



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

HANA SILVA ALMEIDA

**ALTERAÇÕES ANTROPOMÉTRICAS EM PRÉ-ESCOLARES COM DOENÇA
FALCIFORME: O QUE A PRIMEIRA DÉCADA DA TRIAGEM NEONATAL
MOSTRA?**

Salvador

2022

HANA SILVA ALMEIDA

Alterações antropométricas em pré-escolares com doença falciforme: o que a primeira década da triagem neonatal mostra?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ney Boa-Sorte

Salvador

2022

AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder resiliência, força e determinação, diante das adversidades da vida!

À Doença Falciforme, que me ensinou que toda dor tem um propósito, e hoje eu estou mais perto de alcançar o meu, como futura médica... gratidão pelo que me tornou e por todos os ensinamentos que ainda virão!

Aos meus pais, Margô e Israel, por acreditarem nos meus sonhos e enfrentarem as batalhas da vida ao meu lado! E em especial a minha mãe, por ter conquistado um patamar acima da maternidade, a amizade, sendo meu maior exemplo de inspiração de vida e minha maior e mais poderosa rede de apoio!

Ao meu namorado, Arthur, que esteve ao meu lado me dando todo suporte afetivo e emocional, me presenteando com um amor genuíno e calmo, me trazendo conforto nos momentos mais difíceis. Obrigada por estar ao meu lado, sendo meu parceiro de vida!

Aos meus amigos, que acompanham de perto toda a minha trajetória de vida e me ofertam apoio, conforto e incentivo para o meu crescimento. Em especial, gostaria de agradecer a Mônica, que esteve muito próxima me dando suporte ao longo dessa trajetória!

Ao meu grande orientador, Ney Boa-Sorte, quero agradecer principalmente por acreditar em mim, reconhecer meu potencial, em momentos que nem eu conseguia acreditar em mim! Gratidão pelo aprendizado científico e pela experiência humana e empática, com tamanha generosidade, compreensão e respeito pela minha história!

À EBMSP por possibilitar a realização deste trabalho.

RESUMO

ALMEIDA, H.S. Alterações antropométricas em pré-escolares com doença falciforme: o que a primeira década da triagem neonatal mostra? 2022;

Introdução: A Doença Falciforme (DF) é o grupo de anemia hemolítica e hereditária mais prevalente no Brasil, apresentando como característica principal a presença da hemoglobina S (HbS) no interior das hemácias. Estudos que apontam para alterações antropométricas e nutricionais para essa população. **Objetivo:** O presente estudo se propõe a comparar a frequência de alterações antropométricas segundo o tipo de doença falciforme (HbS e HbSC) e de acordo com a idade das crianças avaliadas e descrever a frequência de alterações antropométricas em pré-escolares com doença falciforme nos dois períodos avaliados por outros 2 estudos transversais originais, realizados nos anos de 2006 e 2016, respectivamente. **Método:** Foi realizado um estudo comparativo entre dois estudos transversais – uma comparação de *surveys* – de dois estudos realizados em um Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Bahia. **Resultados:** Não foram apontadas diferenças para o percentual de déficits de acordo com as variáveis sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia entre os estudos. **Conclusão:** O estudo aponta para a importância da triagem neonatal realizada no período correto e início precoce da terapêutica para doença falciforme, a fim de minimizar os efeitos deficitários no desenvolvimento antropométrico e nutricional nessa população.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Falciforme; Antropometria; Criança Pré-Escolar; Triagem Neonatal.

ABSTRACT

ALMEIDA, H.S. Anthropometric changes in preschool children with sickle cell disease: what does the first decade of neonatal screening show? 2022;

Introduction: Sickle Cell Disease (SCD) is the most prevalent group of hereditary and hemolytic anemia in Brazil, with the main characteristic being the presence of hemoglobin S (HbS) inside the red blood cells. Studies that point to anthropometric and nutritional changes for this population. **Objective:** The present study aims to compare the frequency of anthropometric alterations according to the type of sickle cell disease (HbS and HbSC) and according to the age of the children evaluated, and to describe the frequency of anthropometric alterations in preschool children with sickle cell disease in both periods evaluated by 2 other original cross-sectional studies, carried out in 2006 and 2016, respectively. **Method:** A comparative study was carried out between two cross-sectional studies – a comparison of surveys – of two studies carried out at a Reference Service for Neonatal Screening in Bahia. **Results:** There were no differences for the percentage of deficits according to the variables sex, age, and type of hemoglobinopathy between the studies. **Conclusion:** The study points to the importance of neonatal screening performed at the correct period and early initiation of therapy for sickle cell disease, to minimize the deficient effects on anthropometric and nutritional development in this population.

KEYWORDS: Sickle Cell Disease; Anthropometry; Preschool Child; Neonatal Screening.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	9
2.1. Objetivo Geral	9
2.2. Objetivos Específicos	9
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1. Doença Falciforme	10
3.2. Impactos da Doença Falciforme no Desenvolvimento Antropométrico	10
3.3. Influências da Condição Socioeconômica no Desenvolvimento Antropométrico	11
3.4. Programa Nacional de Triagem Neonatal	12
3.5. Indicadores Antropométricos para avaliação do estado nutricional	13
4. METODOLOGIA	15
4.1. Desenho de Estudo	15
4.2. Local, Período e Caracterização das Amostras Estudadas	15
4.3. Critério de Inclusão e Exclusão das Amostras Seleccionadas	16
4.4. Instrumentos e Procedimento de Coleta	16
4.5. Operacionalização de Variáveis	17
4.6. Análise dos Dados	18
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSSÃO	25
7. REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

Doença Falciforme (DF) é o termo que caracteriza um grupo de hemoglobinopatias hereditárias decorrente de uma mutação na subunidade β da hemoglobina (1). A DF é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil – representando um importante problema de saúde pública – resultante de uma mutação pontual (GAG \rightarrow GTG) no gene da subunidade β da hemoglobina, originando uma hemoglobina S anormal (HbS) ao invés da hemoglobina A normal (HbA) (2–4).

As DFs mais frequentes são a anemia falciforme – forma homocigota representada como HbSS –, a HbAS/ β talassemia e as duplas heterocigotes HbSC e HbSD (5). Essas formas, em graus variados de gravidade clínica, resultam em diversas morbidades originadas do estado inflamatório crônico e dos fenômenos vaso-oclusivos microvasculares (2,6). Crises algicas, elevado metabolismo, mesmo em repouso, decorrentes da anemia crônica, asplenia funcional, entre outras características fisiopatológicas da doença irão resultar em maior demanda energética, maiores períodos de instabilidade clínica e, por conseguinte, prejuízos ao estado nutricional de crianças acometidas pela doença (2,3,6).

Assim, o presente estudo tem como principal objetivo comparar as alterações antropométricas em crianças com idade pré-escolar, portadoras de anemia falciforme (HbS) e de hemoglobinopatia SC, que foram atendidas no Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Bahia, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (APAE Salvador) – único serviço credenciado pelo Ministério da Saúde (MS) na Bahia para realizar o Programa Nacional de Triagem Neonatal na Bahia (PNTN) – nos três primeiros anos da incorporação da triagem de hemoglobinopatias no PNTN – em junho de 2001, através da Portaria nº 822 do MS (7) –, e 10 anos após a formalização da triagem para hemoglobinopatias no “teste do pezinho”.

No PNTN, a triagem de hemoglobinopatias é feita a partir do sangue colhido no teste do pezinho e a recomendação do MS é de que a detecção e o início do tratamento sejam feitos antes do quarto mês de vida, para prevenir infecções e outras complicações que podem levar à morte da criança (8).

Os estudos que envolvem o estado nutricional dos pacientes com DF apontam dados importantes sobre déficit de crescimento e desnutrição crônica, mas também já se observam alterações relacionadas ao excesso de peso, como o sobrepeso e obesidade nessa população, o que evidencia a importância da adequação nutricional e ingestão correta de micronutrientes como influência no prognóstico da doença, uma vez que o cuidado nutricional é de fácil implantação e baixo custo e considerado um fator de risco modificável (9,10).

No presente trabalho, um estudo comparativo, realizado com base nos dados obtidos de outros dois estudos transversais originais – o Estudo 1, conduzido no ano de 2006, que avaliou dados de crianças nascidas entre 2003 e 2005 e o Estudo 2, conduzido no ano de 2015, que avaliou crianças nascidas entre 2010 e 2013 – se propõe a comparar a frequência de alterações antropométricas segundo o tipo de doença falciforme (HbSS e HbSC) e de acordo com a idade de avaliação (2, 3 e 4 anos) e descrever a frequência de alterações antropométricas em pré-escolares com doença falciforme nos dois períodos avaliados.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Comparar as alterações antropométricas em pré-escolares com doença falciforme atendidos nos três primeiros anos da triagem neonatal e após 10 anos do programa.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever a frequência de alterações antropométricas em pré-escolares com doença falciforme nos dois períodos avaliados;
- Comparar a frequência de alterações antropométricas segundo o tipo de doença falciforme;
- Comparar a frequência das alterações antropométricas de acordo com a idade de avaliação (2, 3 e 4 anos).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Doença Falciforme

Doença Falciforme (DF) é o termo que caracteriza um grupo de hemoglobinopatias hereditárias decorrente de uma mutação na subunidade β da hemoglobina (1). A DF é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil – representando um importante problema de saúde pública – resultante de uma mutação pontual (GAG \rightarrow GTG) no gene da subunidade β da hemoglobina, originando uma hemoglobina S anormal (HbS) ao invés da hemoglobina A normal (HbA) (3,4,11).

As DF mais frequentes são a anemia falciforme – forma homocigota representada como HbS –, a HbAS/ β talassemia e as duplas heterocigotes HbSC e HbSD (5). A mutação da molécula de hemoglobina tem como consequência a substituição do aminoácido ácido glutâmico pelo aminoácido valina, na posição 6 da cadeia β da hemoglobina, modificando física e quimicamente a molécula de hemoglobina, que em determinadas situações pode sofrer polimerização, com falcização e consequente encurtamento da vida celular, acarretando fenômenos vaso-oclusivos, hemólise e episódio de dor e lesão de órgãos e tecidos (6,11,12).

3.2. Impactos da Doença Falciforme no Desenvolvimento Antropométrico

Em decorrência das hemólises frequentes, o metabolismo desses pacientes encontra-se acelerado, sendo um dos fatores que podem influenciar no déficit de crescimento, resultando em frequentes desnutrição e déficit de estatura e maturação esquelética, porém sem prejudicar a estatura final, uma vez que o fechamento epifisário acontece tardiamente nessa população (13).

O crescimento e o desenvolvimento são fenômenos distintos – ainda que estejam intimamente correlacionados – que convergem no resultado da ação de fatores extrínsecos ou ambientais, como dieta, atividade física, estimulação biopsicossocial e ambiental, e intrínsecos ou orgânicos, como carga genética e sistema neuroendócrino. Desse modo o crescimento é definido como o aumento físico do corpo, enquanto o desenvolvimento está relacionado como aumento da capacidade individual de realização de funções novas e cada vez mais complexas (2).

Devido a ocorrência de hemólises crônicas, do quadro de anemia persistente e de fenômenos vaso-oclusivos intrínsecos à DF, a taxa de metabolismo basal desses

pacientes encontra-se cerca de 20% maior do que a população normal (2,13). Nesses pacientes, as manifestações clínicas da doença apresentam menor incidência nos seis primeiros meses de vida em decorrência da elevação e persistência da hemoglobina fetal, podendo ter influência na manutenção do estado nutricional adequado nesse período (14).

As principais alterações antropométricas descritas na literatura, em crianças com doença falciforme, estão principalmente atreladas à forma homozigótica da doença, apresentando um déficit crônico e progressivo da estatura para idade e o baixo peso para a idade, bem como alterações na composição corporal de tecido adiposo e muscular, que indicam baixa reserva energética nesses pacientes, podendo estar associado com o atraso puberal (14). Além da contribuição para um atraso no desenvolvimento antropométrico, a presença de desnutrição, em crianças e adolescentes com anemia falciforme, representa um prejuízo prognóstico para essa população por torná-las vulneráveis aos processos infecciosos, elevando os riscos de morbimortalidade, em especial sobre os homozigotos (HbS) (15).

Estudos apontam que os principais fatores que influenciam no déficit de crescimento dessa população são as alterações na maturação musculoesqueléticas, disfunções endócrinas, baixo consumo alimentar, requerimento energético aumentado, baixas condições socioeconômicas, hospitalizações recorrentes e deficiência de zinco (15–17).

3.3. Influências da Condição Socioeconômica no Desenvolvimento Antropométrico

A DF está inserida em um contexto de desigualdade social no Brasil e no mundo, de modo que as crianças com anemia falciforme, predominantemente integram a população negra, em condições socioeconômicas menos favorecidas. Nesse contexto as famílias apresentam menor grau de instrução, afetando diretamente o tratamento e o acesso aos cuidados de saúde, bem como a adesão ao tratamento e o acompanhamento clínico é prejudicado principalmente pela distância dos domicílios para os serviços especializados (16).

Os estudos que envolvem o estado nutricional dos pacientes com DF apontam dados tanto para déficit de crescimento como para sobrepeso e obesidade nessa população,

o que evidencia a importância da adequação nutricional e ingestão correta de micronutrientes como influencia no prognóstico da doença, uma vez que o cuidado nutricional é de fácil implantação e baixo custo e considerado um fator de risco modificável (9,10).

Os pacientes falciformes apresentam, principalmente nas fases agudas da doença, altas necessidades proteicas e de recursos energéticos e fontes de minerais, porém o aporte nutricional dessa população é comprometido pela redução de apetite, diminuição da absorção de nutrientes, aumento da degradação e perdas de nutrientes e aumento da taxa de metabolismo basal e outras alterações metabólicas (10).

3.4. Programa Nacional de Triagem Neonatal

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) – regulamentado pela Portaria do Ministério da Saúde n.º 822/01 – é um programa de rastreamento populacional que busca identificar distúrbios e doenças precocemente no recém-nascido com o intuito de possibilitar uma intervenção adequada que garanta o tratamento e acompanhamento contínuo para as pessoas que tenha diagnóstico positivo para as doenças investigadas (18).

Os métodos de diagnósticos para DF variam de acordo com a idade do paciente e com o objetivo final, que pode ser no aconselhamento genético – ocorrendo antes da concepção da prole ou no acompanhamento pré-natal, com investigação da doença nos progenitores –, na triagem neonatal ou ainda com a eletroforese de hemoglobina em crianças maiores ou adultos (1).

A Triagem Neonatal das Hemoglobinopatias tem a função de identificar precocemente crianças com Anemia Falciforme (HbS) e outras hemoglobinas anormais (HbC, HbD, HbE, HbJ), outras hemoglobinopatias clinicamente significantes, como Beta Talassemia e a maioria das Alfa Talassemias e portadores de hemoglobinopatias (hemoglobina traço) que são assintomáticos, mas que representam implicação genética familiar (8).

Em 1992, foi criado pelo MS o Comitê de Hemoglobinopatias, que ficara responsável pelas primeiras medidas de divulgação e normatização do tratamento dessas doenças no Brasil. Mas foi apenas em abril de 1996, a partir de uma mesa redonda que ocorreu em Brasília (DF), por iniciativa do Grupo Interministerial para Valorização da

População Negra, que foram delimitadas as ações e iniciativas das políticas públicas voltadas às pessoas com DF no SUS, tendo como resultado o reconhecimento da DF como um problema de Saúde Pública e a conscientização da importância de ações que minimizassem os impactos da morbimortalidade na população afetada. O Programa de Anemia Falciforme (PAF) – instalado em agosto de 1996 a partir da Portaria MS nº 951/96, coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do MS – tinha como meta a busca ativa de casos e o conhecimento amplo da extensão da doença, viabilizando acesso ao diagnóstico e tratamento, cadastramento de doentes, desenvolvimento de ações educativas, treinamento de recursos humanos, pesquisa, bioética e a configuração de centros de referência (19).

Em 6 de junho de 2001, através da Portaria nº 822 do MS, a triagem de hemoglobinopatias foi formalmente incluída no PNTN, representando um importante avanço no reconhecimento das hemoglobinopatias em Saúde Pública no Brasil (7). O programa de diagnóstico precoce de doenças metabólicas, genéticas e/ou infecciosas – conhecido popularmente como “teste do pezinho” – faz parte do PNTN, instituído pelo MS, criado para triar doenças na fase neonatal que são imperceptíveis ao exame clínico, e que quando diagnosticadas precocemente, evoluem com melhor prognóstico (20).

No PNTN, a triagem de hemoglobinopatias é feita a partir do sangue colhido no teste do pezinho e a recomendação do MS é de que a detecção e o início do tratamento sejam feitos antes do quarto mês de vida, para prevenir infecções e outras complicações que podem levar à morte da criança (8).

3.5. Indicadores Antropométricos para avaliação do estado nutricional

De acordo com a “Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional: Orientações Para a Coleta e Análise de Dados Antropométricos em Serviços de Saúde” (21), os índices antropométricos recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e adotados pelo Ministério da Saúde, para avaliação do estado nutricional de criança são: peso-para-idade (P/I); peso-para-estatura (P/E); índice de massa corporal (IMC)-para-idade (IMC/I); estatura-para-idade (E/I).

Peso-para-idade (P/I): por definição o índice (P/I) expressa a relação entre a massa corporal e a idade da criança, sendo uma avaliação adequada para o

acompanhamento do ganho de peso, que repercute na situação global da criança, sendo avaliada na Caderneta de Saúde da Criança. Este índice, isoladamente, não diferencia o comprometimento nutricional atual ou agudo dos progressos crônicos, sendo necessária sua comparação com outro índice antropométrico.

Peso-para-estatura (P/E): para esse índice antropométrico, a idade da criança é prescindível, uma vez que ele expressa a correlação das dimensões de massa corporal e estatura da criança, sendo utilizado para identificar emagrecimento e excesso de peso.

IMC-para-idade (IMC/I): apresenta como vantagem expressiva a sua usabilidade em outras fases do curso da vida, e é habitualmente utilizado para avaliar a correlação do peso da criança com o seu volume corporal, podendo também identificar emagrecimento ou peso excedente, mas nesse caso, levanto em conta a idade da criança.

Estatura-para-idade (E/I): índice que expressa o crescimento linear da criança, indicando o efeito cumulativo da. É o índice que melhor indica o efeito cumulativo das situações adversas sobre o crescimento da criança. É considerado o indicador mais sensível para aferir a qualidade de vida de uma população. Trata-se de um índice incluído recentemente na Caderneta de Saúde da Criança.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho de Estudo

Foi realizado um estudo comparativo entre dois estudos transversais, uma comparação de *surveys*.

O Estudo 1 foi realizado com dados obtidos no ano de 2006, referentes a crianças nascidas entre os anos de 2002 e 2005, que foram arroladas no estudo “Incidência de Eventos Clínicos e Fatores Prognósticos Associados em Pacientes com Doença Falciforme Acompanhados no Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Bahia”, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz-Bahia (CEP-CPqGM/Fiocruz), protocolo 112/2006.

O Estudo 2 foi realizado com dados obtidos no ano de 2015, referente a crianças nascidas entre os anos de 2010 e 2013, e que participaram da dissertação de mestrado intitulada "Perfil Lipídico e Nutricional de Crianças com Doença Falciforme", e foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Parecer nº 1.211.585/2015.

4.2. Local, Período e Caracterização das Amostras Estudadas

Os Estudos 1 e 2 foram conduzidos no Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Bahia, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (APAE Salvador), sendo o único serviço credenciado pelo Ministério da Saúde na Bahia para realizar o Programa Nacional de Triagem Neonatal na Bahia. O Estudo 1 foi conduzido entre os anos de 2006 e 2008, com avaliação de 278 crianças – com anemia falciforme ou hemoglobinopatia SC – em idade pré-escolar, nascidas entre os anos de 2002 e 2005, com o intuito de avaliar a incidência de alterações clínicas, laboratoriais e genéticas nestas crianças, incluindo uma avaliação das alterações antropométricas dessas crianças (22,23). O Estudo 2 foi realizado entre os anos de 2016 e 2017, para avaliar, também, alterações antropométricas e dislipidemias nesse mesmo público-alvo, contando com um total de 65 crianças – com anemia falciforme ou hemoglobinopatia SC – em idade pré-escolar, nascidas entre os anos de 2010 e 2013 (23).

4.3. Critério de Inclusão e Exclusão das Amostras Seleccionadas

Como critérios de inclusão para os Estudos 1 e 2, foram seleccionadas crianças de ambos os sexos, em idade pré-escolar (2 a 5 anos incompletos), que foram triadas com anemia falciforme (HbSS) ou hemoglobinopatia SC, nascidas entre os anos de 2002 e 2005 (para o Estudo 1) e entre os anos de 2010 e 2013 (para o Estudo 2). Especificamente para o Estudo 2, não foram incluídas "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 sequestro esplênico agudo (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" (23).

Os critérios de exclusão adotados para os Estudos 1 e 2 foram a desclassificação de crianças com idade fora do padrão determinado (idade pré-escolar), que tenham sido triadas com outros tipos de hemoglobinopatias ou nascidas fora dos intervalos de tempo determinados pelos estudos.

4.4. Instrumentos e Procedimento de Coleta

Os bancos de dados dos estudos foram disponibilizados pelos autores para uso neste estudo comparativo. Com base nestes dados, foram calculados os indicadores peso/idade (P/I) para o Estudo 1 e o indicador IMC/idade (IMC/I) para o Estudo 2, utilizando o programa Anthro, versão 2.3.3 para Windows, pela autora deste trabalho (H.S.A).

A coleta dos dados antropométricos seguiu o descrito por Nogueira (23) em ambos os estudos. Especificamente, "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 (21).

4.5. Operacionalização de Variáveis

A população estudada foi caracterizada pelos parâmetros sociodemográficos de sexo e idade, parâmetros antropométricos e tipo de doença (HbS ou hemoglobinopatia SC).

Nos dados sociodemográficos foram categorizados o sexo e a idade das crianças. Os parâmetros antropométricos categorizam os dados de peso e estatura e o cálculo do IMC, por meio dos indicadores antropométricos descritos em escore Z: peso para idade (P/I), estatura para idade (E/I), peso para estatura (P/E) e IMC para idade (IMC/I).

Para a classificação do estado nutricional em escore z, foram considerados os critérios de da OMS (2008), conforme mostrados na figura 1:

- Indicador Peso/Idade: $P/I < -3$, desnutrição grave; $-3 < P/I < -2$, desnutrição; $-2 < P/I < +2$, eutrofia; $P/I > +2$, peso elevado para idade;
- Indicador Altura/Idade: $A/I < -3$, baixa estatura grave; $-3 < A/I < -2$, baixa estatura; $A/I > -2$, altura adequada para idade;
- Indicador Peso/Altura: $P/A < -3$, desnutrição grave; $-3 < P/A < -2$, desnutrição; $-1 > P/A > -2$, eutrofia; $+1 > P/A > +2$, risco de sobrepeso; $+2 < P/A < +3$, sobrepeso; $P/A > +3$, obesidade;
- Indicador IMC/Idade: $IMC/I < -3$, desnutrição grave; $-3 < IMC < -2$, desnutrição; $-2 < IMC < +1$, eutrofia; $+1 < IMC < +2$, sobrepeso; $IMC > +2$, obesidade.

Figura 1 - Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico.

Quadro 10 - Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico, segundo recomendações do SISVAN

VALORES CRÍTICOS		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA MENORES DE 5 ANOS			
		Peso-para-idade	Peso-para-estatura	IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade	Magreza acentuada	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para a idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade	Magreza	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ Escore-z -2 e < Escore-z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Eutrofia	Estatura adequada para a idade ²
≥ Percentil 15 e ≤ Percentil 85	≥ Escore-z -1 e ≤ Escore-z +1		Risco de sobrepeso	Risco de sobrepeso	
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2		Sobrepeso	Sobrepeso	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Peso elevado para a idade ¹	Obesidade	Obesidade	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3				

Fonte: (Brasil. Ministério da Saúde, 2011)

4.6. Análise dos Dados

Os dados foram descritos separadamente para os Estudos 1 e 2 utilizando estatística descritiva. As variáveis sexo, idade categorizada e tipo de hemoglobinopatia foram caracterizadas por frequência simples e relativa. A idade, como variável contínua, foi caracterizada com média (desvio-padrão). A frequência de alterações antropométricas foi descrita em percentuais, por meio da razão entre o total de alterados e o total de avaliados, em cada amostra.

A comparação entre as frequências de alterações antropométricas para cada indicador de acordo com o sexo, faixa de idade e tipo de hemoglobinopatia foi realizada com o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando indicado. Da mesma forma, essas proporções foram comparadas entre os dois estudos, considerados como amostras independentes.

Valores de $p > 0,05$ foram considerados como significantes. O programa Stata versão 17.0 para Mac e o site OpenEpi foram utilizados para os cálculos.

5. RESULTADOS

A caracterização das amostras estudadas – representada na Tabela 1 – teve seus dados obtidos em dois estudos. O Estudo 1 – conduzido no ano de 2006 – coletou dados de 278 crianças em idade pré-escolar, nascidas entre os anos de 2002 e 2005, com média de idade (DP) de 3,26 (0,73) anos, com predomínio de meninas (143; 51,44%) e pacientes com anemia falciforme (HbS) (142; 51,08%). No Estudo 2 – conduzido no ano de 2015 – foram coletados dados de 66 crianças, também em idade pré-escolar, nascidas entre os anos de 2010 e 2013, com média de idade (DP) de 3,49 (0,84) anos, com predomínio também de meninas (34; 52,31%) e pacientes com hemoglobinopatia SC (33; 53,23%).

Tabela 1 – Caracterização das amostras estudadas.

Variável	Estudo 1 (2002-2005)	Estudo 2 (2010-2013)	Valor de p
	N=278 N (%)	N=65 N (%)	
Sexo			0,900
Masculino	135(48,56)	31(47,69)	
Feminino	143(51,44)	34(52,31)	
Idade			0,006
2 anos	49(17,63)	23(35,38)	
3 anos	115(41,37)	22(33,85)	
4 anos	114(41,01)	20(30,77)	
Média (DP)	3,235(0,7294)	3,492(0,8440)	0,014
Doença falciforme			0,540
Anemia falciforme (SS)	142(51,08)	29(46,77)	
Hemoglobinopatia (SC)	136(48,92)	33(53,23)	

A Tabela 2 categoriza o peso para a idade adequada (P/I) em escore Z, evidenciando alterações antropométricas com foco na ausência de déficit ou na presença de déficit ou déficit grave no peso das crianças para suas idades referentes, estratificado por sexo, idade e tipo de doença. Não foi observado diferenças para o percentual de déficits de acordo com as variáveis sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia, tanto para o Estudo 1 quanto para o Estudo 2. Em várias comparações, não foi possível avaliar diferenças entre os dois momentos do tempo, dado a baixa prevalência de déficit.

A categorização da estatura para a idade (E/I) em escore Z segundo as variáveis demográficas e tipo de hemoglobinopatia está mostrada na Tabela 3. A comparação do percentual de déficit de estatura entre os Estudos 1 e 2 não mostrou significância estatística ($p=0,515$), embora os percentuais observados foram de 4,3% e 1,5%, respectivamente, para os nascidos entre 2002-2005 e 2010-2013. Resultados similares foram observados para a comparação dos déficits de acordo com as categorias das variáveis sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia.

A tabela 4 mostra a comparação da presença de déficit e excesso para o indicador peso para estatura (P/E) entre as categorias das variáveis sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia em cada estudo e a comparação entre os estudos 1 e 2. Na tabela 4 observa-se que a presença de excesso de peso foi significativamente maior entre os pré-escolares do Estudo 2, com aumento de 6,8% para 16,9% ($p=0,027$). Também se observa uma concentração de maior excesso de peso aos 2 anos, com uma redução significativa até os 5 anos ($p=0,035$).

A tabela 5 mostra a comparação da presença de déficit para o indicador IMC para idade (IMC/I) entre as categorias das variáveis sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia em cada estudo e a comparação entre os estudos 1 e 2. Observou-se, em relação ao indicador IMC/I que não houve um aumento significativo do percentual de excesso de peso entre o 2002-2005 e 2010-2013 (10,1% vs. 16,9%; $p=0,184$). Contudo, a maior ocorrência de excesso de peso foi observada entre as meninas no Estudo 1 ($p=0,046$) e no início da idade pré-escolar, com redução nos anos seguintes ($p=0,015$), como mostrado na tabela 5.

Tabela 2 – Presença de déficit, segundo indicador peso para a idade (P/I), em escore Z, estratificado por sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia e comparação dos percentuais entre 2002-2005 e 2010-2013.

Variável	Estudo 1 (2002-2005)			P	Estudo 2 (2010-2013)			P	P
	N (%)				N (%)				
	Déficit grave	Déficit	Sem déficit		Déficit grave	Déficit	Sem déficit		
Geral	2(0,71)	14(5,0)	264(94,29)		-	1(1,5)	64(98,5)		0,365
Sexo				0,160				>0,999	
Masculino	2(1,47)	9(6,62)	125(91,91)		-	-	31(100,0)		0,193
Feminino	-	5(3,48)	139(96,53)		-	1(2,9)	33(97,1)		>0,999
Idade				0,010				0,646	
2 anos	2(4,08)	5(10,20)	42(85,72)		-	-	23(100)		0,117
3 anos	-	4(3,45)	112(96,55)		-	1(4,6)	21(95,4)		>0,999
4 anos	-	5(4,35)	110(95,65)		-	-	20(100,0)		0,885
Doença falciforme				0,347				>0,999	
Anemia falciforme (SS)	-	7(4,93)	135(95,07)		-	-	29(100,0)		0,531
Hemoglobinopatia SC	2(1,47)	7(5,15)	127(93,38)		-	1(3,1)	32(96,9)		0,766

^a Comparação entre presença e ausência de déficit;

Tabela 3 – Presença de déficit, segundo indicador altura para a idade (P/I), em escore Z, estratificado por sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia e comparação dos percentuais entre 2002-2005 e 2010-2013.

Variável	Estudo 1(2002-2005)			P	Estudo 2 (2010-2013)			P	P
	Déficit grave	Déficit	Sem déficit		Déficit grave	Déficit	Sem déficit		
Geral	-	12(4,32)	266(95,68)		-	1(1,54)	64(98,46)		0,515 ^a
Sexo				>0,999				>0,999	
Masculino	-	6(4,4)	129(95,6)		-	-	31(100)		0,566 ^a
Feminino	-	6(4,2)	137(95,8)		-	1(2,94)	33(97,06)		>0,999 ^a
Idade				0,535					
2 anos	-	1(2,1)	48(97,9)		-	1(4,35)	22(95,65)		>0,999 ^a
3 anos	-	4(3,5)	111(96,5)		-	-	22(100)		0,984 ^a
4 anos	-	7(6,1)	107(93,9)		-	-	20(100)		0,627 ^a
Doença falciforme				0,711				>0,999	
Anemia falciforme (SS)	-	5(3,5)	137(96,5)		-	-	29(100,0)		0,780 ^a
Hemoglobinopatia (SC)	-	7(5,1)	129(94,9)		-	1(3,03)	32(96,97)		>0,999 ^a

^a referente a comparação dos percentuais de déficit entre os estudos 1 e 2;

Tabela 4 – Presença de déficit e excesso, segundo indicador peso para a estatura (P/E), em escore Z, estratificado por sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia e comparação dos percentuais entre 2002-2005 e 2010-2013.

Variável	Estudo 1 (2002-2005)			P	Estudo 2 (2010-2013)			P	P
	N (%)				N (%)				
	Déficit grave/ Déficit	Sem déficit	Com excesso		Déficit grave/ Déficit	Sem déficit	Com excesso		
Geral	3(1,1)	256(92,1)	19(6,8)		-	54(83,1)	11(16,9)	0,027	
Sexo				0,097				0,500	
Masculino	2(1,48)	126(93,33)	7(6,77)		-	25(80,65)	6(19,35)	0,035	
Feminino	1(0,70)	130(90,91)	12(9,09)		-	29(85,29)	5(14,71)	0,412	
Idade				0,035				0,778	
2 anos	1(2,04)	40(81,63)	8(16,32)		-	18(78,26)	5(21,74)	0,801	
3 anos	-	111(96,52)	4(3,48)		-	18(81,82)	4(18,18)	0,046	
4 anos	2(1,75)	105(92,11)	5(6,14)		-	18(90,0)	2(10,0)	0,573	
Doença falciforme				0,181				0,312	
Anemia falciforme (SS)	1(0,70)	135(95,07)	6(4,23)		-	26(89,66)	3(10,34)	0,361	
Hemoglobinopatia (SC)	2(1,47)	121(88,97)	13(9,56)		-	25(75,76)	8(24,24)	0,056	

*comparação realizada entre a presença e ausência de excesso de peso.

Tabela 5 – Categorização de IMC para a idade (IMC/I) em Escore Z.

Variável	Estudo 1 (2002-2005)			P
	Déficit	Normal N (%)	Excesso	
Geral	5(1,80)	245(88,13)	28(10,1)	
Sexo				0,046
Masculino	4(2,96)	122(90,37)	9(6,66)	
Feminino	1(0,7)	123(86,01)	19(13,29)	
Idade				0,015
2 anos	1(2,04)	37(75,51)	11(22,44)	
3 anos	1(0,87)	106(92,17)	8(6,96)	
4 anos	3(2,63)	102(89,47)	9(7,90)	
Doença falciforme				0,170
Anemia falciforme (SS)	3(2,11)	130(91,55)	9(6,33)	
Hemoglobinopatia SC	2(1,47)	115(84,56)	19(13,97)	
Variável	Estudo 2 (2010-2013)			P
	Déficit	Normal N (%)	Excesso	
Geral	-	54(83,1)	11(16,9)	
Sexo				0,500
Masculino	-	25(89,65)	6(19,35)	
Feminino	-	29(85,29)	4(11,76)	
Idade				0,778
2 anos	-	18(78,26)	5(21,74)	
3 anos	-	18(81,82)	4(18,18)	
4 anos	-	18(90,0)	2(10,0)	
Doença falciforme				0,312
Anemia falciforme (SS)	-	26(89,66)	3(10,34)	
Hemoglobinopatia SC	-	25(75,76)	8(24,24)	

6. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a frequência de alterações antropométricas, segundo quatro indicadores – peso-para-idade, peso-para-estatura, IMC-para-idade e estatura-para-idade – em dois momentos diferentes de tempo, representado pelos estudos 1 (realizado entre os anos de 2006 e 2008) e 2 (realizado entre os anos de 2016 e 2017), a partir de duas amostras distintas de crianças, de idade pré-escolar, com doença falciforme – com diagnóstico obtido por meio da triagem neonatal. Todas as crianças que participaram dos dois estudos estavam em acompanhamento no Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Bahia, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (APAE Salvador), desde o diagnóstico até o momento da avaliação nos estudos 1 e 2.

Esse estudo observou uma baixa prevalência, especialmente na comparação entre os dois estudos, na frequência de distúrbios antropométricos relacionados à deficiência, nas duas amostras avaliadas, acentuadamente no período de 2010-2013. Assim, devido ao baixo número de eventos não foi possível avaliar as diferenças entre os dois momentos de tempo, devido à baixa sua baixa prevalência, de acordo com as variáveis sexo, idade e tipo de hemoglobinopatia (HbS ou HbSC). Esse achado pode ser explicado por meio de algumas hipóteses. Primeiramente, o diagnóstico precoce, com instituição de tratamento profilático e intervencionista imediato, associado ao acompanhamento multidisciplinar integrado, podem reduzir a morbimortalidade da doença (22). Em segundo lugar, as crianças estudadas têm um acompanhamento nutricional focada na intervenção precoce para déficits nutricionais dentro do serviço do qual provém as amostras estudadas (23). Em terceiro lugar, não pode ser destacado um viés de seleção, especialmente para a amostra do estudo 2, que teve diversos critérios de não exclusão que reduziriam a presença de déficits nutricionais, como foi descrito no item metodologia (23). Por fim, o fato de serem pré-escolares e ainda não terem acumulado um período de tempo sob a vigência da doença e suas intercorrências, pode ainda refletir um estado clínico mais favorável e, conseqüentemente, nutricional também.

A fisiopatologia da DF resulta em um perfil inflamatório crônico (2,6). A consequência dessa manutenção do perfil inflamatório é observada no elevado metabolismo, mesmo em repouso, decorrentes da anemia crônica, asplenia funcional, entre outras

características fisiopatológicas da doença que resultarão em maior demanda energética, maiores períodos de instabilidade clínica e, conseqüentemente, distúrbios antropométricos e nutricionais de crianças acometidas pela doença (2,3,6,24,25).

Estudos apontam que os nutrientes de maior preocupação para o bom desenvolvimento antropométrico e nutricional dessas crianças são as vitaminas D e E, o ácido fólico, cálcio, magnésio e zinco e uma alimentação rica em fibras (26). O declínio da qualidade da dieta se dá com o avanço da idade – representando um importante fator no baixo estado de crescimento na adolescência –, mas também pode ser explicado por fatores socioeconômicos (15,26). Assim, poderíamos esperar impactos antropométricos em maior magnitude, naturalmente, caso medidas de intervenção e seguimento rotineiro não fossem realizadas. De certa forma, os achados favoráveis observados podem, em boa parte, de fato refletir o cuidado intensivo e multiprofissional destinado a estes pacientes no SRTN.

Contudo, o presente estudo apresenta um viés de seleção importante, devido ao fato de que as crianças que participaram do estudo estavam em acompanhamento no centro de referência desde a triagem neonatal, e seguiram sendo acompanhadas no serviço que possui acompanhamento hematológico disponível, com realização rotineira de antropometria, bem como um serviço de nutrição acessível, no qual as famílias puderam ser orientadas sobre as intervenções alimentares necessárias, a fim de minimizar o déficit antropométrico e atraso puberal definido na literatura (15,17,26–28). Estudos apontam que a triagem neonatal feita no momento adequado (entre o 3º e 5º dias de vida) associado a um diagnóstico precoce e intervenção médica imediata possibilitam maiores ganhos antropométricos (7). No contexto da DF a terapêutica preconizada é a utilização de imunobiológicos especiais (hidroxiureia) e antibioticoprofilaxia (penicilina V) (29–31). Há de se destacar que, o percentual de uso de hidroxiureia ainda é muito baixo em pré-escolares, o que ocorre na amostra estudada.

Outro achado que merece destaque e se mostrou significativo foi a presença de excesso de peso, mensurada, especialmente pelo indicador peso-para-altura (P/A). Especialmente no estudo 2, já realizado com dados obtidos entre 2010 e 2013, ou seja, com 10 anos de funcionamento da TN como programa universal na Bahia, nota-se um percentual considerável de excesso de peso (16,9%), que é superestimado,

pois estão incluídos nesta definição, pré-escolares com risco para sobrepeso, que não são, necessariamente, crianças com excesso. Se excluía essa categoria, excesso de peso, segundo o indicador IMC/idade, ocorreu em 2,9% e 1,5% das crianças no Estudo 1 e 2, respectivamente. Embora possamos identificar aqui os mesmos vieses descritos para os dados dos déficits antropométricos, estudos recentes em países desenvolvidos mostram que o sobrepeso/obesidade são os principais problemas antropométricos nesta população (32–34).

Nesse contexto, um acompanhamento clínico precoce, possível a partir do diagnóstico pela triagem neonatal, abrangente e longitudinal da doença falciforme demonstra grandes benefícios, tanto para o suporte em eventos agudos, quantidade de hospitalizações e mortalidade, quanto para melhoria no estado geral (35). Além disso, novas terapêuticas, como uma vacinação mais abrangente e o uso precoce de hidroxiureia, têm produzido redução significativa na morbimortalidade da doença falciforme, inclusive da forma homozigótica (36).

Assim, espera-se que, a partir do momento que a doença passe a ter um melhor controle, com redução das crises vaso-oclusivas e infecções, o impacto na limitação do crescimento seja reduzido e, situações nutricionais de excesso, como o sobrepeso e a obesidade, tenham aumento de frequência neste grupo de crianças e adolescentes (32,34). Diante de um cenário de aumento do excesso de peso nesta população, não é infundado pensar que novas complicações possam ser agregadas a esse público, caso comecem a ter expressiva morbidade por somar a obesidade à doença de base (37).

Estudos que monitorem o padrão antropométrico em todas as faixas etárias pediátricas, preferencialmente de delineamento longitudinal, são necessários para se entender qual o cenário se projeta para estas crianças numa futura idade adulta. Melhoria na terapêutica e na redução das comorbidades não devem ser seguidas de aumento de carga de doença pela instalação da obesidade e suas comorbidades.

7. REFERÊNCIAS

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sick cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brazil). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2002. 141 p.
3. Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(3):247–58.
4. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2010;32(3):203–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000300006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
5. Ministério da Saúde. DOENÇA FALCIFORME - CONDUTAS BÁSICAS PARA TRATAMENTO [Internet]. 2012. Available from: <http://www.saude.gov.br/editora>
6. Costa FF, Conran N, Fertrin KY. Anemia falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, Spector Nelson v., Covas DT, Rego EM, editors. *Tratado de Hematologia*. Editora Atheneu; 2013. p. 205–23.
7. Souza IM de, Araújo EM de. DOENÇA FALCIFORME E TRIAGEM NEONATAL: UM DEBATE NECESSÁRIO. *Revista de Saúde Coletiva da UEFS*. 2016 Mar 3;5(1):59–61.
8. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal [Internet]. 1ª Edição. EDITORA MS, editor. Brasília-DF; 2002. Available from: www.saude.gov.br/sas
9. Guimarães COS. DEFICIÊNCIAS DE MICRONUTRIENTES, ESTADO NUTRICIONAL ANTROPOMÉTRICO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM FEIRA DE SANTANA-BA. [Feira de Santana]: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA; 2018.
10. Pinho L, Azevedo C do A, Caldeira AP, Amaral JF. PERFIL ANTROPOMÉTRICO E DIETÉTICO DE CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2012;36(4).
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brazil). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. 1ª Edição. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2002. 141 p.
12. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(3).
13. Ferraz ST. Acompanhamento clínico de crianças portadoras de anemia falciforme em serviços de atenção primária em saúde. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2012;22(3).
14. Noqueira ZD, Mendes CMC, Boa-Sorte N, Amorim T, Leite ME de Q. Alterações antropométricas em crianças com doença falciforme Anthropometric changes in children with sickle cell disease. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2014;13(3).

15. Souza KCM, Araújo PIC, Souza Junior PRB, Lacerda EM de A. Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. *Revista de Nutrição de Campinas*. 2011;24(6):853–62.
16. Jesus AC da S, Konstantyner T, Lôbo IKV, Braga JAP. Socioeconomic and nutritional characteristics of children and adolescents with sickle cell anemia: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*. 2018 Oct 1;36(4):491–9.
17. Santos IN, Damião JDJ, Freitas ACT, Voll VM, Cople Rodrigues CDS, de Aguiar OB. Condições clínicas, nutricionais e sociais de crianças com doença falciforme acompanhadas em um centro de referência: estudo descritivo. *DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde*. 2020 Oct 1;15:e49173.
18. Ministério da Saúde. *Triagem Neonatal Biológica - Manual Técnico*. 2016.
19. Mendonça AC, Garcia JL, Almeida CM, Megid TBC, Fabron Júnior A. Muito além do “Teste do Pezinho.” *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009;31(2):88–93.
20. Rodrigues D de OW, Ferreira MCB, Campos EMS, Pereira PM, Oliveira CM, Teireira MTB. História da triagem neonatal para doença falciforme no Brasil - capítulo de Minas Gerais. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2012;22(1).
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *ORIENTAÇÕES PARA COLETA E ANÁLISE DE DADOS ANTROPOMÉTRICOS EM SERVIÇOS DE SAÚDE*. 2011.
22. Caldas P, Boa-Sorte N, Amorim T, Freitas M, Ribeiro R, Fonseca SF. Eventos clínicos e fatores associados em uma coorte de crianças com doença falciforme. *Gazeta Médica da Bahia*. 2010;80(3).
23. Nogueira ZD. *PERFIL LIPÍDICO DE CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME*. [Salvador]: Universidade Federal da Bahia; 2015.
24. Hibbert JM, Hsu LL, Bhathena SJ, Irune I, Sarfo B, Creary MS, et al. Proinflammatory Cytokines and the Hypermetabolism of Children with Sickle Cell Disease. Vol. 230, *Exp Biol Med* (Maywood). 2005.
25. Malinauska BM, Gropper SS, Kawchak DA, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Impact of acute illness on nutrition status of infant and young children with sickle cell disease. *Journal of The American Dietetic Association*. 2000;100(3).
26. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Adequacy of Dietary Intake Declines with Age in Children with Sickle Cell Disease. *J Am Diet Assoc*. 2007 May;107(5):843–8.
27. *Body composition in children with sickle cell disease*. 2001.
28. Maria Silva C, Borato Viana M. Growth Deficits in Children with Sickle Cell Disease. Vol. 33, *Archives of Medical Research*. 2002.
29. Cober MP, Phelps SJ. Penicillin prophylaxis in children with sickle cell disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2010;15(3). Available from: www.jppt.org

30. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxiurea therapy for infants with sickle cell anemia - the HUSOFT extension study. *The American Society of Hematology*. 2005;
31. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme [Internet]. 2016. Available from: <http://conitec.gov.br>
32. Hall R, Gardner K, Rees DC, Chakravorty S. High body mass index in children with sickle cell disease: A retrospective single-centre audit. *BMJ Paediatrics Open*. 2018 Oct 1;2(1).
33. Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, Palazzi G, Predieri B, Lucaccioni L, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: An Italian cohort study. *BMC Pediatrics*. 2019 Feb 11;19(1).
34. Oevermann L, de Montalembert M, Benkerrou M, Brousse V, Pondarré C, Petras M, et al. Overview of Growth Development in Pediatric Patients Treated with Hydroxyurea (HU) in the Escort-HU Study. *Blood* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2022 Jun 8];132(Supplement 1):1079–1079. Available from: [https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement 1/1079/262876/Overview-of-Growth-Development-in-Pediatric](https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/1079/262876/Overview-of-Growth-Development-in-Pediatric)
35. Rahimy MC, Gangbo A, Ahouignan G, Adjou R, Deguenon C, Goussanou S, et al. Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. *Blood* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Jun 8];102(3):834–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702514/>
36. Higgins T, Menditto MA, Katartzis S, Matson KL. Advances in the Management of Sickle Cell Disease: New Concepts and Future Horizons. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 8];27(3):206–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35350156/>
37. Akingbola TS, Tayo BO, Salako B, Layden JE, Hsu LL, Cooper RS, et al. Comparison of Patients from Nigeria and the USA Highlights Modifiable Risk Factors for Sickle Cell Anemia Complications. *Hemoglobin* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 8];38(4):236. Available from: </pmc/articles/PMC4161131/>