dispunha de laboratório e equipamentos, e sua descoberta ocorreu em paralelo à mesma verificação feita pelo cientista norte-americano James Van Gúndia Neel (NEEL, 1949; SALZANO, 2000; BRASIL, 2013).

Doença originária da África, a DF chegou às Américas através da imigração forçada dos escravos. Atualmente, ainda é mais encontrada em africanos, em habitantes do Mediterrâneo e Índia. Nos Estados Unidos, é mais prevalente em hispânicos e negros oriundos do Caribe e das Américas Central e do Sul. Também está presente na Europa e em grandes áreas da Ásia. A elevada prevalência do gene da Hb S em diversas regiões da África e muitas partes do mundo deve-se à endemia de malária por *Plasmodium falciparum* ou à imigração de grupos de pessoas portadoras do gene Hb S (NAOUM, 1997; ANVISA, 2001; TORRES; BONINI-DOMINGOS, 2005).

A hipótese da malária suporta evidências de uma ação seletiva para a manutenção da Hb S, chamada de polimorfismo balanceado. Em áreas endêmicas, esta seleção ocorre porque indivíduos com traço falciforme (Hb AS) são relativamente resistentes ao *Plasmodium falciparum*, protozoário que passa parte do seu ciclo no interior do eritrócito e é adquirido através da picada do inseto *Anophele*. Indivíduos com Hb AA não têm resistência ao parasita e desenvolvem a malária, reduzindo sua capacidade reprodutiva. Pessoas com Hb SS podem ter certa resistência, mas coexistem os efeitos deletérios da doença que interferem na reprodução. Já os indivíduos com Hb AS têm menor chance de desenvolver a malária e não apresentam manifestações clínicas provenientes do traço falciforme, preservando intacta sua capacidade reprodutiva (NAOUM, 1997).

A DF é considerada um problema de saúde pública em diversas regiões do mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima o nascimento anual de 300.000 crianças com hemoglobinopatias (OMS, 2011).

No Brasil, cerca de 2.500 crianças, em cada ano, nascem com DF (LOBO et al., 2003; PINHEIRO et al., 2006), sendo sua distribuição geográfica bastante heterogênea. Observa-se maior prevalência da DF em regiões com maior proporção de antepassados negros, como o Nordeste, com maior predominância entre negros e pardos, também ocorrendo, em menor quantidade, entre caucasianos. O traço falciforme varia de 1,1 a 8-9% nas diversas regiões do Brasil, enquanto que a variação da AF é ainda maior: 2,2 a 172/ 100.000 habitantes (ANVISA, 2001; LERVOLINO et al., 2011).

No Estado do Rio de Janeiro, triagem neonatal realizada com 99.260 recém-nascidos encontrou 1:27 neonatos com traço falciforme (Hb AS) e 1:1.196 com DF (LOBO et al., 2003). Já na Bahia, entre os anos de 2007 e 2009, a triagem neonatal identificou 966 neonatos com DF, sendo 38,7% (374) em 2009, 32,2% (311) em 2008 e 29,1% (281) em 2007, 41,9% com a forma mais grave, a AF, e 34,7% com hemoglobinopatia SC (Hb SC). Dessa forma, a prevalência para AF foi de 1:1.435 e, para DF, foi de 1:601 nascidos vivos (AMORIM et al., 2010).

Estudos em diferentes regiões do Brasil também encontraram maior frequência das hemoglobinas S e C (NAOUM et al., 1987; BANDEIRA et al., 1999; ORLANDO et al., 2000; DUCATTI et al., 2001; DAUDT et al., 2002; ARAÚJO et al., 2004), sendo as hemoglobinopatias SS e SC os focos do presente trabalho, devido a maior prevalência e significado clínico em nosso meio (SOMMER et al., 2006).

De acordo com dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), de 2004 a 2011, a identificação de crianças com Hb SS vem aumentando, influenciada pela cobertura crescente do “Teste do Pezinho”. Números nacionais indicam que, em 2004, 58,9% dos recém-nascidos vivos foram triados para hemoglobinopatias, sendo 947 identificados com Hb SS. Em 2011, a cobertura foi de 73,41%, com 1.440 nascidos vivos triados com AF (BRASIL, 2012).

Com relação à morbimortalidade, a equipe que acompanhou, por 15 meses, 82 crianças desde a triagem neonatal, relatou 15 intercorrências clínicas (febre, crise vaso-oclusiva, infecções de vias aéreas superiores, síndrome mão-pé, sequestro esplênico), 7 internações e 15 crianças que necessitaram de hemotransfusão (LOBO et al., 2003).

Estudo conduzido em 1996 observou que 78% dos óbitos devido à AF ocorreram em jovens de até os 29 anos de idade e, destes, 37,5% tinham 9 anos ou menos de vida (ALVES, 1996).

Já pesquisa baseada nas informações do Sistema de Internações Hospitalares (SIH) do Sistema Único de Saúde (SUS), nos anos de 2000 a 2002, entre indivíduos com DF nos

Estados da Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, observou que 70% das internações ocorreram entre menores de 30 anos de idade, e, na Bahia, 50% dos óbitos se concentraram entre jovens de 20 a 29 anos. A taxa de óbito hospitalar foi de 2% na Bahia e, em São Paulo, houve alta frequência de óbitos entre crianças com menos de 4 anos, confirmando a elevada letalidade da doença (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

2.2 Programa Nacional de Triagem Neonatal para Doença Falciforme

A história da triagem neonatal teve início na década de 50, porém, somente a partir dos anos 60, foi implementada em diversos países. Seu foco é diagnosticar e tratar indivíduos com doenças congênitas antes do surgimento das manifestações clínicas (BRASIL, 2003).

A elegibilidade de uma patologia para a triagem neonatal exige: fácil detecção laboratorial, com testes de identificação com elevada sensibilidade e especificidade, a doença não deve apresentar características clínicas em período neonatal, economicamente viável e logístico não somente para a triagem, mas também para o acompanhamento dos casos, as manifestações clínicas devem ser minimizadas ou eliminadas com o tratamento (BRASIL, 2003).

Através da Portaria nº 822/2001, o Ministério da Saúde instituiu, no âmbito do SUS, o PNTN, com acesso igualitário aos exames de triagem neonatal, popularmente conhecido como “Teste do Pezinho”, a todos os recém-nascidos brasileiros (BRASIL, 2001). A partir dessa portaria, o teste de triagem neonatal tornou-se direito de todo recém-nascido, sendo dever do Estado, dos pais e de toda a sociedade civil prover meios para o seu cumprimento (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR, 2010).

O Estado pioneiro para a triagem neonatal foi São Paulo, em 1976, com o diagnóstico da Fenilcetonúria e, na década de 80, o Hipotireoidismo Congênito foi incluído. Somente a partir de 1990, o Programa de Triagem Neonatal passou a abranger todo o território nacional. Até então, não havia uma legislação única, sendo que alguns Estados brasileiros implementavam seus próprios programas (SOUZA; SCHWARTZ; GIUGLIANI, 2002; BRASIL, 2003; RAMALHO; MAGNA; PAIVA-E-SILVA, 2003).

Em junho de 2000, uma parceria entre a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Salvador e a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB) iniciou a triagem neonatal para DF como programa de saúde pública, com cobertura do SUS. A partir da publicação da Portaria nº 822/2001, a APAE de Salvador foi credenciada como Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia, em fase II, englobando a triagem para

Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito e DF, e atendendo a crianças em todos os 417 municípios do Estado (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR, 2010).

O “Teste do Pezinho” é um exame de sangue colhido em papel-filtro, por meio de punção de calcanhar dos recém-nascidos com lanceta apropriada. Deve ser realizado, preferencialmente, entre o 3º e o 7º dia de nascimento para que o tratamento seja instituído o mais precocemente possível. As crianças que permanecerem internadas devem fazer a coleta no hospital. Os filtros passam por um período de secagem e são enviados através da Empresa Brasileira de Correios e Telégrafos para o SRNT de Salvador, para análise laboratorial (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR, 2010).

Os casos triados são reconvocados pelo serviço de busca ativa do SRTN para coleta de segunda amostra. A busca ativa é um setor destinado à localização imediata da criança com suspeita de doença, com o objetivo de confirmação diagnóstica e realização precoce do tratamento, evitando complicações e sequelas. As crianças com alterações confirmadas no “Teste do Pezinho” para DF são chamadas ao SRTN, onde são acompanhadas por equipe interdisciplinar composta por hematologista pediátrico, nutricionista, assistente social, odontólogo, médico geneticista e psicólogo (AMORIM et al., 2010).

O PNTN trouxe diversos benefícios às crianças com DF, pois propiciou maior sobrevivência e melhor qualidade de vida, reduzindo a morbimortalidade em menores de 5 anos, principalmente pela instituição precoce da profilaxia medicamentosa, imunização e orientação dos cuidados gerais e sinais de alerta (RAMALHO; MAGNA; PAIVA-E-SILVA, 2003).

2.3 Fisiopatologia da Doença Falciforme

Suporte físico da hemoglobina (Hb), o eritrócito é um elemento imprescindível no metabolismo aeróbico tecidual, cuja função principal consiste em transportar a Hb, protegendo-a de agentes e outros danos, bem como favorecendo o retorno à sua conformação adequada, quando houver alteração (NAOUM, 1997).

Na sua transição de reticulócito a eritrócito maduro, ainda na medula óssea, ocorre a expulsão do núcleo e de diversas organelas, acontecimento que confere ao eritrócito singularidades nos seus processos metabólicos, caracterizado por elevada atividade e eficiência para sua própria sobrevivência e garantia da função da Hb (NAOUM, 1997).

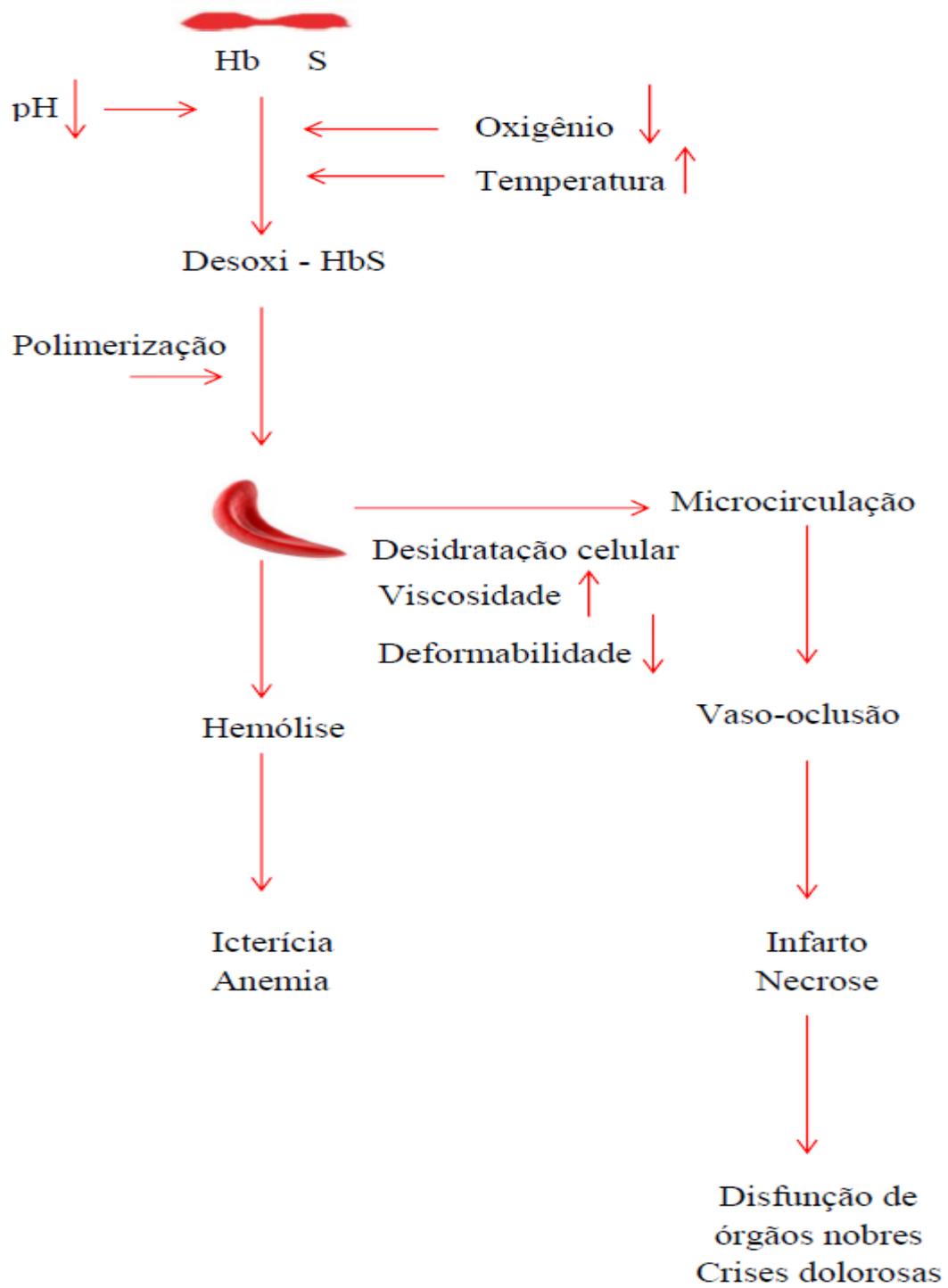
A capacidade de se ligar ao oxigênio (O_2), de forma reversível e frouxa, é a mais importante característica da Hb, pois permite a liberação do O_2 nos diversos tecidos. As cadeias que compõem a Hb são designadas de alfa, beta, gama e delta, que diferem entre si pela composição de aminoácido da porção polipeptídica (GUYTON; HALL, 2002).

A Hb A é a combinação de duas cadeias alfa e duas cadeias gama. Em condições normais, como na Hb A, cada cadeia de Hb tem um grupo prostético heme contendo um átomo de ferro, sendo que cada Hb completa apresenta quatro átomos de ferro. Cada átomo de ferro liga-se a uma molécula de O_2 , totalizando o transporte de oito átomos de oxigênio por Hb. Todavia, a natureza das cadeias de Hb determinará a afinidade do ferro ao O_2 e, dessa forma, qualquer alteração das características físico-químicas da molécula de Hb acarretará anormalidades no transporte de O_2 aos órgãos e tecidos (GUYTON ; HALL, 2002).

Os distúrbios hereditários da Hb humana, ou hemoglobinopatias hereditárias, são doenças geneticamente determinadas, cujas alterações ocorrem em genes estruturais que propiciam a formação da Hb com características bioquímicas diferentes das Hb normais, daí a denominação de Hb variantes (ORLANDO et al., 2000).

As Hb variantes ocorrem pela alteração no sequenciamento e estrutura de cada polipeptídeo, assim como nos genes responsáveis pela regulação quantitativa da síntese de polipeptídeos. A substituição de uma base nitrogenada por outra diferente determina a formação da Hb bioquimicamente alterada. Assim, as hemoglobinopatias são caracterizadas pela presença de Hb variantes e talassemias, cujos principais achados clínicos são hemólise, policitemia, anemia ou falcização e cianose (NAOUM, 1997), conforme mostra a Figura 1.

Figura 1 – Fisiopatologia da DF



Fonte: Ministério da Saúde, 2008. (adaptada)

A Hb S é gerada a partir da mutação no cromossomo 11, resultando na substituição de um ácido glutâmico (GLU) pela valina (VAL) na posição 6 da extremidade N-terminal, na cadeia β da globina (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Essa substituição se deve à troca da base nitrogenada adenina (A) pela timina (T) (Figura 2).

Figura 2 – Sequência de bases nitrogenadas e respectivos aminoácidos da globina A e S

Aminoácidos n ^{os}	5	6	7
Bases nitrogenadas da globina β A	CCT	GAG	GAG
Aminoácidos da globina β A	Pro	Glu	Glu
Bases nitrogenadas da globina β S	CCT	GTG	GAG
Aminoácidos da globina β S	Pro	Val	Glu

Fonte: NAOUM, 1997. (adaptada)

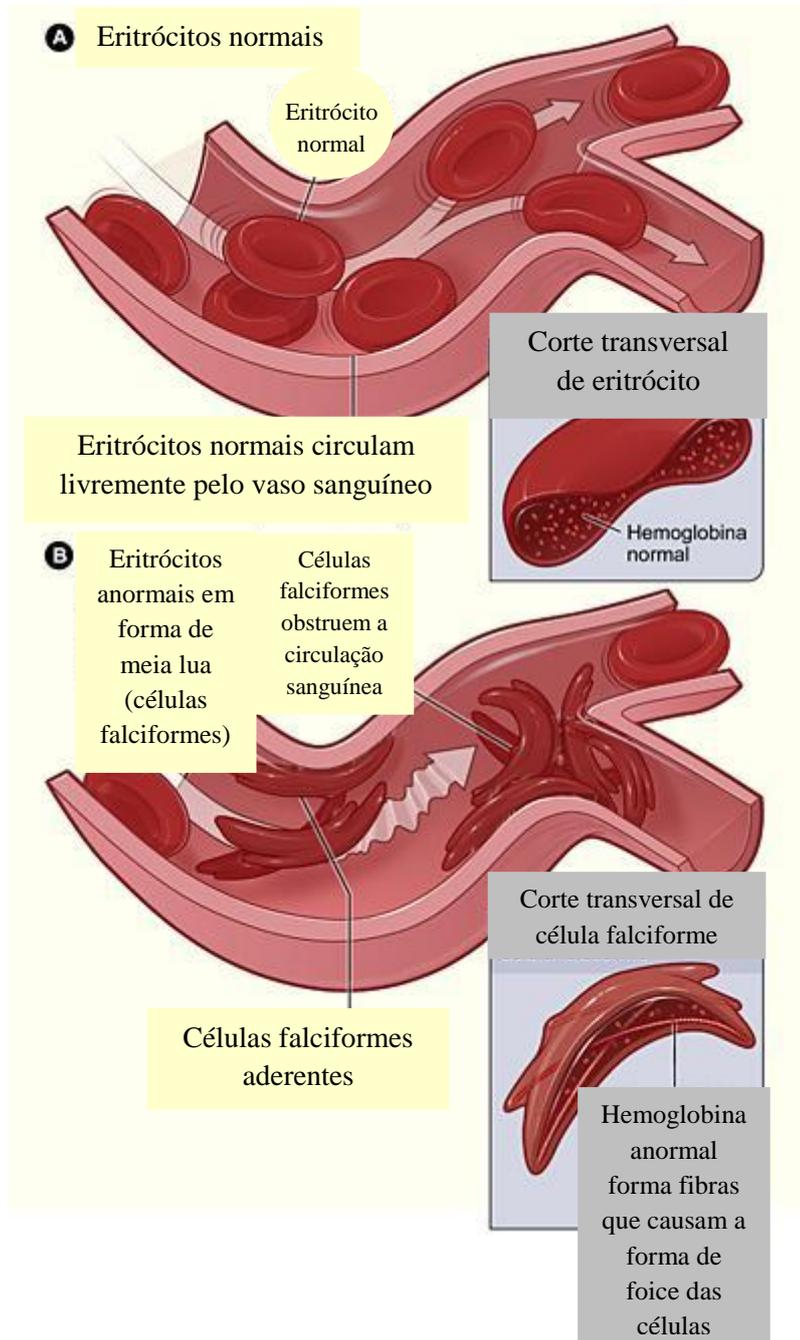
A mudança estrutural da molécula de Hb S favorece a polimerização, sob condições de baixo O_2 , bem como favorece a agregação de vários tetrâmeros de Hb S, gerando polímeros longos que alteram a morfologia eritrocitária, formando o afoçamento da molécula (Figura 3).

Vale destacar que o maior significado patológico da presença da Hb S se dá pela mudança do estado líquido e solúvel para o estado sólido e insolúvel, repercutindo na viscosidade sanguínea e toda cascata fisiopatológica da doença, conforme mostrado na Figura 1 (NAOUM, 1997).

O processo de falcização e polimerização da Hb S pode sofrer influência de fatores externos ao eritrócito, e sua descrição é importante para o entendimento da patogênese da DF:

- O_2 : a concentração de O_2 é o aspecto mais importante no processo de falcização eritrocitária, pois somente a desoxi Hb S se polimeriza e, dessa forma, qualquer fator que possa estabilizar o estado de desoxi Hb S reduzirá substancialmente a sua afinidade pelo O_2 , mantendo Hb S desoxigenada e perpetuando a polimerização.

Figura 3 – (A) Eritrócito normal na circulação sanguínea e corte transversal mostrando Hb normal. (B) Bloqueio da circulação por células e corte transversal de eritrócitos falcizados com Hb S



Fonte: US Department of Health and Human Services. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/sca> (adaptada).

- Concentração de Hb S: ocorre elevada formação de tetrâmeros agregados de Hb S na desoxi Hb S, aumentando a concentração de hemoglobina corpuscular média (HCM) e superando o limite de solubilidade da Hb S.
- Temperatura: o aumento da temperatura propicia a polimerização da Hb S.
- Outras Hb: moléculas de Hb S polimerizam com mais intensidade em presença de outras Hb S, assim como o inverso, ou seja, em presença de Hb Fetal ou Hb variantes, ocorre a inibição do processo polimerizante, variando de acordo com a natureza da Hb presente no meio (NAOUM, 1997).

Alterações hemodinâmicas, sob a influência, principalmente, da anemia crônica e vaso-oclusão, caracterizam a AF como a doença que mais aumenta o débito cardíaco em repouso, sendo considerada uma síndrome de alto débito. A vasodilatação periférica e a redução da viscosidade sanguínea são os principais mecanismos envolvidos. Já as modificações no fluxo sanguíneo na microcirculação ocorrem devido à rigidez das hemácias, favorecendo obstrução e isquemia (MARTINS et al., 1998).

Existem alguns eventos clínicos que são predominantes em determinadas faixas etárias, a exemplo da dactilite e asplenia funcional, manifestações quase limitadas às crianças com até 5 anos (Quadro 1) (ZAGO; PINTO, 2007).

Quadro 1– Frequência de manifestações clínicas da DF, por faixa etária. (0 = ausente ou raro; +++ = frequência máxima da complicação) (adaptada)

Manifestação	Idade		
	0 – 5 anos	5 – 15 anos	> 15 anos
Asplenia funcional	+++	±	0
Auto-esplenectomia	±	++	+++
Morte súbita por septicemia	+++	++	±
Sequestro esplênico	+++	++	±
Dactilite	+++	±	0
Síndrome torácica aguda	+++	++	+
AVC isquêmico	++	+	±
AVC hemorrágico	0	+	+++
Dor	+	++	+++
Cálculos biliares	0	±	+++
Necrose avascular	0	±	+++
Retinopatia	0	0	+++
Insuficiência renal	0	±	+++

Fonte: ZAGO; PINTO, 2007. (adaptada)

Apesar de os fenômenos serem comuns na DF, observa-se uma grande heterogeneidade fenotípica, de formas extremamente graves e com evolução precoce ao óbito, às evoluções praticamente assintomáticas. Esse amplo espectro de manifestações clínicas ocorre devido fatores hereditários e adquiridos (ANVISA, 2001).

Dos fatores hereditários, ou genéticos, três apresentam maior repercussão na gravidade clínica: os níveis de Hb F, a coexistência de alfa-talassemia e o tipo de haplótipo associado ao gene da Hb S (ANVISA, 2001; STEINBERG, 2001; ADORNO et al., 2008).

A persistência da Hb F elevada é um dos fatores genéticos com maior influência positiva sobre a evolução clínica do indivíduo com DF, pois diminui a polimerização da desoxi Hb S. São encontradas mutações hereditárias em pessoas com DF, sendo seus níveis mais altos em comparação aos controles (AKINBAMI et al., 2015), com repercussão significativa na redução da frequência de crises álgicas (ANTWI-BOASIAKO et al., 2015).

Os fatores adquiridos, ou ambientais, referem-se aos aspectos socioeconômicos, que abrangem questões relativas à qualidade de moradia, alimentação, acesso aos serviços de saúde e uso regular das medicações (ANVISA, 2001).

2.3.1 Hemólise

Dos fatores relacionados aos eritrócitos, o grau de hidratação celular tem relevante importância na crise hemolítica (MADIGAN, 2006 apud FIGUEIREDO, 2007). As alterações do volume eritrocitário ocasionam aumento da HCM, formando uma célula densa, com alta viscosidade, alta propensão à formação de desoxi Hb, baixa afinidade ao O₂ e menor sobrevivência, mas conferem também menor deformabilidade. Logo, a vulnerabilidade à falcização eritrocitária é reduzida, com menor probabilidade de crise vaso-oclusiva. Em contrapartida, indivíduos com grande número de células densas têm maior grau de hemólise e anemia (FABRY; KAUL, 1991; SCHNOG et al., 2004; STEINBERG, 2006).

As trocas iônicas são alteradas pela deformação eritrocitária e estas, por sua vez, afetam a permeabilidade celular, ocasionando lesões na membrana e redução da sobrevivência celular. Após repetidas falcizações, mesmo com a restituição da oxigenação celular adequada, a célula perde sua capacidade de retornar à morfologia normal, sinalizando a necessidade de os macrófagos retirarem as células falcizadas da circulação (NAOUM, 1997).

Muitos outros fatores podem contribuir para o agravamento da anemia, como deficiência de Ácido fólico, esplenomegalia, crises aplásticas (mais incidentes nos primeiros anos de vida e relacionadas à infecção por parvovírus) e insuficiência renal. Porém, a causa principal da anemia em pessoas com DF é a menor sobrevida eritrocitária. Em geral, observa-se uma anemia moderada e crônica, com Hb acima de 7 g/dL, sem sintomatologia pronunciada devido à maior concentração intracelular de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que facilita a liberação do O₂ nos tecidos (ZAGO; PINTO, 2007).

Como consequência de um estado de anemia crônica, em crianças e adolescentes, observam-se, respectivamente, anormalidades no crescimento infantil e atraso na maturação sexual (ZAGO; PINTO, 2007).

Estudo prospectivo e randomizado, conduzido por 2 anos em 94 crianças com AF, comparou a antropometria entre um grupo que realizou tratamento de transfusão sanguínea de longo prazo e outro grupo submetido ao tratamento padrão. Os autores encontraram aumento expressivo dos escores Z de peso para idade (P/I) e altura para idade (A/I) entre as crianças hemotransfundidas regularmente, sugerindo que a redução da hemólise, que resulta em diminuição do gasto energético e do catabolismo proteico, confere melhor crescimento às crianças com AF (WANG et al., 2005).

Pesquisa realizada em 4.348 adultos com DF, em 39.324 internamentos por complicações clínicas da doença, em cinco anos de análise, revelou que a transfusão de sangue no internamento reduziu a mortalidade desses pacientes, bem como diminuiu a taxa de readmissão em trinta dias (NOURAIE; GORDEUK, 2015), podendo influenciar indiretamente o estado nutricional desses indivíduos.

2.3.2 Sequestro esplênico agudo (SEA)

As crises de sequestração não têm etiologia definida e caracterizam-se pela contenção de eritrócitos no baço, aumento do tamanho do órgão e queda da Hb basal maior ou igual a 2 g/dL (BRUNIERA, 2007).

É um evento comum em crianças com AF, apresenta elevada chance de recidiva e alta letalidade. Estudo que analisou evolução clínica de 255 crianças com AF observou que 89 pacientes apresentaram 173 eventos de SEA, sendo 75% das ocorrências até 2 anos de idade e mais da metade (57,3%) com recorrência (REZENDE et al., 2009).

Atualização do tema revelou que a esplenectomia parcial reduziu a recidiva de SEA, no entanto, os autores não encontraram estudos potenciais que comprovassem a melhor sobrevida e redução da morbidade em pessoas com DF esplenectomizadas, total ou parcialmente. Os autores afirmaram a necessidade de estudos randomizados que comparem os riscos, benefícios, efeitos sobre a morbimortalidade e sobrevida, da esplenectomia *versus* transfusão sanguínea (OWUSU-OFORI; REMMINGTON, 2015).

Estudo que caracterizou a causa de morte em pessoas com DF diagnosticadas na triagem neonatal, entre 1998 e 2012, encontrou 193 mortes, das quais 76,7% ocorreram entre menores de 5 anos e 14% por SEA (SABARENSE et al., 2015).

2.3.3 Crise vaso-oclusiva e dor

O aumento da viscosidade sanguínea altera intensamente a circulação do sangue, pois os eritrócitos irreversivelmente falcizados têm maior capacidade de adesão ao endotélio vascular, não somente pela viscosidade elevada, mas também pelo aumento da concentração de fibrinogênio, como resposta aos processos inflamatórios. A estase decorrente da deposição de grande quantidade de eritrócitos falcizados na parede endotelial reduz a luz dos capilares, seguida de hipóxia tecidual, que favorece a formação de mais desoxi Hb e lesão dos órgãos. A má perfusão pode ocasionar necrose e fibrose, mais comum no baço e medula óssea, causando crises dolorosas (NAOUM, 1997).

O aumento da adesão provoca o surgimento de eventos inflamatórios, intensificados se houver necrose tecidual, seguidos de alterações na coagulação e deslocamento de macrófagos e granulócitos (ZAGO; PINTO, 2007).

Diversos mediadores imunológicos podem estar envolvidos na ocorrência e preservação do evento de vaso-oclusão e dor, como a Glicoproteína 1-6, a atransferrina 7, a Proteína C reativa, citocinas inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral α (FNT α), entre outros (LOBO; MARRA; SILVA, 2007).

Correlacionado com a gravidade clínica e a morte precoce, o quadro doloroso impacta significativamente na qualidade de vida da criança com DF e seus cuidadores. Em geral, ocorre de forma inesperada e sem pródromos, mas também pode surgir após evento infeccioso, sugerindo que desidratação, febre e acidose podem precipitar a vaso-oclusão. Outras causas incluem o estresse emocional ou físico e a queda da temperatura (PLATT et al., 1991).

Como mostra o Quadro 1, dactilite ou síndrome mão-pé, síndrome torácica aguda e sequestro esplênico são complicações clínicas muito frequentes em crianças até 5 anos de idade e que cursam com crise álgica (Quadro 2).

Quadro 2 – Principais eventos clínicos associados às crises vaso-oclusivas na DF.

Intercorrência	Quadro clínico	Características especiais
Crise álgica	- Início agudo - Em qualquer área do corpo - Imprevisível	- Recorrente - Grande variabilidade - Todas as idades
Dactilite	- Edema doloroso dorso das mãos e pés - Infarto simétrico (metacarpo e metatarso)	- Frequente na infância - Frequente como 1ª manifestação da doença
Inflamação aguda das articulações	- Edema - Dor articular - Inflamação - Infecção	- Acompanha o dactilito - Artrite séptica é rara
Síndrome torácica aguda	- Dor torácica - Febre - Taquipnéia - Hipóxia - Infiltração pulmonar - Infarto ou infecção	- Morbidade na infância - Mortalidade no adulto
Sequestro esplênico	- Dor no quadrante superior esquerdo - Palidez - Anemia aguda - Baço aumentado	- Choque hipovolêmico na criança - Raro e insidioso no adulto
Sequestro hepático	- Dor no quadrante superior direito - Anemia aguda - Fígado aumentado	- Mais frequente em adulto
Dor abdominal	- Icterícia - Colelitíase - Infarto mesentérico	- Pode ser manifestação inicial da síndrome torácica aguda
Priapismo	- Ereção dolorosa do pênis	- Agudo - Crônico e intermitente
Necrose avascular de fêmur ou úmero	- Dor constante e prolongada - Infarto ósseo	- Fisioterapia é útil para reduzir dor e manter função do membro afetado
Dor crônica neuropática	- Sem causa aparente - Espontânea - Lancinante	- Raramente lembrada em doença falciforme - Estado crônico de dor

Fonte: LOBO; MARRA; SILVA, 2007. (adaptada)

Independente da causa da dor, sua frequência e intensidade irão refletir sobremaneira na rotina da criança, sendo incapacitante nas apresentações mais graves. Assim, a crise álgica pode condicionar um estado de inapetência, com conseqüente redução da ingestão de líquidos,

energia, proteínas e micronutrientes, muitos deles fundamentais para auxiliar no restabelecimento da saúde (PREFEITURA MUNICIPAL DE SALVADOR, 2009).

Estudo que acompanhou a evolução clínica de 165 crianças triadas no SRTN de Salvador, com hemoglobinopatia do tipo Hb SS e Hb SC, com idade média de 7,23 (+7,71) meses no início do seguimento e tempo médio de acompanhamento de 39,95 (\pm 11,97) meses, relatou a crise álgica como o evento mais frequente, correspondendo a 42,5% do total de complicações observadas. Foram registrados 501 eventos clínicos, sendo que a dor incidiu mais em pacientes com Hb SS (0,72 crise/paciente/ano) do que nos pacientes com Hb SC (0,30 crise/paciente/ano). Dactilite, sequestro esplênico e síndrome torácica aguda, eventos mais comuns na faixa etária analisada, contribuíram com 12,4%, 7,8% e 1,2%, respectivamente, das ocorrências (CALDAS et al., 2010).

2.3.4 Infecções e febre

Entre menores de 5 anos com DF, a mortalidade tem frequência de 25 a 30%, sendo a maioria secundária às infecções, crises aplásticas e sequestro esplênico (INÍGUEZ et al., 2003).

Na primeira infância até os 5 anos de idade, observa-se a autoesplenectomia como consequência da congestão do baço por eritrócitos falcizados, que ocasionam infartos e trombose. Porém, antes desse processo, a capacidade fagocítica mediada por opsoninas e a produção de anticorpos já se apresentam bastante diminuídas, em função das frequentes agressões esplênicas, com atrofia do órgão, culminando em asplenia funcional do 6° ao 8° ano de vida. A diminuição da função do baço, principalmente da opsonização, favorece a ocorrência de muitos episódios de infecção (LOGGETTO et al., 1999; DI NUZZO; FONSECA, 2004).

Por outro lado, embora com limitação da amostra reduzida, coorte retrospectiva que comparou a ocorrência de infecções entre crianças esplenectomizadas (44 indivíduos com média de idade, no momento da esplenectomia, de 2,6 anos) e não esplenectomizadas (69 indivíduos com média de idade de 5,6 meses no início do acompanhamento), todas imunizadas com vacina pneumocócica conjugada, não encontrou diferença na frequência de infecções invasivas (MONACO JÚNIOR; FONSECA; BRAGA, 2015).

Nos eventos infecciosos, a falcização é estimulada pelo estado de hipóxia, acidose e desidratação, com liberação de citocinas inflamatórias e aumento da adesão endotelial e dos eritrócitos falcizados (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

A hepatite pelo vírus C é mais prevalente na população com AF, acometendo 2 a 30% dos indivíduos, enquanto na população geral é de 3%, fato relacionado às hemotransfusões, especialmente para aqueles que receberam doações de sangue antes do *screening* sorológico para anticorpo anti-HCV (TORRES et al., 2003). Estudo mais recente realizado em Uganda revelou prevalência de hepatite C de 2,5% entre 244 crianças e adolescentes estudados, com maior frequência no grupo hemotransfundido (NAMASOPO; NDUGWA; TUMWINE, 2013).

A criança com AF tem risco de 30 a 100 vezes de infecção por pneumococo (LOGGETTO et al., 1999) e o *Haemophilus influenza b* também é bastante frequente até os 3 anos de idade (WARE, 1997; KNIGHT-MADEN; SERJEANT, 2001). Estes dois agentes etiológicos têm relevância não somente na frequência, mas também na gravidade do quadro, principalmente em lactentes (BRINCKIS, 1999).

A síndrome torácica aguda é uma complicação infecciosa extremamente grave e com elevada frequência em pessoas com DF, sendo a segunda maior causa de internamentos, afetando todas as faixas etárias. Ocorre em virtude de infecção secundária de áreas enfartadas do parênquima pulmonar, com manifestações clínicas semelhantes às da pneumonia, como tosse, febre, dispneia e dor pleural (CLASTER; VICHINSKY, 2003).

A sepse e a osteomielite por salmonela podem ocorrer pelo transporte gastrointestinal, através do rompimento da mucosa intestinal por isquemia vaso-oclusiva (NARCHI, 1999). Na gastroenterite aguda causada pela salmonela, sintomas de febre, vômitos, diarreia, dor abdominal e calafrios podem iniciar algumas horas após o consumo do alimento contaminado (WARE, 1997).

Como mostra o Quadro 1, a septicemia é uma complicação frequente até os 5 anos de vida, sendo a principal causa de morte entre lactentes com DF (MAGNUS et al., 1999). Evolui com febre alta, vômitos e toxemia, quando de etiologia pneumocócica, com pico de incidência entre 1 e 2 anos de idade (SCHUTZE et al., 2002).

Variando em gravidade, os pródromos incluem febre, mal-estar geral, dores e sintomas gastrointestinais e respiratórios, seguidos de redução do hematócrito e reticulocitopenia grave (BORSATO et al., 2000).

Caracterizados como estados hipermetabólicos, independentemente da coexistência de uma doença de base, os quadros infecciosos elevam a temperatura corporal, aumentando o metabolismo basal e a necessidade hídrica. A demanda energética aumenta em 13%, a cada

grau de elevação da temperatura, acima de 37° centígrados. A perda de água pela transpiração, durante os eventos febris, aumenta a demanda de ingestão hídrica (WAITZBERG, 1995). Além disso, em pessoas com DF, o estado de desidratação precipita ou aumenta o processo de falcização, pois influencia o volume intracelular eritrocitário (FIGUEREDO, 2007).

2.4 Metabolismo lipídico e Doença Falciforme

Os lipídios mais importantes na fisiologia humana são os fosfolipídios, o colesterol, os triglicerídios (TGs) e os ácidos graxos (AGs). Os fosfolipídios constituem a membrana celular. O colesterol é precursor de hormônios esteroidais, vitamina D e ácidos biliares, além de participar da formação da membrana celular e atuar na sua fluidez e na ativação de enzimas situadas na membrana. Os TGs são formados por três AGs ligados a uma molécula de glicerol e constituem o depósito energético de maior importância no organismo, localizado no tecido adiposo e muscular. Os AGs podem ser classificados de acordo com o número de carbonos e a presença da dupla ligação. A presença da dupla ligação e a sua quantidade diferenciam os AGs em saturados (sem dupla ligação), mono ou polinsaturados (uma ou mais duplas ligações). Na alimentação humana, os AGs saturados mais presentes são láurico, mirístico, esteárico e palmítico. O ácido oleico é o AG monoinsaturado mais consumido, enquanto o ômega 3 (*eicosapentaenoico*, *docosaexanoico* e linolênico) e ômega 6 (linoleico) são os AGs polinsaturados mais conhecidos (XAVIER et al., 2013).

O organismo humano obtém AGs para utilizar como fonte de energia de três formas: através da dieta, da mobilização de gorduras armazenadas em adipócitos e da síntese hepática, a partir de outro substrato e exportação para o órgão onde será utilizado. Órgãos como fígado, coração e músculos têm metade de suas necessidades energéticas supridas pelos triglicerídios (LEHNINGER; NELSON; COX, 2000).

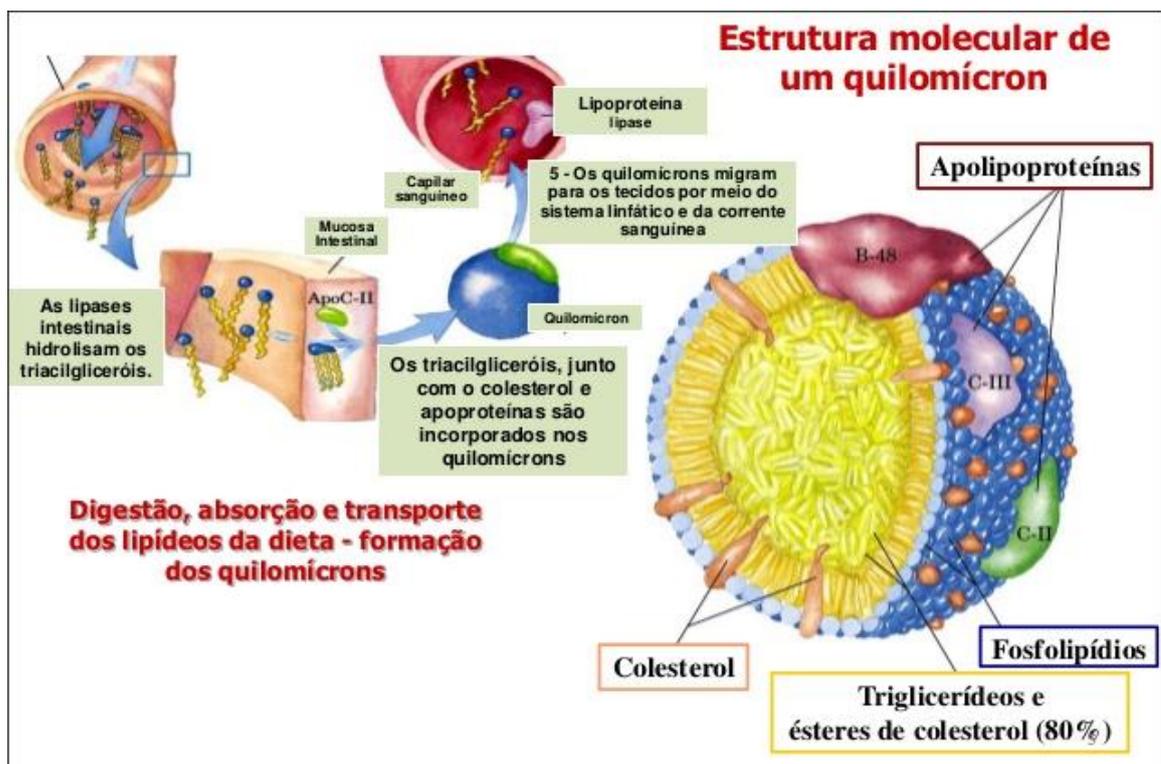
Os sais biliares são substâncias anfipáticas, sintetizadas no fígado a partir do colesterol e armazenadas na vesícula biliar. Sua liberação no intestino delgado ocorre depois do consumo de uma refeição gordurosa, para formação de micelas compostas pelos sais biliares e triglicerídios, facilitando a ação das lipases hidrossolúveis na conversão de triglicerídios em monoglicerídios, diglicerídios, AGs livres e glicerol. Esses produtos se difundem para o interior dos enterócitos da mucosa interna e são agrupados, juntamente com as

apolipoproteínas, na forma de agregados lipoproteicos denominados quilomícrons (LEHNINGER; NELSON; COX, 2000).

Estes são secretados pelas células intestinais para o sistema linfático e chegam à circulação pelo ducto torácico. As lipoproteínas lipases (LPL) encontram-se na superfície endotelial de capilares do tecido muscular e adiposo e agem na lipólise dos quilomícrons, com liberação de glicerol, AGs e colesterol não esterificado. Os AGs serão capturados por células musculares e adiposas, estas últimas, reservatórios de triglicerídios. Remanescentes de quilomícrons são utilizados pelos hepatócitos para formação de VLDL-c (lipoproteína de densidade muito baixa ou *very low density lipoprotein*) (XAVIER et al., 2013) (Figura 4 adiante).

Na via hepática, o transporte lipídico ocorre por meio da VLDL-c, IDL-c (lipoproteína de densidade intermediária ou *intermediary density lipoprotein*), LDL-c (lipoproteína de densidade baixa ou *low density lipoprotein*) e HDL-c (lipoproteína alta densidade ou *high density lipoprotein*). As LPLs, assim como nos quilomícrons, agem na hidrólise da VLDL-c, liberando triglicerídios nos diversos tecidos. A depleção da VLDL-c leva à sua remoção pelo fígado, originando a IDL-c e, em seguida, com o avanço do catabolismo, ocorre formação de LDL-c e HDL-c (XAVIER et al., 2013).

Figura 4 – Via intestinal do metabolismo lipídico e estrutura molecular de um quilomícron.



Fonte: <<http://pt.slideshare.net/MirleyMoreira/aula-dislipidemias-profa-mirian-24302665>>

Substâncias geralmente hidrofóbicas no meio aquoso, o transporte e a solubilização dos lipídios são possíveis através da ligação às lipoproteínas. Estas são formadas de lipídios e proteínas denominadas apolipoproteínas (apos), cujas funções incluem formação intracelular de partículas lipoproteicas e como ligantes aos receptores das membranas (XAVIER et al., 2013). Para cumprir suas funções, as lipoproteínas concentram os lipídios não polares – éster de colesterol e TGs – em seu núcleo, circundados por uma única camada composta de proteínas específicas e lipídios não polares, como o colesterol não esterificado e os fosfolipídios. A camada única permite que a lipoproteína permaneça miscível no plasma (WYNGAARDEN; SMITH JR; BENNETT, 1993).

As lipoproteínas transportam TGs e colesterol de origem endógena e exógena. O excesso de energia ingerido nos alimentos é armazenado no tecido adiposo, principalmente na forma de TGs, e sua utilização ocorre entre as refeições, na forma de AGs livres. O colesterol pode ser obtido através da dieta ou sintetizado a partir de outras moléculas. O principal local de síntese do colesterol é o fígado, mas quantidade significativa também é formada no intestino. É transportado para tecidos extra-hepáticos, onde será utilizado na formação de membrana celular e hormônios esteroides (WYNGAARDEN; SMITH JR; BENNETT, 1993).

As lipoproteínas são classificadas em 2 grupos:

1. Ricas em triglicerídios, maiores e de baixa densidade, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e VLDL-c, de origem hepática;
2. Ricas em colesterol, que incluem as LDL-c e HDL-c.

Os quilomícrons, que são constituídos, em grande parte, por triglicerídeos, são as maiores e menos densas dentre as moléculas de lipoproteína. As partículas de HDL-c são substancialmente menores e mais densas, além de serem compostas, na maior parte, por colesterol éster (CE). Existem também as IDL-c e a lipoproteína Lp (a), resultantes da ligação entre a LDL-c e a apo (a), cuja função sugere vínculo com a formação e progressão da placa aterosclerótica, ainda em estudos complementares (XAVIER et al., 2013).

A taxa de formação de colesterol sofre influência do nível de colesterol celular, com regulação retroativa (*feedback*) e variações de acordo com a quantidade e atividade da 3-hidroxi-3-metilglutaril COA redutase (HMG COA redutase), enzima que catalisa a formação de mevalonato, etapa reguladora da biossíntese de colesterol (LEHNINGER; NELSON; COX, 2000).

Composta, principalmente, de colesterol e da apolipoproteína B100, e com conteúdo residual de triglicerídios, a LDL-c é capturada pelas células hepáticas ou periféricas por ação dos receptores LDL-R, sendo que o colesterol livre pode ser esterificado para armazenamento sob a ação da enzima colesteril aciltransferase (ACAT). A atividade da enzima HMG CoA redutase sobre o LDL-R é a principal reguladora da síntese hepática de LDL-c, sendo a expressão do receptor aumentada quando há queda do conteúdo intracelular de colesterol (XAVIER et al., 2013).

A HDL-c, cujo principal conteúdo proteico é de apo A-I e A-II, conduz o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado. Este transporte reverso é possível pela ação do complexo *ATP binding cassette A1* (ABC-A1), que facilita a extração do colesterol das células para HDL-c. Dessa forma, a HDL-c também favorece a proteção vascular contra a aterogênese através do estímulo à liberação de NO, inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos no endotélio e remoção de LDL-c oxidada (XAVIER et al., 2013).

A maior parte das apolipoproteínas e fosfolipídios que se tornarão HDL-c encontram-se na superfície dos quilomícrons e VLDL-c. A hidrólise do triglicerídeo, por ação da LPL em quilomícrons e VLDL-c, reduz o conteúdo lipídico destas partículas. Estes componentes de superfície são transferidos para a HDL-c, que capta o colesterol não esterificado em excesso e o fosfolipídio nos tecidos periféricos através do ABC-A1 e da proteína transferidora de fosfolipídio (PLTP), respectivamente. Ocorre, em seguida, a esterificação da HDL-c pela lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), que é ativada pela apo A-I na superfície da HDL-c e esterifica o colesterol livre em colesteril-éster, transferido para o centro da molécula. Forma-se uma partícula de HDL₃-c maior e mais flutuante, que progride para uma partícula de HDL₂-c ainda maior. A apo A-II pode ser incorporada à partícula de HDL₂-c, destinada ao transporte de colesteril-éster para o fígado via proteína transferidora de colesteril-éster (CETP). Na superfície do fígado, a lipase hepática hidrolisa o fosfolipídio e o triglicerídeo da HDL₂-c, promovendo a diminuição do tamanho e da densidade que resulta na partícula de HDL₃-c e, em seguida, em partículas de HDL-c ainda menores. Parte da apo A-I é reciclada para reuso no processo (ROUHANI et al., 2008).

Além de desempenhar relevante função na proteção contra o desenvolvimento da doença coronariana, em relação às doenças crônicas, a HDL-c vem sendo mais estudada devido a sua ação anti-inflamatória, antitrombótica, vasodilatadora e de proteção contra a oxidação da LDL-c (LEANÇA et al., 2010).

A apo A-I é a principal apolipoproteína responsável pelo transporte reverso do colesterol, porém, mecanismos oxidativos podem causar danos que reduzem sua funcionalidade, conseqüentemente, prejudicando o processo de condução do colesterol periférico para metabolização hepática. Em doenças crônicas, os danos à apo A-I podem induzir as formas disfuncionais da proteína, adquirindo ação pró-inflamatória (pró-HDL-c). Os autores sugerem avaliar não somente a quantidade, mas, principalmente, a qualidade e funcionalidade da HDL-c, procedimento ainda não acessível na prática clínica em virtude de estudos divergentes. Modelos pré-clínicos incluem peptídeos que mimetizam as propriedades da apo A-I sobre o processo aterogênico (LEANÇA et al., 2010; NAMIRI-KALANTARI et al., 2015).

Diversos marcadores laboratoriais – como hepáticos, hemolíticos, plaquetários e do metabolismo lipídico, entre outros – vêm sendo associados à evolução clínica do paciente com DF, podendo contribuir como preditor de eventos clínicos (CERQUEIRA et al., 2010).

Hipocolesterolemia já foi relatada em diversos tipos de anemias hereditárias, dentre elas, a anemia falciforme e as talassemias (WESTERMAN, 1975; JOHNSON; SARIS, 1981; PAPANASTASIOU; SOROKOU; HALIOTIS, 1996; YOKOYAMA et al., 2000; HARTMAN, 2002; VANDERJAGT et al., 2002; SHALEV et al., 2007; SEIXAS et al., 2010; ZORCA et al., 2010). As principais hipóteses sugeridas são: a necessidade aumentada do colesterol plasmático determinada pela maior renovação de lipídios formadores da membrana eritrocitária, em razão da hemólise crônica e menor sobrevivência das hemácias, e maior diluição do colesterol sérico por causa do aumento do plasma sanguíneo secundário aos baixos níveis de hematócrito e hemoglobina (NAOUM, 2005).

Estudo encontrou menores índices de colesterol total e LDL-c em adultos com DF de ambos os sexos, com significância estatística em comparação ao grupo-controle sem a doença (SHORES, et al., 2003).

Em concordância, estudo realizado com pacientes adultos com AF, estáveis e em crise vaso-oclusiva, e com um grupo de comparação sem a doença revelou que indivíduos com a doença apresentaram menores concentrações de colesterol total, LDL-c e HDL-c, comparados com o grupo-controle, e triglicérides com discreta elevação. Além disso, a pesquisa encontrou colesterol total e LDL-c reduzidos em indivíduos com a doença e em crise vaso-oclusiva, em comparação aos indivíduos doentes estáveis (AKINLADE et al., 2014).

Outro estudo que avaliou níveis de HDL-c e índices hematimétricos em indivíduos com DF, média de idade de 21 anos, demonstrou que aqueles indivíduos com HDL-c baixo

apresentaram níveis reduzidos de contagem de leucócitos e hemácias, hematócrito e hemoglobina. Ademais, os autores observaram que 82,9% dos indivíduos com HDL-c reduzido tiveram necessidade de hemotransfusão, contra 48,6% dos indivíduos com HDL-c normal (EMOKPAE; KULIYA-GWARZO, 2014). Concordante, estudo que avaliou história clínica e HDL-c de crianças com DF também relatou que o grupo com HDL-c baixa sofreu mais transfusões sanguíneas (SEIXAS et al., 2010).

Discordando destes achados, estudo mais recente encontrou fraca associação entre marcadores hemolíticos e lipídicos em adultos com DF, sugerindo haver mais mecanismos, além da hemólise crônica e da maior eritropoiese, envolvidos na hipocolesterolemia observada nesses indivíduos (ATAGA et al., 2015).

Pesquisadores analisaram o perfil lipídico de crianças com doenças hematológicas, com alta e baixa atividade eritropoiética, e controles. No estudo, todas as crianças com doença de alta atividade eritropoiética apresentaram hipocolesterolemia, enquanto que nenhuma criança com doença hematológica de baixa eritropoiese apresentou a deficiência (SHALEV et al., 2007).

2.5 Repercussões da Doença Falciforme sobre o estado nutricional

2.5.1 Estado antropométrico

Considerando a maior prevalência da doença na população afrodescendente, em geral pertencente a estratos sociais menos favorecidos, os aspectos socioeconômicos constituem fortes determinantes de efeitos adversos no estado nutricional e níveis de hemoglobina dessas crianças (AMIMASAHUN et al., 2011).

Nesse contexto, a nutrição é discutida na literatura como um fator relevante no prognóstico da criança com DF. A elevada morbidade leva à maior frequência de internações, com consequente redução da ingestão energética e de micronutrientes, expondo a criança ao risco nutricional em idade precoce e seus efeitos deletérios na evolução clínica da doença (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010).

Estudo revela que crianças com DF nascem com estatura normal, porém, apresentam queda significativa no padrão de crescimento, com baixa velocidade de ganho de peso e estatura, atraso na idade óssea, desnutrição e piores níveis séricos de zinco (ANTUNES et al., 2009).

Nos primeiros anos de vida, o aleitamento materno (AM) apresenta papel importante na proteção da criança com DF. Além dos seus aspectos nutricionais e psicológicos, destacam-se suas propriedades imunológicas, que conferem a defesa contra diarreias, otites, infecções respiratórias, atopias, sarampo, meningites por *H.influenzae*, sepse, enterocolite necrozante e outras doenças infecciosas (BRASIL, 2002).

Tais efeitos foram observados em trabalho que investigou a história de AM e o estado nutricional de crianças com hemoglobinopatia do tipo Hb SC e Hb SS, acompanhadas desde o diagnóstico neonatal. Os autores encontraram crianças eutróficas, em relação ao indicador P/A, com tempo de AM quase quatro vezes maior que as desnutridas (NOGUEIRA et al., 2015).

Em 2002, pesquisa realizada nos Estados da Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo revelou que 44,7% das pessoas com DF internadas pelo SUS tinham até 10 anos de idade e tiveram entre 4 e 5 dias de internação hospitalar. O período de permanência hospitalar foi considerado curto, mas os autores atribuíram ao fato de vaso-oclusão ser o evento clínico mais frequente, tendo tempo médio de resolução de cinco dias (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

Entretanto, o período de readmissão encontrado em 17% dos pacientes com DF foi de 30 dias, sendo proporcionalmente relacionado ao aumento da idade e à crise álgica como motivo da admissão anterior (SOBOTA et al., 2012).

Assim, principalmente em grupos de indivíduos com doenças crônicas que cursam com manifestações clínicas agudas, fatores como frequência de adoecimento, internações, tempo de internação, grau de gravidade, entre outros, podem interferir negativamente no estado nutricional, tendo em vista a redução no consumo alimentar (MALINAUSKAS et al., 2000).

Em população pediátrica saudável, análise da evolução ponderal de 52 crianças entre 0 e 10 anos de idade, 63,4% da amostra com até 4 anos, admitidas numa unidade de internação hospitalar por causas diversas, relatou que apenas 29 dessas crianças apresentaram evolução ponderal positiva e o tempo de permanência hospitalar foi maior entre as crianças com pior grau de desnutrição, sem que esse período tenha contribuído para melhorar sua condição nutricional inicial (FERREIRA; FRANÇA, 2002).

A desnutrição intra-hospitalar é uma preocupação constante e crescente, atinge cerca de 30 a 50% das pessoas hospitalizadas, em todas as faixas etárias, contribuindo para o aumento da morbimortalidade. As mudanças nas preparações, nos hábitos alimentares e nos horários das

refeições contribuem substancialmente para aumentar o risco nutricional (PEREZ et al., 2002; GARCIA, 2006).

O índice de resto-ingestão é utilizado para avaliar a adequação das refeições oferecidas em unidades de alimentação e nutrição a populações enfermas ou saudáveis. Sua análise aponta inadequações, desde aspectos relativos à palatabilidade até o porcionamento, sendo que quanto maior o índice resto-ingestão, menor a satisfação dos comensais. Com base neste índice, estudos realizados em populações enfermas, revelam valores acima de 30%, sugerindo possíveis inadequações no planejamento ou execução do cardápio (ALMDAL et al., 2003; NONINO-BORGES et al., 2006; SOUSA; GLÓRIA; CARDOSO, 2011). O valor máximo aceitável do índice de resto-ingestão nestas populações é de 20% (CASTRO; OLIVEIRA; SILVA, 2003).

Tendo em vista que a desnutrição intra-hospitalar é um evento frequente, sugere-se o quanto essa condição influencia o estado nutricional de indivíduos com DF. Porém, mesmo em períodos sem complicações clínicas, a criança com DF apresenta o metabolismo acelerado em função, principalmente, da intensa eritropoiese, com requerimentos de caloria, proteína e micronutrientes aumentados (GRAY et al., 1992; SINGHAL et al., 2002).

Ademais, estudo que mediu a necessidade energética de adolescentes com DF e sem a doença, através do método de calorimetria indireta, revelou que as equações para cálculo das necessidades energéticas em repouso para essa faixa etária não podem ser aplicadas aos indivíduos com DF, pois subestimam em 10 a 15% a taxa de metabolismo basal dos adolescentes com DF. Os autores sugeriram que o maior *turnover* proteico, associado ao elevado débito cardíaco e à hemólise crônica são os principais fatores que contribuem para o acréscimo energético (BUCHOWSKI et al., 2002). Outro estudo revelou que o aumento da demanda metabólica é independente da ocorrência de crise, sendo a existência da doença suficiente para determinar a elevação em 10,5% das necessidades calóricas de jovens com DF (BARDEN et al., 2000).

Ratificando estes achados, diversos estudos confirmam o déficit de peso e altura (BARDEN et al., 2000; SILVA; VIANA, 2002; SOUZA et al., 2011) e anormalidades na composição corporal entre crianças e adolescentes com DF (BARDEN et al., 2002).

2.5.2 Micronutrientes

2.5.2.1 Zinco

Retardo de crescimento e maturação sexual, imunodepressão e comprometimento cognitivo são algumas das manifestações clínicas resultantes da deficiência de zinco. Geralmente, é secundária às síndromes desabsortivas ou doenças crônicas, como a doença falciforme, hepatopatias e nefropatias, entre outras (PRASAD, 2013).

O primeiro relato de deficiência de zinco em adulto com AF foi feito em 1975, evidência bioquímica encontrada em concentrações no plasma, eritrócitos, cabelo, linfócitos e granulócitos, além da baixa atividade de enzimas zinco-dependentes (PRASAD et al., 1975). Embora com diversas limitações, estudos sugerem que a suplementação de zinco em indivíduos com DF pode melhorar o crescimento e a maturação sexual, bem como repercutir na redução da frequência de infecções, crises vaso-oclusivas e internações (PRASAD, COSSACK, 1984; LEONARD, et al., 1998; PRASAD, et al., 1999; ZEMEL et al., 2002).

2.5.2.2 Magnésio

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante, sendo cofator da adenosina trifosfato (ATP), participando de cerca de trezentas reações enzimáticas (REIS; VELLOSO; REYES, 2002).

Autores sugerem que a redução do magnésio intracelular pode levar à desidratação eritrocitária, favorecendo a falcização e os eventos vaso-oclusivos (ALTURA et al., 2002). Com base nestas hipóteses, autores testaram a suplementação oral de magnésio por quatro semanas e acompanharam 17 pacientes com AF por seis meses, em um estudo aberto e não cego. Os autores encontraram efeitos positivos nos índices hematimétricos e no número de crises álgicas, no período de estudo, mas a eficácia terapêutica do magnésio não deve ser empregada devido às limitações do estudo (DE FRANCESCHI et al., 2000).

Divergindo do estudo anterior, trabalho recente, randomizado, duplo cego e placebo controlado não encontrou efeito da administração de magnésio intravenoso em 204 indivíduos de 4 a 21 anos com DF em crise vaso-oclusiva. Apesar do seu efeito vasodilatador e anti-inflamatório, com possível ação sobre crises álgicas, isso não foi observado sobre o

tempo de internamento e uso de opiáceos, bem como não repercutiu melhoria na qualidade de vida desses indivíduos (BROUSSEAU et al., 2015).

Comparação entre densidade mineral óssea e níveis séricos dos marcadores de metabolismo ósseo, incluindo magnésio, em 60 adultos com DF estáveis e controles pareados por etnia, concluiu que o baixo magnésio sérico pode contribuir na redução da densidade mineral óssea nos indivíduos com DF, mas outros fatores, como diminuição na produção hormonal da paratireoide e aumento do metabolismo ósseo, têm influência. Ainda assim, os autores sugerem que a dosagem de magnésio sérico entre na rotina de acompanhamento de pessoas com DF (ELSHAL et al., 2012).

Estudos com dosagem de magnésio sérico em crianças são escassos. Em 2005, trabalho que avaliou níveis séricos de magnésio, fósforo e cálcio em crianças com AF e controles pareados encontrou normomagnesemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia no grupo com a doença. Os autores sugeriram que mais estudos sejam realizados, tendo em vista as hipóteses de déficit desses micronutrientes em crianças com AF (OLADIPO et al., 2005).

2.5.2.3 Cálcio

Todo o cálcio necessário para manter o organismo humano é proveniente de fontes dietéticas. Seu consumo adequado é fundamental para o completo crescimento e maturação dos ossos, principalmente até os vinte anos de idade, quando ocorre o pico de aquisição de massa óssea, com incorporação de 90% do total de cálcio orgânico. A deposição dos 10% restantes ocorrerá até trinta e cinco anos de idade (LERNER et al., 2000).

Por sua relevante importância no metabolismo ósseo, a ingestão deficiente pode reduzir a mineralização óssea e contribuir para retardo de crescimento de crianças com DF (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010). Nos dois trabalhos encontrados, o consumo dietético de cálcio foi abaixo da ingestão adequada para a idade entre crianças e adolescentes (BUISSON et al., 2004; ROVNER et al., 2008).

2.5.2.4 Vitamina D

Os estudos que avaliam os efeitos da vitamina D sobre a DF são divergentes, mas a deficiência da vitamina é relatada na maioria dos estudos (BUISSON et al., 2004; ROVNER et al., 2008; OSUNKWO et al., 2011; GARRIDO et al., 2012).

Em adultos jovens com AF, média de idade de 29 anos, e em grupo-controle sem doença, pareado, encontrou-se densidade mineral óssea baixa em 58% dos indivíduos com AF, enquanto que o grupo-controle teve frequência de 3%. Os autores associaram os resultados, entre outros fatores, aos baixos níveis de vitamina D sérica e não verificaram aspectos relacionados à adequação no consumo de cálcio (GARADAH et al., 2015).

Trabalho avaliou o efeito da suplementação de vitamina D no pré-operatório de circuncisão de 58 meninos com DF. Os autores encontraram efeito positivo e significância estatística para o grupo composto por 29 crianças que receberam 400 U.I. por dia de vitamina D, durante os seis meses anteriores ao procedimento. A suplementação reduziu o intervalo entre a cirurgia e a solicitação de analgesia, bem como a quantidade de drogas utilizada por dia. O grupo suplementado também apresentou menor frequência de complicações pós-operatórias (SHAMS; HAMED; ZAKARIA, 2014).

Ensaio clínico randomizado foi realizado com 46 indivíduos com AF previamente diagnosticados com baixa vitamina D 25 hidroxilada, idade entre 7 e 21 anos. Os participantes foram divididos em um grupo que recebeu suplementação de 200 U.I. de vitamina D e 500 mg de cálcio por seis meses e outro grupo-placebo. Apesar da amostra reduzida, os resultados indicaram relação inversa entre os níveis de vitamina D e frequência de crises dolorosas, além de melhorias da qualidade de vida dos pacientes com suficiência da vitamina, medido através do escore de domínio físico (OSUNKWO et al., 2012).

Os dois últimos estudos citados apresentam algumas limitações que enfraquecem seus resultados e não apoiam a suplementação em crianças com DF, mas indicam a necessidade de mais ensaios.

2.5.2.5 Vitamina B12

A B12, ou cianocobalamina, é cofator das enzimas que participam do metabolismo da homocisteína, sendo sua deficiência associada aos quadros de hiper-homocisteinemia, predispondo o indivíduo a danos cardíacos e neurológicos (PANIZ et al., 2005).

Estudo em crianças com AF e controles sem a doença avaliou os níveis de B6, B12 e Ácido fólico. Os autores encontraram níveis de B6 inferiores no grupo com AF, sendo que a ingestão alimentar dessas crianças foi similar ao consumo do grupo-controle. Já Ácido fólico e B12 não apresentaram diferenças entre os dois grupos. Este estudo teve a limitação de amostra bastante reduzida (17 crianças com AF e 11 controles) (SEGAL et al., 2004).

As 70 crianças e adolescentes com AF avaliados em estudo sobre Ácido fólico e B12 tiveram ingestão dietética satisfatória de B12, mas 57% apresentaram baixo consumo alimentar de folato. Os autores encontraram folato dietético reduzido e contagem de eritrócitos baixa em 15% dos indivíduos analisados e apenas 3% tinham níveis séricos reduzidos de vitamina B12 (KENNEDY et al., 2001).

Apesar de mais jovens, indivíduos com DF tiveram maior frequência de deficiência de B12 e nível sérico da vitamina menor que os controles. Além disso, entre os indivíduos com baixa concentração de B12, nenhum com DF apresentou manifestação neurológica, enquanto 9 dos 11 sujeitos sem a doença tinham sintoma neurológico associado à carência de B12 (KAMINENI et al., 2006).

Entretanto, estudo mais recente concluiu que a dosagem de vitamina B12 sérica não pode ser parâmetro único para diagnosticar deficiência da vitamina, tendo em vista que a suplementação com Ácido fólico e o uso de hidroxiureia podem mascarar a concentração da vitamina. Assim, o estudo também avaliou Ácido fólico, homocisteína, ácido metilmalônico (MMA), o anticorpo antifactor intrínseco, anticorpo *Helicobacter pylori* e gastrina. Foram encontrados 2/29 (6,9%) pacientes com DF e deficiência de B12 e 2/57 (3,5%) pacientes sem a doença e com critérios do déficit da vitamina (AJAYI et al., 2013).

2.5.2.6 Ácido fólico

Pessoas com DF têm aumento de três a quatorze vezes da eritropoiese devido à meia vida reduzida do eritrócito, repercutindo em maior demanda de nutrientes. Um dos mais importantes elementos na fisiopatologia da DF é o ácido fólico (B9), em virtude de seu envolvimento em diversas etapas do metabolismo proteico bem como na síntese do ácido ribonucleico e desoxirribonucleico. A deficiência subclínica de ácido fólico pode não causar alterações hematológicas, mas níveis reduzidos se relacionam ao aumento da homocisteína, um dos fatores que predispõem ao dano endotelial, podendo precipitar a cascata fisiopatológica da doença (VAN DER DIJS et al., 1998).

Autores encontraram consumo alimentar baixo de ácido fólico entre crianças e adolescentes com DF (KENNEDY et al., 2001; KAWCHAK et al., 2007). Estudo demonstrou redução na incidência de dactilite entre crianças com AF que fizeram suplementação de ácido fólico (RABB et al., 2003).

No Brasil, a suplementação regular e contínua de ácido fólico é recomendada para todos os indivíduos com DF, em todas as faixas etárias, e deve ser iniciada mais precocemente possível (ANVISA, 2001).

3 JUSTIFICATIVA

Existe escassez de estudos sobre o perfil lipídico de crianças pré-escolares com DF. Estudos com adultos, adolescentes e crianças maiores de cinco anos com essa doença revelam elevada frequência de hipocolesterolemia, associada às alterações hematimétricas e inflamatórias (WESTERMAN, 1975; JOHNSON; SARIS, 1981; PAPANASTASIOU; SIOROKOU; HALIOTIS, 1996; YOKOYAMA et al., 2000; HARTMAN, 2002; VANDERJAGT et al., 2002; SHALEV et al., 2007; SEIXAS et al., 2010; ZORCA, et al., 2010). HDL-c vem sendo mais estudada devido a sua ação anti-inflamatória, antitrombótica, vasodilatadora e de proteção contra a oxidação da LDL (LEANÇA et al., 2010). Recentemente, foi atribuída à HDL-c ação pró-inflamatória em razão de danos oxidativos que afetam a apolipoproteína A-I, processo observado em doenças crônicas como a diabetes (LEANÇA et al., 2010; NAMIRI-KALANTARI et al., 2015).

As complicações relacionadas à DF, potencializadas pelo estado nutricional inadequado, aumentam o número de atendimentos médicos e hospitalizações na rede SUS, ocasionando maior gasto com o processo curativo e redução importante na qualidade de vida do paciente e seus familiares.

Estudos comparativos entre crianças e adolescentes normais e com DF evidenciam que o segundo grupo apresenta escores Z significativamente menores dos indicadores antropométricos, bem como atraso na maturação esquelética e puberal (ORAH et al., 1984; BABETTE et al., 2002; BARDEN et al., 2002; BALDANZI et al., 2011).

O gasto energético aumentado, principalmente em função do estado de hiperplasia medular e débito cardíaco elevado, em associação ao consumo energético e de micronutrientes insuficiente, estabelece um ciclo doença e subnutrição de manejo difícil, predispondo a criança com DF ao risco nutricional (SINGHAT et al., 1993).

Dessa forma, somado aos indicadores prognósticos já utilizados atualmente, estudar o estado nutricional e as alterações séricas de lipídios poderá trazer novas perspectivas para o suporte nutricional, buscando minimizar riscos de complicações metabólicas e melhorar a qualidade de vida de pessoas com DF.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Descrever e avaliar o perfil lipídico e nutricional de crianças entre 2 e 4 anos com doença falciforme, atendidas no SRTN de Salvador, Bahia.

4.2 Específicos

- Descrever níveis de lipídios séricos: colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos.
- Descrever o estado antropométrico, conforme indicadores: peso para idade (P/I), altura para idade (A/I), peso para altura (P/A) e índice de massa corporal para idade (IMC/I), em escore Z, de acordo com os pontos de corte recomendados pela OMS (2008).
- Descrever o estado nutricional relativo aos níveis séricos de zinco, magnésio, cálcio, vitamina D, vitamina B12 e Ácido fólico.
- Comparar os resultados anteriores, de acordo com o tipo de hemoglobinopatia.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho de estudo

Estudo de prevalência sem grupo de comparação.

5.2 Planejamento amostral

Foram estudadas todas as crianças que atenderam aos critérios de inclusão (crianças com idade entre 2 e 4 anos, diagnosticadas na triagem neonatal com hemoglobinopatia do tipo SS e SC, acompanhadas regularmente no SRTN da APAE Salvador) no período de análise, correspondendo, portanto, à população-alvo.

5.3 Coleta de dados e rotina do serviço

Em todas as consultas, foram aferidos peso e altura pela equipe de Nutrição, para cálculo dos indicadores de avaliação antropométrica em escore Z, por meio do programa Anthro® (WHO Anthro, versão 3.2.2, janeiro de 2011, entre dois e abaixo de cinco anos). O peso foi aferido com a criança vestida somente com peça íntima, em balança eletrônica Welmy®, modelo W200/5, São Paulo, Brasil, com precisão de 5 g e capacidade máxima de 200 kg. A altura foi medida em antropômetro vertical da balança com precisão de 0,5 cm e limite de 200 cm, de acordo com as normas preconizadas (BRASIL, 2004).

5.3.1 Antropometria

A avaliação antropométrica da criança foi realizada de acordo com os indicadores P/I, A/I, P/A e IMC/I, considerados os critérios de classificação do estado nutricional em escore z da OMS (2008), praticados no serviço:

- $P/I < -3$, desnutrição grave; $-3 \leq P/I < -2$, desnutrição; $-2 \leq P/I \leq +2$, eutrofia; $P/I > +2$, peso elevado para idade;
- $A/I < -3$, baixa estatura grave; $-3 \leq A/I \leq -2$, baixa estatura; $A/I > -2$, altura adequada para idade;
- $P/A < -3$, desnutrição grave; $-3 \leq P/A \leq -2$, desnutrição; $+1 > P/A \geq -2$, eutrofia;

+2 > P/A ≥ +1, risco de sobrepeso; +2 ≤ P/A < +3, sobrepeso; P/A ≥ +3, obesidade;

- IMC/I ≤ -3, desnutrição grave; -3 < IMC < -2, desnutrição; -2 ≤ IMC < +1, eutrofia; +1 ≤ IMC ≤ +2, sobrepeso; IMC > +2, obesidade.

Por se tratar de coleta secundária, dependente do registro do profissional em prontuário eletrônico, e para evitar perda de amostra, os dados antropométricos utilizados foram do mesmo dia do exame de sangue. Para aqueles sem registro antropométrico no mesmo dia do exame bioquímico, foram consideradas as medidas realizadas até 4 meses antes ou após a coleta, intervalo interconsulta máximo praticado para crianças nesta faixa etária.

5.3.2 Perfil lipídico e micronutrientes séricos

A solicitação de exames complementares (perfil lipídico, eletrólitos e glicemia) é praticada no serviço para todas as crianças com DF em acompanhamento com nutricionista, a partir de dois anos de idade, exceto para aquelas que receberam concentrado de hemácias no intervalo de até quatro meses antes da coleta.

O perfil lipídico foi classificado de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, para crianças de 2 a 19 anos (Quadro 3) (XAVIER et al., 2013).

Quadro 3 – Pontos de corte de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídios para crianças e adolescente entre 2 e 19 anos

Valores (mg/dL)			
Variáveis lipídicas	Desejáveis	Limítrofes	Elevados
Colesterol total	<150	150-169	≥170
LDL-c	<100	100-129	≥130
HDL-c	≥45		
Triglicerídios	<100	100-129	≥130

Fonte: XAVIER et al., 2013.

A dosagem de colesterol total, LDL-c e triglicerídios foi feita através do método Enzimático. Magnésio foi dosado pelo mesmo método, com valor de referência (VR) entre 1,9 e 2,5 mg/dL. O HDL-c foi dosado pelo método Colorímetro. O zinco foi dosado pelo método de

Espectrofotometria de Absorção Atômica (CHAMA), com VR de 70 a 120 mcg/dL. Ácido fólico e vitamina B12 foram dosados pelo método de Quimioluminescência, com VR, respectivamente, 3,5 a 17,24 ng/mL e 180 a 914 pg/mL. A dosagem do cálcio iônico foi realizada pelo método de Eletrodo Seletivo, com VR 1,12 a 1,32 mmol/L. A vitamina D 25 hidroxí foi dosada pelo método de Quimioluminescência com os seguintes VRs: menor que 10 ng/mL, deficiência; maior ou igual a 10 até 30 ng/mL, insuficiência; maior ou igual a 30 e menor que 100 ng/mL, suficiência; maior ou igual a 100 ng/mL, toxicidade.

A seleção dos micronutrientes incluídos no estudo teve como critérios a cobertura do exame pela rede SUS e estudos prévios na literatura que destacaram sua relevância na fisiopatologia da DF. Outros elementos com relevância clínica, como vitamina A e B6, não foram incluídos porque não eram cobertos pela rede SUS. Já o zinco sérico, oligoelemento que não tem cobertura pelo SUS, foi incluído devido ao reconhecido significado clínico sobre o estado antropométrico e frequência de complicações em indivíduos com DF (PRASAD, COSSACK, 1984; LEONARD, et al., 1998; PRASAD, et al., 1999; ZEMEL et al., 2002).

5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídas da pesquisa crianças com dados antropométricos ou perfil lipídico incompletos e crianças com consultas irregulares.

5.5 Critérios de não inclusão

Não foram incluídas no estudo crianças submetidas à hemotransfusão no período mínimo de quatro meses que antecederam a coleta de amostra de sangue, que não tenham realizado o jejum de 12 horas, quelante de ferro, suplementação medicamentosa com polivitamínicos, poliminerais ou ferro sob qualquer forma química, bem como uso de suplementos alimentares, apresentarem ou ter histórico prévio de acidente vascular cerebral (AVC) ou SEA. Também não foram incluídas crianças com suspeita ou confirmação de qualquer doença que possa interferir na dieta (tipo de alimento ou consistência), como AVC com sequelas neurológicas, neuropatias, alergias ou intolerâncias alimentares e síndromes desabsortivas.

Devido à escassez de estudos que avaliem as repercussões do uso da hidroxiureia sobre o estado antropométrico e interações com micronutrientes, crianças que estavam em uso deste medicamento não foram incluídas. Até o momento, o único trabalho em crianças com DF que

avaliou o gasto energético em repouso, antes e após a terapia com hidroxiureia, sugeriu redução do estado hipermetabólico com uso do medicamento (FUNG et al., 2001).

5.6 Dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento

Por se tratar de uma pesquisa de dados secundários coletados em prontuário eletrônico e físico, o TCLE e Termo de Assentimento foram dispensados. Para obtenção dos dados, a instituição permitiu o acesso do pesquisador aos prontuários. Todos os procedimentos estão em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

5.7 Riscos e benefícios

Por ser uma pesquisa de dados secundários, os riscos envolvem a quebra do sigilo. A divulgação de dados pessoais, sociais ou clínicos dos participantes é, sob qualquer hipótese, proibida.

O benefício da pesquisa é a identificação de crianças com alterações no perfil lipídico e nutricional, e encaminhamento para tratamento adequado.

5.8 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Parecer nº 1.211.585 (anexo A). Todos os procedimentos estavam em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

5.9 Análise estatística

Para as variáveis quantitativas, foram obtidas as estatísticas de tendência central e de dispersão; e para aquelas qualitativas, foram calculadas proporções. Os resultados foram apresentados através de tabelas e gráficos.

Não foram calculadas estatísticas inferenciais (testes de hipótese de estatística ou intervalo de confiança), uma vez que toda população-alvo foi estudada.

Os dados foram analisados no programa estatístico R® versão 13, avaliados e comparados com a literatura atualizada (LUDWIG, 2007; PEREIRA, 2010; R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2013).

6 RESULTADOS

Os dados foram coletados no período de 19 de janeiro a 01 de outubro de 2015.

Dados demográficos das crianças avaliadas estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos de crianças com DF acompanhadas no SRTN APAE Salvador, 2015.

Variável	n	Média (DP) ou %
Idade (anos)	69	3,5 (0,8)
Meninas	36	52,2
Meninos	33	47,8
Hb SC	34	49,3
Hb SS	35	50,7

Fonte: da Autora.

HDL-c apresentou níveis abaixo da recomendação em 95,7% (66/69) das crianças, semelhante entre os grupos. Das 3 crianças com HDL-c desejável, duas tinham Hb SC e uma com Hb SS (Tabela 2, a seguir).

O perfil lipídico teve frequência elevada de inadequação (Tabela 2). O colesterol total foi limítrofe ou aumentado em 24,6 % (17/69) das crianças, LDL-c foi acima do valor desejável em 23,2 % (16/69) e triglicerídios limítrofes ou aumentados foram observados em 29% da amostra. Os lipídios séricos apresentaram-se similares entre as hemoglobinopatias, porém, crianças com Hb SC tiveram maior frequência de dislipidemia. Apenas crianças com Hb SC tiveram LDL-c aumentado, bem como estas também apresentaram frequência muito superior de colesterol total elevado. O inverso foi observado em relação ao triglicerídios, pois crianças com Hb SS tiveram frequência de hipertrigliceridemia maior que as crianças com Hb SC (Quadro 4).

Tabela 2 – Perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídios) de crianças com DF acompanhadas no SRTN APAE Salvador, 2015.

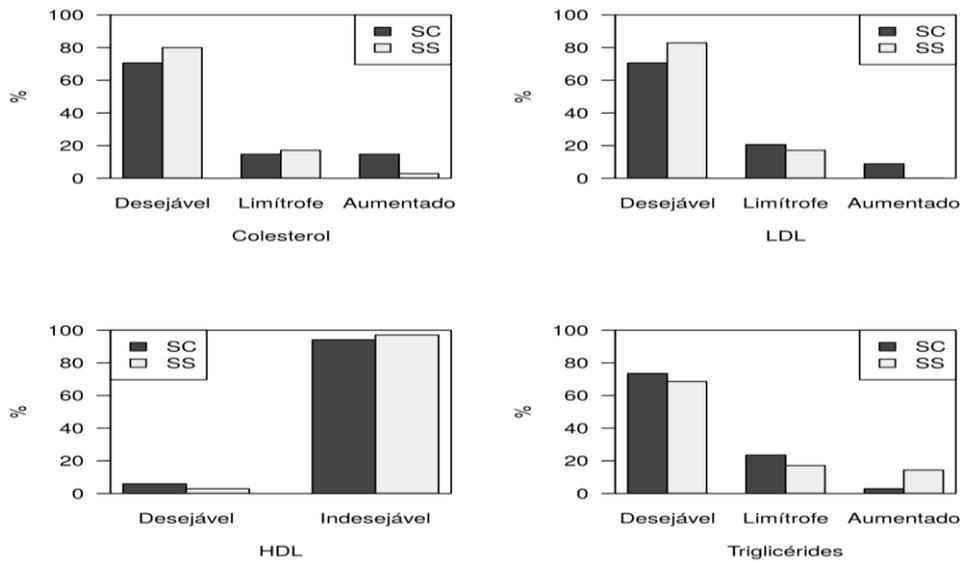
Variável	n	Média (DP) ou %
Colesterol total (mg/dL)	69	135,6 (34,7)
Desejável	52	75,4
Limítrofe	11	15,9
Aumentado	06	8,7
LDL-c (mg/dL)	69	87,4 (30,7)
Desejável	53	76,8
Limítrofe	13	18,8
Aumentado	03	4,4
HDL-c (mg/dL)	69	31,1 (7,6)
Desejável	03	4,3
Indesejável	66	95,7
Triglicerídios (mg/dL)	69	85,4 (31,9)
Desejável	49	71
Limítrofe	14	20,3
Aumentado	06	8,7

Fonte: da Autora

A frequência de risco de sobrepeso foi de 15,9% para IMC/I e 14,5% no indicador P/A, enquanto não foi observada a desnutrição, segundo ambos os indicadores (Tabela 3). A/I e P/I tiveram, para cada indicador, apenas uma criança com baixa estatura e baixo peso para a idade, respectivamente, não se tratava do mesmo indivíduo, mas ambos tinham hemoglobinopatia do tipo SC.

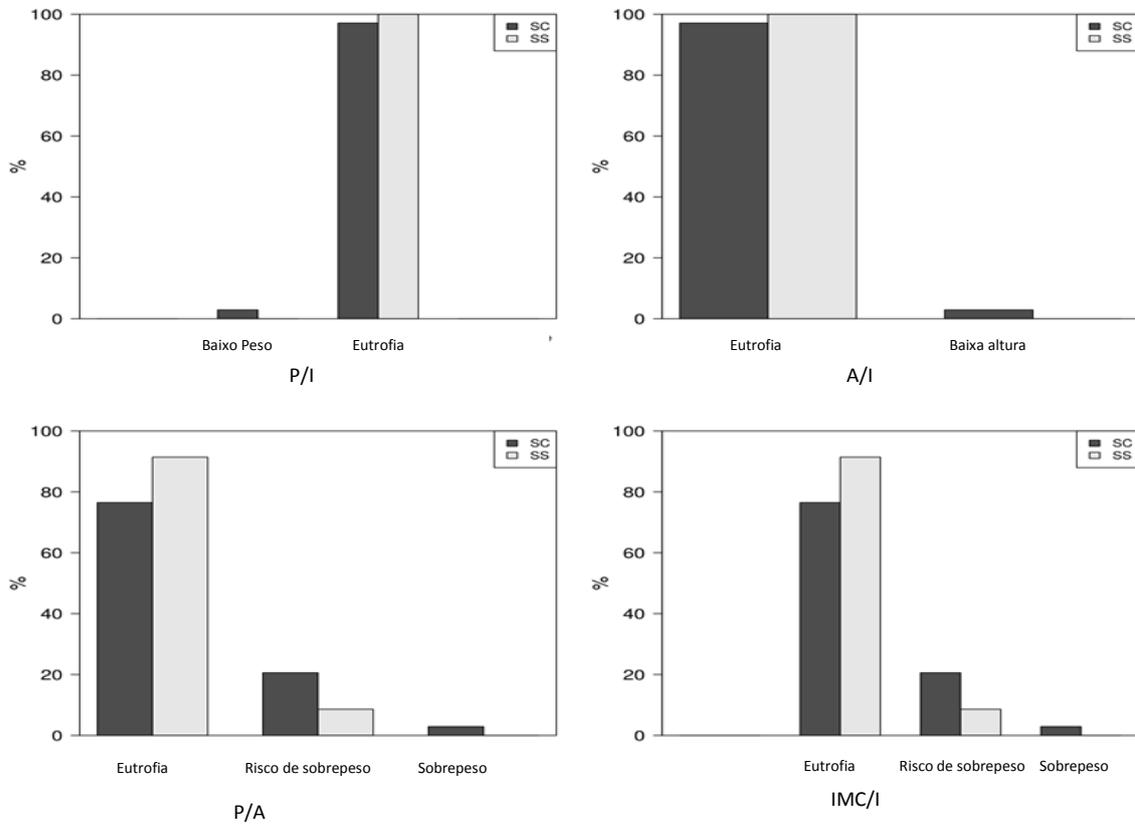
Crianças com Hb SC e Hb SS tiveram distribuição muito próxima entre os diagnósticos antropométricos com base no P/I, A/I, P/A e IMC/I (Quadro 5, adiante).

Quadro 4 – Gráficos do perfil lipídico de crianças com DF acompanhadas no SRTN APAE Salvador, 2015, segundo tipo de hemoglobinopatia.



Fonte: da Autora

Quadro 5 – Gráficos do estado antropométrico de crianças com DF acompanhadas no SRTN APAE Salvador, 2015, segundo tipo de hemoglobinopatia.



Fonte: da Autora

Tabela 3 – Perfil antropométrico (P/I, A/I, P/A e IMC/I) de crianças com DF acompanhadas no SRTN APAE Salvador, 2015.

Variável	n	Média (DP) ou %
P/I	69	0 (0,9)
Eutrofia	68	98,6
Baixo peso	01	1,4
Peso elevado	0	0
A/I	69	-0,2 (1)
Eutrofia	68	98,6
Baixa altura	01	1,4
P/A	69	0,1 (0,8)
Eutrofia	58	84,1
Risco de sobrepeso	10	14,5
Sobrepeso	01	1,4
Obesidade	0	0
Desnutrição	0	0
IMC/I	69	0 (1)
Eutrofia	58	84,1
Risco de sobrepeso	10	14,5
Sobrepeso	01	1,4
Obesidade	0	0
Desnutrição	0	0

Fonte: da Autora

O Quadro 6 adiante mostra que indivíduos com homozigose S tiveram mais insuficiência de vitamina D e hipomagnesemia, enquanto crianças com Hb SC apresentaram maior frequência de hipermagnesemia e hipercalcemia, sendo que, para o magnésio, a diferença foi mais expressiva. Hipermagnesemia e hipercalcemia foram muito frequentes, 23,2% (16/69) e 69,6% (48/69), respectivamente, mais pronunciada em indivíduos com Hb SC.

Vale ressaltar que crianças em uso de qualquer substância que tenha interferência sobre a dosagem dos micronutrientes séricos, como suplementos alimentares, polivitamínicos, poliminerais, ferro e hidroxuureia, não foram incluídas no estudo, bem como aquelas em regime de transfusão mensal ou que receberam concentrado de hemácias com menos de

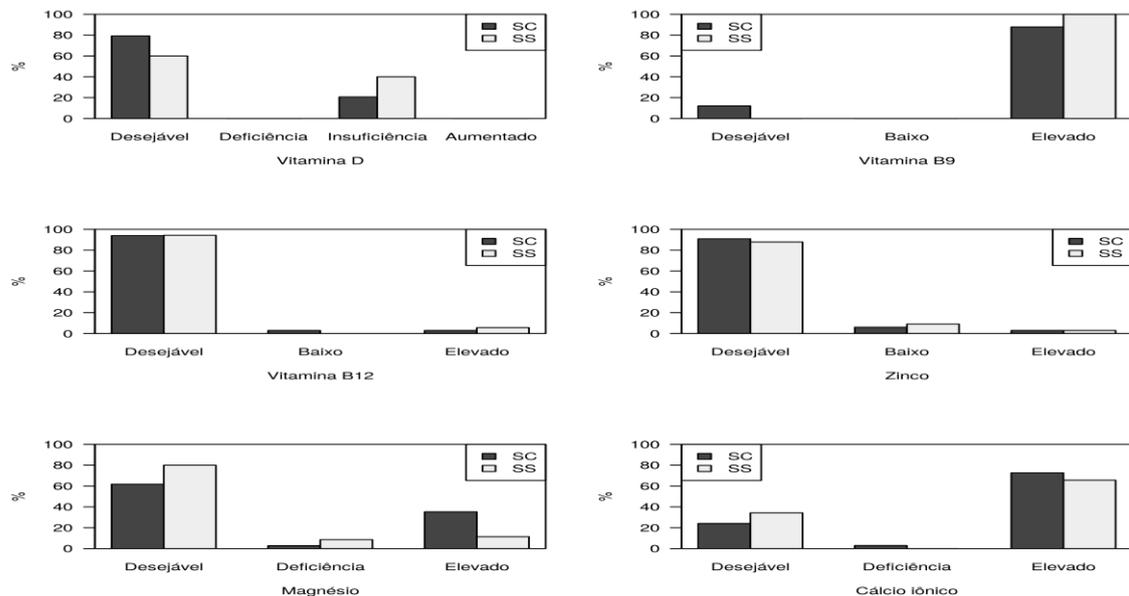
quatro meses antes da coleta de sangue, e que tivessem comorbidades relacionadas ou não à doença que possam interferir na alimentação ou na absorção intestinal, como AVC, doenças neurológicas, alergias alimentares e síndromes desabsortivas.

Foi observado aspecto limitante do estudo com relação à dosagem de Ácido fólico, que apontou muitas crianças com valores acima do limite de detecção do método (> 24,2 ng/mL), enquanto apenas 4 tiveram concentração sérica de B9 dentro do limite de referência, todas com hemoglobinopatia do tipo SC. O excesso de vitamina B9 se distribuiu de forma similar entre os tipos de hemoglobinopatias.

Vitamina B12 foi baixa em uma criança, Hb SC, e apresentou-se elevada em 4,4% da amostra (3/68), com distribuição homogênea entre os grupos com Hb SC e Hb SS.

Foi observada, a exceção da vitamina D, que todos os demais elementos analisados apresentaram crianças com excesso. A vitamina D teve muitas crianças com insuficiência (30,5% - 18/59), mas nenhuma criança apresentou deficiência da vitamina (Tabela 4).

Quadro 6 – Gráficos de micronutrientes séricos (vitamina D, Ácido fólico, B12, Zinco, Magnésio e Cálcio iônico) de crianças com DF acompanhadas no SRTN APAE Salvador, 2015, segundo tipo de hemoglobinopatia.



Fonte: da Autora.

Tabela 4 – Perfil de micronutrientes séricos (vitamina D, Ácido fólico, B12, Zinco, Magnésio e Cálcio iônico) de crianças com DF acompanhadas no SRTN APAE Salvador, 2015.

Variável	n	Média (DP) ou %
Vitamina D (ng/mL)	59	39,9 (15,6)
Desejável	41	69,5
Insuficiência	18	30,5
Deficiência	0	0
Aumentada	0	0
Ácido fólico (ng/mL)	64	24,2 (3)
Desejável	04	6,2
Baixo	0	0
Elevado	60	93,8
Vitamina B12 (pg/mL)	68	462,6 (204,4)
Desejável	64	94,1
Baixo	01	1,5
Elevado	03	4,4
Zinco (mcg/dL)	66	87,5 (15,5)
Desejável	59	89,4
Baixo	05	7,6
Elevado	02	3,0
Magnésio (mg/dL)	69	2,3 (0,4)
Desejável	49	71
Deficiência	04	5,8
Elevado	16	23,2
Cálcio iônico (mmol/L)	69	1,3 (0,1)
Desejável	20	29
Deficiência	01	1,4
Elevado	48	69,6

Fonte: da Autora.

7 DISCUSSÃO

Apesar da elevada prevalência da DF no mundo, estudos sobre os aspectos nutricionais e relativos ao metabolismo lipídico, e sua repercussão na história clínica, em crianças brasileiras, ainda são escassos.

Estudos sobre o perfil lipídico em pessoas com doenças crônicas vêm sendo realizados, principalmente após a descoberta da função pró-inflamatória da HDL-c, além daquelas já bem estabelecidas, como a ação vasodilatadora e antitrombótica, entre outras (LEANÇA et al., 2010; ATAGA et al., 2015; NAMIRI-KALANTARI et al., 2015). Mas estudos que avaliem os lipídios séricos em crianças com DF são raros, sendo os poucos existentes, na sua maioria, internacionais, até o momento.

Além disso, melhorias no tratamento para indivíduos com DF vêm influenciando positivamente a expectativa de vida e, em paralelo, observa-se o aumento da disponibilidade e acesso aos alimentos industrializados e com elevado teor calórico e lipídico. A correlação dos fatores sociais e ambientais favorece o incremento de adiposidade na população com DF e representa um risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, até então pouco encontradas nesses indivíduos (ZHANG et al., 2015).

O único estudo sobre perfil lipídico em crianças brasileiras com DF, publicado até a presente data, buscou correlacionar os níveis de lipídios séricos com outros marcadores (hematimétricos, plaquetários, inflamatórios, entre outros), sugerindo que os níveis de HDL-c também podem contribuir no prognóstico da criança com DF. Foi encontrada média (DP) de colesterol total [121,1 (26,2) mg/dL], LDL-c [64,9 (22,2) mg/dL] e HDL-c [35,6 (12,3) mg/dL] inferiores ao grupo-controle e próximos aos nossos achados. Ao categorizar os sujeitos em baixa HDL-c e HDL-c desejável, de acordo com história clínica, foi encontrada relação entre HDL-c baixa e aumento na frequência de pneumonia e alterações cardíacas típicas de anemia hemolítica, e, dentre estas crianças, algumas tinham indicativo de hipertensão pulmonar. Os autores sugeriram haver um subfenótipo dislipidêmico caracterizado por hipertrigliceridemia, VLDL-c elevado e HDL-c baixa associada a outros marcadores, inclusive inflamatórios, entre crianças com DF (SEIXAS et al., 2010).

Este perfil também foi observado no presente estudo, considerando tratar-se de crianças menores de 5 anos, tendo em vista a frequência importante de hipertrigliceridemia (8,7% - 6/69), e HDL-c baixa (95,7% - 66/69), mas a coexistência de ambas as condições não foi analisada (Vide Quadro 4).

Pesquisadores observaram que a hipertrigliceridemia também teve associação com anormalidades no eletrocardiograma realizado em crianças e adolescentes com AF. Foram avaliados 62 sujeitos com idade entre 2 e 15 anos, todos com homozigose S, e 40 controles pareados para idade e sexo, Hb AA. A idade média (DP) da amostra foi de 7,8 (3,7) anos. À exceção do HDL-c, a média (DP) dos lipídios séricos variou entre os grupos, sendo menor no grupo com AF, mas o valor de triglicerídios foi muito maior entre as crianças com AF, sendo de 140,8 (54,9) mg/dL *versus* 87,7 (39,8) mg/dL no grupo sem doença. O estudo não avaliou a frequência de dislipidemia, mas a média (DP) de colesterol total – LDL-c e HDL-c – foi, respectivamente: 100,5 (16,2) mg/dL, 49,1 (23,2) mg/dL e 37,1 (13,9) mg/dL (ADEGOKE; OKENIYI; AKINTUNDE, 2015). Em comparação com o presente estudo, observamos médias de colesterol total e LDL-c mais próximas da adequação e HDL-c semelhante (Vide Quadro 4).

Para indivíduos com DF, o risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar torna-se maior quando há hipertrigliceridemia associada à HDL-c baixa. Estudo em adultos com DF correlacionou a hipertrigliceridemia com marcadores de hemólise intravascular, disfunção vascular e hipertensão pulmonar. A hipertensão pulmonar caracteriza-se pelo estresse oxidativo causado, principalmente, pela hemólise intravascular intensa e crônica. Já a aterosclerose é um evento raro entre sujeitos com DF, em parte pelos baixos níveis de colesterol total e LDL-c (ZORCA et al., 2010).

Pesquisadores referem baixo risco aterogênico, mas condições vasculares, como o AVC e a hipertensão pulmonar, podem apresentar-se com maior gravidade, devido ao aumento da hemólise. Embora seja caracterizada como uma doença inflamatória, pesquisadores que avaliaram 117 adultos com DF não encontraram correlação entre os níveis de pró-HDL-c e marcadores inflamatórios, sugerindo que os baixos níveis de pró-HDL-c associados ao LDL-c e colesterol total reduzido podem contribuir para a baixa incidência de aterosclerose entre indivíduos com DF. Ademais, a ausência de associação entre as variáveis lipídicas e os índices de hemólise pode indicar que existem outros mecanismos, além da eritropoiese e hemólise crônica, a serem elucidados (ATAGA et al., 2015).

Discordante, estudo anterior encontrou associação entre baixos níveis de HDL-c e redução dos níveis de leucócitos, hemácias, hematócrito e hemoglobina. A maior frequência de hemotransfusão também foi atribuída à HDL-c baixa, quando comparada ao grupo com DF e HDL-c desejável (EMOKPAE e KULIYA-GWARZO, 2014).

Estudo avaliou 67 crianças com média de idade similar entre os grupos (8 a 11 anos) com doenças hematológicas, sendo 59 com alta eritropoiese (talassemia intermédia, anemia congênita desirropoiética tipo 1 e esferocitose congênita), 8 com baixa eritropoiese e 20 controles saudáveis. Os autores observaram que as crianças do primeiro grupo tiveram média (DP) de colesterol total [80 (19) mg/dL] e LDL-c [35 (14) mg/dL] muito inferior às crianças com doença de baixa eritropoiese [colesterol total 139,7 (15,9) mg/dL e LDL-c 82,3 (17,8) mg/dL], sendo a diferença entre os dois grupos, respectivamente, 74,7% e 135,2% a menos em crianças com alta eritropoiese, ainda maior se comparadas ao grupo-controle (SHALEV et al., 2007).

Embora tanto a hemoglobinopatia Hb SS quanto a Hb SC apresentem alta atividade eritropoiética, não foi observada sua influência sobre os lipídios séricos no presente trabalho, que encontrou média (DP) de colesterol total [135,6 (34,7) mg/dL] e LDL-c [87,4 (30,7) mg/dL] maior que os valores encontrados em crianças com elevada eritropoiese e próximo aos níveis encontrados no grupo com baixa eritropoiese. Todavia, em concordância, a HDL-c apresentou média (DP) [31,1 (7,6) mg/dL] similar ao grupo de elevada eritropoiese [31 (10) mg/dL], sendo cerca de 59% a menos que o grupo de baixa eritropoiese [49,4 (12,9) mg/dL] (Vide Quadro 4) (SHALEV et al., 2007).

A hipocolesterolemia foi observada entre as 77 crianças e adolescentes nigerianos de 5 a 19 anos com DF. Apesar de utilizar pontos de corte diferentes dos praticados atualmente, o estudo encontrou média de LDL-c de 54 mg/dL, sendo o valor mínimo de normalidade considerado pelos autores de 59 mg/dL. A média de HDL-c foi de 23,1 mg/dL entre os meninos e 24,5 mg/dL entre as meninas, ainda inferiores aos observados em nossas crianças (VAN DER JAGT et al., 2002).

Por outro lado, o presente estudo encontrou 24,6% (17/69), 23,1% (16/69) e 29% (20/69) das crianças avaliadas, respectivamente, com colesterol total, LDL-c e triglicéridios acima do valor desejável para a idade (elevado ou limítrofe), frequência inferior ao observado na população infanto-juvenil sem doença. O inverso ocorreu com a frequência da HDL-c baixa (95,7%), que foi muito superior entre as crianças com DF (FARIA; DALPINO; TAKATA, 2008; RIBAS; SILVA, 2009).

Embora os trabalhos tenham sido realizados em crianças com média de idade superior às avaliadas no presente estudo, geralmente incluindo pré-escolares e escolares, a escassez de pesquisas atuais restritas aos pré-escolares brasileiros não permite comparações mais próximas da idade avaliada. Nosso estudo teve a limitação de ausência de grupo de

comparação sem doença, que não inviabiliza, mas enfraquece os achados, pois estudos comparativos com crianças brasileiras saudáveis consideraram faixas etárias mais amplas.

Pesquisa com 1.937 indivíduos saudáveis entre 2 e 19 anos encontrou média (DP) e frequência de dislipidemia muito superior ao observado nas crianças com DF deste estudo. Entre crianças de 2 a 9 anos, os autores encontraram média (DP) e frequência, respectivamente: colesterol total 183 (89) mg/dL e 44%, LDL-c 112 (64) mg/dL e 36%, triglicerídios 123 (174) mg/dL e 56%. Com média (DP) de HDL-c [48 (15) mg/dL] muito superior aos nossos achados, apesar da frequência elevada de HDL-c baixa, 44%, esta foi muito menor que 95,7% (66/69) observados no presente estudo. Os pontos de corte de lipídios séricos foram diferentes (colesterol total elevado ≥ 170 mg/dL; LDL-c elevado ≥ 110 mg/dL; triglicerídios elevados ≥ 75 mg/dL) dos utilizados neste estudo, vigentes no período na análise (KWITEROVICH, 1991; FARIA; DALPINO; TAKATA, 2008). Dessa forma, se aplicássemos os pontos de corte atuais nessa população, teríamos aumento na frequência de LDL-c elevado e redução na frequência da hipertrigliceridemia.

Estudos que medem o perfil lipídico de adultos com DF são mais comuns. Em 36 adultos com AF e 2.415 controles sem a doença e pareados para idade e etnia, foram encontrados níveis reduzidos de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídios em indivíduos com AF. Embora com algumas limitações, como amostra reduzida de indivíduos com AF e do grupo-controle se tratar de pacientes hospitalizados por diversas causas, o estudo reforça importância do tema devido às evidências epidemiológicas que associam a hipocolesterolemia com aumento na mortalidade na população geral (SONG; SUNG; KIM, 2000; SCHATZ, et al., 2001; SHORES et al., 2003).

Outro estudo em adultos com DF dividiu sua amostra em três grupos, sendo um com DF estável, um segundo grupo com DF e crise vaso-oclusiva e um terceiro controle sem doença. Autores relataram que os indivíduos com DF tinham concentrações séricas inferiores aos controles para colesterol total, LDL-c e HDL-c, bem como observaram redução ainda maior de colesterol total e LDL-c no grupo com DF e crise de oclusão vascular (AKINLADE et al., 2014).

Entre 46 jovens com AF estudados para avaliar associação entre marcadores lipídicos, hemolíticos, hepáticos, plaquetas, leucócitos, entre outros, a HDL-c baixa foi mais frequente nos indivíduos esplenectomizados ou com história de SEA. Os autores consideraram a HDL-c baixa como o possível indicador de prognóstico mais grave (CERQUEIRA et al., 2010).

Com referência à variação segundo o tipo de hemoglobinopatia, o presente estudo observou maior frequência de colesterol total elevado em crianças com hemoglobinopatia SC, concentrando, inclusive, todas as crianças com LDL-c aumentado. Já a hipertrigliceridemia foi mais frequente entre crianças com AF e a HDL-c apresentou distribuição similar entre os grupos. Não foram encontrados outros estudos que confrontassem o perfil lipídico de acordo com o tipo de hemoglobinopatia. Contudo, os achados sugerem que, na amostra avaliada, as crianças com a forma mais grave da doença, Hb SS, apresentam maior tendência a níveis de colesterol mais baixos e triglicéridios mais elevados.

A despeito das limitações observadas nos estudos supracitados, mais relacionados ao tamanho reduzido da amostra, e da dificuldade em comparar grupos de faixas etárias diferentes, sugere-se que o perfil lipídico pode ter associação com o prognóstico da pessoa com DF, bem como repercussões na história clínica representam possível impacto no estado nutricional. Deve-se considerar que diferenças culturais, sociais e demográficas interferem no padrão alimentar, estado nutricional, atividade física, acesso aos serviços de saúde e uso de profilaxia. Aspectos genéticos também exercem forte influência nos desfechos, principalmente quando comparados indivíduos etnicamente distintos.

Estudo entre 214 indivíduos nigerianos e americanos com Hb SS, idade entre 11 e 30 anos, demonstrou como os aspectos ambientais associados aos genéticos podem modificar a epidemiologia de complicações na AF. A vacinação pneumocócica e a hidroxiureia foi mais acessível ao grupo de Chicago (Estados Unidos). Os jovens nigerianos tiveram maior frequência de desnutrição, enquanto que entre os americanos foram observados mais sobrepeso e obesidade. Muitos dos americanos já se encontravam em estágio pré-hipertensos ou hipertensos, enquanto nigerianos de Ibadan tiveram menor frequência. Entre menores de 18 anos, AVC teve incidência similar entre os dois grupos, mas a crise vaso-oclusiva foi mais frequente entre os africanos (AKINGBOLA et al., 2014).

O peso ao nascer de crianças com DF não difere das crianças sem a doença (BANDEIRA et al., 1999), mas o déficit antropométrico pode iniciar antes dos dois anos de vida, mais incidente e pronunciado em crianças com homozigose S. Nelas, o atraso ósseo foi observado aos oito anos de vida, compatível com o déficit de altura e com possível repercussão no retardo na maturação puberal. Já crianças com Hb SC tiveram padrão de crescimento similar às crianças sem doença (STEVENS et al., 1986).

Ao contrário de estudos anteriores, o estado antropométrico deficiente foi pouco observado entre as crianças analisadas, encontrando apenas dois sujeitos, um com baixa A/I e outro com

baixo P/I, ambos com diagnóstico SC, também discordando do descrito na literatura (Vide Quadro 5).

Estudo realizado, entre 1995 e 1997, com 100 pré-escolares com DF encontrou 8,2% das crianças com Hb SS com baixo P/I, 9,6% com baixa estatura e 1,4% de desnutrição pelo P/A. As crianças com Hb SC tiveram mais baixo P/I, menos altura inadequada e nenhuma com baixo P/A. Contudo, ao longo do ano de acompanhamento da amostra, crianças com Hb SS e com mais de 2 anos de idade tiveram escores Z decrescentes para P/A e P/I, enquanto que as crianças com Hb SC mantiveram os indicadores mais estáveis. Diferentemente dos nossos achados, os autores não encontraram o excesso de peso (SILVA; VIANA, 2002), porém, a distância de vinte anos entre esse estudo e o nosso restringe o comparativo, porque o cuidado com a pessoa com DF vem melhorando nas últimas décadas (VERÍSSIMO, 2007), além da transição no padrão antropométrico da população brasileira, que passou a conviver com a epidemia de obesidade em todas as faixas etárias e classes sociais (COUTINHO; GENTIL; TORAL, 2008).

Cerca de dez anos depois, em 2006, pesquisa realizada com 161 crianças e adolescentes com DF identificou 12,2% de baixa estatura, 3,3% de baixa estatura grave, magreza pelo P/A e IMC/I, ambos com frequência de 5,7%, e apenas 2 indivíduos (1,6%) tinham sobrepeso. As médias e DP dos indicadores A/I, P/A e IMC/I foram menores entre os sujeitos com Hb SS (SOUZA et al., 2011).

Trabalho realizado no mesmo SRTN onde foram coletados os dados do presente estudo, em crianças com média de idade (DP) de 3,7 (1,1) anos, encontrou 2,2% de desnutridos pelo P/A, sendo mais frequente entre as crianças com Hb SS e maiores de 4 anos. Um dado alarmante foi a frequência de excesso de peso, sendo oito vezes maior que de desnutrição. Crianças entre 2 e 3 anos tiveram frequência de excesso de peso de 16,3% pelo P/A, caindo nas idades subsequentes. O sobrepeso foi mais frequente em crianças com Hb SC (NOGUEIRA et al., 2015), concordando com os nossos achados (Vide Quadro 5). Vale destacar que, no período em que foi realizado este estudo, a nutricionista não fazia parte da equipe interdisciplinar de DF, sendo que somente as crianças identificadas por outros profissionais com alterações nutricionais eram encaminhadas para acompanhamento especializado.

Também demonstrando a tendência ao excesso de peso, estudo com 58 crianças entre 1 e 5 anos com AF encontrou elevada frequência de excesso de peso através do indicador IMC/I. Embora o grupo de comparação tenha revelado frequência mais elevada de excesso de peso, 27,6% com sobrepeso e 22,4% com obesidade, as crianças com AF tiveram 17,2% com

sobrepeso e 3,4% com obesidade. Os autores sinalizaram a necessidade de iniciar um trabalho de educação nutricional com cuidadores e pacientes com AF, focando na prevenção da obesidade e suas complicações (EKE et al., 2015).

Assim como estudos anteriores, nossos resultados, provavelmente, revelam o retrato da transição epidemiológica da obesidade, por influência de alterações no padrão de alimentação e consumo, que, por sua vez, são efeitos de mudanças econômicas, sociais, demográficas e culturais (COUTINHO; GENTIL; TORAL, 2008). Estudo envolvendo 108 indivíduos com AF, destas, 46 crianças entre 2 e 9 anos, concluiu que parte do consumo alimentar das crianças provinha de fontes alimentares de baixa qualidade nutricional (MAGALHÃES, 2009).

Por outro lado, a frequência satisfatória de eutrofia pode ser reflexo do acesso regular e precoce à equipe de saúde multidisciplinar.

A análise do estado antropométrico foi limitada pelos critérios de não inclusão, sugerindo provável relação com a baixa frequência de déficit observada no estudo, que encontrou somente uma criança com baixo P/I e outra com baixa A/I. Crianças com histórico de ganho ponderal ou estatural insuficiente, ou com desnutrição ou baixa estatura prévia, aquelas em risco nutricional por consumo calórico proteico inadequado e crianças em uso de hidroxiureia são orientadas ao uso de suplementos alimentares, polivitamínicos e minerais, sendo enquadradas no critério de não inclusão. Dessa forma, configura-se um viés de seleção. Entretanto, tal interferência não invalida os resultados.

Em pessoas com DF, a literatura mundial reporta multifatores que interferem no estado nutricional: maior gasto energético em repouso (BARDEN et al., 2000; BUCHOWSKI et al., 2002; SINGHAL et al., 2002) e relacionado à atividade (BARDEN et al., 2000), menor ingestão calórica mesmo em fases estáveis (AL-SAQLADI et al., 2008) e consumo energético ainda mais deficiente em fases agudas (MALINAUKAS et al., 2000), podendo manter o baixo aporte energético dias ou semanas após uma complicação clínica (AL-SAQLADI et al., 2008).

Como consequência da ingestão calórica proteica insuficiente, observa-se que pessoas com DF apresentam tendência ao déficit de micronutrientes. Até o momento, não existem trabalhos com crianças brasileiras para dosagem de micronutrientes séricos (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010).

Pesquisa buscou avaliar o consumo de oligoelementos em crianças, adolescentes e adultos com AF. Das 46 crianças incluídas no estudo, 21,7% tiveram ingestão dietética baixa de zinco, 23,9% para magnésio e 89,1% com consumo alimentar baixo de Ácido fólico. A autora excluiu pacientes em uso contínuo de suplementos alimentares e não citou o uso regular da profilaxia medicamentosa com Ácido fólico (MAGALHÃES, 2009). Outro trabalho revelou que a carência de zinco na dieta aumenta com a idade e o declínio do seu consumo inicia entre 4 e 8 anos de idade (KAWCHAK et al., 2007).

Apesar disso, no presente estudo, das 66 crianças avaliadas, 89,4% (59/66) tiveram níveis normais de zinco sérico, apenas 7,6% (5/66) apresentaram-se com zinco abaixo do recomendado e duas crianças (3%) tinham níveis elevados do oligoelemento. Não foram encontrados estudos científicos que descrevessem os efeitos do zinco sérico elevado em pessoas com DF, sendo a deficiência amplamente discutida em diversas populações.

Mas, na população geral, os efeitos da ingestão excessiva de zinco, provavelmente associada ao uso de suplementos, incluem a redução da HDL-c, supressão da resposta imune e diminuição das concentrações de cobre plasmático (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Aspecto limitante a ser considerado foi a utilização de um único parâmetro para dosar zinco no organismo. Para maior segurança na identificação de alterações, é utilizado mais de um biomarcador (zinco presente no eritrócito ou em outras células como monócitos, plaquetas; medida de atividade de enzimas dependentes de zinco através do cabelo; excreção urinária de zinco). O zinco é encontrado em baixas concentrações nos tecidos devido ao efetivo mecanismo homeostático para manutenção das concentrações plasmáticas e teciduais (HAMBIDGE, 2003). Embora a dosagem de zinco plasmático seja o exame economicamente mais viável, pois não tinha cobertura do SUS até a data de coleta, sugerimos outros meios de dosagem de zinco para conduzir tratamento adequado.

Ainda assim, há evidências da relação entre zinco plasmático baixo e deficiência antropométrica e atraso puberal em indivíduos com DF. Estudo que avaliou crianças e adolescentes com DF, idade entre 0,4 e 18 anos, revelou que 44% dos sujeitos tiveram zinco sérico abaixo de 70 mcg/dL e estes apresentaram menor escore Z de peso e altura, além de redução da massa muscular e atraso na maturação óssea. Os maiores de 9 anos e com zinco baixo tiveram mais atraso na maturação sexual, de acordo com critério de Tanner (LEONARD et al., 1998). Os autores não avaliaram a distribuição da carência de zinco entre os tipos de hemoglobinopatias, mas, em função do prognóstico geralmente mais complicado,

sugere-se que essa, provavelmente, foi mais frequente entre crianças com homozigose para Hb S, como observado no presente estudo. Quanto maior a hemólise, maior a necessidade de zinco, tendo em vista a elevação do *turnover* proteico. Além disso, a aumentada incidência de crise vaso-oclusiva potencializa a hiperzincúria por diminuição da função renal (PRASSAD et al., 1999; PRASSAD et al., 2002).

Ensaio com suplementação de zinco em indivíduos com DF apresentam limitação de amostra reduzida, porém, os grupos analisados apresentaram resposta positiva em relação ao crescimento e maturação sexual (PRASSAD; COSSAK, 1984; ZEMEL et al., 2002).

Ademais, estudo relaciona suplementação terapêutica de 50-75 mg de zinco elementar por dia, com queda na frequência de infecções, crises vaso-oclusivas e internações, resultado do aumento significativo das concentrações de linfócitos e granulócitos e na produção de interleucina 2. Autores sugerem que a hiperzincúria e a maior demanda de zinco devido à hemólise crônica são os principais mecanismos envolvidos na deficiência de zinco e redução da função das células T-helper. Embora seja um estudo com grupo-placebo e controlado, o número da amostra, 32 adultos com DF, limita seus resultados (PRASSAD et al., 1999). Diante do papel fundamental do zinco sobre as funções imunológicas (PRASSAD et al., 1999) e da elevada frequência de infecções entre menores de 5 anos, sendo uma das principais causas de hospitalizações e mortes (DI NUZZO; FONSECA; 2004), vale ressaltar a importância de conhecer os níveis de zinco em crianças com DF.

Os estudos que abordam o papel do magnésio na DF buscam mais avaliar o efeito da suplementação sobre a história clínica e metabolismo ósseo, que conhecer a prevalência de déficit.

Único estudo em crianças com AF descreveu níveis de magnésio sérico sem diferenças entre grupo com doença e controles (OLADIPO et al., 2005). Sobre o metabolismo ósseo, autores não associaram baixo magnésio com redução da densidade mineral óssea em adultos com DF, pois déficits hormonais intimamente relacionados ao metabolismo ósseo também foram observados no grupo avaliado. O estudo reforça a necessidade de dosar magnésio como rotina no acompanhamento da pessoa com DF (ELSHAL et al., 2012).

Nosso achado observou 71% (49/69) dos sujeitos com normomagnesemia, enquanto 5,8 % (4/69) apresentaram deficiência e 16 (23,2%) crianças tiveram hipermagnesemia. Mais crianças com Hb SC tiveram magnésio elevado, enquanto a hipomagnesemia foi mais frequente entre os sujeitos com homozigose S. Até o momento, não há relato de toxicidade

por magnésio em crianças com DF, mas revisão sobre o mineral relata que a hipermagnesemia é geralmente encontrada em pacientes renais agudos e crônicos (GIBSON, 1990 apud BAPTISTA, 1991).

Os estudos sobre suplementação de magnésio usaram metodologias diferentes e são discordantes. Ao avaliarem a suplementação por seis meses em 17 adultos com DF, autores reportaram redução na frequência de crises de dor, bem como benefícios em relação aos índices hematimétricos. Ainda assim, os autores alertaram que os resultados não poderiam ser extrapolados, tendo em vista a amostra reduzida e sujeita a viés (estudo aberto e não cego) (DE FRANCESCHI et al., 2000). Já ensaio recente, controlado e com 204 sujeitos com DF, em crise vaso-oclusiva, não encontrou diferença entre o grupo suplementado e placebo (BROUSSEAU et al., 2015).

É importante sugerir que, diante da elevada frequência de hipermagnesemia observada na população avaliada, o uso de suplementos pode agravar o estado de excesso, bem como precipitar sinais e sintomas de toxicidade, geralmente relacionados ao aumento expressivo do oligoelemento, fato não observado no presente estudo, que apresentou valores próximos ao limite máximo. Além disso, pode-se supor que crianças com Hb SC, que apresentam evolução clínica mais favorável, em geral, tiveram frequência de hipermagnesemia maior que crianças com AF, devido à menor demanda de nutrientes nos processos metabólicos.

Assim como magnésio, o cálcio iônico também teve frequência importante de excesso, maior que a normalidade e a deficiência, sem diferença relevante entre as hemoglobinopatias. As concentrações de cálcio iônico acima do limite máximo também não se apresentaram discrepantes, possivelmente explicando a ausência de sinais e sintomas de toxicidade. Diferentemente do magnésio, crianças com Hb SC e Hb SS tiveram frequências de excesso do mineral muito próxima do limite máximo de referência.

Apesar disso, estudo que avaliou inquéritos dietéticos encontrou 76% das crianças com AF com baixo consumo dietético de cálcio (MAGALHÃES, 2009). Outros estudos em crianças com AF também relataram ingestão inadequada de vitamina D e cálcio (BUISSON et al., 2004; ROVNER et al., 2008). Vale destacar as limitações na análise de estimativa de consumo através de inquéritos alimentares (BARBOSA; FRANCESCHINI; PRIORE, 2004).

Todavia, a hemólise crônica é um fator que predispõe o indivíduo com DF à litíase biliar, que pode ter evolução mais rápida quando associada aos elevados níveis de cálcio orgânico e lípides séricos. Geralmente, os cálculos biliares são constituídos de colesterol, pigmento

(bilirrubinato de cálcio) ou carbonato de cálcio, sendo que cerca de 90% têm composição mista. Muitos pacientes permanecem assintomáticos e a identificação precoce é feita através de ultrassonografia de abdômen, realizada na rotina de acompanhamento da pessoa com DF. A frequência de colelitíase aumenta com a idade, sendo mais frequente a partir dos 5 anos de idade (GUMIERO et al., 2007).

Ao contrário do presente estudo, a deficiência de vitamina D foi encontrada em diversos trabalhos em pessoas com DF (BUISSON et al., 2004; ROVNER et al., 2008; OSUNKWO et al., 2011; GARRIDO et al., 2012; GARADAH et al., 2015).

A densidade mineral óssea foi baixa em 58% de adultos com AF, enquanto a frequência reduziu para 3% no grupo sem DF. Segundo os autores, a vitamina D baixa foi um dos fatores que contribuíram para o desfecho (GARADAH et al., 2015).

A hipovitaminose D foi mais frequente entre as crianças com Hb SS e nossos achados revelaram que existe frequência importante de insuficiência (30,5%), sendo que a deficiência da vitamina não foi encontrada na amostra analisada. Contudo, sugere-se que a insuficiência em idade precoce, quando não corrigida, pode repercutir em prejuízos ao metabolismo ósseo. Foi o que revelou estudo em crianças nigerianas com DF, que tiveram redução da densidade mineral óssea quando comparadas aos controles pareados sem doença (VANDERJAGT et al., 2002).

Apenas uma criança apresentou deficiência de vitamina B12 e 94,1 % (64/68) tiveram níveis séricos normais da vitamina. Estudo que avaliou consumo e níveis séricos de B12 em crianças com DF e controles não encontrou diferença entre os grupos, mas este estudo teve amostra muito reduzida, limitando seus achados (SEGAL et al., 2004).

Pesquisa que também avaliou o consumo e dosagem sérica de B12 e folato eritrocitário de crianças e adolescentes com DF encontrou ingestão alimentar adequada de B12 e 43% de adequação para Ácido fólico, considerando as fontes alimentares. Os autores relataram que todos os indivíduos faziam a suplementação com folato medicamentoso, mas 15% tiveram folato eritrocitário baixo contra 3% de déficit de B12 no plasma. Este e B12 apresentaram redução com o avanço da idade. Os autores reforçam a necessidade de conhecer os níveis dessas vitaminas e sua associação com homocisteína para evitar danos vasculares em crianças com DF (KENNEDY et al., 2001).

Estudo que associou a dosagem de B12 com outros indicadores séricos encontrou 6,9% dos indivíduos com DF em deficiência da vitamina, contra 3,5% dos sujeitos sem doença. Os

autores relataram que a suplementação com Ácido fólico e o uso de hidroxiureia têm influência sobre os níveis plasmáticos de B12 (AJAYI et al., 2013). No presente estudo, todas as crianças faziam suplementação de Ácido fólico e nenhuma estava em uso de hidroxiureia.

A suplementação com folato mostrou-se efetiva e com adesão satisfatória. Das 64 crianças que dosaram a vitamina, 93,8 % (60/64) apresentaram níveis acima do detectável pelo método do exame (maior que 24,2 pg/mL) e 6,2 % (4/64) tiveram níveis dentro dos limites de referência. Este fato pode conferir uma limitação do estudo, pois a não quantificação exata do nível de folato sérico pode ocultar possíveis inadequações, seja na prescrição de dose excessiva, na administração da dose acima do prescrito ou na superestimativa da dose profilática prevista no protocolo de tratamento (INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI, 2014). Além disso, o uso de dose acima do necessário, provavelmente impacta em questões financeiras, pois implicam em maior custo para a família que adquirir a vitamina na rede privada, e maior gasto público.

8 CONCLUSÃO

As crianças avaliadas no presente estudo tiveram elevada frequência de dislipidemia, sendo HDL-c baixa a inadequação mais observada. Somente crianças com Hb SC tiveram LDL-c aumentado e Hb SS, maior frequência de hipertrigliceridemia.

O perfil antropométrico satisfatório pode ser reflexo do acompanhamento precoce, multidisciplinar e regular no SRTN. O excesso de peso foi importante e muito superior ao déficit, possivelmente retratando a transição epidemiológica da obesidade. A maioria das crianças com excesso de peso pertencia ao grupo com Hb SC e nenhuma criança com Hb SS teve déficit.

Discordando da literatura, houve baixa frequência de deficiência dos micronutrientes avaliados na população de estudo, à exceção da vitamina D, que foi insuficiente em parcela relevante das crianças. Nenhuma criança teve ácido fólico sérico baixo, indicando excelente adesão à profilaxia. Todavia, a elevada frequência de crianças com folato sérico acima do limite de referência e detecção do método bioquímico, pode sinalizar possíveis inadequações na dose prescrita e/ou administrada. A hipermagnesemia e a hipercalcemia foram encontradas, sendo mais pronunciada nas crianças com Hb SC.

REFERÊNCIAS

- ADEGOKE, S.A.; OKENIYI, J.A.O.; AKINTUNDE, A.A. Electrocardiographic abnormalities and dyslipidaemic syndrome in children with sickle cell anaemia. **Cardiovasc. J.Afr.**, Durbanville, v. 26, 2015.
- ADORNO, E.V.et al. Clinical and molecular characteristics of sickle cell anemia in the northeast of Brazil. **Genet Mol Biol.**, São Paulo, v. 31, p.621-625, 2008.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: ANVISA, 2001. 142p.
- AJAYI, O.I. et al. Cobalamin status in sickle cell disease. **Int. J. Lab. Hematol.**, Malden, v. 35, n. 1, p. 31-37, Feb. 2013.
- AKINBAMI, A.O. et al. Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin Caused by Single Nucleotide Promoter Mutations in Sickle Cell Trait and Hb SC Disease. **Hemoglobin.**, Londres, v. 15, p. 1-2, Sep. 2015.
- AKINGBOLA, T.S.et al. Comparison of patients from Nigeria and the USA highlights modifiable risk factors for sickle cell anemia complications. **Hemoglobin.**, Londres, v. 38, n. 4, p. 236-243, 2014.
- AKINLADE, K.S.et al. Defective lipid metabolism in sickle cell anaemia subjects in vaso-occlusive crisis. **Niger. Med. J.**, Nigéria, v. 55, n.5, p. 428-431, Sept.-Oct., 2014.
- ALMDAL, T. et al. Food production and wastage in relation to nutritional intake in a general district hospital: wastage is not reduced by training the staff. **Clin. Nutr.**, Edinburgh, v. 22, n.1, p. 47-51, 2003.
- AL-SAQLADI, A. W. et al. Growth and nutritinal status of children with homozygous sickle cell disease. **Ann. Trop. Paediatr.**, Londres, v. 28, n. 3, p. 165-89, 2008.
- ALTURA, R.A.; WANG, W.C.; WYN, L.; ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T. Hydroxyurea therapy associated with declining serum levels of magnesium in children with sickle cell anemia. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v.140, n.5, p.565-9, 2002.
- ALVES, A.L. Estudo de mortalidade de anemia falciforme. **Inf. Epidemiol. SUS**, v. 5, n. 4, p. 45-53, 1996.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Section on Hematology/Oncology, Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell disease. **Pediatrics**, v. 109, n. 3, p. 526-35, 2002. Disponível em: <<http://www.pediatrics.org.htm>>. Acesso em: 15 set 2014.
- AMORIM, T.A. et al. Avaliação do programa de triagem neonatal da Bahia entre 2007 e 2009 – as lições da Doença Falciforme. **Gaz.Med.Bahia**, Salvador, v. 80, n. 3, p. 10-13, ago-out. 2010.

ANIMASAHUN, B.A. et al . The influence socioeconomic status on the hemoglobin level and anthropometry of sickle cell anemia patients in steady state at the Lagos University Teaching Hospital. **Nigerian Journal of Clinical Practices**, Nigéria, v. 14, Oct.-Dec. 2011.

ANTUNES, M.F.R.; BRANDÃO NETO, J.; SILVA, C.A.B. Avaliação nutricional e desenvolvimento pondo estatural de crianças falcêmicas no Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fortaleza, v. 22, n. 3, p. 187-193, 2009.

ANTWI-BOASIAKO, C. et al. Sickle Cell Disease: Reappraisal of the Role of Foetal Haemoglobin Levels in the Frequency of Vaso-Occlusive Crisis. **Ghana Med. J.**, Ghana, v. 49, n. 2, p. 102-6, Jun. 2015.

ARAÚJO, M.C.P.E. et al. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.20, n.1, p. 123-128, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6027. Informação e documentação. Sumário: Apresentação. Rio de Janeiro, 2012.

_____. NBR 6023. Informação e documentação: Referências. Rio de Janeiro, 2002.

_____. NBR 14724. Informação e documentação. Trabalhos acadêmicos: Apresentação. Rio de Janeiro, 2011.

_____. NBR 6024. Informação e documentação. Numeração progressiva das seções de um documento. Rio de Janeiro, 2012.

ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR. Manual de Práticas do Programa de Triagem Neonatal na Bahia. 2. ed., 2010.

ATAGA, K.I. et al. Association of pro-inflammatory high density lipoprotein cholesterol with clinical and laboratory variables in sickle cell disease. **Hematology**, Amsterdam, v. 20, n. 5, p. 289-296, Jun. 2015.

BABETTE, S.Z. et al. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, n.75, p.300-7, 2002.

BALASA, V.V. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with low plasma pyridoxine levels in children with sickle cell disease. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, New York, v. 24, n. 5, p. 374-9, 2002.

BALDANZI, G.; TRAINA, F.; NETO, J.F.M.; SANTOS, A.O.; RAMOS, C.D.; SAADI, S.T.O. Low bone mass density is associated with hemolysis in Brazilian patients with sickle cell disease. **Clinics.**, Philadelphia , v. 66, n.5, p.801-805, 2011.

BANDEIRA, F.M.G.C. et al. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobinas "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 75, p. 167-171, 1999.

BAPTISTA, A.M.P.D.P. Magnésio: seu papel biológico, nutrição e patologia. Porto: edição de autor. Trabalho acadêmico. Disponível em: <<http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/64222>>. Acesso em: 10 maio 2014.

BARBOSA, K.B.F.; FRANCESCHINI, S.C.C.; PRIORE, S.E. A importância da visita domiciliar na avaliação do hábito alimentar e dos condicionantes de saúde e nutrição de adolescentes e de suas famílias. **Nutr. Brasil**, v. 3, p. 341-50, 2004.

BARDEN, E.M. et al. Body composition in children with sickle cell disease. **Am. J. Nutr.**, Bethesda, n.76, p. 218-25, 2002.

_____. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 136, p. 73-9, 2000.

BORSATO, M.L.; BRUNIERA, P.; CUSATO, M.P.; SPEWIEN, K.E.; DURIGON, E.L.; TOPOROVSKI, J. Crise aplástica da anemia falciforme condicionada pelo parvovírus B19. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, n. 76, p.458-60, 2000.

BRAGA, J. A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 233-238, jul./set. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=27777>. Acesso em: 11dez. 2003.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Educação em Saúde. Autocuidado na Doença Falciforme. Série A. **Normas e Manuais Técnicos**, v.1, Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença Falciforme: atenção e cuidado: a experiência brasileira: 2005-2010** / Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal** / Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 90p.

_____. Ministério da Saúde. **Triagem neonatal para doença falciforme em todo o país**. 01 de dezembro de 2012. Disponível em: <http://www.cehmob.org.br/wp-content/uploads/2014/08/seminario_Triagem_neonatal.pdf>. Acesso em: 10 maio 2014.

_____. Ministério da Saúde. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasília (DF), 2003.

_____. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância alimentar e nutricional – SISVAN**. Orientação básica para coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília DF: Brasil, 2004. 119p.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n.º 822/ GM**, em 6 de junho de 2001. Instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Brasília (DF), 2001.

_____. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. **Guia alimentar para crianças brasileiras menores de dois anos: bases técnico-científicas, diagnóstico alimentar e nutricionais e recomendações**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRICKS, L.F. Vacina anti-pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica atualização. **J. Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 70, p. 75-81, 1994.

BROUSSEAU, D.C et al. A multi-center randomized controlled trial of intravenous magnesium for sickle cell pain crisis in children. **Blood**, New York, 2015 Jul. 31.

BRUNIERA, P. Crise de sequestro esplênico na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 259-261, 2007.

BUCHOWSKI, M. S. et al. Equation to estimate resting energy expenditure in adolescents with sickle cell anemia. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 76, n. 6, p. 1335-1344, 2002.

BUISON, A.M. et al. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 145, n. 5, p. 622-7, 2004.

CALDAS, P. et al. Eventos clínicos e fatores associados em uma *coorte* de crianças com Doença Falciforme. **Gaz. Méd. Bahia**, Salvador, v. 80, n. 3, p. 14-19, ago-out. 2010.

CASTRO, M.D.A.S.; OLIVEIRA, L.F.; SILVA, L.P.R.B. Resto-Ingesta e aceitação de refeições em uma Unidade de Alimentação e Nutrição. **Hig Aliment.**, São Paulo, v. 17, n. 114/115, p. 24-8, 2003.

CERQUEIRA, B.A.V. et al. Associação de marcadores laboratoriais ao perfil clínico em pacientes com anemia falciforme de Salvador, Bahia. **Gaz. Méd. Bahia**, Salvador, v.80, n.3, p. 24-28, 2010.

CLASTER, S.; VICHINSKY, E.P. Managing sickle cell disease. **BMJ**, Londres, v. 327, p. 1151-55, 2003.

COUTINHO, J.G.; GENTIL, P.C.; TORAL, N. A desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, Sup 2, p. S332-S340, 2008.

DAUDT, L.E. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 18:833-41, 2002.

DE FRANCESCHI, L. et al. Oral magnesium pidolate: effects of long-term administration in patients with sickle cell disease. **Br J Haematol.**, Londres, v. 108, n. 2, p. 284-9, Feb. 2000.

DI NUZZO, D.V.P.; FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 347-54, 2004.

DUCATTI, R.P. et al. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Rev. Bras. Hematol . Hemoter.**, São Paulo, v. 23, p. 23-9, 2001.

EKE, B.O.E. et al. Obesity in preschool-aged children with sickle cell anemia: emerging nutritional challenge in a resource limited setting. **Pediatr Hematol Oncol.**, Washington, v.32, n.6, p.390-8, 2015.

ELSHAL, M.F. et al. The association of bone mineral density and parathyroid hormone with serum magnesium in adult patients with sickle-cell anaemia. **Arch. Med. Sci.**, Poland, v. 8, n. 2, p. 270-6, 2012.

EL-HAZMI, M.A. et. al. Red cell genetic disorders and plasma lipids. **J. Trop. Ped.**, Uberaba, v. 41, p. 202-5, 1995.

EMOKPAE, A.M.; 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**, Nigéria, v.4, Mar.-Apr. 2014.

EMOKPAE, M.A.; UADIA, P.O. Association of oxidative stress markers with atherogenic index of plasma in adult sickle cell nephropathy. **Anemia**, Cairo, v. 2012, n.767501, 2012.

FABRY, M.E.; KAUL, D.K. Sickle cell vaso-occlusion. **Hematol/Oncol Clin. N. Am.**, Londres, v. 5, p.375-98, 1991.

FARIA, E.C.; DALPINO, F.B.; TAKATA, R. Lípidos e lipoproteínas séricos em crianças e adolescentes ambulatoriais de um hospital universitário público. **Rev Paul Pediatr.**, São Paulo, v.26, n.1, p.54-8, 2008.

FERREIRA, H.S.; FRANÇA, A.O.S. Evolução do estado nutricional de crianças submetidas à internação hospitalar. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 78, n.6, p. 491-6, 2008.

FIGUEIREDO, M.S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Rev Bras Hematol e Hemoter**, São Paulo, v.29, n.3, p.215-7, 2007.

FUNG, E.B. et al. Effect of hydroxyurea therapy on resting energy expenditure in children with sickle cell disease. **Pediatr Hematol Oncol.**, Washington ,v. 23, n. 9, p. 604-8, Dec. 2001.

GARADAH, T.S. et al. Predictors of Abnormal Bone Mass Density in Adult Patients with Homozygous Sickle-Cell Disease. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, Coleraine, v. 8, p. 35-40, 2015.

GARCIA, R.W.D. A dieta hospitalar na perspectiva dos sujeitos envolvidos em sua produção e em seu planejamento. **Rev Nutr.**, Campinas, v.19, n. 2, p. 129-144, 2006.

- GARRIDO, C. et al. J. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid, Spain. **Eur J Pediatr.**, Berlin, v.171, p.1793-8, 2012.
- GUMIERO, A.P.S. et al. Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. **Rev. Paul. Pediatr.**, São Paulo, v.25, n.4, Dec. 2007.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 10. ed., 2002.
- HAMBIDGE, M. Biomarkers of trace mineral intake status. **J Nutr.**, Springfield, v. 133, n.3, 133, p. 948S-55, 2003.
- HARTMAN, C. et al. Hypocholesterolemia in children and adolescents with β -thalassemia intermedia. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, n.141, p.543-7, 2002.
- HEBBEL, R.P.; OSAROGIAGBON, R.; KAUL, D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. **Microcirculation**, New York, v. 11, p. 129-51, 2004.
- HERRICK, J.B. Peculiar, elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 5, p. 517-521, 1910.
- HYACINTH, H.I.; ADEKEYE, O.A.; YILGWAN, C.S. Malnutrition in sickle cell anemia: implications for infection, growth, and maturation. **J. Soc. Behav. Health Sci.**, Minneapolis, v. 7, n. 1, January 1, 2013.
- INÍGUEZ, E.D. et al. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. **An Pediatr.**, Barcelona, v. 58, p.146-55, 2003.
- INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI. **Protocolos de Tratamento: hematologia e hemoterapia/ Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti**. 24. ed. – Rio de Janeiro: HEMORIO, 2014.273p.
- JOHNSSON, R.; SARIS, N.E. Plasma and erythrocyte lipids in hereditary spherocytosis. **Clin Chim Acta.**, Amsterdam, v. 114, p.263-8, 1981.
- KAMINENI, P. et al. Low cobalamin levels in African Americans with and without sickle cell disease. **J Natl Med Assoc.**, Washington, v. 98, n. 3, p. 352-6, Mar. 2006.
- KAWCHAK, D.A. et al. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. **J Am Diet Assoc.**, Chicago, v. 107, n. 5, p. 843-8, 2007.
- KENNEDY, T.S. et al. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. **J Pediatr Hematol Oncol.**, New York, v. 23, n.3, p.165-9, 2001.
- KNIGHT-MADDEN, J.; SERJEANT, G.R. Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973- 1997. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v.138, p. 65-70, 2001.

KWITEROVICH, P.O. Plasma lipid and lipoprotein levels in childhood. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v. 623, p. 90-107, 1991.

LEANÇA, C.C. et al. HDL: the yin-yang of cardiovascular disease. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 54, n.9, p.777-84, 2010.

LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. Princípios de Bioquímica. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2000. 839p.

LEONARD, M.B. et al. Plasma zinc status, growth and maturation in children with sickle cell disease. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v.132, n. 3 Pt1, p. 467-71, 1998.

LERNER, B.R. et al. consumption of calcium by adolescents from public schools em Osasco, São Paulo, Brazil. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 13. n.1, p. 57-63, jan./abr., 2000.

LERVOLINO, L.G. et al. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. **Rev Bras Hematol Hemoter.**, São Paulo, v. 33, p. 49-54, 2011.

LOBO, C.L. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. **Pan Am. J. Public. Health.**, Washington, v. 13, n. 2/3, p.154-9, 2003.

LOBO, C.; MARRA, V.N.; SILVA, R.M.G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 247-258, 2007.

LOGGETTO, S.E. et al. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. **Rev.Bras. Alerg. Imunopatol.**, São Paulo, v. 22, p. 77-82, 1999.

LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Rev Saúde Pública.**, São Paulo, v. 39, n.6, p. 943-9, 2005.

LUBISCO, N.M; CHAGAS, V.S. **Manual de estilo acadêmico**. Trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses. 5. ed. rev. ampl. Salvador: EDUFBA, 2013.

LUDWIG, D.A. Use and Misuse of p-Values in Designed and Observational Studies: Guide for Researchers and Reviewers. **Aviat Space Environ Med**, n.76, p.675-80, 2007.

MADIGAN C, MALIK P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part I: sickle cell disease. *Expert Ver.* 2006; 8:1-23. In: FIGUEIREDO, M.S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 215-17, 2007.

MAGALHÃES, M.M.G.S. Estado nutricional de pacientes com Anemia Falciforme. 2009. 104 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Sergipe. Aracajú. 2009. Disponível em: http://bdtd.ufs.br/tde_arquivos/15/TDE-2010-07-13T164422Z-291/Publico/MARTA_MARIA_GALVAO_SOUSA_MAGALHAES.pdf. Acesso em: 22 mar 2014.

MAGNUS, S.A.; HAMBLETON, I.R.; MOOSDEEN, F.; SERJEANT, G.R. Recurrent infections in homozygous sickle cell disease. **Arch Dis Child.**, Londres, v.80, n.6, p.537-41, 1999.

MALINAUSKAS, B.M. et al. Impacto f acute illness on nutritional status of infants young children with sickle cell disease. **J Am Diet Assoc.**, Chicago, v. 100, p. 330-34, 2000.

MARTINS, W. A. et al. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 70, n. 5, p. 365-70, 1998.

MATARATZIS, P.S.R.; ACCIOLY, E.; PADILHA, P.C. Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n.3, p. 247-56, 2010.

MONACO JÚNIOR, C.P; FONSECA, P.B.B; BRAGA, J.A.P. Infectious complications after surgical splenectomy in children with sickle cell disease. **Rev. Paul Pediatr.**, São Paulo, v. 33, n. 2, p.150-53, 2015.

NAMASOPO, S.O.M; NDUGWA, C.; TUMWINE, J.K. Hepatitis C and blood transfusion among children attending the Sickle Cell Clinic at Mulago Hospital, Uganda. **African Health Sciences.**, Uganda, v. 13, n. 2, p. 255-60, 2013.

NAMIRI-KALANTARI, R. et al. The dual nature of HDL: Anti-Inflammatory and pro-Inflammatory. **Biofactors.** , Londres, v. 6;41, n. 3, p.153-9. DOI: 10.1002/biof.1205. May 2015.

NAOUM, F.A. Alterações do perfil lipídico nas anemias. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São Paulo, v.27, n.3, p.223-26, 2005.

NAUOM, P.C. Hemoglobinopatias e Talassemias. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 1997. 171 p.

_____. Distribuição geográfica das hemoglobinopatias. In: NAOUM , P.C (Ed.). **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 2001, p. 137-43.

NAOUM, P.C. et al. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**, Rio de Janeiro, v. 23, p. 68-79, 1987.

NARCHI, H.F.R.C.P. Primary sternal osteomyelitis in children with sickle cell disease. **Pediatr Infect Dis J.**, Baltimore, v. 18, p.940-42, 1999.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE (USA). **Dietary Reference Intakes (DRI)** for vitamin A, vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Cooper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC, 2001. 650p.

NEEL, J.V. The inheritance of sickle cell anemia. **Science**, v.110:, p. 64-66, 1949.

NELSON, M.C. et al. Vitamin B6 status of children with sickle cell disease. **J Pediatr Hematol Oncol.**, New York, v. 24, n. 6, p.463-69, 2002.

NOGUEIRA, Z.D. et al. Aleitamento materno e perfil antropométrico de crianças com doença falciforme acompanhadas em serviço de referência em triagem neonatal. **Rev Paul Pediatr.**, São Paulo, v. 33, n. 2, p.154-59, 2015.

NONINO-BORGES, C.B. et al. Desperdício de alimentos intra-hospitalar. **Rev Nutr.**, Campinas, v. 19, n.3, p.349-56, 2006.

NOURAIIE, M.; GORDEUK, V.R. Blood transfusion and 30-day readmission rate in adult patients hospitalized with sickle cell disease crisis. **Transfusion.**, Arlington, 30 Jun. 2015.

OLADIPO, O.O. et al. Serum magnesium, phosphate and calcium in Nigerian children with sickle cell disease. **West Afr. J. Med.**, Nigéria, v. 24, n. 2, p.120-23, Apr.-Jun. 2005.

ORAH, S.P.; ROSENSTOCK, W.; ESPELAND, M. Influence of Sickle Hemoglobinopathies on Growth and Development. **N. Engl. J. Med.**, Londres, n.311, p.7-12, July, 1984.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Drepanocitosis y outras hemoglobinopatías. 2011. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/es/>>. Acesso em: 20. nov. 2014.

ORLANDO, G.M.et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciada. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São Paulo, v. 22, n. 2, p.111-121, 2000.

OSUNKWO, I. et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. **Br. J. Haematol.**, Londres, v. 153, p. 529-40, 2011.

OSUNKWO, I. 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. **Br. J. Haematol.**, Londres,v. 159, p. 211-5, 2012.

OWUSU-OFORI, S.; REMMINGTON T. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 9, 2015.

PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 5, p. 323-34, outubro 2005.

PAPANASTASIOU, D.A.; SIOROKOU, T.; HALIOTIS, F.A. β -thalassaemia and factors affecting the metabolism of lipids of lipids and lipoproteins. **Haematologia**, v. 27, p.143-53, 1996.

PEREIRA, C. The role of the statistical editor. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.32, n.2, p.102, 2010.

PÉREZ, J.I.U. et al. Detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. **Nutr. Hosp.**, Madrid, v.17, n. 3, p.139-46, 2002.

PINHEIRO, L.S. et al. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 2, p.122-25, 2006.

PLATT, O.S. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. **N. Engl. J. Med.**, Londres, v. 325, n.1, p.11-16, 1991.

_____. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. **J Clin Invest.**, New Haven, v. 106, p. 337-8, 2000.

Portal Slide Share. Aula – Lipoproteínas. Disponível em: <http://pt.slideshare.net/MirleyMoreira/aula-dislipidemias-profa-mirian-24302665>. Acesso: 11.nov.14.

PRASAD, A.S. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. American Society for Nutrition. **Adv. Nutr.**, Bethesda, v. 4, p.176-90, 2013.

PRASAD, A.S.; COSSACK, Z.T. Zinc supplementation and growth in sickle cell disease. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 100, p. 367-71, 1984.

PRASAD, A.S. et al. Effect of zinc supplementation on incidence of infections and hospital admissions in sickle cell disease (SCD). **Am. J. Hematol.**, New York, v. 61, p.194-202, 1999.

_____. Zinc deficiency in sickle cell disease. **Clin. Chem.**, Baltimore, v. 21, p. 582-87, 1975.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: **R Foundation for Statistical Computing**, 2013. Available from: <<http://www.R-project.org>>.

RABB, L.M. et al. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. **Br. J. Haematol.**, Londres, v.54, n.4, p.589-94, 1983.

RAMALHO, A.S.; MAGNA, L.A.; PAIVA-E-SILVA, R.B. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, p.1195-99, 2003.

REIS, M.A.B.; VELLOSO, L.A.; REYES, F.G.R. Alterações do metabolismo da glicose na deficiência de magnésio. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 15, n. 3, p.333-40, set./dez., 2002.

REZENDE, P.V. et al. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p.163-69, 2009.

RIBAS, S.A.; SILVA, L.C.S. Dislipidemia em Escolares na rede Privada de Belém. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 92, n.6, p.446-51, 2009.

ROBINS, E.; HAILE-SELASSIE, T. Corynebacterium xerosis sepsis in a pediatric patient with sickle cell disease (a case report). **Clin. Pediatr.**, v. 40, p.181-82, 2001.

ROUHANI, N. et al. HDL composition regulates displacement of cell surface-bound hepatic lipase. **Lipids**, Berlin, v. 43, p.793-804, 2008.

ROVNER, A.J. et al. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. **J. Am. Diet. Assoc.**, Chicago, v. 108, n.9, p.1512-16, 2008.

SABARENSE, A.P. et al. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 91, n.3, p. 242-47, 2015.

SALVADOR. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Atenção e Promoção da Saúde. Programa de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme. **Manual de Nutrição na Doença Falciforme**. Salvador, 2009.

SALZANO, F.M. Incidence, effects, and management of sickle cell disease in Brazil. **Am J Pediatr Hematol Oncol.**, New York, v.7, p. 240-44, 1985.

SALZANO, F. M.; NEEL, James V. and Latin America - or how scientific collaboration should be conducted. **Genet. Mol. Biol.**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 557-61, 2000.

SCHALL, J.I. et al. Vitamin A status, hospitalizations and others outcomes in young children with sickle cell disease. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v.145, n.1, p. 99-106, 2004.

SCHATZ, I.J. et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program. **Lancet**, Londres, v. 358, n.9279, p. 351-55, 2001.

SCHNOG, J.B. et al. Sickle cell disease: a general overview. **Neth. J. Med.**, Haarlem, v. 62, p. 364-74, 2004.

SCHUTZE, G.E. et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 21, p. 278-82, 2002.

SEGAL, J.B. et al. Concentrations of B vitamins and homocysteine in children with sickle cell anemia. **South Med. J.**, Birmingham, v. 97, n.2, p.149-55, 2004.

SEIXAS, O.M. et al. Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease. **Lipids in Health and Disease**, Londres, n.9, p. 91, 2010.

SHALEV, H. et al. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. **Am. J. Hematol.**, New York, n.82, p.199-202, 2007.

SHAMS, T.; HAMED, A.W.; ZAKARIA, O. Effect of prophylactic vitamin D on anesthetic outcome in children with sickle cell disease. **J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.**, New Delhi , v. 30, n.1, p. 20-24, Jan.-Mar. 2014.

SHORES, J. et al. Reduced cholesterol levels in african-american adults with sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, v.95, n.9, Sept. 2003.

SILVA, C. M.; VIANA, M. B. Growth deficits in children with sickle cell disease. **Arch. Med. Res.**, México, v. 33, n. 3, p. 308-12, 2002.

SINGHAL, A. et al. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.75, n. 6, p. 1093-97, jun. 2002.

SINGHAT, A. et al. Resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, n.57, p.32-4, 1993.

SOMMER, C.K. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22, n.8, p. 1709-14, 2006.

SOBOTA, A. et al. Thirty-day readmission rates following hospitalization for pediatric sickle cell crisis at freestanding children's hospitals: risk factors and hospital variation. **Pediatr. Blood Cancer**, Hoboken, v. 58, n. 1, p. 61-65, 2012.

SONG, Y-M.; SUNG, J.; KIM, J.S. Which cholesterol level is related to the lowest mortality in a population with low mean cholesterol level: A 6.4-year follow-up study of 482,472 Korean Men. **Am. J. Epidemiol.**, v. 151, p. 739-747, 2000.

SOUSA, A.A; GLORIA, M.S.; CARDOSO, T.S. Aceitação de dietas em ambiente hospitalar. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 24, n. 2, p. 287-94, mar./abr. 2011.

SOUZA, C.F.M.; SCHWARTZ, I.V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Cienc. Saúde Colet.**, v.7, p. 129-37, 2002.

SOUZA, K.C.M. et al. Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 24, n. 6, p. 853-862, nov./dez., 2011.

STEINBERG, M.H. Modulation of fetal hemoglobin in sickle cell anemia. **Hemoglobin.**, Londres, v. 25, n.2, p. 195-211, 2001.

_____. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. **Trends Pharmacol Sci.**, v. 27, p. 204-10, 2006.

STETTLER, N.; ZEMEL, B.S.; KAWCHAK, D.A.; OHENE-FREMPONG, K.; STALLINGS, V.A. Iron status of children with sickle cell disease. **JPEN J Parenter Enteral Nutr.**, EUA, v.25, n.1, p.36-8, 2001.

STEVENS, M.C.; MAUDE, G.H.; CUPIDORE, L.; JACKSON, H.; HAYES, R.J.; SERJEANT, G.R. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. **Pediatrics.**, EUA, v.78, n.1, p.124-32, 1986.

TORRES, F.R.; BONINI-DOMINGOS, C.R. Hemoglobinas humanas – hipótese malária ou efeito materno. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 27, n.1, p.53-60, 2005.

TORRES, M.C.M.R. et al. Hepatitis C vírus infection in a Brazilian population with sickle-cell anemia. **Braz J Med Biol Res.**, Brasil, v. 36, p. 323-29, 2003.

US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Que es la enfermedad de células falciformes? Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/sca>. Acesso em: 11.nov.14.

VAN DER DIJS, F.P., SCHNOG, J.J.; BROUWER, D.A.; VELVIS, H.J.; VAN DEN BERG, G.A.; BAKKER, A.J.; DUTS, A.J.; MUSKIET, F.D.; MUSKIET, F.A. Elevated homocysteine levels indicate suboptimal folate status in pediatric sickle cell patients. **Am J Hematol.**, New York, v.59, n.3, p.192-8, 1998.

VANDERJAGT, D.J. et al. Assessment of the bone status of Nigerian children and adolescents with sickle cell disease using calcaneal ultrasound and serum markers of bone metabolism. **Calcif. Tissue. Int.**, Berlin, v. 71, n. 2, p.133-40, Aug. 2002.

VANDERJAGT, D.J. et al. Hypocholesterolemia in Nigerian children with sickle cell disease. **J. Trop. Pediatr.**, Londres, v.48, p.156-61, 2002.

VAN-DÚNEM, J.C.V.D. **Anemia falciforme em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda – Angola (1997-2002): um estudo de coorte.** Recife, 2004. 102 p. il. (figura, tabelas e quadro) Dissertação (Mestrado) - Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde Materno Infantil do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP. Disponível em: http://www.imip.org.br/site/ARQUIVOS_ANEXO/Joaquim_Carlos_Vicente_Dias_Van-Dunem;05101020;20061206.pdf. Acesso em: 19 ago 2015.

VERÍSSMO, M.P.A. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes. **Rev. bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 271-74, 2007.

WAITZBERG, D. L. **Nutrição enteral e parenteral na prática clínica.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1995. 115 p.

WANG, W.C. et al. Effect of long-term transfusion on growth in children with sickle cell anemia: results of the STOP trial. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v.147, n. 2, p. 244-47, Aug.2005.

WARE, R.E. Salmonella infection in sickle cell disease: a clear and present danger. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 130, p. 350-1, 1997.

WESTERMAN, M.P. Hypocholesterolemia and anemia. **Br. J. Haematol.**, Londres, v. 31, p.87-94, 1975.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Update on the progress of haemoglobinopathies control. Report of the 3rd and 4th Annual Meetings of the WHO Working Group for the Community Control of Hereditary Anemias. Bangkok: WHO; 1985. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/59294>. Acesso em: 15 abr 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Child growth Standards.** Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/en/index.html>. Acesso em: 11 mar 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Training Course on Child Growth Assessment**. Geneva, WHO, 2008. Disponível em:< <http://www.who.int/childgrowth/en/>>. Acesso em: 11 mar 2014.

WYNGAARDEN, J.B.; SMITH JR., L.H.; BENNETT, J.C. Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro, v. 1, parte 14, cap. 172, p. 1102-09: Guanabara Koogan, 1993. 1211p.

XAVIER, H.T. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 4Supl.1, p. 1-22, 2013.

YOKOYAMA, M.; SUTO, Y.; SATO, H.; et al. Low serum lipids suggest severe bone marrow failure in children with aplastic anemia. **Pediatr Int.** , Austrália , v. 42, p.613-9, 2000.

ZAGO, M.A.; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** , São Paulo, v. 29, n.3, p. 207-14, 2007.

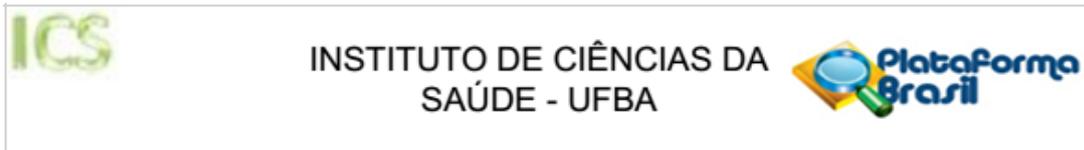
ZEMEL, B.S. et al. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. **Pediatr. Res.**, New York, v. 61, n. 5, p. 607-13, 2007.

ZEMEL, B.S. et al. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 75, n. 2, p. 300-7, 2002.

ZHANG, X. et al. Genetic polymorphism of APOB is associated with diabetes mellitus in sickle cell disease. **Hum. Genet.**, Berlin, v. 134, n. 8, p. 895-904, 2015.

ZORCA, S. et al. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. **Br. J. Haematol.**, Londres, v. 149, p.436-45, 2010.

ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil lipídico de crianças com doença falciforme.

Pesquisador: zeni drubi nogueira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40826715.3.0000.5662

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.000.447

Data da Relatoria: 26/02/2015

Apresentação do Projeto:

A Doença Falciforme (DF) é uma das patologias genéticas e hereditárias mais comuns no Brasil e no mundo, representando um importante problema de saúde pública. Estima-se a existência de mais de dois milhões de pessoas com o gene da globina S e a ocorrência de 700 a 1.000 novos casos da doença por ano no Brasil. (BRASIL, 2002)O Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia é realizado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), credenciada desde o ano de 2000 pelo Ministério da Saúde, para realizar a triagem para hemoglobinopatias, entre outras doenças incluídas no Teste do Pezinho. O serviço realiza a busca ativa dos pacientes triados, o diagnóstico precoce e acompanhamento dos pacientes por equipe multidisciplinar composta por hematologista, nutricionista, odontólogo, geneticista, assistente social e psicólogo. A fisiopatologia da DF caracteriza-se por dois eventos principais: a oclusão vascular pelos glóbulos vermelhos, com consequente infarto de tecidos e órgãos, e a hemólise crônica e seus mecanismos compensatórios. Tais fenômenos levam ao maior gasto energético associado à ingestão energético-protéica reduzida (SINGHAL et al., 2002), elevada frequência de crise algica,

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.110-902

Telefone: (71)3283-8951

E-mail: cep.ics@outlook.com



INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 1.000.447

maior susceptibilidade às infecções, além do comprometimento crônico de múltiplos sistemas e órgãos. (BRAGA, 2007) Diversos marcadores laboratoriais como hepáticos, hemolíticos, plaquetários e do metabolismo lipídico, entre outros, vêm sendo associados à evolução clínica do paciente com doença falciforme, tendo em vista as alterações vasculares observadas no curso da doença. (CERQUEIRA et al., 2010) Além da escassez de estudos sobre o tema na faixa etária pediátrica, o perfil lipídico e nutricional pode contribuir para avaliar o prognóstico das crianças com DF, juntamente com exames de rotina e história clínica, nortando condutas que visem evitar complicações e mortes

Objetivo da Pesquisa:

Descrever e avaliar o perfil lipídico e nutricional de crianças entre 2 e 4 anos com doença falciforme atendidas no SRTN de Salvador, Bahia

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de uma pesquisa de fonte secundária (ANÁLISE DE PRONTUÁRIO) o risco com o procedimento de coleta deixa de existir pois é um procedimento já realizado e independente da pesquisa.

Os benefícios envolvem: identificação da relação entre hipocolesterolemia e outros marcadores hematimétricos, auxiliando na redução da morbimortalidade por complicações da doença falciforme.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante pois trata de um levantamento de dados para construção de um perfil das crianças com anemia falciforme, uma doença frequente na região onde será coletado os dados. O perfil lipídico poderá ajudar a definir melhor programas de prevenção das complicações oriundas da dislipidemia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Por se tratar de coleta em fonte secundária (prontuário), não exige TCLE nem Termo de Assentimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequado

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

CEP: 40.110-902

UF: BA **Município:** SALVADOR

Telefone: (71)3283-8951

E-mail: cep.ics@outlook.com



INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 1.000.447

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 em substituição à Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d). O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 22/09/2015 e ao término do estudo. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

SALVADOR, 26 de Março de 2015

Assinado por:
Christianne Sheilla Leal Almeida Barreto
(Coordenador)