

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Taciana Fernandes Araújo Ferreira

Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com Doença Falciforme
acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba-MG

Uberaba – MG
2018

Ferreira, Taciana Fernandes Araújo
F444p Perfil nutricional e ósteo-articular de
pacientes com doença falciforme acompanhados no Hemocentro
Regional de Uberaba / Taciana Fernandes Araújo Ferreira. --
2018.

112f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) --
Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2018
Orientador: Prof. Dr. Helio Moraes
de Sousa Coorientadora: Profa. Dra. Sheila
Soares Silva

1. Anemia falciforme. 2. Nutrição em saúde pública. 3.
Doenças musculoesqueléticas. I. Sousa, Helio Moraes de. II.
Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.155.194

Taciana Fernandes Araújo Ferreira

Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com Doença Falciforme
acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba-MG

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Patologia Humana, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Helio Moraes de Souza

Coorientadora: Prof. Dra. Sheila Soares Silva

Uberaba – MG

2018

Taciana Fernandes Araújo Ferreira

Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com Doença Falciforme
acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba-MG

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Patologia Humana, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

_____ de _____ de _____.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Hélio Moraes de Souza
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Paulo Henrique Juliano Martins
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Profa. Dra. Célia Maria Silva
Universidade Federal de Minas Gerais

Dedico á Deus, meu pai, amigo e Criador, meu socorro em todos os momentos.

Dedico ao meu esposo Marcelo que tem sido tudo aquilo que Deus me prometeu, além de esposo, meu pai, meu amigo e meu irmão.

Dedico ao meu filho Vítor, que alegra todos os meus momentos desde o dia em que Deus nos presenteou com sua presença.

Dedico à minha mãe, mulher de grande fibra e coragem, a quem admiro e em quem me inspiro.

Dedico aos meus avós maternos, que sempre foram meu alicerce.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Helio, pela paciência que teve comigo em todo o momento.

À minha co-orientadora Dra. Sheila, cuja inteligência iluminou minhas idéias em vários momentos.

Ao Prof. Gilberto, pela paciência e disponibilidade na realização das análises estatísticas e interpretação dos resultados, sem as quais este trabalho jamais se concretizaria.

Aos Drs. Luis Ronan e Luciana que me abriram as portas da radiologia, aos médicos Helio e Danilo, à residente Ana Paula, aos técnicos da radiologia Cláudio Rolando, Lllaine e Gilciléia, sem os quais este trabalho não seria possível.

Ao Dr. André Maltos pela orientação e apoio no Laboratório Central e ao técnico Evaldo pelo auxílio imprescindível na realização dos exames.

Á toda a equipe do Hemocentro Regional de Uberaba, médicos – Dra. Lílian, Dra. Meire, Dra. Pollyana e Dra. Laura – enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, escriturários – Rodrigo e Izabella – assistente social Eniene, pois sem eles jamais teria sido possível acessar os pacientes.

Aos pacientes que aceitaram participar do estudo, me emprestaram o seu tempo e e confiaram em mim para compartilhar a sua história.

Ao meu colega de trabalho, amigo e chefe Dr. Cláudio Jacinto, pela compreensão nas ausências e pelo incentivo de sempre.

A Janaíne Machado Tomé, pela orientação, auxílio, apoio e amizade que me dedicou nestes momentos, tornando esse sonho possível.

“A sabedoria é a coisa principal; adquira, pois, a sabedoria; sim, com tudo o que possuiis adquira o entendimento.”

Provérbios, 4:7

RESUMO

Introdução: Os fenômenos vaso-oclusivos, a hemólise e o estado inflamatório crônicos são os principais determinantes das manifestações clínicas da Doença Falciforme (DF). Os indivíduos acometidos apresentam deficiência nutricional e manifestações ósteo-articulares de várias etiologias. Os objetivos deste estudo foram descrever o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial, nutricional e ósteo-articular de pacientes com DF e verificar a existência de associação entre as alterações nutricionais e ósteo-articulares. **Materiais e métodos:** avaliação transversal de 55 indivíduos com DF SS e S β (S β^0 e S β^+), maiores de 14 anos fora do período de crise, acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba (HRU), através de entrevista clínica, análise de prontuários, avaliação do sistema locomotor, antropometria, exames laboratoriais, radiográficos e Densitometria Mineral Óssea (DMO). **Resultados:** 74,5% dos indivíduos apresentavam hemoglobinopatia SS e os demais S β^0 ; 67,3% eram do sexo feminino, 78,2% não brancos. A idade média dos participantes era 30,5 \pm 11,5 anos. A maioria (61,8%), referia até 3 crises ao ano com predomínio de alta intensidade de dor (65,5%). Quanto à classificação nutricional, 7,3% dos pacientes apresentavam baixo PGC, 45,6% adequado PGC e 47,3% alto PGC. Na correlação do PGC com as características epidemiológicas e clínicas, foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto ao sexo, maior no feminino ($p=0,0021$), idade, maior nos mais jovens ($p=0,0400$), e número de crises ao ano, maior naqueles com crises menos frequentes ($p=0,0178$). Predominou DMO reduzida na amostra total (54,8%), sem diferença estatística em relação às características epidemiológicas e clínicas. Alterações radiográficas estavam presentes em 80% dos participantes, sendo identificadas 140 lesões, a maioria em coluna, fêmur e ombros, sendo principalmente osteonecrose e osteoartrose. A maioria dos indivíduos com PGC baixo não apresentava lesões radiográficas (75,0%); a maioria daqueles com PGC adequado e alto apresentava entre 1 e 4 lesões (72,0% e 61,5% respectivamente). **Conclusões:** sexo, idade e número de crises álgicas apresentaram associação estatisticamente significativa com o PGC. Nenhuma característica epidemiológica ou clínica associou-se às alterações radiográficas ou à DMO, o que indica que todos os indivíduos devem ser tratados igualmente, com a melhor terapêutica disponível. O PGC não apresentou relação com a DMO, mas

apresentou tendência à associação com a quantidade de lesões radiográficas dos pacientes.

Palavras-chave: doença falciforme; nutrição; alterações ósseas

ABSTRACT

Introduction: The vaso-occlusive phenomena, chronic hemolysis and inflammatory state are the main determinants of the clinical manifestations of sickle cell disease (SCD). The individuals affected present nutritional deficiency and osteo-articular manifestations of various etiologies. The objectives of this study were to describe the epidemiological, clinical, laboratorial, nutritional and osteo-articular profile of patients with SCD and to verify the existence of an association between nutritional and osteo-articular changes. **Materials and methods:** cross-sectional evaluation of 55 individuals with SS and S β SCD (S β 0 and S β +), older than 14 years out of the crisis period, followed at the Uberaba Regional Hemocenter (HRU), through a clinical interview, evaluation of the locomotor system, anthropometry, laboratory tests, radiographic and Bone Mineral Densitometry (BMD). **Results:** 74.5% had SS hemoglobinopathy; 67.3% were female, 78.2% were black or brown, with a mean age of 30.5 ± 11.5 years. The majority (61.8%) reported up to 3 painful crisis per year with a high intensity prevalence (65.5%). Regarding nutritional classification, 7.3% presented low PGC, 45.6% adequate PGC and 47.3% high PGC. In the correlation with the epidemiological and clinical characteristics, there were statistically significant differences regarding sex, higher in females ($p = 0.0021$), age, higher in younger ones ($p = 0.0400$), and number of painful crisis per year, higher in those with fewer painful crisis ($p = 0.0178$). Prevalence reduced BMD (54.8%), with no statistical difference in relation to epidemiological and clinical characteristics. Radiographic changes were present in 80% of the participants, with 140 lesions identified, most of them in the spine, femur and shoulders, mainly osteonecrosis and osteoarthritis. Most individuals with low PGC had no radiographic lesions (75.0%); the majority of those with adequate and high PGC presented between 1 and 4 lesions (72.0% and 61.5%, respectively). **Conclusions:** gender, age and number of painful crisis had a statistically significant association with PGC. No epidemiological or clinical features are associated with radiographic changes or BMD, which indicates that all individuals should be treated equally, with the best available therapy. PGC is not related to BMD, but tends to be associated with the amount of radiographic lesions in patients.

Key-words: sickle cell disease; nutrition; bone changes

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 conforme classificação nutricional através do IMC, Uberaba, 2018.	48
Figura 2 – Distribuição das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 conforme classificação nutricional através do PGC, Uberaba, 2018.	48
Figura 3 – Paciente I.C., Feminino. ON de cabeça de fêmur esquerdo de grau avançado	60
Figura 4 – Paciente M.N.S, Feminino. ON cabeça umeral direita	60
Figura 5 – Paciente L. F. M., Masculino. Infartos ósseos no Ombro esquerdo e Fêmur direito	61
Figura 6 – Paciente E. P., Feminino. Coxartrose á direita	61
Figura 7 – Paciente S. A. C., Feminino. Seqüela de OM crônica localizada no tornozelo direito	62
Figura 8 – Paciente S. L. Feminino. Fratura antiga do tornozelo direito	62
Figura 9 – Paciente C. R. S., Feminino. Espessamento da Díploe	63
Figura 10 – Paciente T. R. S., Masculino. Vértebras em H	63
Quadro 1 – Algumas manifestações clínicas da AF de acordo com o principal componente fisiopatológico	21
Quadro 2 – Fisiopatologia do envolvimento ósteo-articular na DF	25
Quadro 3 – Composição do grupo de estudo	35
Quadro 4 – Classificação de IMC conforme OMS	38
Quadro 5 – Classificação do PGC para o sexo Masculino	39
Quadro 6 – Classificação do PGC para o sexo Feminino	40
Quadro 7 – Classificação densitométrica	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 quanto às características epidemiológicas, Uberaba, 2018.	45
Tabela 2 – Distribuição das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 quanto à ocorrência de crises dolorosas, Uberaba, 2018.	46
Tabela 3 – Distribuição dos parâmetros laboratoriais das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018.	47
Tabela 4 – Classificação Nutricional das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 de acordo com as características epidemiológicas e clínicas, Uberaba, 2018.	50
Tabela 5 – Parâmetros laboratoriais de acordo com a Classificação Nutricional das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018.	51
Tabela 6 – Distribuição das lesões radiográficas identificadas nas pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 conforme localização e tipo de alteração, Uberaba, 2018	52
Tabela 7 – Avaliação da DMO das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 em relação às características epidemiológicas e clínicas, Uberaba, 2018.	54
Tabela 8 – Avaliação dos parâmetros laboratoriais em relação à DMO das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018.	55
Tabela 9 – Avaliação do número de lesões das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 de acordo com as características epidemiológicas e clínicas, Uberaba, 2018.	56
Tabela 10 – Avaliação do número de lesões das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 de acordo com os parâmetros laboratoriais, Uberaba, 2018.	57
Tabela 11 – Associação entre a classificação nutricional e a DMO das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018	58
Tabela 12 – Associação entre a classificação nutricional e as alterações radiográficas apresentadas pelas pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018	5

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – Anemia Falciforme
AP – Ântero-Posterior
CB – Circunferência do Braço
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CSSCD – *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*
DF – Doença Falciforme
DHL – Desidrogenase Láctica
DMO – Densidade Mineral Óssea
DP – Desvio Padrão
DRS – Delegacias Regionais de Saúde
FA – Fosfatase Alcalina
Hb – Hemoglobina
Hb Basal – Hemoglobina Basal
HbA – Hemoglobina A
HbA2 – Hemoglobina A2
HbF – Hemoglobina Fetal
HbS – Hemoglobina S
HbSS – Homozigose da Hemoglobina S
HC-UFTM – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
HRU – Hemocentro Regional de Uberaba
HXU – Hidroxiuréia
IL-6 – Interleucina 6
ILAC – International Laboratory Accreditation Cooperation
IMC – Índice de Massa Corporal
NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey III
OA – Osteoartrose
OECD – Organization for Economic Cooperation and Development
OM – Osteomielite
OMS – Organização Mundial de Saúde

ON – Osteonecrose
ONU – Organização das Nações Unidas
OP – Osteoporose
PCB – Prega Cutânea Bicipital
PCR – Proteína C Reativa
PCSE – Prega Cutânea Subescapular
PCSI – Prega Cutânea Supra-ilíaca
PCR – Proteína C Reativa
PCT – Prega Cutânea Tricipital
PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons
PETN – Programa Estadual de Triagem Neonatal
PGC – Percentual de Gordura Corporal
PGV – Percentual de Gordura Visceral
PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTH – Paratormônio
RNM – Ressonância Nuclear Magnética
RX – Raio X
SBDens – Sociedade Brasileira de Densitometria
SPSS - *Statistical Package for Social Scienc*
SUS – Sistema Único de Saúde
TC – Tomografia Computadorizada
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α – *Tumor Necrosis Factor α*
VitD – Vitamina D
%GC – Percentual de Gordura Corporal

LISTA DE SÍMBOLOS

α – Alpha

β – Beta

® – Registrado

$>$ – Maior que

\geq – Maior ou igual a

$<$ – Menor que

\leq – Menor ou igual a

X – Qui-quadrado

% – Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 DOENÇA FALCIFORME – CONCEITOS GERAIS	17
1.2 DOENÇA FALCIFORME – ASPECTOS NUTRICIONAIS	23
1.3 DOENÇA FALCIFORME – MANIFESTAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES	24
2 JUSTIFICATIVAS	32
3 OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GERAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4 MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 ENTREVISTA E AVALIAÇÃO CLÍNICA	35
4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	36
4.3 VARIÁVEIS LABORATORIAIS	40
4.4 EXAMES DE IMAGEM	41
4.4.1 DENSITOMETRIA MINERAL ÓSSEA (DMO)	41
4.4.2 RADIOGRAFIAS	42
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
5 RESULTADOS	44
5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS	44
5.2 CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL	47
5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL E AS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS	48
5.4 AVALIAÇÃO ÓSTEO-ARTICULAR	51
5.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES E AS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS	53
6 DISCUSSÃO	64
6.1 DOENÇA FALCIFORME – CARACTERÍSTICAS GERAIS	64
6.2 DOENÇA FALCIFORME – CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL	70
6.3 DOENÇA FALCIFORME – MANIFESTAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES	74

6.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL E AS ALTERAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES	82
7 CONCLUSÕES	84
REFERÊNCIAS	85
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO MAIORES DE IDADE	100
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE APÓS ESCLARECIMENTO MAIORES DE IDADE	101
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO MENORES DE IDADE	102
APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE APÓS ESCLARECIMENTO MENORES DE IDADE	103
APÊNDICE E – FICHA DE ENTREVISTA	104
APÊNDICE F – VALORES DE REFERÊNCIA	108
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	110

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA FALCIFORME – CONCEITOS GERAIS

A Hemoglobina A1 (Hb) do adulto é formada por dois pares de cadeias globínicas, duas α e duas β , ligadas entre si pelo grupo proteico Heme e tem a função principal de promover o transporte de oxigênio para os tecidos (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990). O adulto normal possui 95% de Hemoglobina A (HbA), 2% a 3% de Hemoglobina A2 (HbA2) e 0% a 2% de Hemoglobina Fetal (HbF) (SONATI; COSTA, 2008).

A doença falciforme (DF) compreende um grupo de doenças hereditárias com padrão autossômico recessivo em que a herança do alelo S do gene da β -globina em estado homozigótico ou em combinação com outro alelo mutante, ou com um alelo β -talassêmico, resulta na presença de mais de 50% de concentração de hemoglobina S no sangue (CANÇADO, 2007).

O surgimento da Hemoglobina S (HbS), se dá por uma mutação no gene da cadeia β através de uma troca dos aminoácidos Glutamato por Valina na posição 6 do cromossomo 11. A combinação de HbS com a HbA é denominada Traço Falciforme. A nomenclatura Anemia Falciforme (AF), é reservada para os casos em que ocorre homozigose SS. O gene da HbS pode combinar-se ainda com outros tipos de Hb anormais, como Hb C, Hb D, e β -talassemia, sendo esses casos denominados como Doença Falciforme (DF) SC, SD, $S\beta^0$ ou $S\beta^+$ (BRASIL, 2002a).

Em 1910 James B. Harrick fez a primeira descrição das hemácias falcizadas no sangue do paciente Walter Clement Noel. Em 1949 Linus Pauling e colaboradores demonstraram que a DF ocorre como resultado de uma anormalidade na Hb, por meio da eletroforese anormal, sendo esta a principal descoberta que auxiliou o entendimento da fisiopatologia desta doença, seguida da elucidação do defeito bioquímico da DF por Ingram em 1957, através do estudo dos peptídeos da HbS por eletroforese e cromatografia (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990).

As estruturas externas da molécula de HbA são polares e as internas apolares. Essa conformação determina solubilidade, impede interações moleculares e proporciona um ambiente no qual a ligação do oxigênio ocorre sem oxidação do grupo heme. Dessa forma os tetrâmeros dentro de uma mesma hemácia não interagem, o

que permite que essas células sejam capazes de se deformar, alcançando todos os tecidos por meio da circulação (SONATI; COSTA, 2008). Na HbS ocorre exposição de aminoácidos polares na superfície externa, acarretando interações hidrofóbicas e polimerização da Hb quando desoxigenada. Essas hemácias tornam-se rígidas e indeformáveis, promovendo oclusão microvascular e hemólise (MADIGAN; MALIK, 2006; LOBO; MARRA; SILVA, 2007; VEKILOV, 2007).

As hemoglobinopatias do grupo das DF têm amplo espectro de manifestações clínicas, muitas delas superponíveis (BRASIL, 2002a), no entanto diferenças marcantes no nível de gravidade entre os indivíduos acometidos caracterizam cada uma delas. Fatores ambientais e genéticos têm sido usados para explicar essa diversidade fenotípica (STEINBERG, 2009).

Os principais fatores ambientais passíveis de influenciar o fenótipo da doença são: local onde vive o paciente, prevalência de doenças infectocontagiosas, condições socioeconômicas e acesso e qualidade da assistência médica (ZAGO; PINTO, 2007), assim como o estado nutricional e o nível de hidratação dos pacientes (SERJEANT, 1995; STEINBERG et al., 2009).

As populações mais acometidas pela DF encontram-se na África, Oriente Médio, Índia e região oriental do Mediterrâneo (EJINDU et al., 2007). A HbS confere proteção relativa à infecção pela malária, o que explica a sobreposição na distribuição geográfica dessas doenças (EJINDU et al., 2007; DAVID et al., 1993).

No Brasil a DF é a doença genética hereditária mais comum (CASTILHOS; BRAUN; LIMA, 2016), sendo que a prevalência de portadores de HbS varia de 6,0% a 15,7% entre diferentes grupos populacionais (ADORNO et al., 2005). O Ministério da Saúde estima a prevalência de 25.000 a 30.000 indivíduos com doença falciforme no país e a incidência de 3.500 novos casos a cada ano (o nascimento de uma criança com doença falciforme para cada 1.000 recém-nascidos vivos) (CANÇADO, 2007). No estado de Minas Gerais, de 1,8 milhões de crianças nascidas entre os anos de 1998 e 2005, o Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG) detectou a proporção de uma criança com doença falciforme a cada 1313 nascidos vivos (FERNANDES et al., 2010).

A DF alcançou o Brasil por meio do tráfico de escravos africanos e devido à grande miscigenação do nosso povo. A prevalência dessa condição nas diversas regiões do país é fortemente relacionada ao percentual de afro-descendentes,

variando de um caso novo para cada quinhentos nascidos vivos na Bahia, até um caso novo para cada 8 mil nascidos vivos no Rio Grande do Sul. Os estados do Rio de Janeiro e Minas Gerais apresentam números intermediários com um caso novo para cada 1.200 nascimentos (LOBO et al., 2003).

A heterogeneidade da distribuição da DF na população brasileira é definida não só pela maior prevalência em afro-descendentes, mas também pelo maior acometimento nos indivíduos de menor nível socioeconômico, variável nas diversas regiões do país (SANTOS et al., 2014). Em nosso país, a grande maioria dos indivíduos acometidos possui baixa renda e necessitam dos cuidados médicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (SILVA; RAMALHO; CASSORLA, 1993).

Apesar de a alteração principal na DF estar restrita às hemácias, trata-se de doença sistêmica cujos efeitos podem incidir sobre qualquer órgão (REED; VICHINSKY, 1998). As manifestações clínicas são atribuídas principalmente a dois mecanismos fisiopatológicos principais: vaso-oclusão e hemólise (SACHAN et al., 2015), além do estado inflamatório crônico com estresse oxidativo. Esses eventos associados terminam por lesar progressivamente os diversos tecidos e órgãos como: pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina, pele, além de impactar negativamente no crescimento e desenvolvimento dos indivíduos acometidos (BRAGA, 2007), além de reduzir a qualidade e expectativa de vida dos mesmos.

A oclusão microvascular acarreta isquemia e infartos teciduais, enquanto a remoção das hemácias estruturalmente anormais pelo sistema retículo-endotelial, com conseqüente redução do tempo médio de vida das hemácias, determina anemia crônica (EJINDU et al., 2007). O tempo de vida das hemácias nesse pacientes é reduzido de 120 para cerca de apenas 10 a 20 dias (GARADAH et al., 2015).

O fenômeno vaso-oclusivo da DF tem sido descrito como um evento complexo com a participação de reticulócitos, hemácias falciformes, ativação de leucócitos, plaquetas e do endotélio (JOHNSONS; TELEN, 2008; TELEN, 2007; VILLAGRA et al., 2007; OKPALA, 2004; STUART; NAGEL, 2004). Adicionalmente, o estado de hemólise crônica dá origem à diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, stress oxidativo e ativação endotelial (KATO et al., 2006; REITER et al., 2002; ASLAN et al., 2001; KAUL et al., 2000; NATH et al., 2000).

A disfunção esplênica e a hipóxia tecidual, favorecendo a proliferação de microorganismos em tecidos como ossos e articulações, são as principais causas da vulnerabilidade às infecções observadas frequentemente no paciente falciforme. Esses pacientes possuem especial susceptibilidade a infecções por *Salmonella sp* e germes gram negativos. Em crianças falcêmicas, a *Salmonella* é o principal agente etiológico da osteomielite (OM), podendo ainda ser responsável por bacteremia, pneumonia e abscesso esplênico (BRAGA, 2007). Ademais, a auto-esplenectomia, bem como a deficiente função neutrofílica desses pacientes aumenta a susceptibilidade às infecções, especialmente por germes encapsulados (DAVID et al., 1993).

Outro aspecto fisiopatológico relevante é a sobrecarga de ferro que se desenvolve em pacientes cronicamente transfundidos. Na ausência de tratamento adequado, o ferro em excesso deposita-se gradativamente em vários órgãos ou tecidos, principalmente no fígado, baço, miocárdio, glândulas endócrinas e medula óssea, ocasionando lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional. (CANÇADO, 2007).

As manifestações clínicas mais comuns na DF são as crises álgicas, a síndrome torácica aguda, a anemia aguda (sequestro esplênico agudo e anemia aplástica aguda), as infecções e o acidente vascular cerebral (TARER et al., 2006). Os pacientes são acometidos ainda de hipertensão pulmonar, úlceras de perna, priapismo, retinopatia, nefropatia crônica e osteonecrose (ON) - Quadro 1. Algumas dessas complicações derivam da vasculopatia associada à hemólise progressiva, como a hipertensão pulmonar, ulcera cutânea da perna, priapismo e acidente vascular cerebral (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007).

A dor é o quadro mais frequente, precoce e dramático da DF (ATALLA et al., 2004), decorrente da obstrução da microcirculação pelas hemácias falcizadas, com consequente isquemia e hipóxia tecidual, liberação de mediadores inflamatórios e ativação de nociceptores (SOUSA et al., 2015). Alguns pacientes desenvolvem dor crônica, decorrente de sequelas de processos isquêmicos prévios no sistema ósteo-articular, ou secundariamente a um processo de sensibilização central (SOUSA et al., 2015).

Quadro 1 – Algumas manifestações clínicas da AF de acordo com o principal componente fisiopatológico

Hemólise crônica	Vaso-oclusão
Anemia	Crises álgicas
Litíase biliar	Síndrome torácica aguda
Icterícia	Acidente vascular cerebral
Atraso no crescimento	Priapismo
Crise aplástica	Retinopatia
	Osteonecrose
	Sequestro esplênico
	Asplenia funcional
	Úlceras de perna
	Hipostenúria e enurese
	Nefropatia crônica

Adaptado de REED e VICHINSKY, 1998

As crises álgicas ocorrem inesperadamente, muitas vezes sem pródromos e tem impacto direto na qualidade de vida do paciente. Possuem causa multifatorial, mas muitas vezes ocorrem após episódios infecciosos, sugerindo que a febre, a desidratação e a acidose podem desencadear os fenômenos vaso-oclusivos nesses pacientes (LOBO; MARRA; SILVA, 2007). Em geral perdura por quatro a seis dias, podendo prolongar-se por semanas.

A redução dos valores da Hb e do hematócrito, associada ao aumento do número de reticulócitos e à diminuição da vida média dos eritrócitos, são alterações presentes nas anemias hemolíticas. Outras alterações laboratoriais indicativas de hemólise aumentada também ocorrem: aumento de bilirrubina indireta, aumento de desidrogenase láctica (DHL) e diminuição da haptoglobina. Os exames laboratoriais indicam anemia grave, com Hb variável entre 5 e 9 g/dL, que associados à acentuada queda de hematócrito e contagem de eritrócitos resultam em índices normocíticos e normocrômicos, apesar da evidente anisopoiquilocitose com presença de células falciformes e leptócitos (CORRÊA, 2016).

Vários marcadores têm sido associados com o prognóstico clínico da DF, alguns, como a concentração de HbF, contagem de leucócitos e de reticulócitos são clássicos (STUART; NAGEL, 2004; OKPALA, 2004). A enzima DHL foi descrita como

um biomarcador de prognóstico de hemólise intravascular na DF (KATO et al., 2006) e associada com deficiência de óxido nítrico, priapismo, ulceração de perna, hipertensão pulmonar e morte nesses pacientes (O'DRISCOLL et al., 2008).

A DF é uma doença grave, com importante morbimortalidade associada. A carreta reduz a expectativa de vida dos indivíduos de 25 a 30 anos (EJINDU et al., 2007). No Brasil a expectativa média de vida para os portadores adultos é inferior a 50 anos (SANTOS et al., 2015).

Não existe tratamento específico para essa morbidade, assim a melhora da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes se baseia em medidas gerais e preventivas (BRAGA, 2007). A maneira mais eficaz para reduzir a morbimortalidade da DF é a triagem neonatal, uma vez que o diagnóstico precoce permite a inserção do paciente em programas de saúde multidisciplinares. No Brasil, a portaria 822/01 do Ministério da Saúde incluiu as hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), permitindo assim o diagnóstico já ao nascimento (BRASIL, 2002a).

Profilaxias com penicilina, tratamento precoce das intercorrências e complicações infecciosas e não-infecciosas, indicação adequada de hipertransfusão e hidroxiuréia (HXU) tem importante impacto no tratamento desses pacientes (DAVID et al., 1993). Casos selecionados beneficiam-se também do transplante de medula óssea (TMO), (PACHECO; PEREIRA; PAIVA, 2017).

As abordagens terapêuticas capazes de modificar a história natural da DF são: hipertransfusão, uso de HXU e TMO. Atualmente a HXU é o único medicamento capaz de alterar a história natural da DF. Além de aumentar a concentração de HbF, a HXU aumenta a concentração total de Hb e causa uma redução dos neutrófilos, monócitos e reticulócitos. Outros mecanismos de ação deste fármaco incluem alterações na interação hemácia-endotélio e a atuação da HXU como doador de óxido nítrico. Apesar de eficiente, existe variabilidade na resposta dos pacientes à HXU, de forma que em 10-25% dos casos o tratamento com este fármaco não é eficaz, talvez decorrente de variação genética, exaustão medular, variação no metabolismo da droga e possivelmente falta de adesão ao tratamento (FAINSTEIN et al., 2006).

1.2 DOENÇA FALCIFORME – ASPECTOS NUTRICIONAIS

Ao nascer, o peso e a estatura das crianças com DF é normal. Ao final do primeiro ano de idade evoluem com redução do ganho de peso e estatura, que se acentua progressivamente, culminando com atraso no crescimento e desenvolvimento sexual (BRAGA, 2007).

Na adolescência essa diferença se torna mais marcante já que o estirão de crescimento ocorre com um atraso de cerca de dois anos. Entretanto, a altura na idade adulta não é prejudicada, uma vez que o fechamento epifisário também é mais tardio, permitindo a recuperação, com retomada do crescimento ao término da adolescência (BRASIL, 2002a).

Embora em geral alcancem altura normal na fase adulta, os indivíduos com anemia falciforme apresentam déficits das demais medidas antropométricas, como peso e pregas cutâneas (REED; REDDING-LALLINDER; ORRINGER, 1987).

O início da puberdade é atrasado em ambos os sexos, porém sua progressão é normal. No sexo masculino há evidências de hipofunção gonadal primária, com redução do volume testicular e dos níveis de testosterona. A menarca ocorre aproximadamente dois anos mais tarde, porém as mulheres não apresentam infertilidade (BRASIL, 2002a).

Várias são as causas para a deficiência nutricional apresentada pelos indivíduos com DF. Geralmente são pessoas com baixa condição socioeconômica e cultural, sofrendo com exacerbações e internações frequentes da doença, o que influencia negativamente na quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010). O nível socioeconômico exerce um papel multifatorial, interferindo na nutrição e na qualidade da assistência médica (BRASIL, 2002a).

Os pacientes com DF em geral apresentam baixa ingestão alimentar, o que impede a aquisição de nutrientes fundamentais para um crescimento e desenvolvimento adequados, predispondo a um maior número de complicações (FUNG et al., 2001; ZEMEL et al., 2007). A desnutrição é um fator prejudicial, pois acelera os processos infecciosos e de morbimortalidade da doença (SOUZA et al., 2011).

Ingesta reduzida pelo efeito anorexígeno das intercorrências clínicas, prejuízo na absorção de nutrientes, aumento na degradação proteico-calórica, elevado gasto metabólico basal, alterações nas vias metabólicas, inflamação crônica (COX et al., 2011; KAWCHAK et al., 2007), bem como hipoxemia e hipoperfusão tecidual também contribuem para retardo no crescimento e desenvolvimento apresentado por esses indivíduos (ODETUNDE et al., 2016).

Por se tratar de doença inflamatória crônica, os pacientes apresentam ainda maior gasto calórico no repouso (BUCHOWSKI et al., 2002), e maior taxa de degradação proteica (BOREL et al., 1998), resultando em desbalanço energético não compensado por aumento de ingesta (SINGHAL et al., 2002). Estima-se que o paciente com anemia falciforme tenha a taxa metabólica basal 20% maior do que da população normal (BRASIL, 2002a).

Em decorrência desses fatores, os pacientes com DF tendem a apresentar déficit de estatura, peso, desenvolvimento, maturação sexual e esquelética (SINGHAL et al., 2002).

No entanto, o tratamento adequado desses pacientes é capaz de restaurar esse prejuízo. Estudos demonstram que crianças que fazem uso precoce e regular de HXU e transfusões apresentam índices pômdero-estaturais semelhantes aos de crianças saudáveis, bem como menarca mais precoce (VERISSIMO, 2007).

Altos níveis de HbF favorecem o crescimento ao reduzir a taxa de hemólise, o que diminui o gasto energético e o metabolismo protéico (BRASIL, 2002b), podendo este parâmetro laboratorial constituir-se em um marcador de risco nutricional.

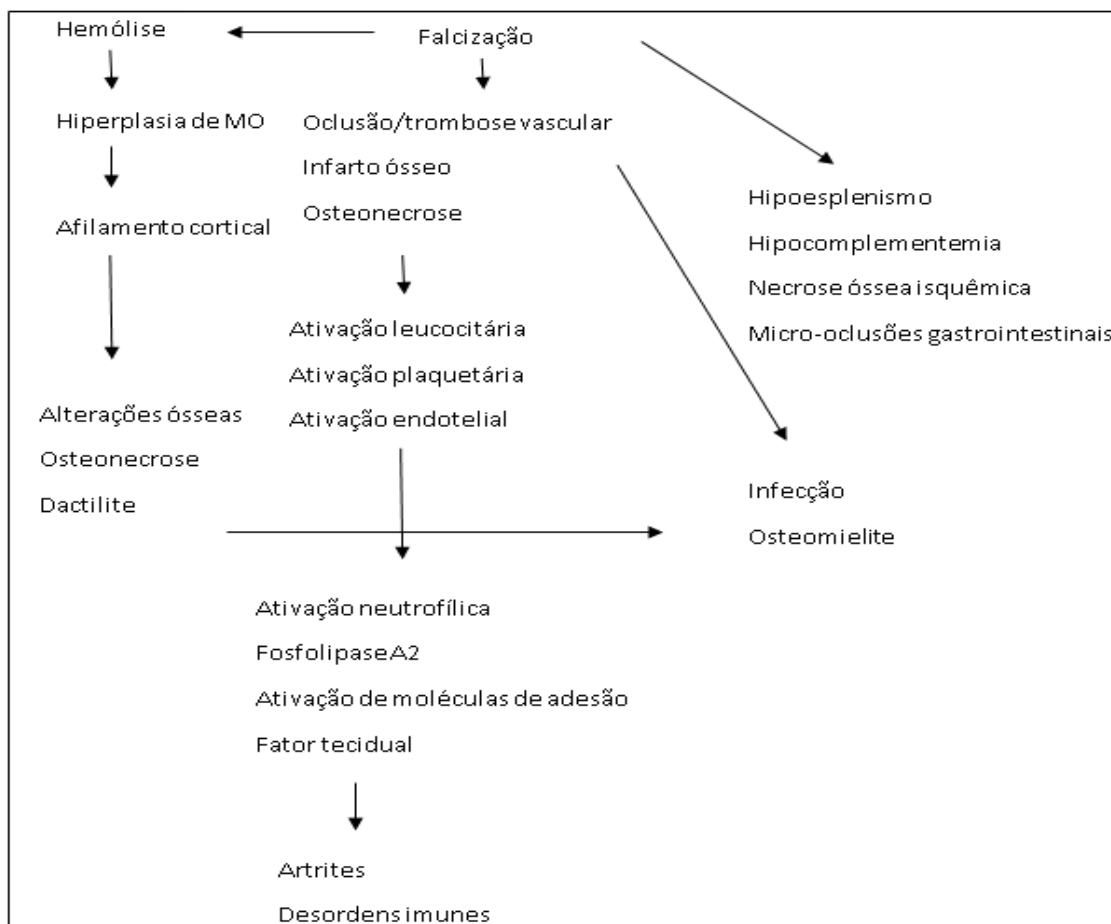
1.3 DOENÇA FALCIFORME – MANIFESTAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES

Alterações ósteo-articulares ocorrem nas diversas apresentações da DF, sendo mais graves na AF, moderadas na hemoglobinopatia SC e nas formas associadas à β -talassemia (MORAES-SOUZA; VALIZE; SOUZA, 2015). Os sítios ósseos de maior acometimento da DF são as áreas justa-articulares de ossos longos, os ossos chatos e a coluna vertebral (OLIVEIRA, 2007).

A fisiopatologia básica dessas lesões inclui falcização das hemácias, seguida de isquemia e conseqüente infarto de estruturas ósseas subjacentes. Os principais fatores predisponentes são acidose, frio, infecções, altitudes, estresse emocional,

álcool, sudorese, desidratação e exercícios extenuantes. Em consequência ocorre hiperplasia de medula óssea, infartos metafisários e epifisários com comprometimento articular adjacente e de trabéculas vertebrais – Quadro 2 - (OLIVEIRA, 2007; SILVA JUNIOR; DAHER; ROCHA, 2012).

Quadro 2 – Fisiopatologia do envolvimento ósteo-articular na DF



Adaptado de SILVA JUNIOR; DAHER; ROCHA, 2012

Essas alterações sofrem influência dos fatores individuais, além dos diversos fenótipos de manifestação da DF, de modo que o quadro clínico é bastante variável. Ademais, sofrem remodelação, alterando suas manifestações ao longo do tempo de evolução (ATALLA et al., 2004; HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990).

A hematopoiese extramedular desencadeia alterações morfológicas vertebrais, com compressão dos discos intervertebrais e estruturas adjacentes (EJINDU et al., 2007), além de uma radiolucência característica e proeminência das trabéculas verticais remanescentes, conformação bicôncava, alteração da relação largura-altura

com um aparente aumento dos pedículos (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990). A expansão da medular óssea ocasiona espessamento da diploe no crânio (YANAGUIZAWA et al., 2008), achado radiográfico que é observado em aproximadamente 5% dos pacientes. O alargamento do canal medular origina um metacarpo quadrado característico. Uma perda da margem côncava normal do fêmur distal pode resultar na chamada deformidade em forma de frasco (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990).

Lesões agudas incluem Síndrome mão-pé, crises álgicas, OM, artrites, fraturas de estresse, infartos ósseos, colapso vertebral secundário à ON (vértebra em boca de peixe), alterações dentárias e compressão orbital (ALMEIDA; ROBERTS, 2005). Alterações crônicas compreendem necrose avascular ou ON, colapso vertebral por redução da massa óssea, artrites crônicas, hiperplasia de medula óssea, distúrbios de crescimento, osteopenia e osteoporose, além de osteoartrose (OA) (CLASTER; VICHINSKY, 2003).

A dactilite, ou Síndrome mão-pé, é a manifestação mais precoce e mais frequente da DF, ocorrendo geralmente dos 6 meses aos 2 anos de vida, quando ainda há hematopoiese na medula óssea das mãos e pés, com dor intensa, eritema, edema e calor. Pode evoluir sem sequelas, ou apresentar espessamento cortical, aumento do diâmetro de ossos tubulares e encurtamento digital por necrose epifisária (SZAJUBOK; MENEZES; BARREIRO, 2003).

As crises álgicas são as complicações mais frequentes e características da DF. Predominam no sexo masculino, dos 19 aos 39 anos de idade e após os 20 anos sua frequência se associa à maior mortalidade. O principal fator de risco é a baixa concentração de HbF. Diversos fatores precipitantes foram identificados, como exposição ao frio, desidratação, infecção, estresse emocional, consumo alcoólico, viagens a alta altitude, período menstrual e gravidez. As dores ocorrem mais frequentemente nas regiões justa-articulares dos ossos longos, coluna, costelas e abdome, sendo frequentemente múltiplos e simétricos (SILVA JUNIOR; DAHER; ROCHA, 2012; EJINDU et al., 2007; LOBO; MARRA; SILVA, 2007).

Podem ocorrer artrites transitórias, principalmente de joelhos, cotovelos e mãos, sendo tipicamente autolimitadas e não deformantes, embora haja relatos de sinovite crônica destrutiva e artrite condrolítica difusa de evolução rápida. O líquido

sinovial pode ser inflamatório ou não e nele se observam hemácias falcizadas (BENNETT; NAMNYAK, 1990).

Artrite séptica é menos frequente que a OM e ocorre geralmente por disseminação hematogênica. O envolvimento é poliarticular, geralmente por gram-negativos, em especial *Salmonella* (HEDSTROM; LIDGREN, 1997) e o quadril é o principal sítio de acometimento (HUGHES et al., 2016).

A OM é relativamente frequente em pacientes com DF, sendo a *Salmonella* o organismo mais frequente. Outros gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, e *Haemophilus influenzae* tipo B podem estar implicados e o *Staphylococcus aureus*, agente etiológico mais comum em pacientes sem AF, é responsável por menos que 25% dos casos. Afeta preferencialmente a região diafisária dos ossos longos, podendo ocorrer em múltiplos locais e com padrão simétrico (YANAGUIZAWA et al., 2008; ALMEIDA; ROBERTS, 2005).

O mecanismo da suscetibilidade aumentada à *Salmonella* não é claro. É postulado que este micro-organismo adentra na circulação através de micro-infartos na mucosa intestinal (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990).

O diagnóstico dos quadros infecciosos é difícil, pois muitas vezes o quadro clínico se confunde com as crises algicas e com os infartos ósseos e os exames radiológicos são inconclusivos, podendo evoluir com pior prognóstico (HUGHES et al., 2016; YANAGUIZAWA et al., 2008). A incidência de infecções de diversos sítios, incluindo os ósteo-articulares é aumentada nos pacientes com DF em decorrência dos processos isquêmicos teciduais, hipo-esplenismo, deficiência de complemento e de função neutrofílica (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990).

A OM tem prevalência média de 18% e artrite séptica de 7% em pacientes com DF (BAHEBECK et al., 2004). Cerca de 10% dos pacientes com DF desenvolverá OM, principalmente na infância e juventude. As lesões decorrentes de ON são sítios de risco para o desenvolvimento de OM e artrites infecciosas (HUGHES et al., 2016).

Hemólise crônica, com aumento do *turnover* de purinas e a eritropoiese acelerada resulta em uma maior produção de ácido úrico (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990). Hiperuricemia ocorre em 40% a 50% dos pacientes com DF e deve-se à hiperprodução de urato pela hemólise crônica. No entanto gota é incomum, devido ao efeito compensatório do aumento da excreção do urato. A partir da terceira década de vida, devido ao dano tubular renal causado pelo infarto e hipóxia, pode

haver redução da excreção renal de ácido úrico, podendo ocorrer artrite gotosa. O envolvimento de joelhos, punhos e pequenas articulações é mais frequente que o do hálux, e gota tofácea é extremamente incomum (HECK, 2000; REYNOULDS, 1983).

Cada osso longo pode ser dividido em cinco seções: um grande segmento central (diáfise), dois pequenos segmentos metafisários e duas zonas meta-diafisárias ou intermediárias (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990). A circulação microvascular óssea é um sítio comum de falcização (BENNET; NAMNYAK, 1990). Quaisquer destas porções podem ser sítio de infarto isquêmico e vários locais podem ser acometidos simultaneamente no mesmo osso, contudo, a maioria dos infartos ósseos agudos em pacientes com DF ocorre nos segmentos intermediários, pois a circulação colateral dos vasos metafisários perfurantes pode ser insuficiente ou comprometida nesses pacientes (HUO; FRIEDLAENDER; MARSH, 1990). Em países desenvolvidos a necrose avascular é uma complicação crônica frequente da DF (DAVID et al., 1993).

A alteração ósteo-articular mais incapacitante da DF é a ON asséptica epifisária. A prevalência de necrose da cabeça do fêmur em portadores de AF varia de menos de 10% a mais de 30% e pode ocorrer em qualquer idade (SANTOS et al., 2010). A AF é a causa mais comum de ON do quadril em crianças, e aproximadamente metade dos pacientes a desenvolverá até os 35 anos de idade (BRASIL, 2002a).

Evolui com colapso do osso subcondral e desestruturação articular, culminando em OA avançada (YANAGUIZAWA et al., 2008), mas tem potencial curativo antes do fechamento das epífises. O quadro inicial pode ser revertido com tratamento clínico, mas nos graus mais avançados é necessário tratamento cirúrgico (SANTOS et al., 2010).

Fatores de risco para o desenvolvimento de necrose avascular de cabeça de fêmur incluem coexistência de α -talassemia, níveis de Hb e Hematócrito mais elevados, frequência de crises álgicas, episódios de hospitalização, antecedente de úlcera de perna e de ON da cabeça do úmero (AKINYOOOLA; ADEDIRAN; ASALEYE, 2007; MUKISI-MUKAZA et al., 2000; MILNER et al., 1991).

A ON é mais prevalente e igualmente incidente nas cabeças femoral e umeral, sendo a primeira a que mais frequentemente determina sequelas limitantes. Ocorre ainda em outros locais como úmero distal, fêmur distal, tíbia e tálus, e é usualmente simétrica. O prognóstico está relacionado à idade do paciente, sendo melhor quanto

mais precoce a idade de acometimento (HERNIGOU; BACHIR; GALACTEROS, 2003; POIGNARD et al., 2012). Ademais, a DF associa-se frequentemente com ON multifocal (SACHAN et al., 2015).

No joelho e cotovelo, o infarto pode ser confundido com artrite séptica e, nos demais ossos, com OM. Nos ossos da face pode ocorrer compressão de estruturas nobres como pares cranianos, desenvolvendo oftalmoplegia e ptose palpebral. As áreas de infarto ósseo na coluna vertebral acarretam uma deformidade característica dos corpos vertebrais, chamada “vértebra em H” (YANAGUIZAWA et al., 2008).

Na fase aguda dos infartos ósseos as radiografias simples (RX) geralmente são normais. Após alguns meses surgem áreas radioluscentes, seguidas por áreas luscentes subcondrais em forma de arco e intramedulares, com halo esclerótico. A Ressonância Magnética (RNM) é mais sensível para detectar o infarto ósseo na fase aguda (LONERGAN; CLINE; ABBONDANZO, 2001; AMUNDSEN; SIEGEL; SIEGEL, 1984).

Os métodos de diagnóstico por imagem da ON incluem RX, RNM, Tomografia Computadorizada (TC), cintilografia óssea e TC por emissão de pósitrons (PET). A sensibilidade do RX para diagnóstico das fases iniciais da ON é de apenas 41%, de forma que pode ocorrer um atraso de uma a cinco anos entre o início dos sintomas e o surgimento de alterações nesse tipo de exame de imagem. A RNM é muito útil para diagnóstico precoce, tem como vantagens ser sensível e não invasivo, porém ainda é pouco disponível e de alto custo. A principal indicação é para os casos subclínicos, ou nos quais a elucidação diagnóstica não foi possível com o RX (STOICA et al., 2009).

A idade óssea dos portadores de DF é atrasada em relação à cronológica devido ao baixo peso, da disfunção hormonal e do dano cumulativo dos episódios repetidos de ON (BRASIL, 2002a).

O acometimento de partes moles, como músculos e tecidos peri-articulares é frequente, porém subdiagnosticado (HUGHES et al., 2016).

Osteoporose (OP) é uma das principais causas mundiais de morbidade. Trata-se de um distúrbio ósteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea, com deterioração da micro-arquitetura esquelética, levando a um aumento da sua fragilidade e a risco aumentado de fraturas. Baixa massa óssea e fragilidade esquelética em adultos podem ser resultado de baixo pico de massa óssea, excesso de perda de massa óssea na vida adulta, ou ambos (MARQUES NETO,

1997). A resistência óssea é determinada pela densidade e qualidade deste tecido, sendo a última o resultado de micro-arquitetura, mineralização, microlesões e composição mineral (PINHEIRO et al., 2009).

O principal fator de risco modificável para a OP é o pico de massa óssea (OSTEOPOROSIS, 2000). Este é 70 a 80% determinado geneticamente. Muitos fatores contribuem, como nutrição - ingestão de cálcio, fosfato, proteínas e vitamina D (VitD) - e hormônios envolvidos no crescimento e puberdade. Alcançado o pico de massa óssea, há um declínio lento, mas progressivo da mesma. Qualquer condição que altere o pico de massa óssea ótimo pode elevar o risco de fraturas (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014). Nutrição e atividade física tem efeito sinérgico na aquisição e manutenção da massa óssea (GOLDEN; ABRAMS; COMMITTEE ON NUTRITION, 2014).

Em pacientes com inflamação crônica a fisiopatologia da baixa densidade mineral óssea está relacionada em parte ao aumento da reabsorção óssea resultante da ação de citocinas inflamatórias, como Fator de Necrose Tecidual α (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6) (FERRARI et al., 2004; SAIDENBERG-KERMANAC'H et al., 2004; BARTON, 2005; SERIOLO et al., 2006; STREET et al., 2006; ZHANG et al., 2006; OMOIGUI, 2007; TEITELBAUM, 2007).

O desenvolvimento da osteopenia e OP na DF é complexo e multifatorial. A expansão da medula óssea devido á contínua demanda eritropoiética reduz o volume do osso cortical, os pacientes sofrem de distúrbios hormonais primários – atraso puberal – e secundários ao acúmulo de ferro transfusional e á deficiência de VitD (HUGHES et al., 2016).

Em decorrência da hiperplasia de medula óssea ocorre alargamento do canal medular e afinamento da cortical ou, ao contrário, maior osteogênese que pode culminar com a obliteração do canal medular. Essas alterações ocorrem principalmente nas metáfises dos ossos longos, levando à fragilidade óssea, e risco elevado de fratura (SANTOS et al., 2010).

Há frequentes relatos de redução de massa óssea e deficiência de VitD em pessoas com DF, o que pode estar relacionado à ingestão inadequada de alimentos, hemólise, inflamação, produção cutânea limitada de vitaminaD3, e necessidades frequentes de hospitalização durante o curso da doença. São recomendados níveis

acima de 30 ng /ml para uma saúde óssea adequada nesses indivíduos (ADEWOYE et al., 2008).

Para diagnóstico e acompanhamento da OP o exame padrão-ouro é a Densitometria Mineral Óssea (DMO). Conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Densitometria (SBDens), A DMO é expressa em termos de grama de mineral por centímetro quadrado analisado (g/cm²). Os sítios ósseos utilizados para avaliação são preferencialmente fêmur proximal (colo e total) e coluna lombar (L1-L4). O rádio 33% deve ser realizado quando a coluna lombar ou o fêmur proximal não puderem ser medidos ou interpretados, nos pacientes com diagnóstico de hiperparatireoidismo e nos obesos com peso acima do limite do equipamento (BRANDÃO et al., 2009).

Para mulheres após a menopausa e homens acima dos 50 anos avalia-se o T-Score, que compara os valores apresentados pelo indivíduo com o número de desvios padrão (DP), da média de adultos jovens da base de dados NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III), não ajustada para etnia. Para mulheres não menopausadas e homens abaixo de 50 anos deve ser usado o Z-escore, que é o número de DP da média de uma população do mesmo sexo e raça do indivíduo (BRANDÃO et al., 2009).

2 JUSTIFICATIVAS

A DF é a doença genética mais comum, apresenta grande prevalência na população brasileira e acarreta grande morbimortalidade.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), na maioria dos países onde a anemia falciforme é problema de saúde pública, seu manejo permanece inadequado devido à inexistência de programas nacionais de controle e de práticas sistemáticas de rastreamento populacional (CASTILHOS; BRAUN; LIMA, 2016).

A Portaria nº 1.391/GM instituiu, no âmbito do SUS, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias, tendo como resoluções: criação de um cadastro nacional dessa população, integralidade da atenção por meio do atendimento de equipe multiprofissional, capacitação dos profissionais para a promoção da educação permanente, promoção do acesso à informação e aconselhamento genético aos familiares e às pessoas com a doença ou o traço falciforme, acesso aos medicamentos essenciais e estimulação à pesquisa para a melhoria da qualidade de vida (OHARA et al., 2012).

Alterações nutricionais e ósteo-articulares são muito prevalentes e, principalmente as últimas, acarretam grande sofrimento a esses indivíduos.

Estudos que promovam um melhor entendimento dessa doença têm grande importância, uma vez que podem trazer à luz possíveis terapêuticas e intervenções capazes de alterar a história natural da mesma e reduzir sua morbimortalidade.

Devido à expressiva morbimortalidade associada à DF, é relevante estudar possíveis fatores que apresentem impacto positivo na qualidade de vida dessas pessoas. Sendo assim, a análise da influência dos aspectos nutricionais no desenvolvimento das lesões ósteo-articulares é relevante, pois pode caracterizar possível área terapêutica nessa doença.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as alterações ósteo-articulares e a possível associação com os aspectos clínicos, laboratoriais e nutricionais dos pacientes com doença falciforme SS e S β (S β^0 e S β^+) acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba (HRU);

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar o perfil das características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos participantes da pesquisa;
- b) Conhecer as proporções dos participantes da pesquisa segundo a classificação nutricional;
- c) Verificar a associação da classificação nutricional, através do Percentual de Gordura Corporal (PGC), com as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos participantes da pesquisa
- d) Verificar as alterações ósteo-articulares dos participantes da pesquisa através da DMO e exames de RX convencional
- e) Verificar a associação das alterações ósteo-articulares com as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos participantes da pesquisa
- f) Verificar a associação das alterações ósteo-articulares com a classificação nutricional dos participantes da pesquisa

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo transversal realizado em indivíduos com Doença Falciforme SS e S β maiores de 14 anos acompanhados no HRU fora de período de crise. O trabalho obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM) e do Hemominas (ANEXO 1).

O HC-UFTM presta atendimento terciário e o HRU é referência hematológica e hemoterápica aos 27 municípios da macrorregião do triângulo sul de Minas Gerais (Triângulo Mineiro), sendo responsáveis por prestar atendimento de qualidade a uma população de aproximadamente setecentos mil habitantes (BRASIL, 2013).

A periodicidade de avaliação dos indivíduos com DF no HRU é determinada clinicamente pelos médicos assistentes e varia de mensal até no máximo semestral de acordo com a gravidade dos mesmos, suas condições clínicas, complicações e condições sociais. Para acessar a maioria possível dos pacientes, a pesquisadora compareceu no HRU todos os dias, no período da manhã e da tarde, de maio de 2017 a março de 2018, garantindo o acesso a todos os pacientes com o perfil determinado pelo estudo.

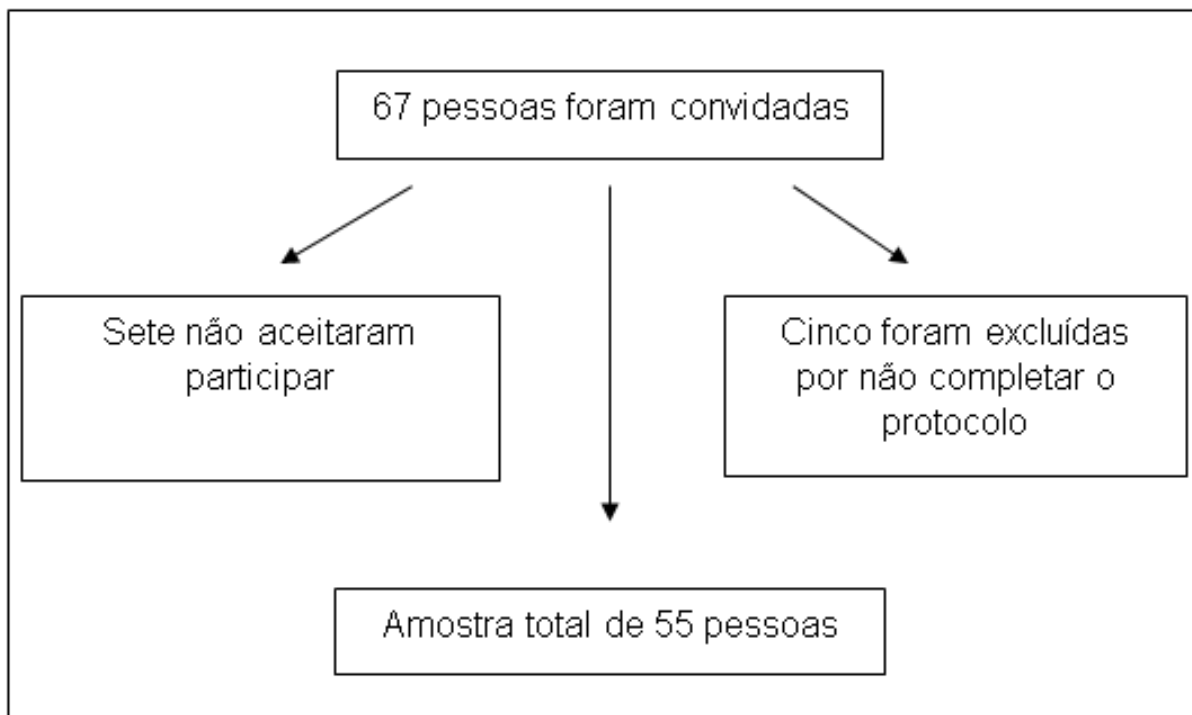
A avaliação dos pacientes foi realizada no dia da consulta de rotina no HRU. Identificados os indivíduos elegíveis, estes e/ou seus responsáveis legais foram abordados e convidados a participar do estudo, com leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguido de assinatura do Termo de Consentimento após Esclarecimento (ANEXO A, B, C, D).

- Critérios de inclusão: ser portador de Hemoglobinopatia SS e S β (S β^0 e S β^+) em acompanhamento regular no HRU e ter 14 anos ou mais.

- Critérios de exclusão: doença em fase de crise; mulheres em período de gestação ou sob risco de encontrar-se gestante.

Identificou-se 75 pacientes com o perfil do estudo. Oito não foram abordados, sendo cinco por faltas recorrentes durante o período de estudo e três por impossibilidade de contato. Ao final do período, o grupo de estudo foi composto de 55 indivíduos de 15 a 54 anos, conforme descrito abaixo. Desses, 41 apresentavam hemoglobinopatia SS e 14 S β^0 .

Quadro 3 – Composição do grupo de estudo



4.1 ENTREVISTA E AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os participantes foram submetidos à consulta médica com exame físico especializado do sistema locomotor (LAWRY, 2012). A entrevista foi realizada conforme questionário padronizado (APÊNDICE E).

Dados referentes à história progressiva do paciente foram coletados nos prontuários fornecidos pelo Serviço de Arquivo Médico do HRU e do HC-UFTM.

Quanto à idade os participantes foram divididos em dois grupos conforme classificação da Organização das Nações Unidas – ONU - sendo considerados como jovens os indivíduos até 25 anos e Adultos os demais. A amostra não contemplava idosos (60 anos ou mais). A cor da pele foi classificada em três níveis conforme informada pelos mesmos: branca, parda ou negra.

Considerou-se uso prolongado de HXU aquele realizado pelo menos um ano ininterruptamente. Uso atual de HXU foi definido por tempo superior à 3 meses de início anterior à data da entrevista.

Os participantes foram questionados acerca da quantidade média de crises dolorosas apresentadas ao ano e a intensidade das mesmas, classificada em leve,

moderada e intensa conforme Escala Analógica de Dor (LOBO; MARRA; SILVA, 2007).

4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

As medidas realizadas foram:

- Peso
- Estatura
- Prega Cutânea Tricipital (PCT)
- Prega Cutânea Bicipital (PCB)
- Prega Cutânea Subescapular (PCSE)
- Prega Cutânea Supra-ilíaca (PCSI)
- Circunferência do Braço (CB)

As aferições das medidas antropométricas foram realizadas em duplicata. Nos casos em que houve variação não aceitável foi realizada uma terceira medida, sendo considerada como medida final a média das duas medidas mais próximas (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

O peso e a estatura foram medidos segundo as técnicas descritas por Lohman; Roche; Martorell (1991), aceitando-se, respectivamente um erro de 100g e 0,5cm. Para a obtenção do peso foi utilizada balança devidamente calibrada da marca Filizola®, com capacidade para 150kg, com o indivíduo permanecendo de pé, descalço, no centro da balança, com o peso bem distribuído em ambos os pés, os braços caídos ao longo do corpo, olhando para frente, usando o mínimo possível de roupas leves (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988). Para a altura utilizou-se estadiômetro da marca Filizola®, sendo o investigado medido descalço, sem chapéu, adereços ou gorro, posicionado verticalmente com braços estendidos ao longo do corpo, ombros relaxados, calcanhares juntos e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt. Calcanhares, nádegas, omoplatas e dorso da cabeça mantiveram-se em contato com a superfície vertical do instrumento. Antes da leitura da medida o paciente posicionou-se firmemente, enquanto a base móvel do estadiômetro foi deslocada até a parte superior da cabeça.

As pregas cutâneas foram medidas segundo as técnicas descritas por LOHMAN; ROCHE; MARTORELL (1988). Utilizou-se adipômetro da marca Langer®.

A Circunferência do Braço (CB) foi medida com o paciente em pé no ponto médio do braço não dominante, com o cotovelo fletido em 90°. A distância entre a projeção lateral do acrômio, no ombro, e do olécrano, na ulna do cotovelo foi observada utilizando fita métrica inelástica de fibra de vidro, e o ponto médio marcado com tinta indelével de uma caneta dermográfica (WHO, 1995). Após este procedimento, contornou-se o braço com a fita no ponto marcado de forma ajustada evitando compressão da pele ou folga. Para a PCT, o examinador utilizou o mesmo ponto médio, formando uma prega no sentido vertical, destacando o tecido adiposo subcutâneo do tecido muscular 1 cm acima do ponto médio marcado, utilizando os dedos polegar e o indicador da mão esquerda. As hastes do adipômetro foram colocadas sobre a prega cutânea, no ponto marcado, enquanto ela se manteve tracionada e o braço relaxado e solto ao lado do corpo. Para aferição da PCB, a palma da mão ficou voltada para fora e foi mensurado o local da medida 1 cm acima do que foi marcado para a tricipital, tracionando-se a prega verticalmente e aplicando o calibrador no local marcado (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

Para mensuração da PCSE o ponto de medida foi obtido marcando o local logo abaixo do ângulo inferior da escápula. A prega foi levantada 1 cm acima do ponto marcado de tal forma que se pode observar um ângulo de 45° entre esta e a coluna vertebral. O calibrador foi aplicado estando o indivíduo com os braços e ombros relaxados. A PCSI foi realizada na posição supina, sendo a prega destacada na direção oblíqua sobre a linha média axilar no ponto que se encontra acima da crista ilíaca (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

A leitura foi feita com a aproximação de 1mm, três segundos após a aplicação do instrumento (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988). A diferença aceitável entre medidas foi de 1mm e elas foram realizadas no lado não-dominante, à exceção da PCSI que foi realizada do lado direito, para efeito de padronização.

Através dessas medidas foi realizada a classificação nutricional dos pacientes de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC) e a Porcentagem de Gordura Corporal (PGC).

O IMC não permite distinção entre massa gorda e massa magra, e embora pequena, sofre influência da estatura (IMC X PGC). A aferição das pregas cutâneas

em locais isolados ou combinados fornece estimativa das reservas de gordura corporal com acurácia adequada (MARTINS, 2009). Esta aferição apresenta boa correlação com o método de referência de pesagem hidrostática e o DEXA, correlação esta ainda melhor que o apresentado pela bioimpedância (RODRIGUES et al., 2001; LINTSI; KAARMA; KULL, 2004).

O IMC foi calculado conforme a fórmula: $IMC = \text{Peso}/\text{Altura}^2$, também chamada Índice de Quetelet (MARTINS, 2009). De acordo com este índice os indivíduos são classificados em 8 níveis de acordo com a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). Para este estudo consideramos apenas três níveis (Quadro 3).

Quadro 4 – Classificação de IMC conforme OMS

IMC (Kg/m ²)	Classificação OMS	Classificação do estudo
<16	Magreza grau III	Magreza
16.0 – 16.9	Magreza grau II	
17.0 – 18.4	Magreza grau I	
18.5 – 24.9	Adequado	Eutrofia
25.0 – 29.9	Pré-obesidade	Excesso de Peso
30.0 – 34.9	Obesidade grau I	
35.0 – 39.9	Obesidade grau II	
≥ 40	Obesidade grau III	

Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995

O PGC foi realizado utilizando-se o percentual gordura corporal total (%GC), que é estimado por meio do somatório das quatro pregas cutâneas (PCB, PCT, PCSE e PCSI). Foi utilizada a equação proposta por Durnin e Wonmersley (1974) para obtenção da densidade corporal, dado que posteriormente foi aplicado na fórmula de Siri (1961). O cálculo se deu conforme descrito:

4 dobras
 Somatório (Σ 4DC) = DCT + DCB + DCSI + DCSE
 DCT: dobra cutânea tricípital (mm)
 DCB: dobra cutânea bicípital (mm)
 DCSI: dobra cutânea supra-iliaca (mm)
 DCSE: dobra cutânea subescapular (mm)
 FONTE: DURKIN, WORMERSLEY, 1974.



Densidade corporal
Homens de 17 a 72 anos, não-esportistas:
 $D \text{ (g/cm}^3\text{)} = 1,1765 - 0,0744 \log_{10} (\Sigma \text{ 4DC})$
Mulheres de 16 a 68 anos:
 $DE \text{ (g/cm}^3\text{)} = 1,1567 - 0,0717 \log_{10} (\Sigma \text{ 4DC})$



Percentual de gordura – equação de Siri (1964)
 Gordura corporal (%) = %G = $[(4,95/D) - 4,5] \times 100$

A classificação nutricional de acordo com PGC é descrita abaixo (POLLOCK; WILMORE, 1993). Neste trabalho consideramos três níveis (Quadros 4 e 5).

Quadro 5 – Classificação do PGC para o sexo Masculino

Classificação	Idade					Classificação do estudo
	18 - 25	26 - 35	36 - 45	46 - 55	56 - 65	
Muito baixo	<4	<8	<10	<12	<13	Baixo PGC
Excelente	4 - 6	8 - 11	10 - 14	12 - 16	13 - 18	Adequado PGC
Muito bom	7 - 10	12 - 15	15 - 18	17 - 20	19 - 21	
Bom	11 - 13	16 - 18	19 - 21	21 - 23	22 - 23	
Adequado	14 - 16	19 - 20	22 - 23	23 - 25	24 - 25	
Moderadamente alto	17 - 20	21 - 24	24 - 25	26 - 27	26 - 27	Alto PGC
Alto	21 - 24	25 - 27	26 - 29	28 - 30	27 - 30	
Muito Alto	>24	>27	>29	>30	>30	

Adaptado de POLLOCK; WILMORE, 1993

Quadro 6 – Classificação do PGC para o sexo Feminino

Classificação	Idade					Classificação do estudo
	18 - 25	26 - 35	36 - 45	46 - 55	56 - 65	
Muito baixo	<13	<14	<16	<17	<18	Baixo PGC
Excelente	13 – 16	14 – 16	16 – 19	18 – 21	18 – 22	Adequado PGC
Muito bom	17 – 19	17 – 20	20 – 23	22 – 25	23 – 26	
Bom	20 – 22	21 – 23	24 – 26	26 – 28	27 – 29	
Adequado	23 – 25	24 - 25	27 – 29	29 – 31	30 – 32	
Moderadamente alto	26 – 28	26 – 29	30 – 32	32 – 34	33 – 35	Alto PGC
Alto	29 - 31	30 - 33	33 - 36	35 - 38	36 -38	
Muito alto	>31	>33	>36	>38	>38	

Adaptado de POLLOCK; WILMORE, 1993

4.3 VARIÁVEIS LABORATORIAIS

Os exames foram realizados no Laboratório Central do HC-UFTM, o qual possui acreditação de acordo com diretrizes estabelecidas pela International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) e nos códigos de BPL da Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) e com registro no Sistema Nacional de Acreditação DICQ.

A coleta das amostras de sangue venoso foi realizada na prega do cotovelo, após um período de 12h-14h em jejum, entre 7:00 e 8:00h da manhã, no paciente sentado por pelo menos 10 a 15 minutos para evitar variações ortostáticas da volemia e garantir a consistência entre as dosagens. Foram coletados 3 tubos de sangue, sendo 1 com e 2 sem anticoagulante.

As amostras foram obtidas em conjunto com os exames de rotina do paciente, sem necessidade de punção venosa ou deslocamento adicional dos mesmos. A quantidade de sangue foi minimizada pela exclusão dos exames que já são realizados em rotina.

Os tubos coletores foram identificados e imediatamente enviados ao laboratório. Para os exames de cálcio, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D3 (VitD), paratormônio (PTH), fosfatase alcalina (FA), reticulócitos, DHL, proteína C reativa (PCR) e ferritina o sangue coletado foi centrifugado, o soro foi aliqotado em ependorf

e as alíquotas foram transferidas para outros tubos e submetidas à análise em aparelho COBAS 6000 da marca Roche®.

A dosagem de Hb e reticulócitos foi realizada por citometria de fluxo automatizada através da análise direta da amostra coletada no aparelho da marca Sysmex®, modelo XN 3000.

A dosagem de HbF é realizada no HRU, através de espectrofotometria de amostra de sangue hemolisado, coletado em tubo com anticoagulante. Para o estudo, considerou-se a análise apenas da HbF basal dos pacientes.

Os valores de HbF basal, e Hb Basal dos indivíduos foram consultadas nos registros médicos ambulatoriais do HRU e corresponde ao valor médio que os indivíduos apresentavam antes do início de HXU e/ou protocolos de hipertransfusão.

Os valores de referência para os exames analisados encontram-se descritos no APÊNDICE F.

Não foram identificados registros de HbF em 24 pacientes, de Hb basal em um paciente e de PTH em um paciente. Todos os outros exames foram realizados no total de 55 pacientes.

4.4 EXAMES DE IMAGEM

Foram realizados no Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-UFTM por médicos radiologistas experientes em exames imaginológicos do sistema músculo-esquelético.

4.4.1 Densitometria Mineral Óssea (DMO)

O exame foi realizado no aparelho Lunar Prodigy Prime®, marca General Electric®, conforme as recomendações das SBDens (BRANDÃO et al., 2009). Em todos os pacientes avaliou-se os três sítios indicados, coluna lombar, fêmur direito e rádio distal.

A classificação densitométrica dos indivíduos foi realizada conforme descrito no Quadro 7.

Quadro 7 – Classificação densitométrica

Classificação DMO conforme SBDens DP (g/cm ²)		Classificação do estudo
Z-Score	≤ - 2: Abaixo do esperado para idade e sexo	DMO Reduzida
	> - 2: Dentro do esperado para idade e sexo	DMO Normal
T-Score	≤ - 2,5: Osteoporose	DMO Reduzida
	- 2,49 ≤ T Sc ≤ - 1,01 – Baixa massa óssea	DMO Reduzida
	> - 1,00: massa óssea normal	DMO Normal

Adaptado de BRANDÃO, 2009.

4.4.2 Radiografias

Os exames foram realizados em aparelho de RX Digital da marca General Electric®, com leitura e interpretação pelo sistema Agfa®.

Todos os pacientes realizaram radiografias de Crânio em Antero Posterior (AP) e Perfil, Coluna Cervical e Lombar em AP, Perfil, Oblíquas direita e esquerda, Coluna Dorsal em AP e Perfil, Panorâmica de Bacia, Ombros direito e esquerdo em AP e Perfil e Panorâmica de Mãos e Punhos.

Caso fosse constatado na entrevista ou exame físico possibilidade de acometimento ósteo-articular da doença em alguma outra região não contemplada nas incidências padronizadas, eram solicitadas incidências adicionais.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram dispostos em planilha do Excel, de onde foi realizada análise estatística, através do programa *Statistical Package for Social Science for Windows* (SPSS) versão 22.1.1.1.

Para alcançar os objetivos a); b); e) e d) os dados foram submetidos a uma análise descritiva a partir de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e quanto as variáveis numéricas a partir das medidas descritivas de centralidade e de dispersão. Quanto aos objetivos c); e) e f) as associações entre variáveis categóricas foram verificadas a partir do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A comparação dos desfechos numéricos de interesse segundo: as variáveis

categóricas com dois níveis foi realizada a partir do teste paramétrico t-Student ou não paramétrico Mann-Whitney; as variáveis categóricas com três ou mais níveis a partir do teste paramétrico ANOVA-F ou não paramétrico Kruskal-Wallis. Os testes paramétricos foram empregados quando satisfeitos as suposições de normalidade dos dados e homogeneidade das variâncias, as quais foram verificadas a partir do teste Shapiro-Wilks e teste de Bartlett, respectivamente. O nível de significância estatístico para os procedimentos inferenciais foi considerado de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Em relação ao perfil dos participantes do estudo, 41 (74,5%), apresentavam hemoglobinopatia SS e 14 (25,5%), S β , sendo todos esses S β^0 , nenhum S β^+ . Trinta e sete (67,3%), eram do sexo feminino e 18 (32%) do masculino. Quanto à cor da pele 43 eram negros ou pardos (78,2%), e 12 brancos (21,8%) (Tabela 1).

A idade variou de 15 a 54 anos, com média de 30,5 \pm 11,5 anos e mediana de 28 anos. Vinte e um eram Jovens (38,2%), e 34 Adultos (61,8%), (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 quanto às características epidemiológicas, Uberaba, 2018.

Variáveis	N	%
Hemoglobinopatia		
SS	41	74,5
Sβ ⁰	14	25,5
Total	55	100,0
Sexo		
Masculino	18	32,7
Feminino	37	67,3
Total	55	100,0
Cor da pele		
Branca	12	21,8
Parda	16	29,1
Negra	27	49,1
Total	55	100,0
Idade*		
Jovens	21	38,2
Adultos	34	61,8
Total	55	100,0

FONTE: A AUTORA, 2018.

Em relação às crises vaso-oclusivas, cerca de 34 participantes referiam até 3 crises ao ano (61,8%), 9 relatavam de 4 a 6 crises (16,4%), e 12 referiam sete ou mais eventos (21,8%). Trinta e seis pessoas relatavam crises de alta intensidade (65,5%), 12 de moderada intensidade (21,8%), e 7 de intensidade leve (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 quanto à ocorrência de crises dolorosas, Uberaba, 2018.

Variáveis	N	%
Número de crises ao ano		
0 - 3	34	61,8
4 - 6	9	16,4
≥ 7	12	21,8
Total	55	100,0
Intensidade de dor nas crises*		
Leve	7	12,7
Moderada	12	21,8
Alta	36	65,5
Total	55	100,0

*Conforme Escala Numérica de Dor
 FONTE: A AUTORA, 2018.

Trinta e nove participantes estavam em uso de HXU, no momento da avaliação (70,1%), e 35 fizeram uso prolongado do mesmo, ou seja, por pelo menos um ano ininterruptamente (63,6%).

Quanto aos parâmetros laboratoriais avaliados na amostra total, a HbF basal variou de 1,8% a 28%, com mediana de 10,8%; A Hb Basal de 5,0 g/dL a 10,2 g/dL, com mediana de 7,9 g/Dl; a ferritina variou de 39 ng/mL a 7271,8 ng/mL, com mediana de 410,7 ng/mL; a contagem de reticulócitos foi de 1,0% a 16,3% com mediana de 6,1% e a DHL oscilou de 199 U/L a 979 U/L, com mediana de 435 U/L. O Cálcio variou de 8,2 mEq/L a 10,4 mEq/L com mediana de 9,3 mEq/L, o Fósforo de 2,3 mEq/L a 6,4 mEq/L, com mediana de 4,2 mEq/L. A FA oscilou de 41 U/L a 420,9 U/L com mediana de 89,3 U/L, a VitD de 7,3 ng/mL a 68 ng/mL com mediana de 25,8 ng/mL e o PTH de 1,2 pg/mL a 114,1 pg/mL, com mediana de 29,7 pg/mL A PCR variou de 0,1 mg/L a 4,9 mg/L, com mediana de 0,4 mg/L (Tabela 3).

No momento 5 pacientes encontravam-se em programa de hipertransfusão e 18 referiam já ter realizado no passado. Apenas 3 faziam uso de terapêutica quelante. No entanto, a maioria apresenta alta carga transfusional, com sobrecarga de ferro associada, como podemos observar pelos níveis aumentados de ferritina. Para isolar o viés de elevação da ferritina como reagente de fase aguda os exames foram coletados apenas em pacientes fora de crise e avaliou-se a PCR, sendo que os valores medianos desta última encontram-se em níveis normais, confirmando o

período de doença estável dos pacientes, reforçando que os níveis de ferritina verificados associam-se com acúmulo de ferro e não com estado inflamatório.

Tabela 3 – Distribuição dos parâmetros laboratoriais das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018.

Variáveis (unidade)	Mín - Máx	Média	Mediana	DP
Hb Fetal (%)*	1,9 – 28,0	11,3	10,8	6,7
Hb Basal (g/dL)**	5,0 – 10,2	7,9	7,95	1,2
Ferritina (ng/mL)	39,0– 7271,8	743,2	410,7	1159,7
Reticulócitos (%)	1,0 – 16,3	6,6	6,1	2,9
DHL (U/L)	199,0 – 979,0	472,9	435	166,9
Cálcio (mEq/L)	8,2 – 10,4	9,3	9,3	0,4
Fósforo (mEq/L)	2,3 – 6,4	4,1	4,2	0,6
FA (U/L)	41,0 – 420,9	100,4	89,3	62,9
VitD (ng/mL)	7,3- 68,0	26,8	25,8	11,6
PTH (pg/mL)***	1,2 – 114,1	37,7	29,7	22,4
PCR (mg/L)	0,1 – 4,9	0,7	0,4	0,9

*n=31/ **N=54/ ***N=54

Hb: hemoglobina; DHL: desidrogenase Láctica; FA: fosfatase alcalina; VitD: vitamina D; PTH: paratormônio

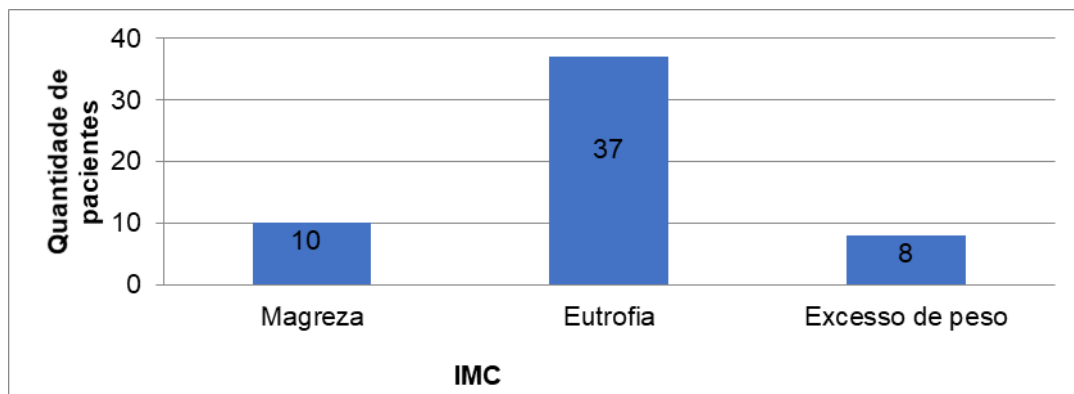
FONTE: A AUTORA, 2018.

5.2 CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL

Na classificação nutricional, o IMC dos participantes variou de 16,2 Kg/m² a 29,6 Kg/m², com média de 21,4 Kg/m² e DP de 3,1 Kg/m². Dez pacientes foram classificados na faixa da magreza (18,2%), 37 como eutróficos (67,3%), e oito classificados com excesso de peso (14,5%) (Figura 1).

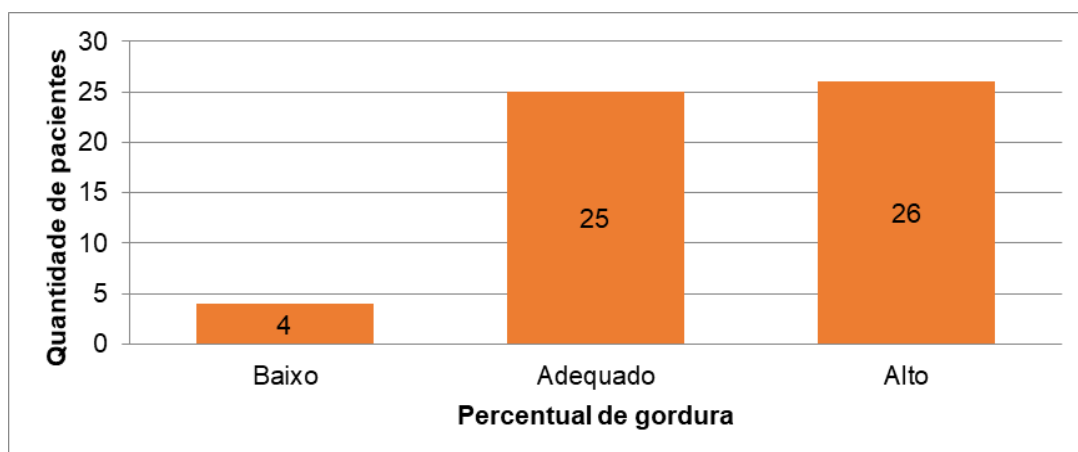
O PGC dos indivíduos variou de 6,2% a 39,0%, com média de 24,0% e DP de 8,5%. Quatro pessoas foram classificadas com baixo PGC (7,3%), 25 com adequado PGC (45,4%), e 26 com alto PGC (47,3%) (Figura 2).

Figura 1 – Distribuição das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 conforme classificação nutricional através do IMC, Uberaba, 2018.



FONTE: A AUTORA, 2018

Figura 2 – Distribuição das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 conforme classificação nutricional através do PGC, Uberaba, 2018.



FONTE: A AUTORA, 2018.

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL E AS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Conforme a classificação nutricional, a maior parte dos indivíduos do sexo masculino apresentava-se com PGC adequado (10 pessoas, 55,6%), e os do sexo feminino com alto PGC (22 pessoas, 59,5%). Nenhuma das mulheres apresentou baixo PGC, enquanto 4 homens (22,2%) encontravam-se nesta classificação. Com estes dados e o teste de χ^2 é possível afirmar que há uma associação significativa do PGC com o gênero (p 0,0021) (Tabela 4).

A maioria dos indivíduos de cor branca apresentava alto PGC (9 pessoas, 75%), e a maioria dos pardos e negros PGC adequado (10 pessoas, 62,5%; 13 pessoas, 48,1%, respectivamente), no entanto, sem significância estatística ($p = 0,1874$) (Tabela 4).

A maior parte dos jovens apresentam PGC alto (14 pessoas, 66,7%), e dos adultos, PGC adequado (20 pessoas, 58,8%), sendo este dado estatisticamente significativo ($p = 0,0400$) (Tabela 4).

Pessoas com menor frequência de crises dolorosas apresentavam-se na maior parte com PGC alto (18 pessoas, 52,9%), e os com maior frequência de crises álgicas, PGC adequado (6 pessoas 50,0%), com significância estatística ($p = 0,0178$) (Tabela 4).

Quanto á intensidade de dor, a maioria dos indivíduos que referiram dor leve (4 pessoas, 57,1%), apresentaram PGC alto. Daqueles com dor moderada, metade apresentava-se com PGC adequado e metade alto. Apenas indivíduos com alta intensidade de dor constavam no grupo de pessoas com PGC baixo (4 pessoas, 22,2%). No entanto, estes dados não se apresentaram estatisticamente significativos ($p = 0,6611$) (Tabela 4).

Dos indivíduos que estavam em uso prolongado de HXU, 94,3% apresentavam adequado a alto PGC (33 pessoas), contra 90,0% daqueles que não estavam (18 pessoas). Este dado também não foi estatisticamente significativo ($p = 0,4785$), (Tabela 4).

Podemos observar ainda que os quatro participantes com PGC baixo são do sexo masculino e referem crises com alta intensidade de dor e que dos 26 participantes com PGC alto, 22 são mulheres (84,6%), 18 referem até 3 crises álgicas ao ano (70%), e 16 relatam alta intensidade de dor nas crises (61,5%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Classificação Nutricional das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 de acordo com as características epidemiológicas e clínicas, Uberaba, 2018.

PGC	Baixo		Adequado		Alto		Total		Valor p*
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Sexo									
Masculino	4	22,2	10	55,6	4	22,2	18	100,0	0,0021*
Feminino	0	0,0	15	40,5	22	59,5	37	100,0	
Total	4	7,3	25	45,5	26	47,3	55	100,0	
Cor da pele									
Branca	1	8,3	2	16,7	9	75,0	12	100,0	0,1874
Parda	1	6,3	10	62,5	5	31,2	16	100,0	
Negra	2	7,4	13	48,1	12	44,4	27	100,0	
Total	4	7,3	25	45,5	26	47,3	55	100,0	
Idade									
Jovens	2	9,5	5	23,8	14	66,7	21	100,0	0,0400*
Adultos	2	5,9	20	58,8	12	35,3	34	100,0	
Total	4	7,3	25	45,5	26	47,3	55	100,0	
Número de crises									
0-3	0	0,0	16	47,1	18	52,9	34	100,0	0,0178*
4-6	3	33,3	3	33,3	3	33,3	9	100,0	
≥7	1	8,3	6	50,0	5	41,7	12	100,0	
Total	4	7,3	25	45,5	26	47,3	55	100,0	
Intensidade de dor									
Leve	0	0,0	3	42,9	4	57,1	7	100,0	0,6611
Moderada	0	0,0	6	50,0	6	50,0	12	100,0	
Alta	4	22,2	16	44,4	16	44,4	36	100,0	
Total	4	7,3	25	45,5	26	47,3	55	100,0	
HXU ≥ 1 ano									
Sim	2	5,7	18	51,4	15	42,9	35	100,0	0,4785
Não	2	10,0	7	35,0	11	55,0	20	100,0	
Total	4	7,3	25	45,5	26	47,3	55	100,0	

*Teste χ^2 ; **Valor estatisticamente significativo

FONTE: A AUTORA, 2018.

Os parâmetros laboratoriais foram avaliados em relação à classificação nutricional. Não se observou diferença estatística significativa ($p > 0,05$). No entanto, é possível observar maior valor mediano de reticulócitos e DHL em pessoas com PGC baixo (6,5% e 541 U/L, respectivamente), de Hb Basal e ferritina naqueles com PGC

adequado (8,1 g/dL e 465,8 ng/mL, respectivamente) e de HbF em indivíduos com PGC alto (10,8%) (Tabela 5).

Tabela 5 – Parâmetros laboratoriais de acordo com a Classificação Nutricional das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018.

PGC					
Baixo (n=4)	Hb Fetal*	Hb Basal**	Ferritina	Reticulócitos	DHL
Mín-Máx	9,0-9,0	7,3-8,0	144,6-767,9	3,3-14,2	418-979
Mediana	9,0	7,7	458,3	6,5	541
Média	9,0	7,6	457,3	7,6	619,7
DP	0,0	0,3	268,3	4,6	251,4
Adequado (n=25)					
Mín-Máx	2,6-23,4	5,0-10,3	58,2-2459	1,0-10,1	226-827
Mediana	9,7	8,1	465,8	5,9	441
Média	10,9	7,9	620,7	5,9	462,3
DP	6,3	1,4	587,1	2,4	146,8
Alto (n=26)					
Mín-Máx	1,9-28,0	6,2-9,7	39,0-7271,8	3,2-16,3	199-905
Mediana	10,8	7,9	343,5	6,2	430,5
Média	11,3	7,9	904,9	7,1	460,5
DP	0,07	1,0	1584,3	3,2	168,0
Valor p***	0,0731	0,1028	0,2899	0,2068	0,1318

*n=1 para Baixo % gordura corporal; n= 13 para Adequado % gordura corporal e n= 17 para Alto % gordura corporal

**n= 24 para Adequado % gordura corporal.

DHL: Desidrogenase láctica

***TESTE DE KRUSKAL-WALLIS

FONTE: A AUTORA, 2018.

5.3 AVALIAÇÃO ÓSTEO-ARTICULAR

5.3.1 Densitometria Mineral Óssea

Dos 55 participantes do estudo, em 13 (23,6%) não foi possível realizar a DMO, sendo 6 do sexo masculino e 7 do feminino (pacientes abaixo de 20 anos).

Das pessoas avaliadas, houve discreto predomínio de DMO reduzida (23 pessoas - 54,8%), em relação àqueles com DMO normal (19 pessoas - 45,2%).

5.3.2 Alterações Radiográficas

Quanto às alterações radiográficas, houve um número total de 140 lesões identificadas, sendo que a maioria destas ocorreram em coluna (74 alterações– 62,1%), seguido de fêmur (23 lesões– 16,4%), e ombros (10 lesões– 7,1%). As alterações mais frequentes foram ON (77 lesões – 55%), seguido de OA (30 alterações – 21,4%) (Tabela 6).

O número de lesões por paciente variou de zero (11 pessoas, 20,0%), a nove (1 pessoa, 1,8%), com média e DP de 2,61 e 2,22 respectivamente.

Tabela 6 – Distribuição das lesões radiográficas identificadas nas pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 conforme localização e tipo de alteração, Uberaba, 2018

Alterações Radiográficas	N	%
Localização das lesões		
Crânio	7	5,0
Mãos e punhos	4	2,8
Ombros/Úmero	10	7,1
Fêmur proximal/Bacia	23	16,4
Coluna	74	52,8
Outras localizações*	22	15,7
Total	140	100,0
Tipo de alteração		
ON	77	55,0
OA	30	21,4
Outras alterações relacionadas à DF**	17	12,2
Alterações inespecíficas***	16	11,4
Total	140	100,0

ON: osteonecrose; OA: osteoartrose; DF: doença falciforme

Outras localizações*: tibia, fíbula, joelhos, fêmur distal, ulna tornozelo e pés.

Outras alterações relacionadas à DF**: espessamento da díploe, sequela de osteomielite, de artrite piogênica, de dactilite e de discite, fraturas consolidadas

Alterações inespecíficas***: Lesões líticas inespecíficas, deformidade em flexão, clinodactilia, tendinopatia, cifose, escoliose, vértebra de transição, osso omovertebral, osso trígono, pé equino

FONTE: A AUTORA, 2018.

5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES E AS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS

5.4.1 Densitometria Mineral Óssea

Avaliando-se o resultado da DMO em relação às características dos participantes, observamos predomínio de DMO reduzida em ambos os sexos, sendo 58,3% dos indivíduos do sexo masculino (7 pessoas), e 53,3% do feminino (16 pessoas), ($p=1$) (Tabela 7).

Pessoas de cor branca e parda apresentam predominantemente DMO reduzida (66,7%, sendo 4 e 8 pessoas respectivamente), e os de cor negra DMO normal (13 pessoas, 54,2%) ($p 0,4062$) (Tabela 7).

Quanto à idade, a maior parte dos indivíduos jovens apresentou DMO reduzida (7 pessoas, 70,0%). Dos adultos, metade apresentaram DMO normal e metade reduzida ($p 0,4561$) (Tabela 7).

Na análise das crises dolorosas verificou-se que indivíduos com menor quantidade de crises ao ano tiveram discreto predomínio de DMO reduzida (14 pessoas, 58,3%), e os demais grupos apresentaram distribuição simétrica, metade dos participantes com DMO normal e metade reduzida ($p 0,8657$) (Tabela 7).

Quanto à intensidade de dor, metade daqueles com dor leve apresentavam-se com DMO reduzida e metade com DMO normal. Aqueles com dor moderada apresentaram predomínio de DMO reduzida (6 pessoas, 60,0%), o que também ocorreu para o grupo com alta intensidade de dor, (15 pessoas, 53,6%), ($p 0,9216$) (Tabela 7).

Houve maior ocorrência de pessoas com DMO reduzida entre os pacientes que não fazem uso prolongado de HXU (11 pessoas, 73,3%), contra 45,5% dos que fazem (12 pessoas), ($p=1$) (Tabela 7).

Adicionalmente observamos que no grupo das 23 pessoas com DMO reduzida, 16 são do sexo feminino (69,5%), 11 são negros (47,8%), 16 são adultos (69,5%), 14 referem até 3 crises ao ano (60,8%), 15 queixam crises dolorosas de alta intensidade (65,2%) e 12 não fazem uso prolongado de HXU (52,1%) (Tabela 7).

Tabela 7 – Avaliação da DMO das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 em relação às características epidemiológicas e clínicas, Uberaba, 2018.

	DMO						Valor p
	Normal		Reduzida		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Masculino	5	41,7	7	58,3	12	100,0	1
Feminino	14	46,7	16	53,3	30	100,0	
Total	19	45,2	23	54,8	42	100,0	
Cor da pele							
Branca	2	33,3	4	66,7	6	100,0	0,4062
Parda	4	33,3	8	66,7	12	100,0	
Negra	13	54,2	11	45,8	24	100,0	
Total	19	45,2	23	54,8	42	100,0	
Idade							
Jovens	3	30,0	7	70,0	10	100,0	0,4561
Adultos	16	50,0	16	50,0	32	100,0	
Total	19	45,2	23	54,8	42	100,0	
Número de crises							
0-3	10	41,7	14	58,3	24	100,0	0,8657
4-6	3	50,0	3	50,0	6	100,0	
≥7	6	50,0	6	50,0	12	100,0	
Total	19	45,2	23	54,8	42	100,0	
Intensidade de dor							
Leve	2	50,0	2	50,0	4	100,0	0,9216
Moderada	4	40,0	6	60,0	10	100,0	
Alta	13	46,4	15	53,6	28	100,0	
Total	19	45,2	23	54,8	42	100,0	
HXU ≥ 1 anos							
Sim	15	55,5	12	45,5	27	100,0	0,1392
Não	4	26,7	11	73,3	15	100,0	
Total	19	45,2	23	54,8	42	100,0	

*Teste χ^2

FONTE: A AUTORA, 2018.

Avaliou-se o resultado dos parâmetros laboratoriais conforme classificação densitométrica. Não houve diferença significativa de nenhum destes ($p > 0,05$). No entanto verificamos que HbF, Hb Basal, ferritina, reticulócitos, DHL, FA e PTH

apresentaram valores medianos mais elevados no grupo de DMO reduzida, Cálcio e VitD no grupo DMO normal e Fósforo apresentou valores medianos iguais, (Tabela 8).

Tabela 8 – Avaliação dos parâmetros laboratoriais em relação à DMO das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018.

DMO	Normal (N=19)				Baixa (N=23)				Valor p#
	Min.-Max.	Mediana	Média	DP	Min.-Máx	Mediana	Média	DP	
Hb fetal (%)*	1,9-23,4	10,8	14,0	0,07	2,6-28	11,0	10,5	0,06	0,4070
Hb basal (g/dL)**	5,0-9,5	7,9	7,8	1,0	5,0-10,3	8,0	7,9	1,9	0,6762
Ferritina (ng/mL)	105,6-4209,0	410,7	741,9	958,8	39,0-7271,8	501,3	958,3	1518,3	0,7642
Reticulócitos (%)	2,6-10,1	6,1	5,8	2,1	1,0-16,3	6,3	6,7	3,4	0,5029
DHL (U/L)	226,0-636,0	435,0	431,1	101,1	199,0-979,0	454,0	485,8	181,2	0,3243
Cálcio (mEq/L)	8,5-10,3	9,3	9,3	0,4	8,2-10,4	9,2	9,1	0,4	0,3278
Fósforo (mEq/L)	2,3-4,8	4,2	3,8	0,0	3,1-6,4	4,2	4,0	0,4	0,5099
FA (U/L)	41,0-108,5	89,3	74,9	22,0	53,8-420,9	89,5	119,0	89,5	0,0768
VitD (ng/mL)	7,3-53,8	25,8	28,7	10,3	3,0-68	23,4	25,6	14,6	0,1114
PTH (Pg/mL)***	17,2-73,8	29,7	35,9	14,0	1,2-144,1	38,4	45,6	26,6	0,4524

*n do grupo DMO normal= 6 e do grupo DMO reduzida= 26/ **n do grupo DMO normal= 19 e do grupo DMO reduzida =22/ ***n do grupo DMO normal= 19 e do grupo DMO reduzida= 22

Hb: hemoglobina; DHL: desidrogenase Láctica; FA: fosfatase alcalina; VitD: vitamina D; PTH: paratormônio

#p calculado através do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

FONTE: A AUTORA, 2018.

5.4.2 Alterações radiográficas

Em relação ao número de lesões radiográficas por pessoa, a maioria apresentou entre uma e quatro lesões (63,6%). Não houve diferença significativa com relação à quantidade de lesões e os dados epidemiológicos e clínicos em nenhum dos parâmetros clínicos avaliados, exceto uso de HXU, sendo que apenas 8,6% dos pacientes que fazem uso regular de XHU apresentavam 5 ou mais lesões (3 pessoas), contra 30% dos que não fazem uso (6 pessoas), (p=0,004) (Tabela 9).

Adicionalmente observamos que no grupo das onze pessoas sem lesões radiográficas identificáveis houve predomínio de Jovens (7 pessoas, 63,6%), com alta intensidade de dor nas crises álgicas (7 pessoas, 63,6%) e que não fazem uso prolongado de HXU (7 pessoas, 63,6%). No grupo de pacientes com cinco ou mais lesões 90% são mulheres (8 pessoas), 77,7% adultos (7 pessoas), 55,5% com até 3

crises ao ano (5 pessoas), 66,7% com alta intensidade de dor e que não fazem uso prolongado de HXU (6 pessoas, 66,7%) (Tabela 9).

Tabela 9 – Avaliação do número de lesões das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 de acordo com as características epidemiológicas e clínicas, Uberaba, 2018.

	Quantidade de lesões								Valor p
	0		1 - 4		≥5		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Dados clínicos									
Sexo									
Masculino	6	33,3	11	61,1	1	5,6	18	100	0,1156
Feminino	5	13,6	24	64,8	8	21,6	37	100	
Total	11	20	35	63,6	9	16,4	55	100	
Cor da pele									
Branca	3	25	6	50	3	25	12	100	0,7373
Parda	4	25	10	62,5	2	12,5	16	100	
Negra	4	14,8	19	70,4	4	14,8	27	100	
Total	11	20	35	63,6	9	16,4	55	100	
Idade									
Jovens	7	33,3	12	57,1	2	9,6	21	100	0,1215
Adultos	4	11,7	23	67,6	7	20,6	34	100	
Total	11	20	35	63,6	9	16,4	55	100	
Número de crises ao ano									
0 – 3	5	14,7	24	70,6	5	14,7	34	100	0,306
4 – 6	4	44,4	4	44,4	1	11,2	9	100	
≥7	2	16,7	7	58,3	3	25	12	100	
Total	11	20	35	63,6	9	16,4	55	100	
Intensidade das crises									
Leve	1	14,3	5	71,4	1	14,3	7	100	0,9816
Moderada	3	25	7	58,3	2	16,7	12	100	
Alta	7	19,4	23	63,9	6	16,7	36	100	
Total	11	20	35	63,6	9	16,4	55	100	
Uso de HXU ≥ 1 anos									
Sim	4	11,4	28	72,8	3	8,6	35	100	0,0042**
Não	7	35,0	7	35,0	6	30,0	20	100	
Total	11	20,0	35	63,6	9	16,4	55	100	

*Teste χ^2 ; ** estatisticamente significativo

FONTE: A AUTORA, 2018.

Analisamos os parâmetros laboratoriais em relação à quantidade de alterações radiográficas apresentadas pelos indivíduos. Os valores mais elevados de mediana

foram verificados em pacientes com cinco ou mais lesões em relação à HbF (13,0%), Hb Basal (8,8 g/dL), e reticulócitos (7,7%) e em pacientes sem lesões identificadas em relação à ferritina (353,9 U/L), e DHL (480 U/L) (Tabela 10).

Tabela 10 – Avaliação do número de lesões das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017 de acordo com os parâmetros laboratoriais, Uberaba, 2018.

		Quantidade de lesões		
		0	1 a 4	≥ 5
HbF	n	7	18	6
	Mín-Máx	2,6-10,8	1,9-28	3,5-18,0
	Mediana	5,3	11,7	13
	Média	6	12,6	12,3
	DP	2,6	7,4	5,2
HbB	n	11	35	9
	Mín-Máx	5,0-8,5	5,0-101,0	7,0-9,7
	Mediana	7,2	8	8,8
	Média	7,1	10,2	8,5
	DP	1	15,8	1
Ferr	n	11	35	9
	Mín-Máx	68,8-960,8	39,0-7271,8	81,3-2459,0
	Mediana	353,9	462,8	307
	Média	427,2	808,3	837,4
	DP	312,1	1354,3	994,9
Ret	n	11	35	9
	Mín-Máx	3,3-13,9	1,0-16,3	3,0-14,2
	Mediana	7	5,9	7,7
	Média	7,3	6	7,8
	DP	2,8	3	3,2
DHL	n	11	35	9
	Mín-Máx	418-693	257-979	199-691
	Mediana	480	434	391
	Média	514,8	474,4	416
	DP	98,8	181,4	173,3

HbF: Hemoglobina Fetal; HbB: Hemoglobina Basal; Ferr: Ferritina; Ret: Reticulócitos; DHL: Desidrogenase láctica;
 FONTE: A AUTORA, 2018.

5.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL E AS ALTERAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES

Quanto à associação entre a classificação nutricional e os resultados densitométricos, observou-se que houve predomínio de DMO normal nos indivíduos com baixo e alto PGC, (2 pessoas, 66,7% e 9 pessoas, 52,9%, respectivamente), e de DMO reduzida naqueles com PGC adequado (14 pessoas, 63,6%). No entanto esses dados não apresentaram significância estatística (p 0,4355) (Tabela 11).

Tabela 11 – Associação entre a classificação nutricional e a DMO das pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018

DMO							Valor p
PGC	Normal		Reduzida		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Baixo	2	66,7	1	33,3	3	100,0	0,4355
Adequado	8	36,4	14	63,6	22	100,0	
Alto	9	52,9	8	47,1	17	100,0	
Total	19	45,2	23	54,8	42	100,0	

DMO: Densitometria Mineral óssea; PGC: Percentual de Gordura Corporal;

*Teste χ^2

FONTE: A AUTORA, 2018.

Em relação à quantidade de lesões verificamos que a maioria dos indivíduos com PGC baixo não apresentava lesões radiográficas (3 pessoas, 75,0%). A maioria daqueles com PGC adequado apresentava entre 1 e 4 lesões (18 pessoas, 72,0%), da mesma forma que aqueles com PGC alto (16 pessoas, 61,5%). Esses dados não foram estatisticamente significativos (p 0,0514) (Tabela 12).

Tabela 12 – Associação entre a classificação nutricional e as alterações radiográficas apresentadas pelas pessoas com DF atendidas no HRU no ano de 2017, Uberaba, 2018

PGC	Quantidade de lesões						Total		Valor p*
	0		1-4		≥5		N	%	
	N	%	N	%	N	%			
Baixo	3	75,0	1	25,0	0	0,0	4	100,0	0,0514
Adequado	4	16,0	18	72,0	3	12,0	25	100,0	
Alto	4	15,4	16	61,5	6	23,1	26	100,0	
Total	11	20,0	35	63,6	9	16,4	55	100,0	

PGC: Percentual de Gordura Corporal; *Teste χ^2

FONTES: A AUTORA, 2018.

5.6 EXAMES RADIOGRÁFICOS

Figura 3 – Paciente I.C., Feminino. ON de cabeça de fêmur esquerdo de grau avançado



FORTE: A AUTORA, 2018.

Figura 4 – Paciente M.N.S, Feminino. ON cabeça umeral direita



FONTE: A AUTORA, 2018.

Figura 5 – Paciente L. F. M., Masculino. Infartos ósseos no Ombro esquerdo e Fêmur direito



FONTE: A AUTORA, 2018.

Figura 6 – Paciente E. P., Feminino. Coxartrose á direita



FONTE: A AUTORA, 2018.

Figura 7 – Paciente S. A. C., Feminino. Seqüela de OM crônica do tornozelo direito



FONTE: A AUTORA, 2018.

Figura 8 – Paciente S. L. Feminino. Fratura antiga do tornozelo direito



FONTE: A AUTORA, 2018.

Figura 9 – Paciente C. R. S., Feminino. Espessamento da Díploe



FORTE: A AUTORA, 2018.

Figura 10 – Paciente T. R. S., Masculino. Vértèbras em H



FORTE: A AUTORA, 2018.

6 DISCUSSÃO

6.1 DOENÇA FALCIFORME – CARACTERÍSTICAS GERAIS

Os sinais e sintomas clínicos da DF são relacionados aos genótipos. Serjeant (1995), descreveu que a homozigose da hemoglobina S é a forma mais comum de DF, sendo também o genótipo mais grave, geralmente associado com expectativa de vida reduzida (FELIX, 2009). Indivíduos SS e S β^0 apresentam fenótipos graves, quase indistinguíveis entre si (STUART; NAGEL, 2004). Encontramos maior prevalência do genótipo SS em relação ao S β^0 , da mesma forma que em diversos outros estudos (FURTADO; MOTTA; SANTOS, 2014; VILELA et al., 2012; FELIX, 2009; AMARAL et al., 2005; DAVID et al., 1993).

A incidência de DF em todos os seus fenótipos detectada nos registros do PETN-MG, de 1998 a 2001 nas diversas Delegacias Regionais de Saúde (DRS) do estado variou de 10 a 147 casos por 100.000 nascidos vivos. A DRS de Uberaba encontrava-se na faixa de incidência de 47 a 53 casos de DF por 100.000 nascimentos, além de ocupar a segunda posição do estado em relação à incidência de hemoglobinopatia S β (JANUÁRIO, 2002).

Em outro estudo realizado de 1998 a 2005 verificou-se que dos 1.833.030 recém-nascidos triados pelo PETN-MG, 1.396 crianças tiveram apresentavam perfil hemoglobínico compatível com DF, sendo 764 com genótipo SS ou S β^0 -talassemia, observando-se uma incidência de 1:2.400 nascimentos em relação ao genótipo SS/S β^0 -talassemia e de 1:1.313 para todas as formas de DF (FERNANDES et al., 2010).

Constatamos predomínio do sexo feminino, o que está de acordo com o verificado em alguns estudos, com percentual de mulheres variando de 51% a 60% (FERNANDES; AVENDANHA; VIANA, 2017; CRUZ et al., 2016; FELIX; SOUSA; RIBEIRO, 2010; AMARAL et al., 2005; PLATT et al., 1994; TAVARES NETO, 1981). Outros trabalhos encontraram maioria masculina, variando de 54% a 63% (GARADAH et al., 2015; JESUS; SANTANA, 2015; SACHAN et al., 2015; FURTADO; MOTTA; SANTOS, 2014; MADU et al., 2014b; SILVA, 2003; BENNET; NAMNYAK, 1990).

A DF é uma doença genética não ligada ao sexo e a maior prevalência de um gênero sobre o outro provavelmente ocorre devido às particularidades de cada

comunidade. No estudo de Ramos et al. (2015), avaliando-se os óbitos por DF no estado da Bahia em 2011 observou-se que a mortalidade segundo o sexo não apresentou diferença estatisticamente significativa, reforçando a ideia de que este transtorno acomete ambos os gêneros na mesma magnitude.

Sachan et al. (2015), ao verificar predomínio masculino interpretam que esse gênero possui melhor acesso à saúde na sua comunidade. Em contrapartida, Santos et al. (2014), referem que o predomínio do sexo feminino observado em seu trabalho reflete o perfil da população brasileira, com maioria de população feminina. Furtado, Motta e Santos (2014), referem que o encontro de uma prevalência desigual entre os sexos possivelmente reflete o fato de que os homens buscam menos assistência médica em relação às mulheres.

Essas duas últimas assertivas podem explicar o padrão de distribuição por sexo encontrado em nosso trabalho, uma vez que a população de Uberaba tem predomínio de mulheres e a coleta de dados foi realizada em pacientes durante consulta ambulatorial de rotina, refletindo a maior adesão feminina aos cuidados com a saúde.

A maioria dos participantes era composta por não brancos, resultado esperado, uma vez que a DF é um transtorno ligado à etnia negra. Esse padrão de distribuição racial é constatado rotineiramente, variando de 78,4 a 96% (CRUZ et al., 2016; JESUS; SANTANA, 2015; RAMOS et al., 2015; ZANATTA, 2015; FURTADO; MOTTA; SANTOS, 2014; VILELA et al., 2012; FELIX; SOUSA; RIBEIRO, 2010; AMARAL et al., 2005; TAVARES NETO, 1981).

A DF teve sua origem na África subsaariana, Índia, Arábia Saudita e países mediterrâneos, disseminando-se ao mundo principalmente através da escravatura dos negros africanos (BRASIL, 2015). Devido às particularidades da colonização brasileira e da intensa miscigenação da nossa população, distribui-se heterogeneamente no país, sendo mais prevalente em locais com predomínio de população não-branca, como Norte e Nordeste (BRASIL, 2002a).

Segundo dados do Ministério da Saúde, o estado com a maior proporção de nascidos vivos diagnosticados com a doença é a Bahia, com 1:650 nascimentos. Minas Gerais ocupa a 3ª posição, juntamente com Pernambuco e Maranhão, com 1:1400 nascimentos (BRASIL, 2008).

A DF é uma doença com alta morbimortalidade, o que explica o predomínio de pacientes jovens nas casuísticas descritas. Apresenta letalidade de cerca de 80% até

os cinco anos de idade quando não é adequadamente diagnosticada (BRASIL, 2012). Em 1994, um estudo norte-americano multicêntrico denominado de *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) observou que a sobrevida mediana de homens e mulheres com DF era de 42 e 48 anos, respectivamente (JESUS; SANTANA, 2015). Estudo desenvolvido no Brasil em 1996, demonstrou que 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme ocorreram até os 29 anos de idade e 37,5% concentraram-se nos menores de 9 anos (ALVES, 1996),

A média de idade dos participantes do nosso trabalho era de 30,5 anos, o que está de acordo com a literatura. Ohara et al. (2012), constataram idade média de 31,57 anos, Furtado, Motta e Santos (2014), de 32,6 anos, Vilela et al. (2012), de 35 anos e Jesus e Santana (2015), de 35,6 anos. Cruz et al. (2016), descrevem uma faixa etária de 18 a 60 anos, sendo 68,3% abaixo dos 30 anos.

Setenta por cento dos participantes do nosso trabalho estavam em uso de HXU no momento da avaliação e 63,6% fizeram uso prolongado do mesmo. Dentre as causas para não utilização ou interrupção do mesmo, as principais foram má adesão terapêutica, toxicidade medular ou ausência de resposta. Percebemos uma boa taxa de uso de HXU em nossos pacientes quando comparados com a literatura, uma vez que nos estudos consultados esta variou de 10% a 53,3% (SOUSA et al., 2015; VILELA et al., 2012; FELIX; SOUSA; RIBEIRO, 2010; AMARAL et al., 2005). Isso pode explicar os demais achados verificados, como baixa frequência de crises álgicas, baixa prevalência de DMO reduzida e maior prevalência de PGC normal e alto, uma vez que este fármaco é capaz de alterar a história natural da DF e promover menor incidência de complicações e melhor qualidade de vida às pessoas acometidas.

A maioria dos participantes do estudo referiu baixa frequência de crises álgicas, no entanto a maioria também descreve alta intensidade de dor. A importância da frequência das crises vaso-oclusivas como indicador de gravidade da AF foi demonstrada em um estudo multicêntrico prospectivo com 3.578 pacientes. Este trabalho constatou que a prevalência média relatada de crises vaso-oclusivas foi de 0,8 episódios por paciente por ano, com grande variabilidade entre indivíduos, alguns apresentando múltiplos episódios (PLATT et al., 1991).

Amaral et al. (2005), em trabalho realizado no Hemocentro Regional de Divinópolis com 20 adultos portadores de DF observou que 100% apresentaram crises álgicas, sendo 75% com intensidade alta e 25% moderada. Cruz et al. (2016),

avaliando pacientes com AF no Hemocentro Regional de Montes Claros constatou que 68,3% referiam crises de dor no ano anterior, sendo 36,7% no último mês. Furtado, Motta e Santos (2014), em trabalho com 135 indivíduos com DF, verificaram que 86,7% já haviam apresentado episódios de crises álgicas. Sachan et al. (2015), em série de 103 casos documentaram que a apresentação mais comum da DF foi a dor musculoesquelética em 61,1% dos casos. Mandese et al. (2016), descreveram média de 1,24 crises álgicas pelo tempo de vida dos pacientes estudados.

O estudo de Platt et al. (1991), mostrou que maior frequência de crises dolorosas se relacionava com hematócrito mais alto e com níveis de HbF mais baixos e que o aumento na taxa de HbF poderia diminuir o número de crises dolorosas. Desse modo, níveis elevados de HbF - consequentemente uso de HXU - e reduzidos de Hb Basal relacionam-se com desfechos mais positivos (GUALANDRO, 2009).

Os níveis de HbF, geneticamente determinados, variam muito no doente falciforme. Atualmente este é considerado o mais potente modificador do fenótipo da AF, por reduzir a polimerização da HbS. A maioria dos indivíduos normais produz 0,6% de HbF (BRASIL, 2002b). Entre os pacientes com AF, a concentração de HbF varia de 0,5% a 30%, com uma média de aproximadamente 8% (GUALANDRO, 2009; WARE et al., 1991), compatíveis com os apresentados pelos nossos pacientes. Platt et al. (1994), observaram que pessoas com DF que apresentavam valores de HbF maior que 8% tinham maior taxa de sobrevivência.

Os níveis de hemoglobina em pacientes na fase estável da AF variam de 6 a 10 g/dL (MANDESE et al., 2016; GARADAH et al., 2015; COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013; MEEUWES et al., 2013; BALOGUN et al., 2010; WARE et al., 1991), o que está de acordo com os nossos achados.

Na AF ocorre sobrecarga secundária de ferro, devido aos períodos intermitentes de hemólise e da necessidade de hemotransfusões repetidas (CANÇADO, 2007). O excesso de ferro por si só pode determinar lesões no sistema ósteo-articular, como observa-se em portadores de Hemocromatose Hereditária (SILVA; MONTANDON; CABRAL, 2008). A dosagem da ferritina sérica é um dos meios mais utilizados para avaliar sobrecarga de ferro e pode ser um marcador indireto de gravidade da AF (CANÇADO, 2007), conforme utilizamos em nosso estudo.

A maioria dos participantes apresentava níveis elevados de ferritina, e apesar deste marcador sofrer influência de diversos fatores como inflamação e disfunção hepática, uma vez que a amostra de sangue foi coletada em período de doença estável e os valores de PCR reforçaram ausência de inflamação ativa, provavelmente refletiu o grau de sobrecarga crônica de ferro dos indivíduos.

A maioria dos nossos pacientes apresenta elevada carga transfusional, seja por protocolo atual ou progresso de hipertransfusão ou por complicações. Esses achados também foram encontrados no Bahrein por Garadah et al. (2015), ocasionado principalmente por transfusões sanguíneas repetidas e refletindo a natureza crônica do processo e o aumento na sobrevida do paciente.

Reticulócitos e DHL estão geralmente elevados na DF devido ao alto grau de hemólise crônica apresentado pelos pacientes (GARADAH et al., 2015). Costa, Conran e Fertrin (2013), referem que os níveis de reticulócitos nos pacientes com DF se encontram entre 5 e 20%, comparável com a média dos nossos pacientes. Achados semelhantes nas provas de hemólise também foram verificados por Garadah et al. (2015) e Mandese et al. (2016).

O Cálcio e o Fósforo são os principais constituintes da matriz mineral óssea, responsável por conferir resistência a este tecido. Em nenhum participante houve alteração dos níveis desses minerais, conforme também observado por Meeuwes et al. (2013). Mandese et al. (2016), verificaram correlação inversa dos níveis de Cálcio com o número de hospitalizações e do Fósforo com o número de internações e a média de permanência, influenciando na morbidade da DF.

Os níveis médios de FA dos nossos pacientes estavam elevados, no entanto este parâmetro não foi avaliado na sua forma ósteo-específica, sofrendo influência dos transtornos das vias biliares comuns nesse perfil de pessoas, de modo que as alterações detectadas não puderam ser associadas exclusivamente ao metabolismo ósseo.

A maioria dos participantes (37 pessoas, 67,3%), apresentava níveis reduzidos de VitD (inferior a 30 ng/dL). Apenas 18 pessoas apresentavam níveis normais, dos quais a maior parte fazia suplementação oral desse micronutriente.

Predominou níveis normais de PTH, alguns apresentando hiperparatireoidismo secundário ao déficit de VitD.

Em diversos estudos observou-se baixos níveis médios de VitD, variando de 11,6 a 21 ng/mL. Na maioria os níveis de PTH ainda se mantinham normais, alguns elevados, com médias oscilando entre 25,2 a 68,9 pg/mL (GARADAH et al., 2015; SCHÜNDELN et al., 2014).

Possíveis explicações para o baixo nível de VitD em pacientes com doença falciforme incluem menor ingestão, má absorção de vitaminas lipossolúveis, melanização cutânea, menor exposição solar e menores níveis de atividade física, além do possível prejuízo da função hepática associado aos depósitos de Ferro secundário às hemotransfusões repetidas (RAGHUPATHY; MANWANI; LITTLE, 2010; ADAMKIEWICZ et al., 2009). Há descrições de que o baixo nível sérico de VitD correlaciona-se negativamente com a Ferritina em pacientes com talassemia e hemocromatose hereditária (NAPOLI et al., 2006; CHOUW et al., 1985).

Comparando crianças SS e saudáveis de mesma área geográfica, Rovner et al. (2008), observaram que houve maior prevalência de níveis reduzidos de VitD e aumentados de PTH em indivíduos com AF, sendo o risco de deficiência de VitD 5,3 vezes maior em crianças com AF.

Oliveira et al. (2015), em revisão de literatura observou que a deficiência de VitD é prevalente em crianças a adolescentes com AF e apresenta associação com crises algicas e fragilidade óssea.

Sadat-Ali et al. (2011), constataram que apenas 6% dos pacientes com AF do sexo feminino e 10,5% do sexo masculino apresentavam status normal de vitamina D. Fung et al. (2008), observaram 65%, e Adewoye et al. (2008) 100% de pacientes com níveis reduzidos de VitD.

Publicação recente alterou os valores de referência de VitD, considerando normais os níveis acima de 20 ng/dL, exceto nas condições que acarretem risco de lesões ao sistema esquelético, onde é desejável manter níveis mais elevados desta vitamina, como pessoas acima de 60 anos, indivíduos com quedas ou fraturas recorrentes, gestantes e lactantes, pessoas com osteoporose primária ou secundária, doenças ósteometabólicas, doença renal crônica, síndromes de má absorção, diabetes, câncer e sarcopenia (FERREIRA et al., 2017). Uma vez que a DF causa impacto negativo na saúde óssea, muitas vezes com prejuízo na DMO, consideramos que essa morbidade pode ser incorporada no grupo que apresenta maiores demandas de VitD, sendo necessários mais estudos para elucidar essas hipóteses.

Sadat-Ali et al. (2011), observaram FA e PTH significativamente elevados em decorrência das alterações no metabolismo ósseo atribuídas aos níveis reduzidos de VitD e comparando pacientes com AF do sexo masculino e feminino constataram menores níveis de VitD e FA e maiores níveis de PTH entre as mulheres

Schündeln (2014), avaliaram a saúde óssea de pessoas com duas doenças que cursam com anemia hemolítica, AF e Esferocitose Hereditária. Os pacientes com AF apresentaram menores níveis de VitD, sendo menor que 10 em 80% deles.

6.2 DOENÇA FALCIFORME – CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL

Sobrepeso e obesidade estão se tornando prevalentes também nos pacientes com DF. Nosso estudo constatou que a maioria dos pacientes apresentava-se eutrófico pela classificação de IMC, porém com PGC normal a alto.

Esse fator pode dever-se em parte pela grande prevalência de uso de HXU em nossos pacientes, associada à redução das complicações e recuperação dos níveis de crescimento e desenvolvimento.

Retardo no crescimento e desenvolvimento em pessoas com DF é frequente e pode ser atribuído a diversos fatores, como ingestão inadequada, deficiência de micronutrientes, má absorção e gasto energético elevado (KOPP-HOOLIHAN et al., 1999), redução de apetite, e intercorrências infecciosas (CORRÊA, 2016).

Al-Saqladi et al. (2008), em estudo de revisão descrevem que em todas as áreas geográficas observou-se prejuízo de crescimento em crianças com DF, decorrente da própria fisiopatologia da doença, das disfunções endócrino-metabólicas desencadeadas pela mesma e de deficiências nutricionais nesse grupo de pessoas.

Conforme verificado por Singhal et al. (2002), o consumo metabólico de crianças com DF foi maior do que o de controles saudáveis após ajuste para sexo e peso e não foi compensado por adequações no consumo alimentar.

O estudo de Barden et al. (2002), avaliando crianças afro-americanas com AF observou prejuízo no crescimento, atraso na puberdade e status nutricional prejudicado. Através da avaliação da gordura corporal por bioimpedância e de medidas antropométricas puderam observar ainda hipotrofia muscular e redução dos estoques de gordura corporal.

Concordante com os nossos achados, Eke et al. (2015), observaram que sobrepeso e obesidade estão se tornando prevalentes também nos pacientes com DF. Neste trabalho, realizado em pré-escolares com DF, observou-se sobrepeso em 17,2% e obesidade em 3,4% dos pacientes, enquanto magreza e desnutrição foram verificadas em 12,1%.

Pells et al. (2005), avaliaram o peso e os padrões alimentares de 62 adultos com DF durante episódios de crise, com média de idade de 37,1 anos. O IMC médio foi de 25,9. Apenas 6,4% encontravam-se abaixo da faixa de IMC ideal. Cerca de metade dos pacientes apresentava sobrepeso e 20% obesidade. Não verificaram associação significativa entre o IMC e a intensidade das crises.

Outros fatores além dos associados diretamente à doença, como os sócio-econômico-culturais também exercem influência no peso desses pacientes. Adegoke et al. (2017), avaliaram crianças com AF no Brasil e Nigéria, fora do período de crise. Em ambos os centros, 23,5% apresentavam IMC abaixo do ideal. Um maior percentual de brasileiros apresentou sobrepeso ou obesidade (9,2% contra 4,3%), e todos os índices antropométricos avaliados (IMC, peso, PGC, área média do braço), foram menores em nigerianos em comparação com os brasileiros. Média de hematócrito e HbF foram menores nos Nigerianos, que também apresentaram níveis mais elevados de VitD e Zinco.

Em relação ao PGC, observamos que a maioria da população feminina apresentava PGC alto e que apenas representantes do sexo masculino compunham o grupo com baixo PGC. Esses achados podem dever-se a diversos fatores, como o maior conteúdo adiposo no sexo feminino, os maiores níveis de atividade física em pessoas do sexo masculino, e o comportamento alimentar de mulheres em relação aos homens.

No estudo de Odetunde et al. (2016), 48% das crianças com AF apresentaram baixo IMC. Nenhum apresentou sobrepeso ou obesidade. Este estudo verificou ainda que crianças do sexo masculino são mais subnutridas do que as do feminino. Esses dados sugerem que alterações hormonais podem estar envolvidas, uma vez que meninos em geral apresentam hipogonadismo com níveis reduzidos de testosterona, o que não ocorre comumente nas meninas.

Cox et al. (2011), avaliaram 1041 pessoas com DF, de 0,5 a 48 anos na Tanzânia e observaram que adultos do sexo masculino apresentaram déficit de peso

em uma frequência sete vezes maior que os do sexo feminino. Observaram ainda que o atraso no crescimento acentuou-se durante a adolescência, recuperando-se após essa fase, principalmente no sexo feminino.

Esse padrão não foi verificado por Sadat-Ali et al. (2011), os quais, comparando pacientes com AF do sexo masculino e feminino observaram que idade e IMC não foram diferentes nos dois grupos.

A maioria da população de cor branca apresentava alto PGC, enquanto os de cor parda e negra, PGC adequado. Fatores socioeconômicos podem ser responsáveis por este achado, uma vez que as desigualdades sociais e econômicas estão mais presentes em negros e pardos do que em brancos.

Nos jovens predominavam alto PGC e nos adultos, PGC adequado. Os adultos possuem dano cumulativo determinado pela DF. Ademais, o padrão alimentar da sociedade alterou-se muito nos últimos anos, de modo que os Jovens sofrem maior influência de uma rotina alimentar não saudável e do sedentarismo (SCOTT et al., 2013). Prasad (1987), observou que o déficit de crescimento e desenvolvimento torna-se mais pronunciado com o avançar da idade. Odetunde et al. (2016), também verificaram maior prejuízo nos índices antropométricos nos indivíduos com maior faixa etária, discutindo que pacientes com AF mais jovens provavelmente experimentaram menos episódios de crises em comparação os pacientes mais velhos, bem como o efeito de tais crises no seu desenvolvimento físico, por isso a diferença entre os pacientes e controles aumenta com a idade.

Malinauskas et al. (2000), avaliando crianças no Yemen observaram 45% de baixo peso, 54% de baixa estatura e 35% de IMC abaixo do ideal em relação às curvas ponderais para idade. Verificaram associação de baixo peso com o sexo masculino, e de baixo peso e baixa estatura com o aumento da idade.

Eke et al. (2015), analisaram a composição corporal de crianças e adolescentes com AF na Nigéria por bioimpedância para mensurar peso, IMC, PGC, Percentual de Gordura Visceral (PGV) e Percentual de músculo esquelético. Observaram redução em todos os parâmetros em relação á indivíduos do grupo controle, principalmente nos indivíduos do sexo masculino e com mais tempo de vida.

Pacientes com menor frequência de crises álgicas ao ano e intensidade de dor leve em sua maioria apresentavam alto PGC. Esses dados estão de acordo com a literatura, uma vez que demonstram que quanto maior a incidência e gravidade das

crises, maior o prejuízo alimentar e maior o consumo metabólico dos pacientes. Mandese et al. (2016), observaram que o peso e o IMC influenciam na gravidade da DF. Cox et al. (2011), não observaram associação do IMC com mortalidade, mas com as taxas de hospitalização.

Kazadi et al. (2017), observaram que déficit de peso, desnutrição e gasto energético acelerado foram prevalentes em crianças com AF no Congo. Antecedente de Síndrome mão-pé e necessidade de mais de três hemotransfusões associaram-se com déficit estatural. Mais de duas crises álgicas graves ao ano, primeira transfusão antes do primeiro ano e necessidade de mais de três hemotransfusões durante a vida associaram-se à desnutrição.

Não observamos associação dos índices antropométricos com o uso de HXU, contrariamente ao verificado por Adegoke et al. (2017), os quais observaram que pacientes que nunca fizeram uso de HXU, em comparação os que faziam uso apresentaram maior prevalência de baixo peso, menor prevalência de IMC Adequado e maior deficiência de VitD.

Através dos exames laboratoriais constatamos que os participantes com baixo PGC apresentavam menores valores de HbF e Hb Basal, bem como maior intensidade de hemólise, confirmando que doença mais grave contribui para o prejuízo nutricional desses pacientes. Cox et al. (2011), observaram risco de prejuízo nutricional associado aos níveis de Hb e provas hemolíticas como bilirrubina indireta e à ocorrência de dactilite, mas não à HbF.

A deficiência de ferro em pacientes com DF pode ser benéfica porque poderia reduzir a falcização de hemácias e a concentração média de Hb com consequente redução da hemólise (CASTRO et al., 1994; LINCOLN; AROESTY; MORRISON, 1973) e das crises dolorosas (BOUCHAÏR et al., 2000). No entanto, observamos que a ferritina encontrava-se mais elevada nos pacientes com PGC adequado e alto. Uma vez que os pacientes foram abordados fora do período de crise, esses níveis podem refletir acúmulo de ferro transfusional, o que sugere tratamento mais prolongado ou intensivo nesse grupo de pessoas, influenciando positivamente em sua classificação nutricional. Ulrich (2013), relata que com o uso de HXU e a rotina de hemotransfusões otimizando a qualidade de vida e o tratamento de indivíduos com AF, a cada g/dL de elevação na Hb Basal, o risco de obesidade nesse grupo de crianças aumenta 36%.

Mandese et al. (2016), avaliando 29 crianças com média de idade de 9,95 anos verificaram que os níveis de Hb correlacionaram-se diretamente com as curvas de peso e IMC por idade e dessa forma com a gravidade da doença. Esse padrão não ocorreu com a HbF e DHL. Observou também correlação inversa entre o número de internações, tempo de permanência, níveis de HbF e a ingesta de carboidratos, lipídios, ferro, fósforo e vitaminas B1 e B2.

Malinauskas et al. (2000), verificaram correlação de baixo peso com a FA e do IMC com a albumina plasmática. Não houve correlação desses parâmetros com a gravidade da anemia. ferritina, reticulócitos, HbF, Hb e proteína C reativa (PCR) não apresentaram correlação estatisticamente significativa com os índices antropométricos.

6.3 DOENÇA FALCIFORME – MANIFESTAÇÕES ÒSTEO-ARTICULARES

DMO Reduzida é um achado comum em pessoas com DF (GARADAH et al., 2015; MEEUWES et al., 2013; BALDANZI et al., 2011; SADAT-ALI et al., 2011; MILLER et al., 2006; SARRAI et al., 2007). Fung et al. (2008), observaram que crianças com AF têm baixa massa óssea em comparação com crianças saudáveis, aparente mesmo após o ajuste para idade, altura, desenvolvimento puberal e massa corporal magra, sugerindo que os déficits não podem ser totalmente atribuídos á baixa estatura, puberdade tardia ou composição corporal alterada, mas sim a alterações fisiopatológicas próprias dessa morbidade. Os principais mecanismos descritos para o aumento da fragilidade óssea na DF são o comprometimento da ingesta alimentar desses pacientes, o alto consumo metabólico (ALMEIDA; ROBERTS, 2005), baixo peso, distúrbios endócrinos como o hipogonadismo (KELEPOURIS et al., 1995), as crises vaso-oclusivas (MEEUWES et al., 2013) e a hiperplasia de MO (ALMEIDA; ROBERTS, 2005).

A OP é uma morbidade mais comum em mulheres (MARQUES NETO, 1997). Encontramos predomínio de DMO reduzida na amostra total de participantes. Quanto ao gênero, observamos DMO reduzida em ambos os sexos em semelhante proporção, no entanto, no subgrupo de pessoas com DMO reduzida, cerca de 70% eram mulheres.

Nenhum artigo avaliou a influência da raça na DMO desse perfil de pacientes, talvez pelo fato de a doença em geral acometer indivíduos não-brancos em frequência muito maior. De um modo geral, a OP é menos frequente nos negros, por terem maior densidade óssea (GALI, 2001), o que concorda com nossos achados, uma vez que verificamos DMO reduzida principalmente em participantes de cor branca e parda.

Os indivíduos jovens apresentaram maior frequência de DMO reduzida do que os adultos. No entanto, a impossibilidade de realizar o exame em indivíduos abaixo de 20 anos pode ter influenciado os achados. Alterações significativas da densidade óssea não ocorrem em jovens saudáveis, sendo o screening densitométrico de rotina recomendado apenas para mulheres após os 65 anos e homens após os 70 anos. O encontro de DMO reduzida nos indivíduos jovens com DF se justifica em parte devido à ocorrência mais tardia do pico de massa óssea nesse grupo de pessoas (OLIVEIRA et al., 2014).

Garadah et al. (2015), estudaram 55 indivíduos com AF e média de idade de 29,2 anos, observando 58% de prejuízo na massa óssea. Meeuwes et al. (2013), avaliando a DMO de crianças e adultos jovens portadores de AF com média de idade de 14,9 anos verificaram prejuízo da massa óssea em 41% dos pacientes, sendo mais prevalente nos do sexo masculino.

Sadat-Ali et al. (2011), em trabalho realizado na população saudita com DF descreveram que a prevalência observada de OP na ausência de deficiência de VitD foi de 30% em homens e 63,6% em mulheres, elevando-se para 73,8% e 92,4% respectivamente na presença concomitante de baixos níveis de VitD. Encontraram ainda correlação positiva da DMO com a idade dos pacientes.

Miller et al. (2006), avaliaram a DMO de 32 adultos portadores de DF com média de idade de 34 anos, verificando 72% de DMO reduzida em um ou mais sítios, principalmente no sexo masculino (prevalência de 92% contra 55% no feminino). Destaca a alta prevalência dessa condição nos adultos jovens e o fato de que a DMO das mulheres na pós-menopausa não diferia daquelas no menacme. Relata ainda que não houve influência do tipo de hemoglobinopatia nesses achados.

Em 103 adultos com DF e idade variando de 15 a 80 anos, Sarrai et al. (2007), constataram 79,3% de prevalência de DMO reduzida. Essas alterações não se relacionaram com a idade, sexo, idade da menarca, complicações da DF, número de crises, sobrecarga de ferro, uso de HXU ou terapêutica quelante de ferro.

Baldanzi et al. (2011), em 65 pacientes adultos com DF observaram 85,1% de DMO reduzida, sem relação com gênero.

Nosso estudo também verificou predomínio de DMO reduzida em indivíduos referindo menor frequência de crises, porém com intensidade de dor moderada a alta e em uso prolongado de HXU. Ou seja, identificando um perfil de pacientes com maior gravidade, que têm crises álgicas intensas, indicação de prescrição de HXU, a qual determina redução na frequência de crises.

Meeuwes et al. (2013), não observaram associação de DMO reduzida com número de crises, no entanto Sadat-Ali et al. (2011), relacionam a DMO reduzida com o número de internações apresentados pela sua amostra.

Sarrai et al. (2007), verificaram tendência à associação de DMO reduzida com número de crises álgicas e observou que os pacientes tratados com HXU por pelo menos 6 meses foram mais propensos a ter DMO reduzida. Esses achados concordam com os relatados por Garadah et al. (2015), que descrevem maior percentual de DMO reduzida entre os indivíduos com maior número de internações e uso de HXU.

A possível controvérsia dos níveis mais elevados de HbF basal em pacientes com DMO reduzida provavelmente deve-se ao pequeno tamanho e heterogeneidade da nossa amostra, uma vez que muitos participantes não apresentavam registro deste parâmetro.

Embora sem significância estatística, o padrão laboratorial encontrado em pessoas com DMO reduzida indica que estes podem apresentar maior acúmulo de ferro (maiores níveis de ferritina), maior grau de hemólise (maiores níveis de reticulócitos e DHL e menores de Hb Basal) e maior turnover ósseo (maiores níveis de FA e PTH), ou seja, doença mais grave.

Garadah et al. (2015), verificaram que pacientes com DF em comparação com indivíduos saudáveis apresentaram maiores níveis séricos de DHL e reticulócitos e menores de VitD e testosterona, estes últimos estatisticamente significantes. Baldanzi et al. (2011), encontraram relação significativa entre DMO com grau de hemólise (DHL e reticulócitos) e concentração de Hb. Sarrai et al. (2007), observaram que indivíduos com menor DMO apresentaram menores níveis de Hb e maiores de ferritina.

Meeuwes et al. (2013), não observaram associação de DMO reduzida com média de Hb e nível sérico de cálcio, concordante com os achados de outros estudos (LAL et al., 2006; BUISSON et al., 2005; SOLIMAN et al., 1998).

Sadat-Ali et al. (2011), em estudo avaliando a prevalência de baixos níveis de VitD e o seu impacto na massa óssea de pacientes sauditas com AF observaram que os níveis de VitD são menores que os do grupo controle e os de FA e PTH são maiores. Apenas 6% das mulheres e 10,5% dos homens apresentaram níveis normais de VitD. Observaram ainda que mulheres com DF tiveram menores níveis de VitD e FA. Encontraram valores médios de PTH acima do normal em ambos os sexos, principalmente no feminino.

Miller et al. (2006), observaram elevação de PTH em 25% da sua amostra, sendo que 77,8% destes apresentavam DMO reduzida. Encontraram também redução das concentrações séricas de VitD em 84% dos pacientes, porém não verificaram associação dos níveis de VitD com DMO reduzida.

Encontramos um único artigo fazendo referência à níveis supranormais na DMO (osteoesclerose). Foi realizado de 2007 a 2016 em 135 pacientes com mediana de idade de 27 anos e encontrou prevalência de 15% dessa alteração, sendo maior em pacientes com hemoglobinopatia S β , mais velhos (mediana de idade de 33,3 anos), maior IMC, menor PTH, com maior prevalência para ON de fêmur (ARLET et al., 2013). Apenas uma paciente do nosso trabalho apresentava osteoesclerose em coluna, no entanto, ao realizar a DMO em fêmur proximal e rádio distal foi diagnosticado OP, sendo esta apenas uma condição localizada e associada à alterações degenerativas nessa topografia.

Após o baço o osso é o órgão mais afetado pela DF e as causas de internação mais frequentes nessa doença são as crises vaso-oclusivas e a OM (ALELUIA, 2014).

Constatamos 140 lesões na amostra total (média de 2,61/participante), no entanto, do total de participantes, 20% não apresentavam nenhuma lesão radiográfica. Os principais sítios de acometimento ósseo foram coluna, seguido de fêmur e ombros e as alterações mais frequentes ON, seguida de OA. Observamos ainda que o maior percentual de indivíduos sem lesões radiográficas encontrava-se no grupo de jovens, com crises dolorosas de alta intensidade. No grupo de pessoas com cinco ou mais lesões a maioria era do sexo feminino, adultos. Como as lesões radiográficas são secundárias aos agravos sofridos pelos pacientes ao longo da sua

história clínica estes apresentam dano cumulativo, o que explica a maior incidência de jovens no grupo de pacientes sem lesões e adultos no grupo com maior incidência de dano radiográfico.

Verificamos que apenas 8,6% dos pacientes que fazem uso regular de XHU apresentavam 5 ou mais lesões (3 pessoas), contra 30% dos que não fazem uso, dado estatisticamente significativo, que demonstra a capacidade da HXU de alterar a história natural da DF, reduzindo as complicações determinadas pela mesma.

Os trabalhos encontrados na literatura que avaliam o comprometimento ósteo-articular de pacientes com DF em geral o fazem na fase aguda. Nosso estudo avaliou lesões estabelecidas nos pacientes, fora do período de crises, o que explica a baixa incidência de alterações infecciosas e inflamatórias e a alta incidência de OA.

O estudo de Balogun et al. (2010), realizado na Nigéria avaliou 318 pacientes com DF durante manifestações agudas, com média de idade de 14,2 anos, 93% genótipo SS, 40% homens e 60% mulheres, numa razão de 1,5:1. Destes, 100 pacientes (31,4%) apresentaram 131 alterações musculoesqueléticas em 118 locais anatômicos. Das lesões ósteo-articulares verificadas, 37,4% eram OM, seguida de 21,4% de ON, 15,3% de artrite séptica, 7,6% dactilite e mesma incidência de fraturas patológicas. Bahebeck et al. (2004), cita que a artrite séptica ocorre em cerca de 7% e a OM em cerca de 18% dos pacientes com DF.

Bennett e Namnyak (1990), em estudo avaliando o acometimento ósteo-articular em 57 participantes com AF com média de idade de 15,7 anos recrutados de serviços de referência em período de crise, verificaram queixa de dor ósteo-articular em 46 participantes, artrite séptica em quatro, OM em 35, contratura de quadril em três e derrame articular inflamatório em quatro. Realizaram screening radiográfico completo de todos os pacientes, constatando ON em 74% deles. A lesão de coluna mais prevalente foi a vértebra em boca de peixe, consequência da hiperplasia de medula óssea (MO) (REYNOLDS, 1966). Nosso estudo não verificou nenhuma lesão como esta, no entanto foram muito prevalentes as vértebras em H, consequência dos infartos ósseos nessa topografia (ATALLA et al., 2004).

Sachan et al. (2015), avaliaram 103 pacientes com AF admitidos em serviço de saúde Indiano de 5 a 45 anos, sendo 64 homens. Os principais sítios de comprometimento ósteo-articular foram coluna, seguida por fêmur, tibia a úmero.

Hernigou et al. (1991), em 160 pacientes com DF encontraram 32,5% de incidência de envolvimento de cabeça femoral. Destes, 80% tinham dor e prejuízo funcional e 30% OA secundária.

Roger e Letts (1999) avaliaram 30 crianças negras com DF em Ottawa durante período de crise, sendo 13 do sexo masculino. Os principais sítios de dor óssea foram joelho, seguido de coluna, cotovelo, quadril e ombros. Observaram que as crianças com mais alterações radiográficas eram aquelas com mais admissões por crises dolorosas e que alterações frequentes em coluna foram vértebras em H e em boca de peixe. Balogun et al. (2010), observaram que 28% dos pacientes da sua amostra apresentavam alterações em múltiplos sítios e destes, 71,4% tinham menos de 10 anos.

A prevalência de ON em pessoas com AF varia de 3,2% a 26,7% (AKINYOOLA; ADEDIRAN; ASALEYE, 2007; HERNIGOU et al., 2006; IWEGBU; FEMING, 1985) e aumenta com a idade, pois resulta de episódios recorrentes de infartos ósseos (ELAYAN; HAMDAM, 2012). Em termos mundiais, a DF é provavelmente a causa mais comum de necrose avascular. Mais comumente afetadas são as cabeças femoral e umeral (HUGHES et al., 2016).

A fisiopatologia da ON na DF difere da de outras etiologias, onde a localização e o tamanho das lesões são diretamente relacionados ao estresse mecânico na cabeça femoral. Na DF o tamanho e a distribuição das lesões indicam que muitos outros fatores independentes estão envolvidos (ALMEIDA; ROBERTS, 2005). No intra-vascular ocorre oclusão induzida pela agregação das hemácias falcizadas e no extra-vascular ocorre uma compressão extrínseca dos vasos determinada pela hiperplasia da medula óssea (HAWKER et al., 1982).

Fatores de risco relatados para o desenvolvimento de doenças avasculares incluem pacientes com coexistência de α -talassemia, maior concentração de Hb e hematócrito, maior frequência de crises álgicas e de hospitalizações, história de úlcera de perna e ON de cabeça do úmero (AKINYOOLA; ADEDIRAN; ASALEYE, 2007; MUKISI-MUKAZA et al., 2000; MILNER et al., 1991). Ademais, as áreas de infarto ósseo também são sítios de alto risco para OM. (RESAR; OLIVA; CASELLA, 1996; SMITH, 1996; KEELEY; BUCHANAN, 1982).

Os sítios mais comuns de ON são cabeça femoral, seguida de cabeça do úmero, joelhos e pequenas articulações das mãos e pés (LONERGAN; CLINE;

ABBONDANZO, 2001; JEAN-BAPTISTE; DE CEULAER, 2000). Em mais de 50% dos casos há múltiplas articulações afetadas.

Em revisão bibliográfica David et al. (1993), encontraram que na maioria dos trabalhos que reportam necrose avascular, a localização mais comum é a cabeça de fêmur, com incidência variando de 5 a 68,5%.

Santos et al. (2010), referem que há subdiagnóstico de ON, uma vez que pacientes assintomáticos não fazem screening radiográfico e a RNM, que é mais sensível para detectar essas lesões, não é de uso rotineiro.

Milner et al. (1991), detectaram incidência de ON de cabeça de fêmur através de RX de 8-9%, sendo mais prevalente em adultos, com doença homocigótica SS e com associação de α -talassemia. Destacam o subdiagnóstico, uma vez que cerca de 47% das lesões em quadril e 79% em ombro são assintomáticas.

Sachan et al. (2015), observaram necrose avascular de cabeça de fêmur em 30,1% dos casos, sendo bilateral em 29%. Foram encontrados 78 ON em outros locais além da cabeça do fêmur em 46 pacientes (44,6%), localizadas nas vértebras em 31 pacientes, na diáfise do fêmur em 23, no úmero em 13 e na tíbia em 11 pacientes.

Lonergan, Cline e Abbondanzo (2001), referem que a AF é a causa mais comum de ON de quadril em crianças, e que cerca de metade destas desenvolverá tal morbidade até os 35 anos.

Hughes et al. (2016), relatam que pacientes com DF podem desenvolver OA, que pode ser uma complicação da ON quando esta acomete a superfície articular. Ocorre 86% de progressão para AO se a ON não for adequadamente tratada (MONT et al., 2010; ALONGE; SHOKUNBI, 2004).

Santos et al. (2010), destacam que a alteração ósteo-articular mais incapacitante é a ON asséptica epifisária. A prevalência de necrose da cabeça do fêmur em portadores de AF varia de menos de 10% a mais de 30% e pode ocorrer em qualquer idade. Evolui com colapso do osso subcondral e desestruturação articular, culminando em osteoartrose avançada, mas tem potencial curativo antes do fechamento das epífises. O quadro inicial pode ser revertido com tratamento clínico, mas em graus mais avançados é necessário tratamento cirúrgico. A ON da cabeça do fêmur resulta em dor intensa, limitação de movimento articular, deformidades, desigualdade do comprimento dos membros inferiores, distúrbio da marcha, e incapacidade permanente. Pode evoluir rapidamente para estágio avançado com

fragmentação e colapso da cabeça femoral, culminando em artrose secundária (ALELUIA, 2014). Hernigou, Bachir e Galacteros (2003), destacam que, se não tratadas, 87% das ON de cabeça de fêmur evoluem com colapso em 5 anos.

Madu et al. (2014a), em estudo realizado na Nigéria avaliaram a incidência de ON em 122 pessoas com AF, sendo 56,6% do sexo masculino, em uma razão de 1,3 homens para cada mulher, com mediana de idade de 23 anos. Verificaram que 18,9% da sua amostra apresentou envolvimento ósteo-articular, sendo a maioria do sexo masculino (60,9%). Um total de dezesseis participantes (13,1%) apresentaram ON, todas em quadril, bilateral em três destes, ou seja, com acometimento de 19 fêmures, predominantemente o esquerdo. Cerca de 64% dos indivíduos apresentaram crises de dor óssea nos últimos 5 anos, com média de 3,8 episódios por ano, 76,9% em pessoas abaixo dos 30 anos, sendo 15,4% abaixo de 20 anos.

David et al. (1993), avaliando a incidência de ON de úmero observou que 50% dos pacientes que apresentaram quatro ou mais crises ao ano desenvolveram necrose avascular de cabeça de úmero. Furtado, Motta e Santos (2014), em trabalho com 135 indivíduos com DF, observou que 86,7% já haviam apresentado episódios de crises álgicas e dessas, 9,6% desenvolveram necrose asséptica da cabeça do fêmur/úmero. Bennett e Namnyak (1990), observaram que de 29 pacientes com ON de fêmur, 21 apresentavam acometimento bilateral, com idades variando de 11 a 42 anos. Observou-se ON de úmero em 14% dos indivíduos.

Ware et al. (1991), avaliando 16 homens e 11 mulheres com média de 24,8 anos, observaram que 11 pacientes (41%) apresentaram ON de cabeça de fêmur, visível tanto ao RX quanto RNM, sendo que 7 (26%) apresentavam ON bilateral. Desses 18 fêmures acometidos (33%), 10 foram à direita e 8 à esquerda.

Flouzat-Lachaniete et al. (2009) realizaram estudo prospectivo. Entre 1980 e 1989, 200 pacientes com doença falciforme foram tratados para ON. A população de pacientes consistia de 102 homens e 88 mulheres com idade média de 26 anos e foram acompanhados até o ano de 2005. No momento da apresentação, quarenta e um pacientes tinham diagnóstico de ON multifocal. No último follow-up oitenta e sete pacientes tiveram ON multifocal. Desse modo, 23% desenvolveram ON multifocal durante o estudo do período (1,5 caso por 100 pacientes-ano). A ON multifocal foi maior nos grupos com Genótipo SS e pacientes apresentando associação com talassemias. A incidência de ON multifocal foi maior em pacientes SS mais jovens. Os

quadris estavam envolvidos em todos os pacientes com ON multifocal e houve predomínio bilateral de todos os locais. Na avaliação mais recente, observou-se média de 5,2 sítios com ON.

Poucos estudos avaliaram parâmetros laboratoriais em pacientes com lesões radiográficas, e os que o fizeram restringiram-se aos índices hematimétricos. Nossa observação de que os níveis de Hb Basal e reticulócitos encontram-se mais elevados em pacientes com mais lesões radiográficas está de acordo com o relatado por Platt et al. (1994). No entanto, não encontramos explicação para os níveis mais elevados de HbF nesse grupo de pacientes e para os níveis elevados de ferritina em indivíduos sem lesões. Esses achados podem ser devido à nossa amostra pequena e heterogênea.

Balogun et al. (2010), observaram média de Hb de 8,2 em pacientes com lesões ósteo-articulares. Ware et al. (1991), encontraram níveis médios de Hb e HbF de 9,2 e 3,4 em pacientes com ON e de 10 e 4,1 naqueles sem ON, respectivamente e Madu et al. (2014a), descrevem que a incidência de ON correlaciona-se com hematócrito elevado, baixos níveis de HbF, e maior frequência de episódios de crises vaso-oclusivas (SADAT-ALI; AL-HABDAN, 2003; MUKISI-MUKAZA et al., 2000; HAWKER et al., 1982), além de nível plaquetário no período de doença estável.

6.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL E AS ALTERAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES

Esperávamos que pacientes com baixo PGC apresentassem DMO reduzida, no entanto os achados não confirmaram essa hipótese, concordante com o estudo de Baldanzi et al. 2011, que não encontrou associação entre DMO e IMC de pacientes adultos com DF e com dois outros estudos em crianças, que não observaram relação significativa ente DMO e variáveis antropométricas (CHAPELON et al., 2009; LAL et al., 2006).

Por sua vez, Meeuwes et al. (2013), observaram significativa relação entre DMO reduzida e baixo peso, estatura e IMC para idade, consistente com outros estudos (SARRAI et al., 2007; BUISSON et al., 2005; SOLIMAN et al., 1998).

Cálcio e a VitD são importantes no metabolismo ósseo e a baixa ingestão destes leva a uma redução do pico de massa óssea, sendo este o maior determinante

da DMO no adulto (CORRÊA, 2016). Diversos estudos referem que a ingestão média de cálcio e VitD em pacientes com DF geralmente está abaixo do recomendado, mas não mostra associação com DMO (CHAPELON et al., 2009; LAL et al., 2006; BUISSON et al., 2005).

Esperávamos que a maior gravidade fenotípica da DF, representada pelo maior número de lesões radiográficas, cursasse com comprometimento nutricional devido prejuízos na ingestão alimentar e maior consumo metabólico. No entanto, a análise da classificação nutricional em relação à quantidade de lesões sugere que níveis mais elevados do PGC associam-se com maior quantidade de lesões por indivíduo. Atualmente sabe-se que o tecido adiposo é pró-inflamatório e está envolvido na fisiopatologia de uma série de condições de saúde, como ON e OA (BARROSO et al., 2012; GRAÇA; NOBRE; MARQUES, 2010; RASIA et al., 2007), podendo exercer um papel importante na fisiopatologia e na gravidade dos pacientes com DF. Outra possibilidade é a influência do uso de HXU determinando um perfil de pacientes de maior gravidade e maior PGC, uma vez que a prescrição deste fármaco é mais prevalente em indivíduos com doença mais grave e conseqüentemente maior número de lesões, ao mesmo tempo em que associa-se a elevação do PGC (ADEGOKE, 2017).

7 CONCLUSÕES

Os dados apresentados sugerem que a DF ainda é uma doença que determina grandes limitações funcionais e importante redução na expectativa de vida dos indivíduos acometidos.

O perfil dos pacientes está mudando em relação à classificação nutricional, com tendência à elevação do IMC e PGC, o que está associado às melhorias terapêuticas que lhes é ofertada, indicando que todos os indivíduos devem ser tratados igualmente, com a melhor terapêutica disponível a fim de evitar comprometimentos.

Sexo, idade e número de crises álgicas têm associação estatisticamente significativa com o PGC dos indivíduos com DF, bem como o uso de HXU com a quantidade de lesões radiográficas por indivíduo. Quanto à DMO nenhuma característica epidemiológica ou clínica associou-se às alterações descritas. O PGC não apresentou associação com a DMO, mas pode exercer influência no fenótipo e gravidade da DF, uma vez que apresenta relação direta com a quantidade de lesões radiográficas dos pacientes.

As principais limitações do estudo foram a pequena amostra, sua heterogeneidade, a limitação no registro dos dados em prontuário e a dificuldade de realização de alguns exames em nosso hospital.

Futuramente, o aumento do grupo de estudo, abordando também as outras hemoglobinopatias, adição de grupo controle e pesquisas mais aprofundadas, com recordatório alimentar, bioimpedância elétrica, DEXA e exames de Ressonância Nuclear Magnética podem elucidar algumas informações e abrir novas perspectivas de tratamento.

REFERÊNCIAS

- ADAMKIEWICZ, Thomas V. et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. **Blood**, v. 114, n. 21, p. 4632-4638, Nov. 2009.
- ADEGOKE, Samuel A. et al. Comparative study of the growth and nutritional status of Brazilian and Nigerian school-aged children with sickle cell disease. **International Health**, v. 9, n. 6, p. 327-334, Nov. 2017.
- ADEWOYE, Adeboye H. et al. Sickle cell bone disease: response to vitamin D and calcium. **American Journal of Hematology**, v. 83, n. 4, p. 271-274, Apr. 2008.
- ADORNO, Elisângela Vitória et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n.1, p. 292-298, Jan./Feb. 2005.
- AKINYOOOLA, Akinyele L.; ADEDIRAN, Ismail A.; ASALEYE, Christianah Mopelola. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease in Nigeria: a retrospective study. **The Nigerian Postgraduate Medical Journal**, v. 14, n. 3, p. 217-220, Sept. 2007.
- ALELUIA, Íris Pereira. **Ocorrência de osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com doença falciforme: um revisão sistemática**. 2014. F. Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2014.
- ALMEIDA, Antonio; ROBERTS, Irene. Bone involvement in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 129, n. 4, p. 482-490, May 2005.
- ALONGE, Temitope O.; SHOKUNBI, Wuraola A. The choice of arthroplasty for secondary osteoarthritis of the hip joint following avascular necrosis of the femoral head in sicklers. **Journal of the National Medical Association**, v. 96, n. 5, p. 678-681, May 2004.
- AL-SAQLADI, Abdul-Wahab M. et al. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. **Annals of Tropical Paediatrics**, v. 28, n. 3, p. 165-189, Sept. 2008.
- ALVES, Amaro Luiz. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 5, n. 4, p. 45-53, out./dez. 1996.
- AMARAL, Júlia Lamese et al. Socio-demographic, economic and health profile of adults with sickle-cell disease. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v.16, n. 3, p. 296-305, May/Jun. 2005.
- AMUNDSEN, Thor R.; SIEGEL, Marilyn J.; SIEGEL, Barry A. Osteomyelitis and infarction in sickle cell hemoglobinopathies: differentiation by combined technetium and gallium scintigraphy. **Radiology**, v. 153, n. 3, p. 807-812, Dec. 1984.

APOSTILA de avaliação nutricional. Goiânia, 2013. PUC Goiás. 49 p.

ARLET, Jean-Benoît et al. Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults. **Bone**, v. 52, n. 1, p. 206-211, Jan, 2013.

ASLAN, Mutay et al. Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 26, p. 15215-15220, Dec. 2001.

ATALLA, Ângelo et al. Manifestações esqueléticas na anemia falciforme. **HU Revista**, v. 30, n. 2/3, p. 70-73, maio/dez. 2004.

BAHEBECK, Jean et al. Relative rates and features of musculoskeletal complications in adult sicklers. **Acta Orthopaedica Belgica**, v. 70, n. 2, p. 107-111, Apr. 2004.

BALDANZI, Gabriel et al. Low bone mass density is associated with hemolysis in Brazilian patients with sickle cell disease. **Clinics**, v. 66, n. 5, p. 801-805, May 2011.

BALOGUN, Rufai A. et al. Spectrum of musculo-skeletal disorders in sickle cell disease in Lagos, Nigeria. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 5, p. 2, Jan. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821293/>>. Acesso em: 05 ago. 2017.

BARDEN, Elizabeth M. et al. Body composition in children with sickle cell disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 1, p. 218-225, Jul. 2002.

BARROSO, Guilherme Campos et al. Osteonecrose espontânea do joelho em atleta tratado com o uso de câmara hiperbárica: relato de caso e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 47, n. 3, p. 389-393, 2012.

BARTON, Beverly E. Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 9, n. 4, p. 737-752, Aug. 2005.

BENNETT, Oliver M.; NAMNYAK, Simon S. Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 72, n. 3, p. 494-499, May 1990.

BOREL, Myfanwy J. et al. Protein turnover and energy expenditure increase during exogenous nutrient availability in sickle cell disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 3, p. 607-614, Sept. 1998.

BOUCHAÏR, Nadira et al. Prevention of sickle cell crises with multiple phlebotomies. **Archives de Pédiatrie**, v. 7, n. 3, p. 249-255, Mar. 2000.

BRAGA, Josefina A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n.3, p. 233-238, jul./set. 2007.

BRANDÃO, Cynthia M. A. et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 1, p. 107-112, Feb. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**. Brasília, 2015. 80 p.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência Regional de Saúde de Uberaba. **Diagnóstico Situacional – Saúde**. Macrorregião Triângulo do Sul. Uberaba, 2013. 62 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme: condutas básicas para tratamento**. Brasília, 2012. 63 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de educação em saúde: autocuidado na doença falciforme**. Brasília, 2008. 72 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. 1. ed. Brasília, 2002a. 142 p.

BRASIL, Portaria SAS/MS nº 872, de 06 de novembro de 2002. **Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas: Anemia falciforme. Hidroxiuréia**. Brasília, 2002b.

BUCHOWSKI, Maciej S. et al. Equation to estimate resting energy expenditure in adolescents with sickle cell anemia. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 6, p. 1335-1344, Dec. 2002.

BUISSON, Anne M. et al. (2005) Bone area and bone mineral content deficits in children with sickle cell disease. **Pediatrics**, v. 116, n. 4, p. 943-949, Oct. 2005.

CANÇADO, Rodolfo D. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 316-326, jul./set. 2007.

CASTILHOS, Livia Gelain; BRAUN, Josiane Bizzi Schlemmer; LIMA, Suzinara Beatriz Soares de. Atenção primária e doença falciforme: uma revisão sobre o papel do gestor. **Revista Saúde (Santa Maria)**, v. 42, suppl., p. 45-52, jul. 2016.

CASTRO, Oswaldo et al. Improvement of sickle cell anemia by iron limited erythropoiesis. **American Journal of Hematology**, v. 47, n. 2, p. 74-81, Oct. 1994.

CHAPELON, Emeline et al. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. **European Journal of Haematology**, v. 83, n. 6, p. 572-578, Dec. 2009.

CHOW, Lok-Hi. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D in hereditary hemochromatosis: relation to iron status. **Gastroenterology**, v. 88, n. 4, p. 865-869, Apr. 1985.

CLASTER, Susan; VICHINSKY, Elliott P. Managing sickle cell disease. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7424, p. 1151-1155, Nov. 2003.

CORRÊA, Marcus Vinícius de Azevedo. **Parâmetros laboratoriais no diagnóstico da anemia falciforme: uma revisão**. 2016. 27 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Hematologia Laboratorial) – Pós - Graduação em Hematologia Laboratorial, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2016.

COSTA, Fernando Ferreira; CONRAN, Nicola; FERTRIN, Kleber Yotsumoto. Anemia falciforme. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de Hematologia**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 27, p. 206-223.

COX, Sharon E. et al. Nutritional status, hospitalization and mortality among patients with sickle cell anemia in Tanzania. **Haematologica**, v. 96, n. 7, p. 948-953, Jul. 2011.

CRUZ, Sirlaine Vieira da et al. Avaliação da qualidade de vida em pacientes adultos com anemia falciforme no norte de Minas Gerais – Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 26, suppl. 5, p. S23-S30, nov./dez. 2016.

DAVID, Huw G. et al. The shoulder in sickle-cell disease. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 75, n. 4, p. 538-545, Jul. 1993.

DURNIN, J. V. G. A.; WORMERSLEY, J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. **British Journal of Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 77-97, Jul. 1974.

EJINDU, Vivian C. et al. Musculoskeletal manifestations of sickle cell disease. **Radiographics**, v. 27, n. 4, p. 1005-1021, Jul./Aug. 2007.

EKE, Christopher Bismarck et al. Obesity in preschool-aged children with sickle cell anemia: emerging nutritional challenge in a resource limited setting. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 32, n. 6, p. 390-398, Jul. 2015.

ELAYAN, Saad Saleh Abdullah Al; HAMDAN, Abdullah Al. Ankylosis of the hips and knees due to sickle cell disease. **F1000 Research**, v. 1, p. 32, Oct. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814913/>>. Acesso em: 14 jun. 2017.

FAINSTEIN, Raquel Simbalista de Queiroz et al. Uso de hidroxiuréia no tratamento da doença falciforme. **Revista Baiana de Pediatria**, v. 2, n. 1, p. 46-55, maio/jun./jul./ago. 2006.

FELIX, Andreza Aparecida. **Aspectos clínico-epidemiológicos e percepção de dor na doença falciforme**. 2009. 85 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2009.

FELIX, Andreza Aparecida; SOUSA, Helio M.; RIBEIRO, Sonia Beatriz F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n.3, p.203-208, Jun. 2010.

FERNANDES, Ana Paula P. C.; AVENDANHA, Fernanda A.; VIANA, Marcos B. Hospitalizations of children with sickle cell disease in the Brazilian Unified Health System in the state of Minas Gerais. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 3, p. 287-293, May./Jun. 2017.

FERNANDES, Ana Paula Pinheiro Chagas et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. **Jornal de Pediatria**, v. 4, n. 86, p. 279-284, Jul./Aug. 2010.

FERRARI, Serge L. et al. Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham Osteoporosis Study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 4, p. 552-559, Apr. 2004.

FERREIRA, Carlos Eduardo S. et al. Consensus - reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, n. 6, p. 377-381, Nov. 2017.

FLOUZAT-LACHANIETE, Charles Henri et al. Multifocal joint osteonecrosis in sickle cell disease. **The Open Orthopaedics Journal**, v. 3, p. 32-35, May 2009.

FUNG, Ellen B. et al. Markers of bone turnover are associated with growth and development in young subjects with sickle cell anemia. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 50, n. 3, p. 620-633, Mar. 2008.

FUNG, Ellen B. et al. Energy expenditure and intake in children with sickle cell disease during acute illness. **Clinical Nutrition**, v. 20, n. 2, p. 131-138, Apr. 2001.

FURTADO, Alexandre Neves; MOTTA, Jovarci; SANTOS, Marcos Daniel de Deus. Estudo do perfil dos pacientes portadores de Síndromes Falciformes acompanhados no Serviço de Hematologia do Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES). **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 16, n. 4, p. 105-112, out-dez, 2014.

GALI, Julio Cesar. Osteoporose. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 9, n. 2, p. 53-62, Jun. 2001.

GARADAH, Taysir S. et al. Predictors of abnormal bone mass density in adult patients with homozygous sickle-cell disease. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology Diabetes**, v. 8, p. 35-40, May 2015.

GOLDEN, Neville H.; ABRAMS, Steven A.; COMMITTEE ON NUTRITION. Optimizing bone health in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 134, n. 4, p. e1229-e1243, Oct. 2014. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2014/09/24/peds.2014-2173.full.pdf>>. Acesso em: 05 mar. 2018.

GRAÇA, Maria João; NOBRE, Nuno; MARQUES, Yolanda. **Obesidade e inflamação**. Barbacena, jul. 2010. Escola Superior de Saúde Atlântica.

GUALANDRO, Sandra F. M. A associação anemia falciforme e hemoglobina fetal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 6, p. 403-404, dez. 2009.

HAWKER, H et al. Haematological factors associated with avascular necrosis of the femoral head in homozygous sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 50, n. 1, p. 29-34, Jan. 1982.

HECK, Louis W. J. Arthritis associated with hematologic disorders, storage diseases, disorders of lipid metabolism and dysproteinemias. In: KOOPMAN, William J. **Arthritis and Allied Conditions - A textbook of Rheumatology**. 14. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 1903-1924.

HEDSTROM, A. S.; LIDGREN, L. Septic arthritis and osteomyelitis. In: KLIPPEL, J. H.; DIEPPE, P. A. **Rheumatology**. 2. ed. London: Mosby, 1997. p. 1-10.

HERNIGOU, Philippe et al. Deformidades do quadril em adultos com doença falciforme e necrose avascular na infância. Uma história natural de cinquenta e dois pacientes. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 73, n. 1, p. 81-92, Jan. 1991.

HERNIGOU, Philippe et al. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 88, n. 12, p. 2565-2572, Dec. 2006.

HERNIGOU, Philippe; BACHIR, Dora; GALACTEROS, Frederic. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 85-A, n. 3, p. 500-504, Mar. 2003.

HUGHES, Michael et al. Haemoglobinopathies and the rheumatologist. **Rheumatology**, v. 55, n. 12, p. 2109-2118, Dec. 2016.

HUO, Michael H.; FRIEDLAENDER, Gary E.; MARSH, James S. Orthopaedic manifestations of sickle-cell disease. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 63, n. 3, p. 195-207, May/Jun. 1990.

IWEGBU, CG.; FLEMING, AF. Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease. A series from the Guinea Savannah of Nigeria. **The Journal of Bone Joint Surgery**, v. 67, n. 1, p. 29-32, Jan. 1985.

JANUÁRIO, José Nelio. **Incidência da doença falciforme em um milhão de nascidos vivos em minas gerais (1998-2001)**. 2002. 97 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.

JEAN-BAPTISTE, Georges; DE CEULAER, Karel. Osteoarticular disorders of haematological origin. **Baillière's Best Practice and Research. Clinical Rheumatology**, v. 14, n. 2, p. 307-323, Jun. 2000.

JESUS, Dinah Aparecida Santos de; SANTANA, Priscila Gonçalves. **Anemia falciforme: um estudo de prevalência no centro de hemoterapia de Sergipe (HEMOSE)**. 2015. 19 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) – Universidade Tiradentes, Aracaju, 2015.

JOHNSON, Clarissa; TELEN, Marilyn J.; Adhesion molecule and hydroxyurea in the pathophysiology of sickle cell disease. **Hematologica**, v. 93, n. 4, p. 481-485, Apr. 2008.

KATO, Gregory J. et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonar hypertension, and death in patients with sickle cell disease. **Blood**, v. 107, n. 6, p. 2279-2285, Mar. 2006.

KATO, Gregory J.; GLADWIN, Mark T.; STEINBERG, Martin H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Reviews**, v. 21, n. 1, p. 37-47, Jan. 2007.

KAUL, Dhananjaya K. et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in transgenic sickle mouse. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 278, n. 6, p. H1799-H1806, Jun. 2000.

KAWCHAK, Deborah A. et al. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 107, n. 5, p. 843-848, May 2007.

KAZADI, Aimé Lukusa et al. factors associated with growth retardation in children suffering from sickle cell anemia: first report from Central Africa. **Anemia**, v. 2017, p. 1-6. Jan. 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/anemia/2017/7916348/>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

KEELEY, Katherine; BUCHANAN, George R. Acute infarction of long bones in children with sickle cell anemia. **The Journal of Pediatrics**, v. 101, n. 2, p. 170-175, Aug. 1982.

KELEPOURIS, Nichy et al. Severe osteoporosis in men. **Annals of Internal Medicine**, v. 123, n. 6, p. 452-460, set. 1995.

KOPP-HOOLIHAN, Lori E. et al. Elevated resting energy expenditure in adolescents with sickle cell anemia. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 99, n. 2, p. 195-199, Feb. 1999.

LAL, Ashutosh et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 47, n. 7, p. 901-906, Dec. 2006.

LAWRY, George V. **Exame físico músculo-esquelético sistemático**. 1. ed. São Paulo: Mc Graw Hill, 2012. 300 p.

LINCOLN, Thomas L.; AROESTY, Jerome; MORRISON, Paul F. Iron-deficiency anemia and sickle-cell disease: a hypothesis. **Lancet**, v. 2, n. 7823, p. 260-261, Aug. 1973.

LINTSI, Mart; KAARMA, Helje; KULL, Ingrid. Comparison of hand-to-hand bioimpedance and anthropometry equations versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body fat percentage in 17-18-year-old conscripts. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 24, n. 2, p. 85-90, Mar. 2004.

LOBO, Clarisse Lopes de Castro et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 13, n. 2/3, p. 154-159, Mar. 2003.

LOBO, Clarisse; MARRA, Vera Neves; SILVA, Regina Maria G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 247-258, Jul./Sept. 2007.

LOHMAN, Timothy G.; ROCHE, Alex F.; MARTORELL, Reynaldo. Anthropometric standardization reference manual. 1. ed. Illinois: Human Kinetics Books, 1988. 177 p.

LOHMAN, Timothy G.; ROCHE, Alex F.; MARTORELL, Reynaldo. **Anthropometric standardization reference manual**. 2 ed. Illinois: Human Kinetics Books, 1991. 90 p.

LONERGAN, Gael J.; CLINE, David B.; ABBONDANZO, Susan L. Sickle cell anemia. **Radiographics**, v. 21, n. 4, p. 971-994, Jul./Aug. 2001.

MADIGAN, Catherine; MALIK, Punam. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part I: sickle cell disease. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 8, n. 9, p. 1-23, Apr. 2006.

MADU, Anazoeze Jude et al. Avascular necrosis in sickle cell (homozygous S) patients: predictive clinical and laboratory indices. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 17, n. 1, p. 86-89, Jan./Feb. 2014.

MALINAUSKAS, Brenda M. et al. Impact of acute illness on nutritional status of infants and young children with sickle cell disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 100, n. 3, p. 330-334, Mar. 2000.

MANDESE, Valentina et al. Effects of nutritional intake on disease severity in children with sickle cell disease. **Nutrition Journal**, v. 15, p. 46, Apr. 2016.
Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851811/>>. Acesso em: 08 dez. 2017.

MARQUES NETO, João Francisco. Osteoporose: epidemiologia. **Acta Fisiátrica**, v. 4, suppl. 1, p. 119-122, 1997.

MARTINS, Cristina. **Antropometria**. Instituto Cristina Martins Educação em Saúde. Curitiba, 2009.

MATARATZIS, Pilar S. R.; ACCIOLY, Elizabeth; PADILHA, Patrícia C. Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 3, p. 247-256, jul. 2010.

MEEUWES, Merel et al. Bone mineral density, growth, pubertal development and other parameters in Brazilian children and young adults with sickle cell anaemia. **Tropical Medicine and International Health**, v. 18, n. 12, p. 1539-1546, Dec. 2013.

MILLER, Redonda G. et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 81, n. 4, p. 236-241, Apr. 2006.

MILNER, Paul F. et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 21, p. 1476-1481, Nov. 1991.

MONT, Michael A. et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review. **The Journal of Bone Joint Surgery**, v. 92, n. 12, p. 2165-2170, Sept. 2010.

MUKISI-MUKAZA, Martin et al. Prevalence, clinical features, and risk factors of osteonecrosis of the femoral head among adults with sickle cell disease. **Orthopedics**, v. 23, n. 4, p. 357-363, Apr. 2000.

NAPOLI, Nicola et al. Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia. **Bone**, v. 38, n. 6, p. 888-892, Jun. 2006.

NATH, Karl A. et al. Mechanisms of vascular instability in a transgenic mouse model of sickle cell disease. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 279, n. 6, p. R1949-R1955, Dec. 2000.

O'DRISCOLL, Sandra et al. Serum lactate dehydrogenase activity as a biomarker in children with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 140, n. 2, p. 206-209, Jan. 2008.

ODETUNDE, Odutola Israel et al. Body mass index and other anthropometric variables in children with sickle cell anaemia. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 32, n. 2, p. 341-346, Mar./Apr. 2016.

OHARA, Daniela G. et al. Dor osteomuscular, perfil e qualidade de vida de indivíduos com doença falciforme. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 16, n. 5, p. 431-438, Oct. 2012.

OKPALA, Iheanyi. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease- a red cell disorder. **Blood Reviews**, v. 18, n. 1, p. 65-73, Mar. 2004.

OLIVEIRA, Jacqueline Faria de et al. Vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão integrativa. **Revista Paulista de Pediatria**, v 33, n. 3, p. 349-354, jul./set. 2015.

OLIVEIRA, Sílvio Marcos de. **Alterações osteoarticulares**. 2007. 34 slides. Disponível em: <http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/palestras_2007/Alteracoes_osteoarticulares.pdf>. Acesso em: 17 maio 2017.

OMOIGUI, Sota. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging - role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. **Immunity and Ageing**, v. 4, p. 1, Mar. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1845171/>>. Acesso em: 17 mar. 2018.

OSTEOPOROSIS prevention, diagnosis, and therapy. **NIH Consensus Statement**, v. 17, n. 1, p. 1-45, Mar. 2000.

PACHECO, Daniele Ferreira; PEREIRA, Laíza Fantini Fernandes; PAIVA, Jeferson Leandro de. **Transplante de medula óssea em pacientes com anemia falciforme**. Fernandópolis, 2017. Fundação Educacional de Fernandópolis.

PELLS, Jennifer J. et al. Moderate chronic pain, weight and dietary intake in African American adult patients with sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, v. 97, n. 12, p. 1622-1629, Dec. 2005.

PINHEIRO, Marcelo M. et al. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Osteoporos International**, v. 20, n. 3, p. 399-408, Mar. 2009.

PLATT, Orah S. et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. **The New England Journal Medicine**, v. 330, n.23, p.1639-1644, Jun. 1994.

PLATT, Orah S. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 1, p. 11-16, Jul. 1991.

POIGNARD, Alexandre et al. The natural progression of symptomatic humeral head osteonecrosis in adults with sickle cell disease. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 94, n. 2, p. 156-162, Jan. 2012.

POLLOCK, Michael L.; WILMORE, Jack H. **Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 734 p.

PRASAD, Ananda S. Malnutrition in sickle cell disease patients. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, n. 2, p. 423-424, Aug. 1997.

RAGHUPATHY, Radha; MANWANI, Deepa; LITTLE, Jane A. Iron overload in sickle cell disease. **Advances in Hematology**, v. 2010, p. 1-9. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ah/2010/272940/>>. Acesso em: 09 ago. 2017.

RAMOS, Jéssica Teixeira et al. Mortalidade por doença falciforme em estado do nordeste brasileiro. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, v. 5, n. 2, p. 1604-1612, maio/ago. 2015.

RASIA, Juliana et al. A relação do sobrepeso e obesidade com desconfortos musculoesqueléticos de mulheres pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 4, n. 1, p. 28-38, jan./jun. 2007.

REED, Jess D.; REDDING-LALLINDER, Rupa; ORRINGER, Eugene P. Nutrition and Sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 24, n. 4, p. 441-455, Apr. 1987.

REED, William; VICHINSKY, Elliott P. New considerations in the treatment of sickle cell disease. **Annual Review of Medicine**, v. 49, p. 461-474, 1998.

REITER, Christopher D. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. **Nature Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1383-1389, Nov. 2002.

RESAR, Linda M.; OLIVA, Maria M.; CASELLA, James F. Skull infarction and epidural hematomas in a patient with sickle cell anemia. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 18, n. 4, p. 413-415, Nov. 1996.

REYNOLDS, Jack. A re-evaluation of the "fish vertebra" sign in sickle cell hemoglobinopathy. **American Journal of Roentgenology**, v. 97, n. 3, p. 693-707, Jul. 1966.

REYNOLDS, Michael D. Gout and hyperuricemia associated with sickle-cell anemia. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 12, n. 4, p. 404-413, May 1983.

RODRIGUES, Maurício Nunes et al. Estimativa da gordura corporal através de equipamentos de bioimpedância, dobras cutâneas e pesagem hidrostática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 7, n. 4, p. 125-132, jul./ago. 2001.

ROGER, Eric; LETTS, Mervyn. Sickle cell disease of the spine in children. **Canadian Journal of Surgery**, v. 42, n. 4, p. 289-292, Aug. 1999.

ROVNER, Alisha J. et al. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 9, p. 1512-1516, Sept. 2008.

SACHAN, Ankita Arun et al. Is MRI necessary for skeletal evaluation in sickle cell disease. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 6, p. TC08-TC12, Jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525574/pdf/jcdr-9-TC08.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2017.

SADAT-ALI, Mir et al. Vitamin D level among patients with sickle cell anemia and its influence on bone mass. **American Journal of Hematology**, v. 86, n. 6, p. 506-507, Jun. 2011.

SADAT-ALI, Mir; AL-HABDAN, Ibrahim. Has the improvement in the economic status changed the pattern and severity of bone and joint complications in sickle cell disease-A comparative study of 2 decades. **Indian Journal of Orthopaedics**, v. 37, n. 3, p. 14, 2003.

SAIDENBERG-KERMANAC'H, Nathalie et al. TNF-a antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. **Bone**, v. 35, n. 5, p. 1200-1207, Nov. 2004.

SANTOS, Marzo N. et al. Análise morfológica do segmento distal do fêmur em portadores de anemia falciforme. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 144, n. 3, p. 33-38, ago./out. 2010.

SANTOS, Pâmella Naiana Dias dos et al. Anemia falciforme: caracterização dos pacientes atendidos em um ambulatório de referência. **Cogitare Enfermagem**, v. 19, n. 4, p. 785-793, out./dez. 2014.

SARRAI, Mona et al. Bone mass density in adults with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 136, n. 4, p. 666-672, Feb. 2007.

SCHÜNDELN, Michael M. et al. Impairment of bone health in pediatric patients with hemolytic anemia. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e108400, Oct. 2014. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108400>>. Acesso em: 05 abr. 2011.

SCOTT, Alison et al. Obesity in sub-Saharan Africa: development of an ecological theoretical framework. **Health Promotion International**, v. 28, n. 1, p. 4-16, Mar. 2013.

SERIOLO, Bruno et al. Bone metabolism changes during anti-TNF-a therapy in patients with active rheumatoid arthritis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v 1069, p. 420-427, Jun. 2006.

SERJEANT, Graham R. Natural history and determinants of clinical severity of sickle cell disease. **Current Opininn in Hematology**, v. 2, n. 2, p.103-108, Mar. 1995.

SILVA JUNIOR, Geraldo Bezerra da; DAHER, Elizabeth De Francesco; ROCHA, Francisco Airton Castro da. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 34, n. 2, p. 156-164, 2012.

SILVA, Nilzio Antonio da; MONTANDON, Ana Carolina de Oliveira e Silva; CABRAL, Michelle Vasconcelos da Silva Prado. Doenças osteoarticulares degenerativas periféricas. **Einstein**, v. 6, suppl. 1, p. S21-S8, 2008.

SILVA, Roberto B. de Paiva e; RAMALHO, Antonio S.; CASSORLA, Roosevelt M. S. Sickle cell disease as a public health problem in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 54-58, Feb. 1993.

SILVA, Yerkes Pereira. **Estudo comparativo da abordagem da dor no paciente pediátrico portador de doença falciforme atendido no hospital das clínicas da UFMG**. 2003. 202 f. Dissertação (Mestrado) – Mestrado em Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2003.

SINGHAL, Atul et al. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 6, p. 1093-1097, Jun. 2002.

SMITH, Jeanne A. Bone disorders in sickle cell disease. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 10, n. 6, p. 1345-1356, Dec. 1996.

SOLIMAN, Ashraf T. et al. Decreased bone mineral density in prepubertal children with sickle cell disease: correlation with growth parameters, degree of siderosis and secretion of growth factors. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 44, n. 4, p. 194-198, Aug. 1998.

SONATI, Maria de Fátima; COSTA, Fernando Ferreira. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. S40 S51, Aug. 2008.

SOUSA, Grazielli Gigiane Oliveira et al. Crise álgica em crianças portadoras de doença falciforme. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, suppl. 6, p. S23-S27, jul. 2015.

SOUZA, H. M.; VALIZE, P. C. B.; SOUZA, L. R. M. F. Manifestações reumáticas das hemoglobinopatias. In CECIN, Hamid Alexandre; XIMENES, Antonio Carlos. **Tratado Brasileiro de Reumatologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2015, 1104 p.

SOUZA, Karen Cordovil Marques de et al. Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. **Revista de Nutrição**, v. 24, n. 6, p. 853-862, nov./dez. 2011.

STEINBERG, Martin H. et al. **Disorders of Hemoglobin: genetics, pathophysiology and clinical management**. 2 ed. United Kingdom: Cambridge, University Press, 2009. 846 p.

STOICA, Zoia et al. Imaging of avascular necrosis of femoral head: familiar methods and newer trends. **Current Health Sciences Journal**, v. 35, n. 1, p. 23-28, Jan. 2009.

STREET, Maria E. et al. Analysis of bone mineral density and turnover in patients with cystic fibrosis: Associations between the IGF system and inflammatory cytokines. **Hormone Research**, v. 66, n. 4, p. 162-168, Jun. 2006.

STUART, Marie J.; NAGEL, Ronald L. Sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 364, n. 9442, p. 1343-1360, Oct. 2004.

SZAJUBOK, J. C. M.; MENEZES, R. C.; BARREIRO, C. J. R. Manifestações reumáticas das doenças hematológicas. *Revista Temas de Reumatologia Clínica*. v.4, n.1, 2003.

TARER, Vanessa et al. Sickle cell anemia in Guadeloupean children: pattern and prevalence of acute clinical events. **European Journal of Haematology**, v. 76, n. 3, p. 193-199, Mar. 2006.

TAVARES NETO, J. A Hemoglobinopatia S: um problema de saúde pública e ocupacional. **Boletim de La Oficina Sanitaria Panamericana**, v. 90, n.3, p.229-238, Mar, 1981.

TEITELBAUM, Steven L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? **The American Journal of Pathology**, v. 170, n. 2, p. 427-435 Feb. 2007.

TELEN, Marilyn J. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. **Hematology/The Education Program of the American Society of Hematology**, v. 2007, n. 1, p. 84-90, 2007.

ULRICH, Tom. Is obesity on the rise among children with sickle cell disease. Boston Children's Hospital Science and Clinical Innovation Blog. Boston. Aug. 2013. Disponível em: <<https://vector.childrenshospital.org/2013/08/is-obesity-on-the-rise-among-children-with-sickle-cell-disease/>>. Acesso em: 02 fev. 2018.

VEKILOV, Peter G. Sickle-cell haemoglobin polymerization: is it the primary pathogenic event of sickle-cell anaemia? **British Journal of Haematology**, v. 139, n. 2, p. 173-184, Oct. 2007.

VERISSIMO, Monica P. A. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n.3, p. 271-274, jul./set. 2007.

VILELA, Rosana Quintella Brandão et al. Quality of life of individuals with sickle cell disease followed at referral centers in Alagoas, Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 34, n. 6, p. 442-446, 2012.

VILLAGRA, José et al. Platelet activation in patients with sickle cell disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. **Blood**, v. 110, n. 6, p. 2166-2171, Sept. 2007.

WARE, Howard E. et al. Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. **The Journal of Bone Joint Surgery**, v. 73, n. 6, p. 947-949, Nov. 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee**. Geneva, WHO, 1995. 439 p.

YANAGUIZAWA, Matiko et al. Diagnóstico por imagem na avaliação da anemia falciforme. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n.2, p. 102-105, mar/abr, 2008.

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207-214, jul./set. 2007.

ZANATTA, Emille Beatriz Coelho Leal. **Anemia falciforme do diagnóstico ao tratamento**. 2015. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2015.

ZEMEL, Babette S. et al. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. **Pediatric Research**, v. 61, n. 5 pt 1, p. 607-613, May 2007.

ZHANG, Xiuzhen Z. et al. Effects of alendronate on bone mineral density, cytokines and indices of bone metabolism in postmenopausal osteoporotic patients. **Zhonghua Nei Ke Za Zhi**, v 45, n. 7, p. 565-568, Jul. 2006.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO MAIORES DE IDADE

TERMO DE ESCLARECIMENTO

(Para Pessoas com Anemia Falciforme maiores de idade)

TÍTULO DO PROJETO: *Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba – MG*

JUSTIFICATIVA E OS OBJETIVOS DA PESQUISA: Você está sendo convidada(o) a participar do projeto “Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba – MG”, por ter Anemia Falciforme. Os avanços na área das ciências ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante. O objetivo deste estudo é verificar se há correlação entre a nutrição corporal e as alterações em ossos, articulações e músculos causadas pela Anemia Falciforme.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS E RISCOS: Caso você participe, será necessário fazer exames de sangue e de raio-X e/ou ultrassom, consultas médicas e avaliação de peso, altura e exame médico. Não será feito nenhum procedimento que traga qualquer desconforto ou risco à sua vida, além daquele causado pela picada de uma agulha no seu braço para coleta de sangue. Ademais, essa coleta será realizada juntamente com os exames solicitados no seu acompanhamento médico de rotina, sem necessidade de picadas adicionais. Você poderá obter todas as informações que quiser; poderá ou não participar da pesquisa e o seu consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento.

BENEFÍCIOS DIRETOS PARA O PARTICIPANTE: Participando desta pesquisa, você receberá uma avaliação nutricional e de um médico reumatologista, o que pode contribuir para o diagnóstico de condições de saúde que podem interferir na sua qualidade de vida, possibilitando que elas sejam tratadas ou mesmo evitadas, revertendo-se em benefício para sua saúde.

BASES DA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA, CONFIDENCIALIDADE E CUSTOS: Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas haverá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. O seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois ele será identificado por um número, letra ou código.

Contato dos pesquisadores:

Pesquisador(es):

Taciana Fernandes Araújo Ferreira (034) 8849-4373; taciferreira@yahoo.com.br; Av. Getúlio Guaritá S/N;

Helio Moraes de Souza (034) 9105-8485; helio.moraes@dcm.ufcm.edu.br; Av. Getúlio Guaritá S/N.

**APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE APÓS
ESCLARECIMENTO MAIORES DE IDADE**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

TÍTULO DO PROJETO: *Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba – MG*

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e a quais procedimentos serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará o tratamento/serviço que estou recebendo. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo. Concordo em participar do estudo, “*Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba – MG*”, e receberei uma via assinada deste documento.

Uberaba,/...../.....

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador assistente

Telefone de contato dos pesquisadores:

Taciana Fernandes Araújo Ferreira: (34) 98849-4373;

Helio Morais de Souza (034) 9105-8485

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO MENORES DE IDADE

TERMO DE ESCLARECIMENTO

(Para pessoas com Anemia Falciforme menores de idade)

TÍTULO DO PROJETO: *Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba – MG*

JUSTIFICATIVA E OS OBJETIVOS DA PESQUISA: O adolescente (a) sob sua responsabilidade está sendo convidada(o) a participar do projeto “Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba – MG.”, por ter Anemia Falciforme. Os avanços na área das ciências ocorrem através de estudos como este, por isso a participação dele (a) é importante. O objetivo deste estudo é verificar se há correlação entre a nutrição corporal e as alterações em ossos, articulações e músculos causadas pela Anemia Falciforme.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS E RISCOS: Caso ele (a) participe, será necessário fazer exames de sangue e de raio-X e/ou ultrassom, consultas médicas e avaliação de peso, altura e exame médico. Não será feito nenhum procedimento que traga qualquer desconforto ou risco à vida dele (a), além daquele causado pela picada de uma agulha no braço para coleta de sangue. Ademais, essa coleta ocorrerá no momento em que for ser coletado sangue no acompanhamento médico de rotina, sem necessidade de picadas adicionais. Vocês poderão obter todas as informações que quiserem; poderão ou não participar da pesquisa e o seu consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento.

BENEFÍCIOS DIRETOS PARA O PARTICIPANTE: Participando desta pesquisa, ele (a) receberá uma avaliação nutricional de um médico reumatologista, o que pode contribuir para o diagnóstico de condições de saúde que podem interferir na qualidade de vida dele (a), possibilitando que elas sejam tratadas, revertendo-se em benefício para a saúde dele (a).

BASES DA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA, CONFIDENCIALIDADE E CUSTOS: Pela participação dele (a) no estudo, vocês não receberão qualquer valor em dinheiro, mas haverá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. O nome dele (a) não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois ele (a) será identificado por um número, letra ou código.

Contato dos pesquisadores:

Pesquisador(es):

Taciana Fernandes Araújo Ferreira (034) 8849-4373; taciferreira@yahoo.com.br; Av. Getúlio Guaritá S/N;

Helio Moraes de Souza (034) 9105-8485; helio.moraes@dcm.uftm.edu.br; Av. Getúlio Guaritá S/N.

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE APÓS ESCLARECIMENTO MENORES DE IDADE

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

TÍTULO DO PROJETO: *Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba – MG*

Eu, _____, responsável pelo representado, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e a quais procedimentos o representado será submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará o tratamento/serviço que estou recebendo. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo. Concordo em participar do estudo, “*Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba – MG*”, e receberei uma via assinada deste documento.

Uberaba,/...../.....

Assinatura do representado

Assinatura do responsável legal

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador assistente

Telefone de contato dos pesquisadores:

Taciana Fernandes Araújo Ferreira: (34) 98849-4373;

Helio Morais de Souza (034) 9105-8485

APÊNDICE E – FICHA DE ENTREVISTA

PERFIL NUTRICIONAL E OSTEOARTICULAR DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

1. IDENTIFICAÇÃO

NOME _____ CODIGO _____

RC-HC _____ RG-H _____ DATA DE NASCIMENTO ____/____/____ IDADE _____

NATURALIDADE _____ PROCEDÊNCIA _____

ENDEREÇO _____

TELEFONES _____ EMAIL _____

DATA DE RETORNO ____/____/____ LAB. _____ US. _____ RX. _____ DMO. _____ NUT. _____ REU. _____

DIAGNÓSTICO: MOMENTO: _____; ELETROFORESE HB: ____/____/____

2. SOCIO-DEMOGRÁFICO

TIPO DE CASA: () PRÓPRIA () ALUGADA () CEDIDA; () ALVENARIA () OUTROS

COMPOSIÇÃO FAMILIAR: _____

RENDA FAMILIAR (EM REAIS): () 0 -1.254 () 1.255-2.004 () 2.005-8.640 () 8.641-11.261 () >11262

ESCOLARIDADE: () ANALFABETO () FUNDAMENTAL INCOMPLETO () FUNDAMENTAL

COMPLETO

() MÉDIO INCOMPLETO () MÉDIO COMPLETO

() SUPERIOR INCOMPLETO () SUPERIOR COMPLETO () PÓS-GRADUAÇÃO

TRABALHO: () SIM () NÃO () NUNCA TRABALHOU

RECEBE BENEFÍCIO: () SIM () NÃO; DATA: ____/____/____ MOTIVO: _____

RELIGIÃO: _____ OUTROS FAMILIARES COM AF: _____

3. HABITOS DE VIDA

SEXO ____ COR _____ ALERGIAS _____

PARA MULHERES: DUM ____/____/____ CONTRACEPÇÃO: SIM () NÃO () QUAL _____

G__p__A__C__; COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS/PARTO: _____

TABAGISMO: SIM () NÃO () CARGA TABÁGICA _____

ETILISMO: SIM () NÃO () CARGA ETÍLICA _____

UDI: SIM () NÃO () QUAL TIPO DE DROGA _____

COMORBIDADES _____

ATIVIDADE FÍSICA: () SIM () X/SEMANA TIPO: _____; () NÃO – MOTIVO _____

IMUNIZAÇÕES: () SIM () NÃO

ACOMPANHAMENTO: () REGULAR () IRREGULAR

4. TERAPÊUTICA

() ÁCIDO FOLÍCO: () REGULAR () IRREGULAR; DOSE: _____ DESDE: ____/____/____

() HXU: () REGULAR () IRREGULAR; DOSE: _____ DESDE: ____/____/____

() HIPERTRANSFUSÃO: () SIM () NÃO; INDICAÇÃO: _____

DESDE: ___/___/___ PERIODICIDADE: _____

() ESPLENECTOMIA: () SIM () NÃO; DATA: ___/___/___

() OUTROS: _____

5. COMPLICAÇÕES:

() DACTILITE: QUANDO: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___

() CRISES VASO-OCCLUSIVAS: MÉDIA ANUAL: _____

() INFECÇÕES: () OSTEOMIELOITE () ARTRITE () PNM () ITU () CELULITE () MIOSITE

() OSTEONECROSE: SÍTIOS E DATAS: _____; ___/___/___; _____; ___/___/___;

() CRISE TORACICA AGUDA: QUANDO: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___

() CRISE HEMOLITICA AGUDA: QUANDO: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___

() AVE: DATA: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___;

() SEQUESTRO ESPLENICO: DATA: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___;

() SEQUESTRO HEPÁTICO: DATA: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___;

() PRIAPISMO: DATA: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___;

() CRISE APLASTICA: DATA: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___;

() ÚLCERAS DE PERNA: () SIM () NÃO DESDE; ___/___/___

() COLELITÍASE: () SIM () NÃO

() COLECISTITE: () SIM () NÃO

() CARDIOPATIA: () SIM () NÃO; DIAGNOSTICO: ___/___/___

() COMPLICAÇÕES OCULARES: () SIM () NÃO; DIAGNOSTICO: ___/___/___

() HIPERTENSÃO PULMONAR: () SIM () NÃO; DIAGNOSTICO: ___/___/___

() OUTRAS _____

HOSPITALIZAÇÕES: () < 1X/ANO () 1 – 3X/ANO () 4-6 X/ANO () > 6X/ANO

6. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

PESO: _____ ALTURA: _____

% GORDURA _____; % MASSA MUSCULAR _____; % HIDRATAÇÃO _____

CIRCUNFERÊNCIAS: CC: _____ CB: _____

PREGAS: PCT: _____ PCB: _____ PCSE: _____ PCSI: _____

AMBc: _____

7. EXAMES:

LABORATORIAIS: DATA: ___/___/___

UR: ___ CR: ___ TGO: ___ TGP: ___ FA: ___ GGT: ___ PCR: ___ AC. URICO: ___

FE: ___; FERRITINA: ___; TRANSFERRINA: ___; CLLF: ___; CTLF: ___; IST: ___; RET: ___

DHL: ___; ALBUMINA: ___; BBT: ___; BBD: ___; BBI: ___;

INSULINA: ___; GLICEMIA: ___; CT: ___; HDL: ___; LDL: ___; VLDL: ___; TAG: ___

NA: ___; K: ___; CA: ___; P: ___; MG: ___; PTH: ___;

VIT D: _____; B12: _____; AC FOLICO: _____

PACIENTE EM USO DE HXU: () SIM () NÃO; DESDE ____/____/____

DOSAGEM DE HBF: _____; DATA: ____/____/____

US ABD SUPERIOR: _____

DMO:

FÊMUR D _____

COLUNA LOMBAR _____

CORPO TOTAL _____

COMPOSIÇÃO CORPORAL _____

RX:

CRÂNIO: _____

MÃOS: _____

ÚMERO: _____

BACIA: _____

COLUNAS: _____

8. QUESTIONÁRIO OSTEOARTICULAR

1-CODIGO _____

2-VOCÊ SENTE OU JÁ SENTIU DORES NAS PARTES DO CORPO A SEGUIR: () COLUNA, ()

BACIA, () MÃOS E PUNHOS, () ANTEBRAÇOS, () BRAÇOS, () OMBROS, ()

TORNOZELO E PÉ, () PERNA, () JOELHO, () COXAS, () QUADRIL, () MANDÍBULA

3-COM QUAL FREQUENCIA? () RARAMENTE () 1X/MÊS 1X/SEM () > 1X/SEM

4-COM QUAL INTENSIDADE (EAV)? () 1-3 () 4-6 () 7-10

5-JÁ PRECISOU FICAR INTERNADO POR ISSO? () NUNCA () ALGUMAS VEZES () A

MAIORIA DAS VEZES () TODAS AS VEZES

6-TEM PIORADO A INTENSIDADE E/OU A FRQUENCIA? () SIM () NÃO

7-JÁ FICOU COM ALGUMA SEQUELA APÓS UM QUADRO DESSES? () SIM () NÃO

QUAL? _____

8-JUNTO COM A DOR APRESENTA: () DIFICULDADE DE MOVIMENTAR () FEBRE ()

ERITEMA () CALOR () EDEMA

9- JÁ TEVE ALGUMA FRATURA? () SIM () NÃO;

LOCAL _____

QUAL A CAUSA? _____

TRATAMENTO: () CLÍNICO () CIRÚRGICO

10-TEM APRESENTADO DIFICULDADE E/OU DOR PARA MOVIMENTAR ALGUMA PARTE DO CORPO? () COLUNA, () BACIA, () MÃOS E PUNHOS, () ANTEBRAÇOS, () BRAÇOS, () OMBROS, () TORNOZELO E PÉ, () PERNA, () JOELHO, () COXAS, () QUADRIL,() MANDÍBULA
HÁ QUANTO TEMPO? _____

EXAME FÍSICO OSTEO-ARTICULAR

LOCAIS: MÃOS E PUNHOS; COTOVELO; OMBROS; COLUNA C/D/L; QUADRIL; JOELHOS; TORNOZELOS E PÉS

INSPEÇÃO E PALPAÇÃO: DEFORMIDADES, EDEMA, ERITEMA, CALOR, ALTERAÇÕES PIGMENTARES

MOBILIZAÇÃO: () PRESERVADA; () ANQUILOSE

COMPROMETIDA: ()SEM DOR; COM DOR: () LEVE () MOD () INTENSA;

QUAIS PLANOS

FUNCIONALIDADE: () PRESERVADA; () PARCIALMENTE COMPROMETIDA; ()

TOTALMENTE COMPROMETIDA

TESTES ESPECÍFICOS: _____

APÊNDICE F – VALORES DE REFERÊNCIA

HEMOGLOBINA

DE 12 a 16 anos

* Hemoglobina (g/dL).....: MASC...: 12.8 a 16.0 / FEM...: 12.2 a 14.8

ADULTOS

* Hemoglobina (g/dL).....: MASC...: 13.5 a 17.5 / FEM...: 12.0 a 15.5

CÁLCIO

SORO

- crianças (0-10 dias).....: 7,6 – 10,4 mg/dL
- 10 dias - 2 anos.....: 9,0 - 11,0 mg/dL
- 2 - 12 anos.....: 8,8 - 10,8 mg/dL
- 12 - 60 anos.....: 8,4 - 10,2 mg/dL
- 60 - 90 anos.....: 8,8 - 10,2 mg/dL
- > 90 anos.....: 8,2 - 9,6 mg/dL

FÓSFORO

SORO

- adulto.....: 2,7- 4,5 mg/dL
- RN prematuro.....: 4,0 - 8,7 mg/dL
- RN termo.....: 5,0 - 9,6 mg/dL
- crianças (2 -12 anos).....: 5,0 - 10,9 mg/dL
- crianças > 1 ano.....: 3,4 – 6,2 mg/dL

URINA 24 HORAS

- 400-1300 mg/24 horas

FOSFATASE ALCALINA

- mulheres.....: 35-104 U/L
- homens.....: 40-129 U/L
- criança
- com 1 dia.....: < 250 U/L
- 2-5 dias.....: < 231 U/L
- 6 dias - 6meses.....: < 449 U/L
- 7 meses - 1 ano.....: < 462 U/L
- 1 - 3 anos.....: < 281 U/L
- 4 - 6 anos.....: < 269 U/L
- 7 - 12 anos.....: < 300 U/L
- 13 - 17 anos (mulher).....: < 187 U/L
- 13 - 17 anos (homem).....: < 390 U/L

FERRITINA

- homens.....: 30 - 40 ng/mL
- mulheres < 50 anos.....: 15 - 150 ng/mL
- mulheres > 50 anos.....: 30 - 350 ng/mL
- crianças 3 meses - 16 anos.....: 20 - 200 ng/mL
- 2 - 3 meses.....: 80 - 500 ng/mL
- 1 mês.....: 150 - 450 ng/mL
- cordão.....: 50 - 250 ng/mL

DHL

- adulto.....: até 250 U/L
- crianças (2 –15 anos).....: 120-300 U/L
- RN (4-20dias).....: 225-600 U/L

VitD

- Normal ≥ 30 ng/dL
- Insuficiência 11 a 29 ng/dL
- Deficiência ≤ 10 ng/dL

PTH

- Normal 15 a 65 pg/mL

Reticulócitos

- Normal 0,5 a 2,0%

Proteína C Reativa

- Normal $< 0,5$ mg/L

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil nutricional e ósteo-articular de pacientes com anemia falciforme acompanhados no Hemocentro Regional de Uberaba-MG

Pesquisador: Helio Moraes de Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62335816.3.0000.5154

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triângulo Mineiro - MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.930.040