

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E BIOLOGIA
MOLECULAR

Domício Antônio da Costa Júnior

**Fatores bioquímicos, genéticos e clínicos implicados no déficit estatural de
crianças e adolescentes com anemia falciforme**

Governador Valadares

2024

Domício Antônio da Costa Júnior

Fatores bioquímicos, genéticos e clínicos implicados no déficit estatural de crianças e adolescentes com anemia falciforme

Tese de doutorado apresentada ao programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares, como parte integrante dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular

Orientadora: Profa. Dra. Cibele Velloso Rodrigues

Governador Valadares

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Costa Júnior, Domicio Antônio.

Fatores bioquímicos, genéticos e clínicos implicados no déficit estatural de crianças e adolescentes com anemia falciforme / Domicio Antônio Costa Júnior. -- 2024.

116 f. : il.

Orientadora: Cibele Velloso Rodrigues

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, 2024.

1. Anemia falciforme. 2. Baixa estatura. 3. Gene ZBTB38. 4. Hemoglobina fetal. 5. Alfa-talassemia. I. Velloso Rodrigues, Cibele, orient. II. Título.

Domício Antônio da Costa Júnior

Fatores bioquímicos, genéticos e clínicos implicados no déficit estatural de crianças e adolescentes com anemia falciforme.

Tese apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular. Área de concentração: Bioquímica e Biologia Molecular.

Aprovada em 01 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Cibele Velloso Rodrigues - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. Marcelo Rizzatti Luizon
Universidade Federal de Minas Gerais

Dr. José Pereira de Moura Neto
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Tânia Maria Barreto Rodrigues
Universidade Federal de Juiz de Fora

Silmara Paula Gouvea De Marco
Universidade de São Paulo

Juiz de Fora, 29/02/2024.



Documento assinado eletronicamente por Cibele Velloso Rodrigues, Professor(a), em 01/03/2024, às 17:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por José Pereira de Moura Neto, Professor(a), em 05/03/2024, às 15:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Tania Maria Barreto Rodrigues, Professor(a), em 05/03/2024, às 22:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Marcelo Rizzatti Luizon, Usuário Externo, em 08/03/2024, às 10:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Silmara Paula Gouvea de Marco, Usuário Externo, em 12/03/2024, às 08:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uff (www2.uff.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador 1726996 e o código CRC B689CB1F.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho foi possível graças à contribuição de várias pessoas que ofereceram sua expertise e apoio. Expresso minha gratidão a todos que contribuíram para a realização deste estudo.

Portanto, sou muito grato a cada professor que se esforçou na preparação de aulas maravilhosas que embasaram meus conhecimentos para a realização dessa tarefa. Em especial, gostaria de destacar as aulas de Bioestatística, Farmacogenética, Genética, Imunologia e Redação Científica, pela capacidade de promover disrupção em meus conhecimentos.

Também agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Cibele Velloso Rodrigues, que me inspira com sua dedicação ao trabalho, me deu base para os conhecimentos genéticos do trabalho e foi zelosa com o rigor científico da tese.

Na confecção dos registros científicos do trabalho, agradeço a valiosa contribuição de cada coautor, revisor e aos membros das Bancas Examinadoras, em especial ao Dr. André Rolim Belisário, que promoveu substancial contribuição em minha formação científica.

Agradeço ao Hemocentro Regional de Governador Valadares por abrir suas portas à realização do trabalho e a cada funcionário que me apoiou no processo de avaliação dos pacientes, em especial à enfermeira Mirna Mara Miguel e à técnica em laboratório Maria do Perpétuo Socorro Spínola. Adicionalmente, agradeço a cada participante da pesquisa e seus responsáveis, que voluntariamente se dispuseram a participar da avaliação com objetivo de aprimorar os conhecimentos em relação à anemia falciforme e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Na aquisição de dados complementares, agradeço a parceria com o laboratório Laborval e à bioquímica Ma. Thaisa Netto Souza, que realizou os exames moleculares do trabalho.

Agradeço também o apoio dos meus pais, Domício Costa e Margarida Porto Costa, e familiares em toda minha trajetória acadêmica. E a minha esposa, Dra. Gisele Queiroz, agradeço não só pelo amor e compreensão, mas todo auxílio na confecção dos textos científicos.

À FAPEMIG/PPSUS MCT, CAPES, UFJF/Propp 2017 - 2018, Finep/CT-Infra 2013 e PROQUALI-UFJF pelo financiamento para aquisição dos insumos e/ou equipamentos utilizados no projeto e bolsas de estudo.

RESUMO

Introdução: A anemia falciforme (AF) é caracterizada pela herança em homozigose de uma mutação pontual na cadeia β da hemoglobina (Hb) formando uma Hb anormal denominada HbS. A doença se caracteriza por episódios de hemólise e vaso-oclusão desencadeados pela desoxigenação da HbS e cursa com graus variáveis de disfunções orgânicas, que podem comprometer múltiplos órgãos e afetar o crescimento estatural e o eixo GH/IGF-1 (hormônio do crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina 1). A gravidade da disfunção orgânica na AF é influenciada por fatores modificadores, que podem ser genéticos, incluindo variantes alélicas associadas aos níveis de hemoglobina fetal (HbF) e co-herança da alfa-talassemia, ou não genéticos, como o tratamento com hidroxiureia (HU). Por outro lado, fatores genéticos também poderiam influenciar a estatura de indivíduos com AF, dado que estudos com gêmeos estimam a herdabilidade da estatura em 90%.

Objetivos: Avaliar estatura, maturação óssea e eixo GH/IGF-1, testar associação com parâmetros laboratoriais e clínicos, fatores modificadores e genótipos do polimorfismo no gene *ZBTB38* (rs724016) em crianças e adolescentes com AF.

Métodos: Estudo transversal com indivíduos com AF, de ambos os sexos e idade variando de 3 a 20 anos acompanhados no Hemocentro de Governador Valadares da Fundação Hemominas entre agosto de 2018 a julho de 2019. Avaliamos dados clínicos coletados de avaliação presencial, marcadores laboratoriais coletados de prontuários médicos, idade óssea (IO), níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3, estatura alvo (EA) calculada pela média do escore Z (EZ) da estatura dos pais, EZ da previsão de estatura adulta (PEA) calculada com uso da IO. Definimos o potencial de crescimento ajustado como a EA subtraída da PEA. Além disso, foram realizadas genotipagens de alfa-talassemia deletional e do polimorfismo rs724016.

Resultados e conclusões: Avaliamos 80 indivíduos com AF, 53% (43/80) do sexo masculino, 50% (40/80) sob tratamento com HU, 50,6% (40/79) pré-pubere, 14,1% (11/78) com co-herança de alfa-talassemia e 15% (12/80) com baixa estatura. Em avaliação multivariada, o tratamento com HU foi associado com maiores níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3. A presença de alfa-talassemia foi associada a menores níveis de IGF-1. Níveis elevados de HbF foram associados a menor déficit no potencial de crescimento ajustado (EA-PEA). A variante G do rs724016 foi associada com menor EZ da estatura ($p < 0,001$, modelo recessivo), em um sentido de efeito diferente de outros estudos com crianças sem AF ou outra

doença identificada. Adicionalmente, a variante G do rs724016, em um modelo genético dominante, associou-se negativamente com os níveis de HbF ($p=0,016$), que devem ser relevantes para o crescimento. Foi criado um modelo da relação entre a variante rs724016 e o eixo GH/IGF-1 e níveis de HbF. Concluímos que a terapia com HU contribui significativamente para o equilíbrio do eixo GH/IGF-1. Além disso, mostramos que a presença da variante rs724016 do *ZBTB38* no genótipo implica em menor estatura e menor nível de HbF. Por outro lado, a co-herança de alfa-talassemia impacta negativamente esse eixo. Este estudo contribui com novos achados em relação ao desenvolvimento estatural de crianças/adolescentes com AF e abre perspectivas para esclarecer a intrincada relação entre os principais fatores moduladores da AF conhecidos: níveis de HbF e alfa-talassemia.

Palavras-chave: Anemia falciforme. Baixa estatura. Gene *ZBTB38*. Hemoglobina fetal. Alfa-talassemia.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is characterized by the homozygous inheritance of a point mutation in the β chain of hemoglobin (Hb) forming an abnormal Hb called HbS. The disease is characterized by episodes of hemolysis and vaso-occlusion triggered by the deoxygenation of HbS and presents variable degrees of organic dysfunction, which can compromise multiple organs and affect height growth and the GH/IGF-1 axis (growth hormone/factor insulin-like growth 1). The severity of organ dysfunction in SCA is influenced by modifying factors, which may be genetic, including allelic variants associated with fetal hemoglobin (HbF) levels and co-inheritance of alpha-thalassemia, or non-genetic, such as treatment with hydroxyurea (HU). On the other hand, genetic factors could also influence the height of individuals with SCA, given that studies with twins estimate the heritability of height at 90%.

Objectives: To evaluate height, bone maturation and GH/IGF-1 axis, test association with laboratory and clinical parameters, modifying factors and genotypes of the polymorphism in the *ZBTB38* gene (rs724016) in children and adolescents with SCA.

Methods: Cross-sectional study with individuals with SCA, of both sexes and ages ranging from 3 to 20 years, followed at the Hemocentro de Governador Valadares of Fundação Hemominas between August 2018 and July 2019. We evaluated clinical data collected from in-person assessment, laboratory markers collected from medical records, bone age (BA), serum levels of IGF-1 and IGFBP-3, target height (TH) calculated by the mean Z score (ZS) of the parents' height, ZS of adult height prediction (AHP) calculated using IO. We define adjusted growth potential as TH subtracted from AHP. In addition, genotyping of deletional alpha-thalassemia and the rs724016 polymorphism was performed.

Results and conclusions: We evaluated 80 individuals with SCA, 53% (43/80) male, 50% (40/80) under treatment with HU, 50.6% (40/79) pre-pubertal, 14.1% (11/78) with co-inheritance of alpha-thalassemia and 15% (12/80) with short stature. In multivariate evaluation, treatment with HU was associated with higher serum levels of IGF-1 and IGFBP-3. The presence of alpha-thalassemia was associated with lower IGF-1 levels. High HbF levels were associated with a smaller deficit in adjusted growth potential (TH-AHP). The G variant of rs724016 was associated with lower ZS of height ($p < 0.001$, recessive model), in a different sense of effect from other studies with children without SCA or another identified disease. Additionally, the G variant of rs724016, in a dominant genetic model, was negatively

associated with HbF levels ($p=0.016$), which should be relevant for growth. A model of the relationship between the rs724016 variant and the GH/IGF-1 axis and HbF levels was created. We conclude that HU therapy significantly contributes to the balance of the GH/IGF-1 axis. Furthermore, we showed that the presence of the *ZBTB38* variant rs724016 in the genotype implies shorter stature and lower HbF levels. On the other hand, co-inheritance of alpha-thalassemia negatively affects this axis. This study contributes with new findings regarding the height development of children/adolescents with SCA and opens perspectives to clarify the intricate relationship between the main known modulating factors of SCA: HbF levels and alpha-thalassemia.

Keywords: Sickle cell anemia. Short stature. *ZBTB38* gene. Fetal hemoglobin. Alpha-thalassemia.

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AF	Anemia falciforme
ALS	<i>Acid labile subunit</i> (subunidade ácido lábil)
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVE	Acidente vascular encefálico
BE	Baixa estatura
BEF	Baixa estatura familiar
BP	Bayley-Pinneau
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cm	Centímetro
CN	Comprimento ao nascimento
CVO	Crise vaso-oclusiva
DF	Doença falciforme
DNA	Ácido desorribonucleico
DP	Desvio padrão
DTC	Doppler transcraniano
EA	Estatura alvo
EA-PEA	Estatura alvo menos a previsão de estatura adulta
EZ	Escore Z
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
GH	<i>Growth hormone</i> (hormônio do crescimento)
GHRH	<i>Growth hormone releasing hormone</i> (hormônio liberador do hormônio do crescimento)

GWAS	<i>Genome-wide association study</i> (estudo de associação ampla do genoma)
Hb	Hemoglobina
HbF	Hemoglobina fetal
HHG	hipotálamo-hipófise-gonadal
HRGV	Hemocentro Regional de Governador Valadares
HU	Hidroxiureia
HUSOFT	<i>Hydroxyurea Safety and Organ Toxicity</i>
IC	Idade cronológica
IGF-1	<i>Insuline-like growth fator 1</i> (fator de crescimento semelhante à insulina 1)
IGF-1-IC	IGF-1 ajustado para a idade cronológica
IGF-1-IO	IGF-1 ajustado para a idade óssea
IGF-1R	Receptor de IGF-1
IGFBP-3-IC	IGFBP-3 ajustado para a idade cronológica
IGFBP-3-IO	IGFBP-3 ajustado para a idade óssea
IGFBPs	IGF <i>binding proteins</i> (proteínas ligantes de IGFs)
IO	Idade óssea
MLG	Modelo linear generalizado
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction (reação em cadeia da polimerase)
PEA	Previsão de estatura adulta
PETN-MG	Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais
PHHF	Persistência hereditária da HbF
PIG	Pequeno para a idade gestacional

QTL	<i>Quantitative trait loci</i> (<i>loci</i> de características quantitativas)
RCCP	Retardo constitucional do crescimento e puberdade
RNA	Ácido ribonucleico
RTS	Regime de transfusão sanguínea
RWT	Roche-Wainer-Thissen
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (polimorfismo de nucleotídeo único)
STA	Síndrome torácica aguda
STOP	<i>Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireoide)
VCM	Volume corpuscular médio
ZBTB38	<i>Zinc Finger and BTB Domain Containing 38</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	ASPECTOS MOLECULARES DA DOENÇA FALCIFORME.....	15
1.2	EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA FALCIFORME.....	15
1.3	FISIOPATOGENIA DA DOENÇA FALCIFORME.....	16
1.4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA ANEMIA FALCIFORME.....	17
1.5	DOENÇA CEREBROVASCULAR NA ANEMIA FALCIFORME.....	19
1.6	FATORES MODIFICADORES GENÉTICOS NA ANEMIA FALCIFORME.....	19
1.7	BIOMARCADORES DE GRAVIDADE NA DOENÇA/ANEMIA FALCIFORME.....	21
1.8	CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO NA DOENÇA FALCIFORME.....	22
1.9	BAIXA ESTATURA E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA FALCIFORME.....	23
1.10	BAIXA ESTATURA NA POPULAÇÃO GERAL.....	23
1.11	EIXO GH/IGF-1.....	24
1.12	BAIXA ESTATURA E EIXO GH/IGF-1 NA ANEMIA FALCIFORME.....	26
1.13	ATRASO NO INÍCIO DA PUBERDADE E RECUPERAÇÃO DO CRESCIMENTO.....	28
1.14	ASPECTOS GENÉTICOS DA ESTATURA HUMANA.....	28
1.15	MÉTODOS DE PREVISÃO DA ESTATURA ADULTA.....	30
1.16	OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA DOENÇA FALCIFORME.....	32
1.17	TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA.....	33
2	JUSTIFICATIVA.....	36
3	OBJETIVOS.....	38
3.1	OBJETIVO GERAIS.....	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
4.1	DESENHO E LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	39
4.2	POPULAÇÃO E ASPECTOS ÉTICOS.....	40
4.3	COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIO E AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	41
4.4	ANÁLISES BIOQUÍMICAS.....	43
4.5	ANÁLISES RADIOLÓGICAS E PREVISÃO DE ESTATURA FINAL.....	44
4.6	ANÁLISES MOLECULARES.....	44
4.6.1	GENOTIPAGEM DOS ALELOS DE DELEÇÃO DOS GENES HBA1/HBA2 PARA ALFA-TALASSEMIA.....	45
4.6.2	GENOTIPAGEM DO RS724016 DO ZBTB38.....	45
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
5	RESULTADOS.....	47

5.1	AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PARTICIPANTES E SUAS RELAÇÕES COM FATORES MODIFICADORES DA AF	47
5.2	AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS724016 COM DADOS ANTROPOMÉTRICOS, DESFECHOS CLÍNICOS E PARÂMETROS LABORATORIAIS.....	48
5.3	ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DO RS724016 COM O EIXO GH/IGF-1	52
5.4	ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DO RS724016 COM OS NÍVEIS DE HBF.....	53
6	DISCUSSÃO.....	55
7	CONCLUSÃO.....	61
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
	APÊNDICE 1 – BANCO DE DADOS LABORATORIAL	78
	APÊNDICE 2 – BANCO DE DADOS CLÍNICO	80
	APÊNDICE 3 – BANCO DE DADOS ENDOCRINOLÓGICO	86
	APÊNDICE 4 – EXAME CLÍNICO	89
	APÊNDICE 5 – QUESTIONÁRIO AVALIATIVO.....	93
	APÊNDICE 6 – RESULTADOS GERAIS.....	97
	APÊNDICE 7 –TERMO DE CONSENTIMENTO.....	99
	APÊNDICE 8 –TERMO DE ASSENTIMENTO.....	102
	APÊNDICE 9 –TERMO DE CONSENTIMENTO (BIORREPOSITÓRIO).....	103
	APÊNDICE 10 –TERMO DE ASSENTIMENTO (BIORREPOSITÓRIO).....	106
	ANEXO 1 – GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO EM MENINOS	108
	ANEXO 2 – GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO EM MENINAS.....	109
	ANEXO 3 – ESTÁGIO PUBERAL DE TANNER EM MENINAS.....	110
	ANEXO 4 – ESTÁGIO PUBERAL DE TANNER EM MENINOS	111
	ANEXO 5 – SEMANAS DE GESTAÇÃO E PESO AO NASCER PARA DEFINIÇÃO DE PIG	112
	ANEXO 6 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CÁLCULO DO ESCORE Z DO IGF- 1 E IGFBP-3.....	113
	ANEXO 7 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	116

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é caracterizada por uma mutação pontual na cadeia β da hemoglobina (Hb) formando uma Hb anormal denominada HbS (derivado do inglês *sickle*) e é considerada a doença monogênica mais comum no mundo. A combinação da mutação da HbS herdada de forma autossômica recessiva com outras variantes da Hb, como HbC, HbE e HbD, ou com diferentes mutações da β -talassemia, podem conduzir a mais de 15 genótipos diferentes para a DF (exemplos, doença da HbSC, doença da HbSE, doença da HbSD e doença da HbS β -tal). Por outro lado, o termo anemia falciforme (AF) se restringe à forma de DF em que a mutação da HbS ocorre em homozigose, representando a forma mais comum, mais grave e mais estudada de todas (COSTA-JÚNIOR, 2019; HABARA; STEINBERG, 2016; KAVANAGH; FASIPE; WUN, 2022; REES; GIBSON, 2012). Pessoas com traço falciforme, que herdam a variante normal da HbA e a mutante HbS (HbAS), não atingem concentrações de HbS suficientes para o afoiçamento das hemácias. No entanto, na AF a concentração de HbS é superior a 50%, e quando desoxigenada a HbS se polimeriza, formando longas cadeias nas hemácias, que passam a adotar um formato de foice e sofrer hemólise. Esses eventos exacerbados prejudicam o fluxo sanguíneo capilar e cursam com crises vaso-oclusivas (CVO) e disfunção endotelial mediada pela hemólise (HABARA; STEINBERG, 2016; LIU *et al.*, 2018; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019; WARE *et al.*, 2017).

As manifestações da DF, particularmente na AF, sejam agudas ou crônicas, podem afetar quase todos os órgãos do corpo. As CVO cursam com lesão tecidual e dor, queixa frequente dos portadores de DF. Nos casos mais graves as CVO podem levar a disfunção do órgão, como ocorre na síndrome torácica aguda (STA). Quanto às manifestações crônicas, elas podem estar relacionadas à vasculopatia de grandes vasos, como a doença cerebrovascular, hipertensão pulmonar e priapismo, pequenos vasos, como na retinopatia, ou lesão isquêmica progressiva dos órgãos. Tais manifestações levam à insuficiência renal, insuficiência hepática, hipoesplenismo e doenças ósseas (BELISÁRIO *et al.*, 2020; MEIER; FASANO; LEVETT, 2017; PIEL; STEINBERG; REES, 2017; WARE *et al.*, 2017).

Diversos fatores modificadores afetam a gravidade da AF. Por exemplo, a diminuição de complicações da AF está relacionada aos maiores níveis de hemoglobina fetal (HbF), enquanto a deleção de um ou mais genes alfa (*HBA*) está

associada a mudanças nos fenótipos clínico e laboratorial das crianças com AF (BELISÁRIO *et al.*, 2010b, 2015).

A baixa estatura (BE) é uma das complicações crônicas da AF, que se acentua progressivamente após os 2 anos de idade e é agravada pelo atraso no início da puberdade (LUPORINI *et al.*, 2001; PHEBUS; GLONINGER; MACIAK, 1984). Estudos anteriores mostraram que a deficiência do hormônio do crescimento (growth hormone - GH) é uma possível causa da BE em crianças com DF devido à isquemia ou infarto hipofisário (NUNLEE-BLAND *et al.*, 2004; SOLIMAN, ASHRAF T. *et al.*, 1997).

Por outro lado, modelos de avaliação da herdabilidade da estatura estimam que mais de 90% da estatura humana se devem a fatores genéticos (SILVENTOINEN *et al.*, 2003). Os estudos de associação ampla do genoma (genome-wide association – GWA studies) confirmam a natureza poligênica do traço ao identificar diversas variantes comuns associadas à estatura. O *ZBTB38* (*Zinc Finger and BTB Domain Containing 38*) é um dos mais fortemente associados à estatura em estudos de GWA (PARSONS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2013). O polimorfismo de nucleotídeo único (single nucleotide polymorphism – SNP) rs724016 do *ZBTB38* se destaca por associar a estatura nas mais diversas populações (GRAFF *et al.*, 2021; LETTRE *et al.*, 2008; VAN DER VALK *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2013).

Quanto às possibilidades terapêuticas, a hidroxiureia (HU) é um medicamento cada vez mais usado em indivíduos de todas as faixas etárias com DF, pois pode reduzir as complicações vasculares, aliviar a disfunção crônica dos órgãos e aumentar a sobrevida (NEVITT; JONES; HOWARD, 2017; TSHILOLO *et al.*, 2018). Pesquisas em crianças e adolescentes têm mostrado que a HU é eficaz na prevenção de danos ao crescimento e desenvolvimento puberal (HANKINS *et al.*, 2005, 2014; RANA *et al.*, 2014). No entanto, a resposta ao tratamento e a toxicidade do medicamento podem variar significativamente entre os pacientes, o que pode exigir a adoção de outras estratégias terapêuticas (MAIER-REDELSPERGER *et al.*, 1998; STROUSE, JOHN J *et al.*, 2008; ZHU *et al.*, 2017).

Estudos anteriores que examinaram o crescimento e o desenvolvimento de crianças e adolescentes com AF não consideraram o efeito do uso de HU na secreção do hormônio do crescimento (GH), nem em hormônios relacionados a ele, como o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (insuline-like growth factor 1 - IGF-1) ou as proteínas ligantes de IGF-1 (IGF binding proteins - IGFBPs). Adicionalmente, polimorfismos associados à estatura em estudos de GWA não foram estudados em

indivíduos com AF. Portanto, nossa hipótese principal foi que a HU poderia atenuar os efeitos negativos da AF nos hormônios hipofisários. Adicionalmente, postulamos que o SNP rs724016 do *ZBTB38*, que tem impacto relevante no crescimento das mais diversas populações, poderia explicar parte da variação ou déficit de crescimento na AF associado a fatores modificadores da doença.

1.1 ASPECTOS MOLECULARES DA DOENÇA FALCIFORME

A síndrome falciforme, também conhecida como DF, foi a primeira doença genética humana a ser descrita em nível molecular (BANDEIRA *et al.*, 2004; HIGGS; WOOD, 2008). É uma doença hereditária autossômica recessiva que faz parte de um grupo de hemoglobinopatias. Quando o alelo S (c.20A>T - NCBI Reference Sequence: NM_000518.4; SNP rs334; p.Glu6Val) do *HBB* (loco 11p15.4; MIM 141900) é herdado em estado homozigoto, resulta em AF (MIM # 603903). Quando combinado com outras variantes mutantes, como o alelo HbC ou um alelo β -talassêmico, denomina-se DF.

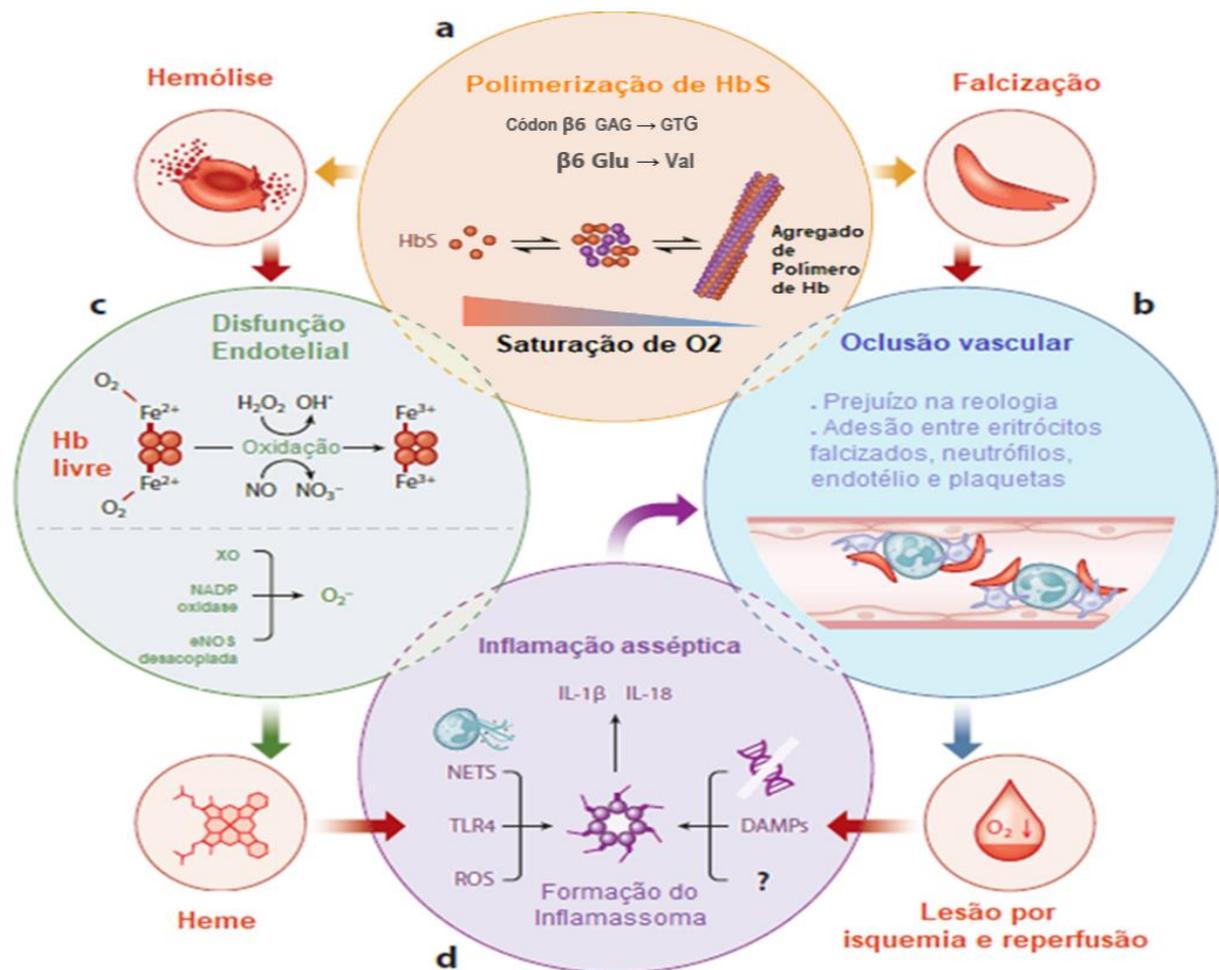
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA FALCIFORME

A DF é a doença genética mais comum no mundo, com cerca de 275.000 crianças nascendo com a doença a cada ano (GOMES *et al.*, 2017). A mutação que causa a DF teve origem no continente africano e afeta principalmente a população preta (CANÇADO; JESUS, 2007). A forma homozigótica HbSS é a mais frequente em termos de genótipos específicos e configura a AF. Embora a AF, a forma mais grave da DF, seja mais prevalente na África subsaariana, bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio e Índia, sucessivos fenômenos de migração tornaram a doença um problema de saúde mundial (PIEL; STEINBERG; REES, 2017). No Brasil, a incidência da DF varia entre os estados, sendo mais comum na Bahia, menos comum no Rio Grande do Sul e com uma média de 1 caso para cada 1000 nascidos vivos (FERNANDES *et al.*, 2010; LOBO *et al.*, 2014). Em Minas Gerais, a incidência da AF varia de 1 caso para cada 2.581 crianças triadas em todo o estado a 1 caso para cada 3.000 crianças triadas na cidade de Governador Valadares (JANUARIO, 2002).

1.3 FISIOPATOGENIA DA DOENÇA FALCIFORME

A modificação estrutural do alelo HbS, conhecido como *sickle* em inglês, causa mudanças físico-químicas na Hb, fazendo com que ela se polimerize mais facilmente em situações de baixa tensão de oxigênio. Isso resulta na deformação da parede da hemácia, tornando-a rígida e em forma de foice, o que é conhecido como falcização das hemácias (MCCAVIT, 2012; MUBEEN *et al.*, 2016; STEINBERG; H., 2008). A polimerização da Hb é responsável por danos às hemácias e à sua membrana, levando a uma vida útil mais curta, de 16 a 20 dias em comparação aos 120 dias do eritrócito normal, e cursando com hemólise e vaso-oclusões que interrompem o fluxo sanguíneo em vários órgãos, resultando na maioria dos sintomas da DF (STEINBERG, 2008) (Figura 1).

Figura 1 – Fisiopatogenia da doença falciforme



Fonte: Adaptado de Sundd, Gladwin e Novelli, 2019.

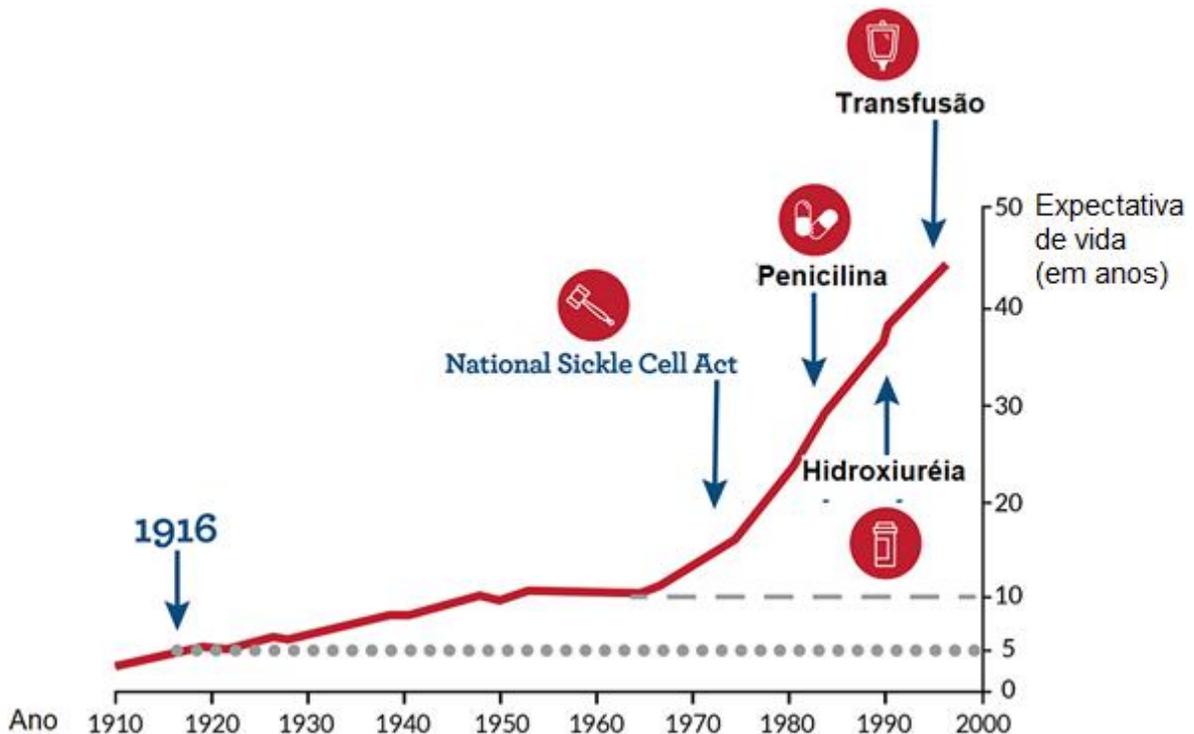
Notas: Os eventos iniciam com um polimorfismo de um único nucleotídeo no gene da β -globina (a), que leva a substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição da cadeia β da globina (p.Glu6Val). Sob efeito da queda da saturação de oxigênio, as hemoglobinas S (HbS) formam os polímeros, que determinam a falcização das hemácias (sentido horário). As hemácias falcizadas resultam em (b) oclusão vascular, devido a prejuízos na reologia do sangue e agregação de eritrócitos falcizados com neutrófilos, plaquetas e células endoteliais. Tudo isso também desencadeia um processo de lesão por isquemia e reperfusão. Voltando ao processo de formação dos polímeros (a), temos também outra consequência, que é o fenômeno da hemólise (sentido anti-horário), que libera hemoglobina (Hb) livre na circulação sanguínea. (c) A Hb oxigenada (Fe^{+2}) promove disfunção endotelial por consumir óxido nítrico (NO) endotelial para formar nitrato (NO_3^-) e metahemoglobina (Fe^{3+}). A Hb também reage com a H_2O_2 para formar a hidroxila livre e a metahemoglobina. Ao mesmo tempo, também temos disfunção endotelial promovida por radicais livres de oxigênio (O_2^-), formado pela NADP oxidase, xantina oxidase (XO) e sintetase endotelial do óxido nítrico (eNOS) desacoplada. Seguindo no sentido anti-horário, visualizamos o processo de liberação de heme livre, que é o principal padrão molecular associado ao dano dos eritrócitos (eDAMP – *erythrocyte damage-associated molecular pattern*), pela degradação da metahemoglobina. (d) A inflamação asséptica gerada pela formação do inflamassoma libera IL-1 β e IL-18. Ela tem como ponto de partida a liberação do heme livre e a lesão por isquemia e reperfusão, que produzem espécies reativas de oxigênio (ROS – *reactive oxygen species*), ativam os receptores Toll-like (TLR4 – *Toll-like receptor*), produzem armadilhas extracelulares de neutrófilo (NET – *neutrophil extracellular trap*), liberam DAMPs derivados de tecidos ou células, DNA e outros fatores desconhecidos. Finalmente, a inflamação asséptica promove novamente oclusão vascular pelo aumento da adesividade dos neutrófilos, plaquetas e células endoteliais (b).

1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA ANEMIA FALCIFORME

A apresentação clínica da AF é altamente variável. Embora as crianças geralmente não apresentem sintomas nos primeiros seis meses de vida devido à proteção principalmente oferecida pela HbF, que é responsável por até 80% da Hb total nessa faixa etária, os sintomas começam a surgir nos meses seguintes, quando a HbF é gradualmente substituída pela HbS. Esses sintomas incluem anemia hemolítica, CVO, dactilite, hipofunção esplênica ou sequestro esplênico e suscetibilidade aumentada a infecções, especialmente as causadas por *Salmonella* não tifoide, *Haemophilus influenzae* tipo B e *Streptococcus pneumoniae*. Na população pediátrica, o sequestro esplênico e as infecções representam as principais causas de mortalidade na população pediátrica (FERNANDES *et al.*, 2010). Todos os genótipos de DF apresentam uma expectativa de vida reduzida, mas a AF é geralmente mais grave, com manifestações que incluem STA, acidente vascular encefálico (AVE), problemas cognitivos não associados ao AVE, priapismo e comprometimento de vários órgãos, como os rins, pulmões e olhos (BATTERSBY; KNOX-MACAULAY; CARROL, 2010).

Com relação às diferentes faixas etárias, a taxa de mortalidade é mais elevada nos primeiros cinco anos de vida. Porém, a expectativa de vida tem aumentado gradualmente graças a medidas preventivas, como triagem neonatal, uso profilático de penicilina, imunização contra *Haemophilus influenzae* tipo B e *Streptococcus pneumoniae*, melhoria no suporte clínico para complicações e implementação de tratamentos que alteram o curso da doença (IUGHETTI; BIGI; VENTURELLI, 2016). Na Figura 2, a curva ascendente de expectativa de vida demonstra a sequência de intervenções terapêuticas no tratamento da DF nos Estados Unidos entre os anos de 1910 e 2000.

Figura 2 – Intervenções terapêuticas e expectativa de vida na doença falciforme



Fonte: Sickle Cell Disease | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).

Notas: As setas indicam marcos históricos relacionados ao aumento da expectativa de vida na doença falciforme. 1916: sobrevivência estimada da doença na primeira década de sua descrição. *National Sickle Cell Act*: Lei americana assinada em 1972 com objetivo de implementar o diagnóstico precoce, aconselhamento, educação e pesquisas relacionadas à doença falciforme. Penicilina: início da utilização da penicilina como profilaxia para infecções bacterianas na infância. Hidroxiureia: descoberta da efetividade do uso do medicamento na doença falciforme. Transfusão: início da utilização de transfusões sanguíneas frequentes como prevenção de acidente vascular encefálico em crianças com alto risco para a complicação.

1.5 DOENÇA CEREBROVASCULAR NA ANEMIA FALCIFORME

Uma das principais complicações da AF na infância é o AVE desencadeado por estenose e oclusão de grandes vasos. Embora os eventos cerebrovasculares subclínicos e o infarto silencioso sejam mais comuns que a lesão aguda sintomática, todas as formas de apresentação se associam à disfunção cognitiva (MCCAVIT, 2012; STEINBERG; H., 2008). Estudos prévios à prática de transfusão sanguínea para prevenir AVE mostram risco de 11% para o primeiro evento aos 20 anos, sendo que aos 30 anos o risco é de 15% e aos 45 anos de 24% (OHENE-FREMPONG *et al.*, 1998). A anemia promove aumento na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, enquanto as hemácias deformadas e a redução da disponibilidade do óxido nítrico (NO), consumido pela hemólise, lesam o endotélio e cursam com o dano vascular (STEINBERG; H., 2008).

O Doppler transcraniano (DTC) é o único instrumento de triagem para o AVE validado até hoje, pelo qual a identificação de aumento na velocidade do fluxo vascular sugere maior risco de eventos cerebrovasculares e a indicação para transfusão sanguínea, que apresenta benefício comprovado na prevenção do AVE (GHAFURI *et al.*, 2017; KWIATKOWSKI *et al.*, 2011). O estudo STOP (*Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia*) classificou crianças com AF como tendo alto risco de AVE quando a velocidade do fluxo sanguíneo médio nas artérias carótida interna (ACI) ou cerebral média (ACM) fossem maior que 200 cm/s, e mostrou que essas crianças tem um risco anual de desenvolver AVE de 10%, que pode ser reduzido para 1% com o regime de transfusão sanguínea (RTS), definido como transfusões sanguíneas a cada 3 a 6 semanas com o objetivo de manter os níveis máximos de HbS menores que 30% da Hb total (ADAMS *et al.*, 1998; BELISÁRIO *et al.*, 2018; DEBAUN; KIRKHAM, 2016). Por outro lado, o estudo TWITCH (*Transcranial Doppler With Transfusions Changing to Hydroxyurea*) mostrou que crianças que estavam sob RTS por um ano devido ao resultado do DTC ter evidenciado alto risco, se mostraram igualmente protegidas de AVE ao incluírem a terapêutica com HU, quando comparadas às que mantiveram o RTS (WARE *et al.*, 2016).

1.6 FATORES MODIFICADORES GENÉTICOS NA ANEMIA FALCIFORME

Muitos estudos vêm sendo realizados para avaliar a relação entre variantes genéticas e a ocorrência de manifestações clínicas da AF, incluindo o AVE. A maioria desses estudos relatou um efeito protetor da co-herança de alfa-talassemia contra o desenvolvimento de AVE (COX *et al.*, 2014; DOMINGOS *et al.*, 2014; KIRKHAM *et al.*, 2023; NEONATO *et al.*, 2000). Isso inclui estudos realizados na população de crianças com AF em Minas Gerais (BELISÁRIO *et al.*, 2010, 2015). Em uma revisão sistemática e metanálise (KIRKHAM *et al.*, 2023), alfa-talassemia foi consistente com menor risco de infarto e outros desfechos clínicos. A prevalência do portador silencioso de alfa-talassemia no Brasil é estimada em 10 a 20% da população, com a deleção do tipo - $\alpha^{3.7Kb}$ dos genes *HBA* sendo a mais comum, seguida por valores percentuais muito baixos representados pela deleção - $\alpha^{4.2Kb}$. Acredita-se que a redução na produção de cadeias de alfa-globina diminui a concentração intracelular de HbS, o que pode acarretar queda de sua polimerização na AF (BELISÁRIO *et al.*, 2018). Recentemente, tem-se atribuído à presença de alfa-talassemia a redução da atividade do cotransportador de cloreto de potássio (KCC) com diminuição da desidratação intracelular, o que levaria à menor taxa de polimerização da hemoglobina (BREWIN *et al.*, 2022).

Vários estudos clínicos mostraram uma relação entre o aumento dos níveis de HbF e a redução das complicações da DF, o que sugere a HbF como o fator modificador mais importante na doença (PULE *et al.*, 2015). A concentração de HbS dentro do eritrócito está diretamente relacionada à taxa de polimerização, enquanto a quantidade de HbF é inversamente proporcional a essa taxa, já que a HbF não participa da formação do polímero. Em pacientes heterozigotos compostos para HbS e persistência hereditária da HbF (PHHF), onde o *HBB* contém mutações deletionais, os níveis de HbF são geralmente superiores a 30% do total de Hb e distribuídos uniformemente entre as hemácias, levando à ausência de sintomas e níveis normais de Hb (BELISÁRIO *et al.*, 2016; PIEL; STEINBERG; REES, 2017). A HbF é a Hb predominante ao nascimento, em seguida a síntese de HbF declina e a Hb adulta (HbA) se torna a Hb mais comum em crianças sem hemoglobinopatia, enquanto a HbS passa a predominar em crianças com AF (HARIHARAN; NADKARNI, 2021). Como consequência dos níveis progressivamente mais baixos de HbF em crianças com AF, as primeiras manifestações da doença se iniciam após os 6 meses de vida, idade que coincide com o risco de apresentar prejuízo no crescimento (AKINSHEYE *et al.*, 2011; AL-SAQLADI *et al.*, 2008; HARIHARAN; NADKARNI, 2021). Pesquisas

sobre mapeamento de loci de características quantitativas (*quantitative trait loci* - QTL) que regulam a produção de HbF são promissoras para entender a variabilidade nos níveis de HbF e a evolução da doença (BELISÁRIO *et al.*, 2010a). Recentemente, estudos em crianças atendidas no estado de Minas Gerais com AF identificaram a associação de polimorfismos no BCL11A e HMIP-2 que se associaram com a variabilidade nos níveis de HbF e com diversas complicações da doença (SALES *et al.*, 2020, 2022a). A eficácia da HU em elevar os níveis de HbF é um dos principais motivos pelos quais a terapia é usada para tratar pacientes com DF (AMLIE-LEFOND *et al.*, 2018; CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017; HABARA; STEINBERG, 2016; HIGGS; WOOD, 2008; PULE *et al.*, 2015; SOARES *et al.*, 2014).

1.7 BIOMARCADORES DE GRAVIDADE NA DOENÇA/ANEMIA FALCIFORME

Biomarcador é uma expressão frequentemente utilizada em referência a testes laboratoriais, embora denomine substâncias que indicam atividades biológicas normais ou anormais, ou a resposta a um tratamento médico. Na AF, a medida da Hb total é o biomarcador mais importante, e é rotineiramente solicitado. Pacientes com DF e anemia significativa podem evoluir com doença mais grave, com HbF mais baixa, aumento de reticulócitos devido à hemólise, atividade inflamatória aumentada, hipercoagulabilidade sanguínea, estresse oxidativo e disfunção endotelial (REES; GIBSON, 2012). Além disso, os dados do hemograma, como índices hematimétricos, contagem de leucócitos e plaquetas, podem ser úteis para fins diagnósticos e prognósticos. No entanto, as conclusões obtidas a partir desses biomarcadores têm baixa precisão, e testes específicos são frequentemente necessários (BELISÁRIO *et al.*, 2018; REES; GIBSON, 2012).

A HbF baixa é considerada um dos principais fatores de risco para mortalidade na DF, e seus níveis são influenciados por fatores genéticos e pela resposta ao tratamento com HU, que estimula a produção de HbF (AMLIE-LEFOND *et al.*, 2018; CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017; PULE *et al.*, 2015; ZHU *et al.*, 2017).

Os resultados do DTC e os níveis de reticulócitos compõem os marcadores biológicos das doenças cerebrovasculares. A avaliação dos reticulócitos pode agregar valor ao DTC, já que 60% dos pacientes com DTC alterado não desenvolverão AVE. Os reticulócitos desempenham um papel crucial na patogênese da doença cerebrovascular, uma vez que podem aderir ao endotélio e causar sua ativação,

levando a complicações como oclusão vascular. Por essa razão, o aumento dos reticulócitos é considerado o principal fator de risco para AVE, e está associado a hospitalização, um maior risco de sequestro esplênico e mortalidade (BELISÁRIO *et al.*, 2018; MEIER; FASANO; LEVETT, 2017).

A dosagem de ferritina é um método frequentemente utilizado na avaliação de pacientes com DF, pois ajuda a determinar o estoque de ferro no organismo. Essa medição pode indicar uma deficiência de ferro, quando está baixa, ou, mais comumente, pode estar elevada, o que sugere uma sobrecarga de ferro, que é frequentemente observada em pacientes sob RTS ou que apresentam um processo inflamatório ou infeccioso (KOPERDANOVA; CULLIS, 2015; PATEL *et al.*, 2016). Adicionalmente, a sobrecarga de ferro afeta principalmente os órgãos endócrinos, o que pode agravar o atraso no crescimento e na puberdade em pacientes com DF (FUNG *et al.*, 2006; ÖZEN *et al.*, 2013; SOLIMAN *et al.*, 2017).

1.8 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO NA DOENÇA FALCIFORME

Apesar da DF não ter impacto no crescimento embrionário, evidenciado pelo comprimento e peso ao nascimento semelhantes aos de indivíduos saudáveis, observa-se uma diminuição no peso corporal em crianças com DF aos 4 a 6 meses de idade. Aos 2 anos, é possível notar um déficit tanto no peso quanto na estatura, que se acentua progressivamente. Esse impacto é mais significativo durante a adolescência, quando o atraso puberal acentua ainda mais a diferença no peso e altura entre crianças com DF e controles saudáveis (ANDRADE; JEE; NILSSON, 2017; LUPORINI *et al.*, 2001; PHEBUS; GLONINGER; MACIAK, 1984; SOLIMAN *et al.*, 2017). Kazadi *et al.* (2017) descreveram uma prevalência de 7,8% de crianças com DF com menos de 12 anos que apresentaram estatura abaixo do percentil 5. No entanto, em outro relato, essa prevalência foi de até 54% (AL-SAQLADI; BIN-GADEEN; BRABIN, 2010). A estatura das crianças com AF que vivem em regiões com carência de recursos é menor, em razão das piores condições de saúde e maior prevalência de deficiências nutricionais (AL-SAQLADI *et al.*, 2008).

Os fatores que contribuem para o atraso no crescimento em crianças com DF são multifatoriais. Eles incluem hipoxia tecidual devido à anemia grave, efeitos agudos e crônicos da vaso-oclusão, desnutrição, deficiência de micronutrientes, como zinco, ácido fólico e vitamina A, distúrbios no metabolismo do cálcio, infecções recorrentes,

elevado requerimento energético relacionado ao aumento da eritropoiese e do trabalho cardíaco, hipogonadismo e disfunção endócrina, com destaque para a disfunção na secreção do GH ou alteração na produção do IGF-1 ou nas IGFBPs (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; COLLETT-SOLBERG *et al.*, 2007; ESEZOBOR *et al.*, 2016; NUNLEE-BLAND *et al.*, 2004; PLATT; ROSENSTOCK; ESPELAND, 1984; SOLIMAN, A T *et al.*, 2017).

1.9 BAIXA ESTATURA E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA FALCIFORME

Com a possibilidade cada vez maior de os pacientes com DF viverem mais tempo, surgem preocupações crescentes sobre questões como perda cognitiva, impactos no crescimento e desenvolvimento, qualidade de vida e custos associados ao tratamento da doença (DEBAUN; KIRKHAM, 2016; SINGHAL *et al.*, 1994; VERISSIMO, 2007). Puffer *et al.* (2009), por sua vez, identificaram uma relação entre BE e piores resultados cognitivos em crianças de 4 a 8 anos que não tinham sofrido isquemia cerebral. Embora não haja relação comprovada entre a velocidade de crescimento e várias habilidades cognitivas, especula-se que possa haver mecanismos fisiopatológicos semelhantes entre o atraso no crescimento e as alterações na cognição. Esses problemas são bem conhecidos por terem um grande impacto na qualidade de vida das crianças com AF (PUFFER; SCHATZ; ROBERTS, 2014).

1.10 BAIXA ESTATURA NA POPULAÇÃO GERAL

A baixa estatura é caracterizada por uma estatura inferior a 2 desvios padrões (DP) abaixo da média populacional para a idade e sexo, o que é aproximadamente equivalente ao terceiro percentil nos gráficos de crescimento da OMS (2007), embora alguns autores utilizem o quinto percentil como limite para a definição de BE (RAPAPORT; BOWLBY, 2004; ROGOL; HAYDEN, 2014). As causas de BE na população geral (Quadro 1) incluem uma infinidade de condições, entre elas: baixa estatura isolada, que é a baixa estatura familiar (BEF), o retardo constitucional do crescimento e puberdade (RCCP) e a baixa estatura idiopática; as crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG); doenças genéticas como as displasias esqueléticas, síndrome de Turner e Síndrome de Down; deficiências nutricionais;

transtornos psicossociais; doenças do trato gastrointestinal como a doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais e doença hepática crônica; doença renal crônica, como a acidose tubular renal; doenças osteometabólicas, como o pseudohipoparatiroidismo; outras hemoglobinopatias, como as talassemias; doenças respiratórias, como a asma e a fibrose cística; doenças cardíacas, como as cardiopatias congênitas; e doenças endócrinas, como o *diabetes mellitus* tipo 1, hipotireoidismo e deficiência de GH (ANDRADE; JEE; NILSSON, 2017; COLLETT-SOLBERG *et al.*, 2019; OOSTDIJK *et al.*, 2009; RAPAPORT; BOWLBY, 2004; RODRIGUES; SILVA, 2001).

Quadro 1 – Principais causas de baixa estatura na população geral

Diagnóstico	Frequência estimada
Baixa estatura isolada (anteriormente designada como "variantes de crescimento normal") <ul style="list-style-type: none"> ➤ Baixa estatura idiopática (BEI) ➤ Baixa estatura familiar ➤ Retardo constitucional do crescimento e puberdade (RCCP) 	>60%
Criança nascida pequena para a idade gestacional (PIG)	~2%
Síndrome de Turner	~2% das meninas
Baixa estatura sindrômica	~5%
Displasia esquelética	~2%
Disfunção do eixo GH/IGF	~2%
Doenças sistêmicas crônicas	~2%
Hipotireoidismo primário	<1%
Doença celíaca	<1%
Privação psicossocial	<1%

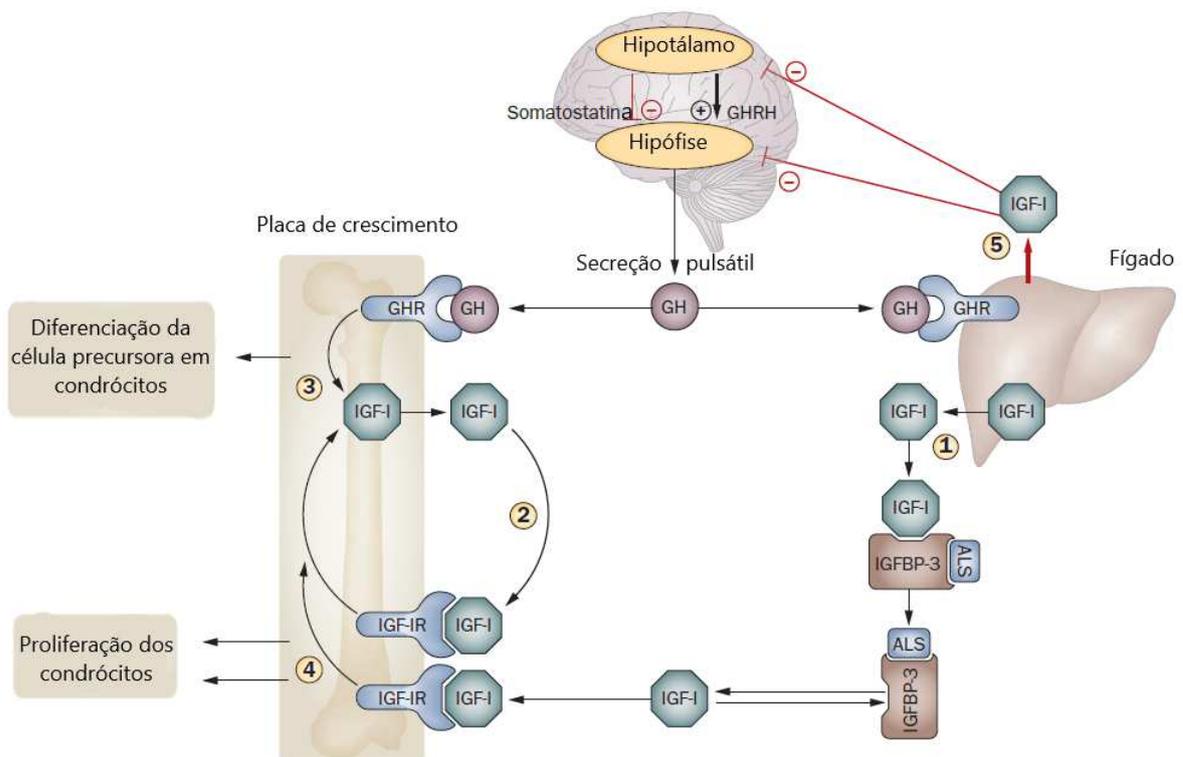
*Fonte: adaptado de COLLETT-SOLBERG *et al.*, 2019

1.11 EIXO GH/IGF-1

A regulação do crescimento pós-natal está diretamente relacionada à produção de IGF-1 pelo fígado e outros tecidos, estimulada pelo GH hipofisário. Essa produção tem um papel fundamental na condrogênese da placa de crescimento das epífises

ósseas, conforme ilustrado na Figura 3. Além disso, o GH também estimula a produção hepática de IGFBP-3 e da subunidade ácido lábil (*acid labile subunit* - ALS), que são importantes para a ação do IGF-1. É importante notar que menos de 2% do IGF-1 circulante está na forma livre. Dosagens séricas de IGF-1, IGFBP-3 e ALS ainda são amplamente utilizadas na prática clínica, pois podem fornecer informações sobre a produção total de IGF-1 e sua regulação pelo GH. Adicionalmente, a dosagem da fração livre do IGF-1 pode ser útil em casos de suspeita de deficiência de GH ou outras condições que possam afetar a ligação do IGF-1 às proteínas transportadoras. Além disso, a avaliação conjunta da dosagem do IGF-1 total e da IGFBP-3 pode ser mais informativa do que a dosagem isolada do GH, pois, ao contrário do GH, não são secretados episodicamente e tem uma meia vida prolongada (ANDRADE; JEE; NILSSON, 2017; COLLETT-SOLBERG *et al.*, 2007; LUPORINI *et al.*, 2001).

Figura 3 – Ação do eixo GH/IGF-1 no crescimento



Fonte: Adaptado de Walters; Griffiths (2009)

Notas: GH: *Growth hormone* (hormônio do crescimento); GHRH: *GHRH* (*Growth hormone releasing hormone* (hormônio liberador do GH); GHR: receptor do GH; ALS: *Acid labile subunit* (subunidade ácido lábil); IGF-1; *Insuline-like growth fator 1* (fator de crescimento semelhante à insulina 1); IGFBP: *IGF-1 binding proteins* (proteínas ligantes de IGF-1); IGF-1R: receptor do IGF-1. O hipotalâmico secreta GHRH, que estimula a secreção pulsátil de GH pela hipófise, e a somatostatina, que apresenta efeito contrário. O GH estimula seus receptores, principalmente na placa de crescimento e fígado, resultando em maior síntese de IGF-1 (3), além de estimular o crescimento através da diferenciação de células precursoras na placa

de crescimento em condrócitos. O IGF-1 se liga a um composto ternário formado com a ALS e IGFBP-3, sendo que ele na forma livre modula outras células de forma endócrina (1), autócrina ou parácrina (2). O IGF-1 estimula a mitose dos condrócitos epifisários (4) e a contra regulação do GH (5).

A incidência de deficiência de GH na população geral é estimada em cerca de 1 em cada 4.000 a 1 em cada 10.000 crianças. Para avaliar essa condição, são necessários testes confirmatórios que envolvem a administração de medicamentos para estimular a secreção de GH e exames de imagem da região hipotálamo-hipofisária (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008). Tais testes geralmente são indicados em crianças nas quais outras etiologias de prejuízo na estatura tenham sido excluídas e que apresentem: BE associada à diminuição na velocidade de crescimento ou dos níveis plasmáticos de IGF-1 e baixa estatura grave, definida como estatura inferior a 3 DP abaixo da média populacional para idade (FERNANDES *et al.*, 2010; PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008; ROGOL; HAYDEN, 2014). Os testes para estimular a secreção de GH são considerados onerosos, demorados, invasivos e arriscados, por isso devem ser solicitados criteriosamente e outras formas de avaliação devem ser priorizadas. Embora os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 sejam influenciados por vários fatores além da deficiência de GH, como idade, nutrição e puberdade, ainda são considerados exames adequados em termos de sensibilidade e especificidade para triagem da deficiência de GH. Mesmo não sendo necessário ter baixos níveis de IGF-1 e IGFBP-3 para solicitar testes de estímulo de GH, os testes devem ser fortemente considerados se os níveis estiverem abaixo da referência laboratorial, pois a especificidade do teste é muito maior que a sensibilidade (SHEN *et al.*, 2015).

1.12 BAIXA ESTATURA E EIXO GH/IGF-1 NA ANEMIA FALCIFORME

Soliman *et al.* (1995) propôs que o atraso no crescimento de crianças com DF estaria relacionado com deficiência na secreção de GH e, conseqüentemente, na produção de IGF-1 secundários à isquemia ou infarto da glândula hipofisária durante um ou mais episódios de CVO. Estudaram 15 crianças com DF e altura inferior a -2 DP da média populacional para idade e sexo sob transfusão sanguínea regular, mantendo concentração de Hb acima de 9 g/dl, e cujas outras causas de BE foram excluídas. Neste estudo compararam-se tais crianças com outras 15 saudáveis pareadas para idade e com variação normal da baixa estatura (BEF e RCCP). A

deficiência de GH foi avaliada e nas crianças com DF detectaram-se uma diminuição significativa na concentração de IGF-1 e na resposta do estímulo da secreção de GH com o uso de clonidina. Oito crianças com DF mostraram resposta inapropriada ao GH e a presença de sela túrcica vazia ou parcialmente vazia na tomografia computadorizada da região hipotálamo-hipofisária (SOLIMAN *et al.*, 2017).

Em relação ao tratamento com GH recombinante, Nunlee-Bland *et al.* (2004) avaliaram retrospectivamente a presença de crescimento insuficiente, definida como altura e velocidade de crescimento inferiores a -2 DP da média populacional para idade e sexo, em 79 crianças com DF. Os autores encontraram critérios para crescimento insuficiente em 21,7% das crianças com AF, que foram subsequentemente avaliadas para a possibilidade de deficiência de GH com teste de estímulo. Surpreendentemente, todas as crianças classificadas como crescimento insuficiente receberam o diagnóstico de deficiência de GH nos testes de estímulo e foram, então, tratadas com GH recombinante. O tratamento foi considerado efetivo tendo a altura final das crianças tratadas não diferida de controles com DF e crescimento normal.

Em relação aos dados brasileiros, Luporini *et al.* (2001) avaliaram 41 crianças com AF comparadas com mesmo número de controles saudáveis pareados para sexo e idade. Encontraram diferença significativa entre o escore Z (EZ) do IGF-1 e o EZ do IGFBP-3 entre os grupos, embora não houve correlação significativa desses parâmetros com os dados antropométricos e nem foi identificado paciente com deficiência de GH avaliados por testes provocativos.

Embora a deficiência de GH e o atraso no início da puberdade das crianças com DF possam estar associados à disfunção hipofisária secundária à isquemia (LUPORINI *et al.*, 2001; ÖZEN *et al.*, 2013), outros autores têm sugerido que a maior parte desses pacientes apresentem apenas atraso secundário no início da puberdade (PLATT; ROSENSTOCK; ESPELAND, 1984). A puberdade em pacientes com AF se encontra frequentemente atrasada em um a dois anos. No entanto, quando se ajusta o desenvolvimento sexual para a idade óssea (IO) não é encontrado anormalidade (AL-SAQLADI *et al.*, 2008). Dessa forma, o estirão de crescimento seria adiado, mas não prejudicado de forma significativa, e a maioria das crianças atingiriam uma altura final normal (CIPOLLOTTI *et al.*, 2000; SINGHAL *et al.*, 1994).

1.13 ATRASO NO INÍCIO DA PUBERDADE E RECUPERAÇÃO DO CRESCIMENTO

Atraso no início da puberdade é definido como ausência de sinais de ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) (desenvolvimento mamário em meninas e volume testicular maior que 4ml em meninos) em idade superior a 2 DP da média populacional, tradicionalmente definido aos 13 anos para as meninas e aos 14 anos para os meninos (HARRINGTON; PALMERT, 2022). A causa mais comum para o atraso no início da puberdade é o RCCP, também denominado de atraso primário da maturação do eixo HHG, que compromete o crescimento e a estatura de 2% dos adolescentes, principalmente dos meninos. O RCCP se caracteriza por prejuízo no crescimento que se inicia aos 3 anos de idade e é agravado na idade da adolescência, devido ao atraso no início da puberdade (GAUDINO *et al.*, 2022). As características clínicas do RCCP podem ser semelhantes às muitas outras causas de atraso no início da puberdade, como o hipogonadismo hipergonadotrófico, hipogonadismo hipogonadotrófico e o atraso secundário da maturação do eixo HHG, também denominado hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (HARRINGTON; PALMERT, 2022; HOWARD; DUNKEL, 2019). O hipogonadismo hipogonadotrófico funcional representa 20% das causas de atraso no início da puberdade (HOWARD; DUNKEL, 2019), e acontece secundário à desnutrição, excesso de exercício físico, estresse emocional e doenças crônicas, como as doenças inflamatórias intestinais, insuficiência renal, doença celíaca, beta-talassemia com sobrecarga de ferro e doença falciforme (ARAB-ZOZANI *et al.*, 2021; HARRINGTON; PALMERT, 2022; HOWARD; DUNKEL, 2019). Apesar do retardo no início da puberdade cursar com recuperação no crescimento, a recuperação frequentemente não é completa, e a estatura adulta resultante é inferior ao alvo genético. O tratamento correto e tempestivo da condição responsável pelo atraso no início da puberdade é a melhor estratégia para promover uma melhor recuperação no crescimento (ARAB-ZOZANI *et al.*, 2021; BARROSO *et al.*, 2019; HOWARD; DUNKEL, 2019).

1.14 ASPECTOS GENÉTICOS DA ESTATURA HUMANA

Estudos em gêmeos monozigóticos e dizigóticos sugerem que aproximadamente 90% da variação na estatura das crianças e dos adultos é explicada

por fatores genéticos (SILVENTOINEN *et al.*, 2003, 2008; WORKALEMAHU *et al.*, 2018). Embora os fatores ambientais representem 50% da variação do comprimento ao nascimento (CN), após os 2 anos de idade os fatores genéticos passam a predominar de maneira praticamente estável (SILVENTOINEN *et al.*, 2008). Estima-se que 53% dos fatores genéticos que afetam a estatura dos 2 aos 18 anos de idade não se modificam e essa previsibilidade facilita o desenvolvimento de pesquisas na área do crescimento (SILVENTOINEN *et al.*, 2008).

Os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs), em conjunto, explicam 40 a 50% da variação genética da estatura, embora esta estimativa pode cair para a metade em populações sem ancestralidade europeia (YENGO *et al.*, 2022). O restante da herdabilidade da estatura pode ser explicada pela falta de poder estatístico das amostras em identificar os SNPs mais relevantes (LELLO *et al.*, 2017), pela existência de variantes com efeitos moderados ou grandes e com frequência alélica inferior a estipulada pelos grandes estudos (MAROULI *et al.*, 2017) e por desequilíbrio de ligação incompleto entre as variantes causais e os SNPs genotipados (YANG *et al.*, 2010). Adicionalmente, existem dificuldades na definição dos genes que influenciam a estatura. Isso ocorre, por exemplo, entre as variantes em desequilíbrio de ligação, tornando a associação com a estatura de variantes próximas indistinguíveis. Outro desafio surge quando as variantes estão em regiões não codificantes, representando mais de 80% nos estudos de GWA. Geralmente essas variantes estão localizadas em regiões intergênicas que não guardam relação com genes próximos (GUO *et al.*, 2017). Usando uma técnica de enriquecimento dos genes relacionados à placa de crescimento de rato com loci da estatura dos estudos de GWA, GUO *et al.*, 2017 demonstraram que as variantes da estatura estão frequentemente relacionadas com regiões regulatórias dos condrócitos da placa de crescimento.

Variantes raras, que exercem um forte efeito deletério no funcionamento dos condrócitos, podem cursar com prejuízo significativo na estatura, como nas displasias esqueléticas. Estudos de GWA encontram variantes não tão raras nos mesmos genes que estão associadas a menor comprometimento do funcionamento da placa epifisária. Isso pode resultar em um espectro de fenótipos variando de estatura no limite inferior da normalidade à baixa estatura idiopática (BARON *et al.*, 2015).

O *ZBTB38*, que apresenta acentuada expressão no tecido hematopoiético (WONG; BHATTACHARYA, 2020), é frequentemente associado à estatura em estudos de GWA (PARSONS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2013). O efeito na estatura de

alguns SNPs pode variar em diferentes populações (GRAFF *et al.*, 2021), enquanto o SNP rs724016 no *ZBTB38* se associou ao crescimento quando foram avaliados diversos aspectos, como o comprimento ao nascimento (VAN DER VALK *et al.*, 2015), população de chineses com BE (WANG *et al.*, 2013), indivíduos com ancestralidade europeia (LETTRE *et al.*, 2008) e indivíduos com ancestralidade africana (GRAFF *et al.*, 2021).

1.15 MÉTODOS DE PREVISÃO DA ESTATURA ADULTA

Há mais de 40 anos diversos métodos de previsão da estatura adulta (PEA) são utilizados na área da endocrinologia pediátrica e em pesquisas científicas para avaliar o prognóstico estatural de crianças com BE e com o objetivo de testar a eficácia de tratamentos (BRÄMSWIG *et al.*, 1990; MAURAS *et al.*, 2008, 2016; ROCHE; WAINER; THISSEN, 1975; ROEMMICH *et al.*, 1997; THODBERG *et al.*, 2009; TOPOR *et al.*, 2010). Esses métodos surgiram para predizer a estatura adulta em crianças submetidas a terapias que poderiam interferir no crescimento e na maturação óssea, além de basearem-se no antigo conceito de que a combinação de dados da estatura com dados da IO poderia ser capaz de fazer tal previsão (ROCHE; WAINER; THISSEN, 1975). Dessa forma, a estatura determinada pelos métodos de previsão passou a ser usada como critério para avaliar o sucesso de diversos medicamentos, muitas vezes dispensando a necessidade de esperar até que os participantes da pesquisa atingissem a idade adulta para nova avaliação da estatura (BRÄMSWIG *et al.*, 1990; COSTA-JÚNIOR, 2019; MAURAS *et al.*, 2016).

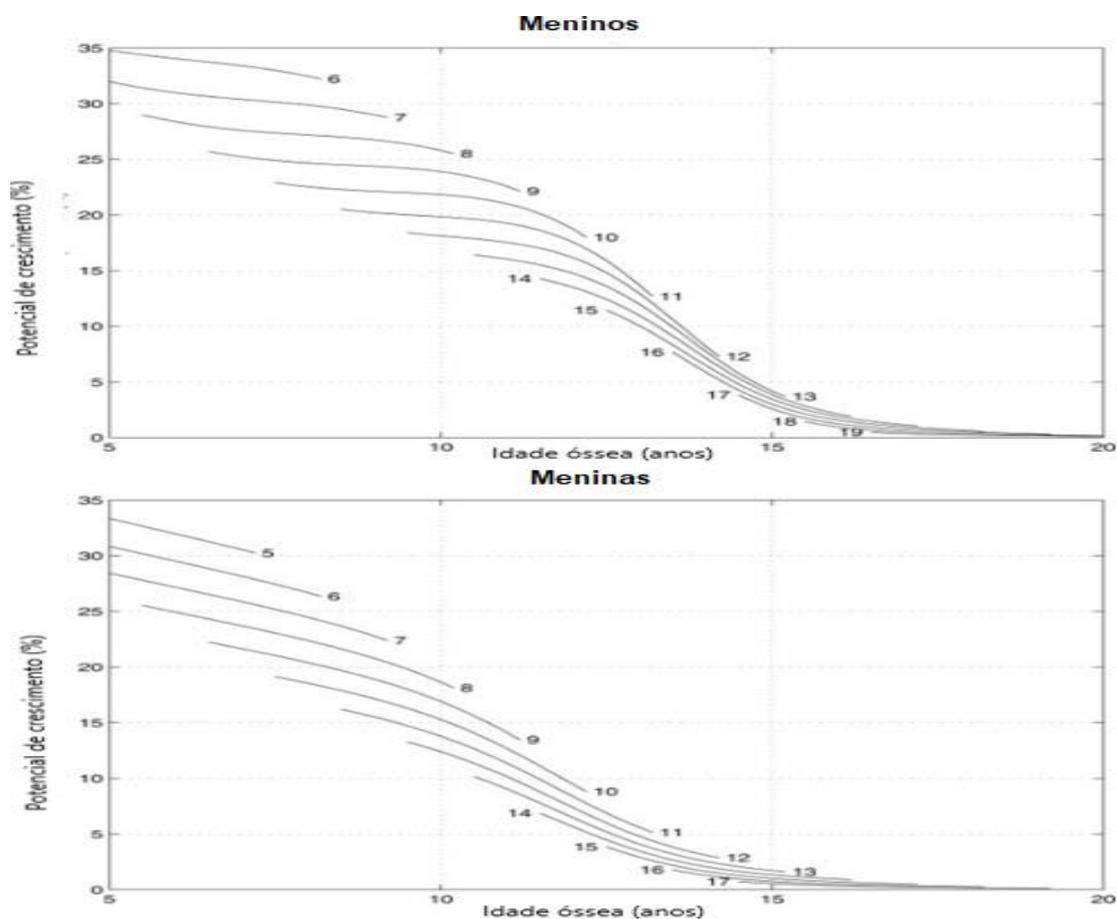
Os métodos mais utilizados para avaliar a IO são os de Tanner-Whitehouse e de Greulich-Pyle (GREULICH; PYLE, 1959; TANNER, J. M., 2001). Ambos utilizam radiografias da mão e do punho esquerdo, sendo que o método de Tanner-Whitehouse atribui uma pontuação para 13 ossos diferentes e o método de GP compara as imagens obtidas com padrões radiológicos conhecidos (BRÄMSWIG *et al.*, 1990; GREULICH; PYLE, 1959; SANCTIS *et al.*, 2014; SATOH, 2015).

Vários fatores influenciam a IO, incluindo fatores genéticos, nutricionais, metabólicos, sociais, emocionais, ambientais e hormonais, como os níveis séricos de GH, hormônios tireoidianos e sexuais. O atraso na puberdade em associação ao retardo na maturação óssea são comuns em pacientes com AF, e alguns estudos sugerem que a IO pode ser um indicador do estágio pubertário mais eficiente que a

idade cronológica (IC), definida por meio da data de nascimento do participante no momento da avaliação (LUBAN; LEIKIN; AUGUST, 1982).

Existem dois métodos comuns para avaliar o quanto uma criança ainda pode crescer, ou seja, seu potencial de crescimento ou PEA baseados na IO. Os métodos de PEA de Bayley-Pinneau (BP) (BAYLEY; PINNEAU, 1952) e Roche-Wainer-Thissen (RWT) (WAINER; ROCHE; BELL, 1978), ambos utilizam o método de Greulich-Pyle para determinar a IO. Ambos os métodos se baseiam na estimativa do potencial de crescimento, que mede quanto da estatura adulta ainda precisa ser alcançada. O método BP divide a estatura atual do paciente por uma fração decimal, que varia de acordo com a IO, sexo e a diferença entre a IO e a IC. O método RWT calcula a PEA usando uma combinação linear de fatores como altura, peso, IC, IO, altura dos pais e coeficientes específicos por gênero. A comparação entre os métodos de BP e RWT só é possível para meninos maiores que 7 anos e meninas maiores que 6 anos, pois o método de BP não é aplicável a crianças mais novas (ROCHE; WAINER; THISSEN, 1975; TOPOR *et al.*, 2010).

Figura 4 – Potencial de crescimento utilizado pelo método BoneXpert



Fonte: Thodberg *et al.*, 2009.

Nota: Potencial de crescimento para meninos (acima) e meninas (abaixo) de acordo com a idade. A idade é indicada próxima a cada curva.

Os métodos de BP e de RWT empregam um modelo de regressão linear para calcular a PEA, sem levar em conta a grande variabilidade na velocidade de crescimento durante o desenvolvimento puberal (BRÄMSWIG *et al.*, 1990; THODBERG *et al.*, 2009). Thodberg *et al.* (2009) desenvolveram um novo método de PEA chamado BoneXpert, que utiliza estimativas não lineares para o cálculo do potencial de crescimento usando as variáveis IO e IC (Figura 4). Esse método é adequado a pacientes que apresentam IO muito atrasada ou adiantada, em especial para casos de baixa estatura idiopática, alta estatura e retardo constitucional do crescimento e puberdade (KHAMIS; ROCHE, 1994; MARTIN; SCHITTENHELM; THODBERG, 2016). A PEA calculada pelo BoneXpert pode ser determinada utilizando a IO definida por método automatizado também chamado BoneXpert ou pelo modelo comparativo tradicional de GP (MARTIN; SCHITTENHELM; THODBERG, 2016).

1.16 OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA DOENÇA FALCIFORME

Nos últimos anos, houve um avanço significativo nos cuidados de indivíduos com DF, principalmente em crianças. A implementação de programas de triagem neonatal, o início precoce da profilaxia com penicilina e o tratamento imediato de infecções têm colaborado para o aumento da expectativa de vida dessas crianças (QUINN *et al.*, 2010; TSHILOLO *et al.*, 2018). Além disso, outras medidas, como suporte nutricional, transfusões sanguíneas, reposição de GH em crianças com deficiência e terapia com HU, também têm sido associadas a possíveis benefícios para o crescimento dessas crianças (IUGHETTI; BIGI; VENTURELLI, 2016; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

Em geral, os pacientes com DF conseguem se adaptar à anemia crônica sem a necessidade de transfusões sanguíneas. No entanto, em situações específicas, as transfusões são indicadas para corrigir a anemia e reduzir a ocorrência de CVO. Vale destacar que as transfusões apresentam possíveis desvantagens, como aumento da viscosidade sanguínea, risco de aloimunização e transmissão de doenças infecciosas, além da sobrecarga de ferro (KAPOOR; LITTLE; PECKER, 2018; KOPERDANOVA; CULLIS, 2015; REES; ROBINSON; HOWARD, 2018). Apesar disso, as transfusões

sanguíneas são recomendadas para a prevenção de complicações neurológicas crônicas e também podem ser indicadas em complicações agudas, como AVE, STA, crises álgicas, priapismo e período perioperatório (REES; ROBINSON; HOWARD, 2018).

O transplante de células tronco hematopoiéticas é uma opção terapêutica com potencial curativo para a DF, mas apresenta limitações significativas, como alto custo, toxicidade, dificuldade em encontrar doadores compatíveis, risco de rejeição imunológica e prognóstico incerto (BRASIL, 2018; KAPOOR; LITTLE; PECKER, 2018; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

O avanço da compreensão dos aspectos celulares, moleculares e biofísicos da DF tem motivado a busca por outras formas de terapias para a doença. Uma dessas terapias é o uso oral do aminoácido L-glutamina, que foi aprovada pelo FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) em 2017 para reduzir o estresse oxidativo e prevenir CVO em pacientes com DF acima de 5 anos de idade (KAPOOR; LITTLE; PECKER, 2018; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019). O crizanlizumabe foi aprovado pelo FDA em 2019, e no ano seguinte pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para pacientes com idade mínima de 16 anos, trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado seletivo para IgG2 kappa, administrado em infusão venosa mensal, que se liga à P-selectina, inibindo suas interações multicelulares adesivas geradoras de inflamação, que são essenciais para as CVO. Em 2019 o FDA também aprovou o voxelotor para crianças de 4 a 11 anos de idade. O voxelotor representa uma nova classe de medicamento, administrada oralmente, que modifica alostericamente a HbF, aumentando sua afinidade ao oxigênio, o que gera diminuição na polimerização da HbS (ABDEL HADI *et al.*, 2023; BRANDOW; LIEM, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL, 2022).

1.17 TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA

A HU é a terapia farmacológica mais bem-sucedida para AF, pois reduz o número e a gravidade das CVO (CHARACHE *et al.*, 1995), melhora os parâmetros hematológicos (SANT'ANA *et al.*, 2017), diminui o número de internações e aumenta a sobrevida (ARDUINI; RODRIGUES; TROVÓ DE MARQUI, 2017; FUQUA *et al.*, 2012; STEINBERG; H., 2008). Vários estudos confirmam que a HU é capaz de inibir a síntese de DNA sem afetar a síntese de RNA ou proteína, agindo como um inibidor

da ribonucleotídeo redutase (IUGHETTI; BIGI; VENTURELLI, 2016). Aprovada pelo FDA em 1967 para tratamento de doenças neoplásicas e em 1998 para o tratamento da DF, a HU aumenta a síntese de cadeias gama-globinas e a síntese intraeritrocitária de HbF, reduzindo as complicações da AF (BRASIL., 2013). Estudos realizados em adultos demonstraram que a HU tem a capacidade de aumentar a concentração de Hb, o volume corpuscular médio (VCM) e o percentual de HbF, enquanto diminui a produção de leucócitos e reticulócitos, bem como a expressão de moléculas de adesão, o que reduz a oclusão vascular (HANKINS *et al.*, 2014). Embora possa haver efeitos adversos, como leucopenia, neutropenia e plaquetopenia, esses efeitos geralmente são leves e reversíveis (ZIMMERMAN *et al.*, 2004). O uso de HU em adultos levou a uma redução de 40% na mortalidade, incentivando seu uso em pacientes pediátricos (TSHILOLO *et al.*, 2018).

No entanto, há dúvidas sobre os efeitos adversos do uso crônico de HU em crianças, incluindo possíveis efeitos na fertilidade e teratogenicidade (CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017; HANKINS *et al.*, 2005). De acordo com a Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018, a HU é restrita a crianças com mais de 2 anos de idade com casos mais graves da AF. A dose inicial recomendada é 15 mg/kg/dia e pode ser aumentada se não houver toxicidade hematológica importante (BRASIL, 2018).

Contudo, os potenciais benefícios da HU em prevenir danos permanentes em vários órgãos e melhorar a sobrevivência têm sido debatidos recentemente para todas as crianças com AF a partir dos 9 meses de idade, independentemente da gravidade da doença. Enquanto alguns pesquisadores têm sugerido a possibilidade de uso precoce da HU, argumentando que o seu uso antes da diminuição dos níveis de Hb e HbF, que ocorre nos primeiros meses de vida, poderia evitar as complicações da doença (IUGHETTI; BIGI; VENTURELLI, 2016; SCHUCHARD *et al.*, 2019). Embora o estudo HUSOFT tenha utilizado uma pequena coorte, ele demonstrou que uma formulação líquida de HU promoveu crescimento e desenvolvimento puberal normal em 21 crianças com AF (HANKINS *et al.*, 2005). O ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo conhecido como BABY HUG avaliou o uso de HU em 193 crianças com genótipo HbSS e HbSβ0 com idade entre 9 e 18 meses por um período de dois anos. Embora não tenha havido distinção nos dados antropométricos entre aqueles que utilizaram HU e aqueles que não utilizaram, foi observada uma correlação negativa entre a estatura e a concentração absoluta de

neutrófilos em ambos os grupos. Esses resultados foram possivelmente relacionados à inflamação, que aumenta em proporções iguais os neutrófilos e as complicações da DF (RANA *et al.*, 2014).

O efeito da HU em aumentar os níveis de HbF representa o principal mecanismo do medicamento na redução da mortalidade em pacientes com AF (PULE *et al.*, 2015; STEINBERG *et al.*, 2003). No entanto, a resposta à HU pode variar significativamente, com níveis de HbF oscilando entre 10% e mais de 30% (MAIER-REDELSPERGER *et al.*, 1998; PULE *et al.*, 2015). A evolução da HbF durante o tratamento com HU foi descrita por Maier-Redelsperger *et al.* (1998), onde a maioria dos pacientes atingiu valores máximos de HbF após 12 meses de tratamento. O objetivo do tratamento com HU é melhorar o bem-estar, reduzir as crises álgicas, aumentar a HbF para 15%-20%, aumentar os níveis de Hb e manter uma mielotoxicidade aceitável (CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017). No entanto, cerca de 30% dos pacientes com AF não respondem à HU, com valores de HbF inferiores a 10% após o início do tratamento (MAIER-REDELSPERGER *et al.*, 1998; ZHU *et al.*, 2017). Devido à ineficácia da HU em alguns pacientes, muitos permanecem sintomáticos, o que pode exigir a associação com outros medicamentos ou terapias (CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017). Embora seja suposto que o efeito da HU na DF esteja relacionado a vias diferentes na indução da HbF, como o aumento da hematopoiese, liberação de NO endotelial e redução na contagem de leucócitos, a variabilidade na resposta ao tratamento ainda não é completamente compreendida. Acredita-se que uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis pelo aumento da HbF mediante o uso da HU e suas interações farmacogenômicas podem levar ao desenvolvimento de medicamentos menos tóxicos ou melhorar a aplicação da HU (PULE *et al.*, 2015; SALES *et al.*, 2022b). Além disso, a pesquisa clínica também tem avançado no tratamento com HU. Schuchard *et al.* (2019) descobriram que a HU é mais eficaz quando iniciada entre as idades de 5 a 12 meses, em comparação com pacientes mais velhos, sugerindo uma janela de oportunidade para o uso da medicação em idades mais jovens para evitar a diminuição progressiva da HbF após o nascimento.

2 JUSTIFICATIVA

Embora dados recentes sobre a mortalidade de crianças com AF no Brasil não mostrem a mesma tendência de redução progressiva vista em países com maiores recursos financeiros (PIEL; STEINBERG; REES, 2017), podemos esperar que políticas públicas recentes, como a ampliação do programa de triagem neonatal e do uso da HU, possam conduzir ao mesmo desfecho (NASCIMENTO *et al.*, 2022). A difusão de medidas como a utilização de penicilina para evitar infecções em crianças ou as transfusões sanguíneas para prevenir AVE tornaram as complicações agudas da doença menos comuns, aumentando a sobrevivência de pacientes com AF e criando um novo desafio, que é a prevenção de doenças crônicas (PAYNE *et al.*, 2020). Evidências recentes sugerem que a BE pode impactar negativamente na qualidade de vida de adultos e crianças (BACKELJAUW *et al.*, 2021), enquanto em crianças com AF as alterações no crescimento são consideradas como as disfunções endocrinológicas mais comuns (ÖZEN *et al.*, 2013). Entre as diversas causas para as alterações no crescimento de crianças e adolescentes com AF está a deficiência de GH e as alterações no eixo GH/IGF-1, que são supostamente associadas à isquemia hipofisária (NUNLEE-BLAND *et al.*, 2004; SOLIMAN *et al.*, 1997).

Ensaio clínico com HU em crianças com AF sugerem que o medicamento seja capaz de prevenir o impacto negativo da doença no crescimento (HANKINS *et al.*, 2014; RANA *et al.*, 2014), sendo recomendado o tratamento com HU para todas as crianças, segundo alguns autores (THORNBURG *et al.*, 2012). No entanto, as Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme definidas pelo Ministério da Saúde restringem o tratamento às crianças com quadro mais grave, geralmente acompanhado por mais de uma complicação clínica, e principalmente para crianças com mais de 2 anos de idade (BRASIL, 2018). Uma metanálise recente avaliou o uso prolongado de HU e propõe mais estudos para definir os benefícios do tratamento para o crescimento e desenvolvimento (RANKINE-MULLINGS; NEVITT, 2022).

Neste estudo, consideramos importante quantificar o prejuízo no crescimento das crianças com AF em relação ao seu potencial genético, definido pela altura dos pais. Adicionalmente, definir os principais fatores capazes de impactar no crescimento dessas crianças, em especial para o papel da HU, do eixo GH/IGF-1, dos níveis de HbF, da co-herança de alfa-talassemia e do polimorfismo rs724016 do *ZBTB38*.

Ao avaliar os fatores de risco e protetores que afetam o crescimento de crianças com AF, pretendemos agregar conhecimento científico aos mecanismos fisiopatológicos da doença na perspectiva de aperfeiçoar ou criar condutas terapêuticas e de cuidados para otimizar recursos no tratamento e proporcionar melhor qualidade de vida aos afetados.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAIS

Caracterizar a estatura, a maturação óssea e o eixo GH/IGF-1, e associação com parâmetros laboratoriais e clínicos, fatores modificadores e genótipos do polimorfismo no *ZBTB38* (rs724016) em crianças e adolescentes com anemia falciforme.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar o perfil demográfico, antropométrico e clínico dos participantes com anemia falciforme.
2. Determinar o perfil do eixo GH/IGF-1 nos participantes com AF.
3. Definir os genótipos referentes ao polimorfismo rs724016 do *ZBTB38* e as mutações deletionais alfa3.7Kb e 4.2Kb dos genes *HBA1/HBA2* para identificar a co-herança da alfa-talassemia nos participantes do estudo.
4. Avaliar a associação dos dados antropométricos e do eixo GH/IGF-1 com os níveis de HbF, tratamento com HU e co-herança de alfa-talassemia.
5. Classificar a IO como indicadora de maturação óssea e testar a PEA baseado na IO como estimativa do prognóstico estatural nos participantes do estudo.
6. Ajustar os dados da estatura e da PEA à estatura dos pais ao testar a associação como os fatores modificadores selecionados da AF.
7. Analisar o impacto das variantes de rs724016 nos parâmetros antropométricos, desfechos clínicos e modificadores selecionados da AF nos participantes do estudo.
8. Propor um modelo do efeito do SNP rs724016 (*ZBTB38*) com o eixo GH/IGF-1, estatura e o nível de HbF a partir dos achados do estudo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A seguir descrevemos a população estudada e os diversos aspectos da avaliação.

4.1 DESENHO E LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Estudo transversal com pacientes com AF (genótipo HbSS), com idade variando de 3 a 20 anos atendidos entre agosto de 2018 a julho de 2019 no ambulatório do Hemocentro Regional de Governador Valadares. O HRGV atende crianças acometidas pela AF e outras hemoglobinopatias residentes nas regiões dos Vales do Aço, Rio Doce, Mucuri e Jequitinhonha, e parte da Zona da Mata mineira. A escolha da faixa etária mínima envolvida na pesquisa teve o objetivo de compreender as crianças aptas a utilizar HU, já que o protocolo vigente no momento da elaboração do projeto não permitia o uso de HU em crianças menores que 3 anos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Quanto à faixa etária máxima a ser enquadrada na pesquisa, levou-se em consideração a maior prevalência de atraso no início da puberdade entre adolescentes com AF, e por isso estendeu a faixa etária até adultos jovens com 21 anos incompletos. Embora a OMS defina adolescente como a população com idade variando de 10 a 20 anos incompletos, outros autores consideram que na atualidade a idade que varia de 10 a 24 anos é mais adequada para representar o processo de desenvolvimento dos adolescentes, em especial para os adolescentes com comorbidades que comprometam o seu desenvolvimento (SAWYER *et al.*, 2018), como é o caso da AF. O diagnóstico da AF nos participantes foi obtido dos registros médicos, sendo baseado principalmente na eletroforese de Hb, que é realizada pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG).

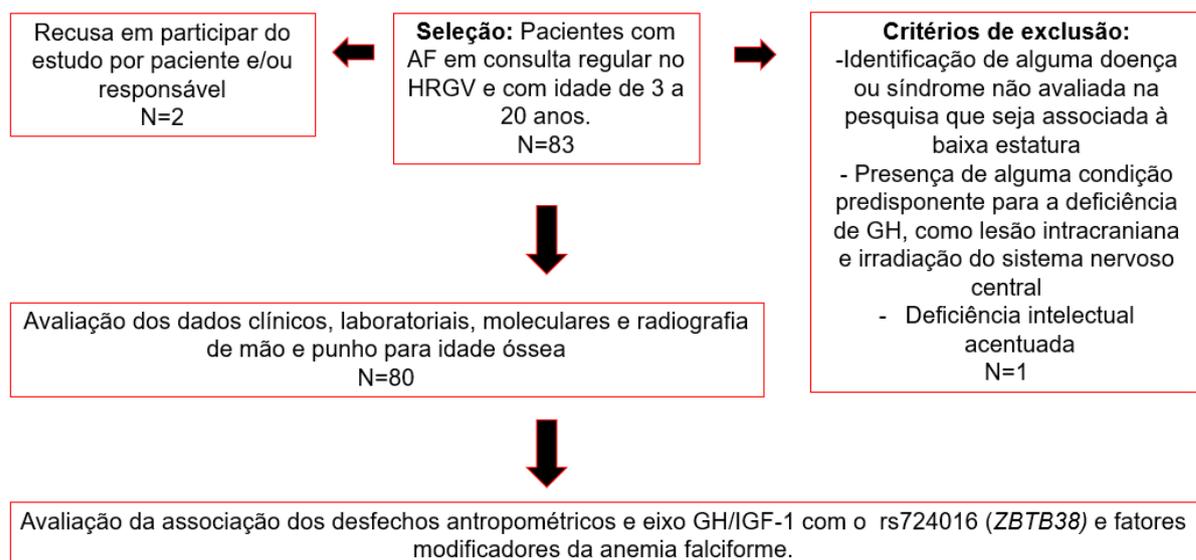
Para a análise de dados, os desfechos foram ajustados aos níveis de HbF, coherança de alfa-talassemia, genótipos do SNP rs724016 e tratamento com HU. Os participantes que utilizaram HU por menos que 1 ano foram incluídos no grupo sem tratamento (grupo sem HU) considerando que estavam em uma fase inicial de escalonamento de dose (ADEGOKE *et al.*, 2018).

Foram avaliados dados clínicos, padrões de crescimento e de desenvolvimento, resultados de exames bioquímicos que retratam o eixo GH/IGF-1 e

dados hematológicos extraídos de prontuários, conforme fluxograma da pesquisa descrito na Figura 5.

Os participantes do estudo também foram comparados pela PEA pelo método de previsão denominado BoneXpert (disponibilizado em www.BoneXpert.com/ahp). Este método se contrapõe ao modelo tradicional, que é o Bayley-Pinneau (BP), trazendo vantagens em relação a uma PEA mais próxima da realidade em crianças com atraso da puberdade e da maturação óssea, frequentemente observada na AF. O método também permite avaliar a PEA em crianças com valores de IO a partir de 4 anos de idade, enquanto o BP necessita de valores de IO a partir de 6 anos para estimar a PEA (THODBERG *et al.*, 2009).

Figura 5 – Fluxograma da Pesquisa



Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

Nota: HRGV: Hemocentro Regional de Governador Valadares; AF: anemia falciforme; GH: growth hormone (hormônio do crescimento); IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1 (insuline-like growth factor 1).

4.2 POPULAÇÃO E ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado nos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Juiz de Fora sob número de CAAE 78011417.4.0000.5147 e da Fundação Hemominas (parecer nº 2.666.921; CAAE 78011417.4.3001.5118) (Anexo 7). Todos os pacientes com consultas agendadas no HRGV foram avaliados previamente quanto ao diagnóstico de AF (HbSS) e quanto a faixa etária definida nos

critérios de inclusão. Durante o tempo em que permaneciam no HRGV para suas consultas de rotina, pacientes e seus responsáveis foram convidados a participar do estudo e assinar os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou os Termos de Assentimento (TA), conforme cada caso (Apêndice 7 a 10). Mediante a aceitação em participar do estudo, os participantes foram submetidos à avaliação clínica para definição dos critérios de exclusão, antes de se prosseguir com a coleta de sangue para exames laboratoriais e moleculares. Os critérios de exclusão definidos foram:

- Identificação de alguma doença ou síndrome não avaliada na pesquisa que seja associada à BE, como as displasias esqueléticas, síndrome de Turner ou doenças crônicas não relacionadas à AF (BRASIL, 2018).
- Presença de alguma condição predisponente para a deficiência de GH, como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central.
- Deficiência intelectual acentuada, definida por limitação intelectual que curse com prejuízo significativo da independência pessoal esperada para a faixa etária (MATA, 2018), conforme informado pelos responsáveis no momento da avaliação clínica.

Se incluído na pesquisa, o participante era encaminhado para a realização da radiografia de mão e punho para a IO, que foi realizada no prazo de três meses da avaliação inicial.

4.3 COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIO E AVALIAÇÃO CLÍNICA

Mediante inclusão no estudo, todos os participantes tiveram o prontuário institucional avaliado a fim de obter informações relevantes ao estudo, como os dados hematológicos mais recentes, entre eles, a dosagem de HbF e índices hematimétricos (Quadro 2). Os dados laboratoriais extraídos do prontuário (Apêndice 1) foram utilizados na condição de terem sido realizados em menos de um ano da avaliação.

A avaliação clínica de todos os participantes ocorreu nas dependências do HRGV e incluiu entrevista e exame físico com avaliação antropométrica e do estágio puberal. Durante a avaliação clínica foram utilizados formulários previamente elaborados, denominados Banco de Dados Clínico (Apêndice 2), Banco de Dados Endocrinológico (Apêndice 3) e Exame Clínico (Apêndice 4), com o objetivo de

investigar doenças associadas à AF, critérios de exclusão (Apêndice 5) à participação no estudo e condições clínicas que poderiam cursar com BE. Esses dados foram confrontados com aqueles coletados no registro médico. Todos os dados coletados dos prontuários e dos formulários foram compilados em um banco de dados no SPSS® versão 20.0 para análises estatísticas

Quadro 2 – Relação dos exames laboratoriais coletados do prontuário médico

DADOS LABORATORIAIS	MÉTODO	JUSTIFICATIVAS
Ferritina	Turbidimetria	Deficiência ou sobrecarga de Ferro
HbF	Cromatografia líquida de alta eficiência	Gravidade da anemia falciforme e efeitos colaterais da HU
Hb	Tecnologia de impedância e fotometria	Gravidade da anemia falciforme e efeitos colaterais da HU
Leucócitos globais	Tecnologia de impedância e fotometria	Gravidade da anemia falciforme e efeitos colaterais da HU

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

Nota: HU: hidroxiureia; HbF: hemoglobina fetal; Hb: hemoglobina.

Para a avaliação antropométrica foram aferidos peso e estatura. As medidas foram determinadas de acordo com técnicas padrão (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011) utilizando balança digital da marca Líder® (modelo P-200 M) e estadiômetro portátil vertical, de piso, com paquímetro deslizador da marca Alturaexata®.

O peso foi aferido com roupa leve, sem sapatos, utilizando balança com precisão de pelo menos 0,1 kg. A estatura foi determinada com precisão de 1,0 mm. Posteriormente, foi calculado o índice de massa corporal [IMC=peso(kg)/altura²(cm)]. Os participantes foram classificados de acordo com o EZ da população saudável de referência (OMS, 2007) para os dados antropométricos (DE ONIS *et al.*, 2007) e o cálculo do EZ foi feito utilizando-se o aplicativo *Child Metrics* (DEMIR *et al.*, 2017), como descrito no Apêndice 4.

O estágio puberal foi classificado de acordo com os critérios de Tanner (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; TANNER, 1975, 1981), utilizando modelos comparativos para o sexo feminino (Anexo 1) e masculino (Anexo 2). Na avaliação

dos dados foi utilizado para sexo masculino o estágio genital e para o sexo feminino o estágio mamário (MANDESE *et al.*, 2019).

A avaliação clínica apresentada no Apêndice 4 também incluiu os dados de altura dos pais, com o objetivo de calcular a estatura alvo (EA), também referida como alvo genético (SIMONE *et al.*, 1997). A EA foi calculada pela média do EZ da estatura do pai e da mãe. O cálculo do EZ da estatura dos pais foi ajustado para o sexo e estatura aos 19 anos de idade de um banco de dados da OMS (2007) e utilizando o aplicativo *Child Metrics* (DEMIR *et al.*, 2017). A estatura do pai e da mãe foram obtidas pela mesma técnica empregada para a altura dos participantes, ou, na impossibilidade, fez-se uma estimativa a partir das informações prestadas pelos pacientes e seus responsáveis (HIMES; ROCHE, 1982; LIPMAN *et al.*, 2016; WAINER; ROCHE; BELL, 1978).

O Apêndice 3 também traz dados relativos ao nascimento, sendo que o peso e o CN foram ajustados ao sexo e idade gestacional e expressados em DP conforme dados do Projeto INTERGROWTH-21st (VILLAR *et al.*, 2014). Pequeno para a idade gestacional (PIG) foi definido como CN menor que $-2DP$.

4.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Dentre os exames bioquímicos (Quadro 3), foram realizadas as dosagens de IGF-1 e IGFBP-3 por meio de ensaio imunométrico quimioluminescente (sistema IMMULITE® 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd). Para o cálculo dos EZ do IGF-1, foi utilizada a referência do kit laboratorial, que se baseou em uma população predominantemente alemã (ELMLINGER *et al.*, 2004). Para o cálculo do EZ do IGFBP-3, o referencial foi baseado em uma amostra de população turca que trabalhou com o mesmo ensaio (GUVEN *et al.*, 2013), devido à insuficiência de dados necessários para o cálculo do EZ no kit laboratorial empregado. Diante das variáveis média e DP, apresentadas nas referências de IGF-1 e IGFBP-3 e categorizadas de acordo com sexo e IC (Anexo 6), foi calculado o EZ dos resultados laboratoriais mencionados. A fórmula para cálculo do EZ foi: $(X - \text{média}) / DP$. Para o cálculo do EZ do IGF-1 e IGFBP-3 foi empregada a IO em substituição à IC, por sua elevada correlação com o desenvolvimento puberal em indivíduos com AF (LUBAN; LEIKIN; AUGUST, 1982), tendo assim a intenção de atenuar qualquer impacto deste aspecto na avaliação, como sugerido por Gupta *et al.* (2011).

Quadro 3 – Exames bioquímicos realizados pelos participantes da pesquisa

EXAME BIOQUÍMICO	MÉTODO	JUSTIFICATIVAS para descartar doenças crônicas associadas à baixa estatura*
Uréia	Enzimático UV	Doença renal crônica
Creatinina	Labtest	Doença renal crônica
Albumina	Colorimétrico	Desnutrição
TSH	Quimioluminescência	Disfunção tireoidiana
T4 Livre	Quimioluminescência	Disfunção tireoidiana
IGF-1	Quimioluminescência	Deficiência de GH
IGFBP-3	Quimioluminescência	Deficiência de GH

*Fonte: (Brasil., [s.d.]; Rapaport e Bowlby, 2004; Rogol e Hayden, [s.d.]

Nota: UV: ultravioleta.; TSH: *Thyroid-stimulating hormone* (hormônio estimulante da tireoide); T4: tiroxina; IGF-1; *Insuline-like growth fator 1* (fator de crescimento semelhante à insulina 1); IGFBP: IGF-1 *binding proteins* (proteínas ligantes de IGF-1).

4.5 ANÁLISES RADIOLÓGICAS E PREVISÃO DE ESTATURA FINAL

Durante as consultas no HRGV, os participantes do estudo foram encaminhados para a realização de radiografia de mão e punho esquerdo para a determinação da IO, que foi definida manualmente conforme descrito no atlas de Greulich e Pyle (1959). A análise das radiografias foi feita por um único endocrinologista, evitando as variações na forma de definir a IO (BERST *et al.*, 2001; SANCTIS *et al.*, 2014). A IO foi utilizada para o cálculo do EZ do IGF-1, como complemento ao cálculo baseado na IC (COLLETT-SOLBERG *et al.*, 2007). Para o cálculo da PEA, optamos pelo método denominado BoneXpert versão 2.20 (disponibilizado em www.BoneXpert.com/ahp e seguindo os passos descritos no Apêndice 6), que apresenta a vantagem de trazer uma previsibilidade maior em indivíduos com atraso da maturação óssea (THODBERG *et al.*, 2009), como é comum na AF.

4.6 ANÁLISES MOLECULARES

A extração do DNA genômico (gDNA), a partir de leucócitos do sangue periférico coletado em tubo contendo anticoagulante EDTA, foi realizada com o kit comercial QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN®), seguindo o protocolo do fabricante e armazenado a -20°C. O gDNA foi quantificado e seu grau de pureza determinado pela razão das densidades ópticas A260nm/A280nm em equipamento de espectrofotometria (Nanovue - GE®).

4.6.1 GENOTIPAGEM DOS ALELOS DE DELEÇÃO DOS GENES HBA1/HBA2 PARA ALFA-TALASSEMIA

A genotipagem no *HBA1/HBA2* foi realizada para detectar a presença de deleções tipos $-\alpha^{3.7}$ e $-\alpha^{4.2}$, mais frequentes na população de Minas Gerais que acarretam a alfa-talassemia. A reação foi realizada por meio de gap-PCR multiplex com o kit comercial de reação em cadeia da polimerase (do inglês polymerase chain reaction – PCR) Multiplex (QIAGEN, Germany), de acordo com o protocolo descrito previamente (TAN *et al.*, 2001), modificando-se a temperatura de anelamento dos *primers* para 62°C conforme descrito em Belisário *et al.*, 2015.

4.6.2 GENOTIPAGEM DO RS724016 DO ZBTB38

A genotipagem do rs724016 foi feita por PCR em tempo real com o ensaio de discriminação alélica TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). A PCR em tempo real foi realizada utilizando o Termociclador em Tempo Real Fast 7500 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizada com o IBM SPSS versão 20.0 e agrupamos os dados descritivos conforme o tratamento com HU (KATO *et al.*, 2018). A normalidade foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. O teste exato de Fisher comparou variáveis nominais entre grupos quando algum valor esperado ou observado na tabela de contingência foi menor que 5, enquanto o teste do qui-quadrado foi utilizado para valores maiores na tabela. O teste-t comparou as variáveis contínuas com distribuição normal entre dois grupos, e o teste de Mann-Whitney

comparou as variáveis sem distribuição normal. Utilizamos o teste do qui-quadrado para confirmar o equilíbrio de Hardy-Weinberg dos genótipos do SNP rs724016 do *ZBTB38*. A associação dos genótipos do rs724016 com outras variáveis foi testada utilizando os modelos genéticos dominante, aditivo e recessivo. No caso do modelo genético aditivo, a ANOVA seguido do teste de Turkey comparou variáveis com distribuição normal entre os grupos (GG vs AG vs AA), enquanto o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn comparou variáveis sem distribuição normal. Quando os genótipos do rs724016 fizeram parte das análises, o modelo linear generalizado (MLG) associou mais de uma variável preditora com diferentes desfechos de interesse, como dados antropométricos, níveis séricos ajustados de IGF-1 e IGFBP-3 e nível de HbF. Consideramos o genótipo homocigoto para o alelo A (alelo ancestral) como referência ao criar as duas variáveis Dummy utilizadas para representar os genótipos do rs724016 no modelo aditivo, que foram empregados como preditores no MLG. Participantes foram excluídos das análises que necessitaram de algum dado ausente. Consideramos o valor de $p < 0,05$ significativo (bicaudal).

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PARTICIPANTES E SUAS RELAÇÕES COM FATORES MODIFICADORES DA AF

Os dados descritivos demográficos, antropométricos, clínicos (Tabela 1) e laboratoriais (Tabela 2) dos participantes do estudo foram agrupados de acordo com o tratamento com HU, que é um importante fator modificador da AF. Nas análises também foram incluídos os dados de alfa-talassemia, outro modificador da AF. A coherença de alfa-talassemia com uma (11/78) ou duas deleções (0/78) do tipo $\alpha^{-3.7 \text{ Kb}}$ foi constatada em 14% dos participantes. Como alguns dados não foram coletados de todos os participantes, o número de elementos (n) pode variar conforme a variável analisada.

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas e clínicas dos participantes conforme o tratamento com hidroxiureia

Parâmetros	Total		Com HU		Sem HU		p
	n		n		n		
Idade, anos	80	12,26 (3,73; 20,42)	40	11,8 (4,08; 20,13)	40	13,6 (3,73; 20,42)	0,851
Masculino, n (%)	80	43 (53,8)	40	20 (50,0)	40	23 (57,5)	0,501
Pré-pubere, n (%)	79	40 (50,6)	40	21 (52,5)	39	19 (48,7)	0,737
Alfa-tal $\alpha^{-3.7 \text{ Kb}}$, n (%)	78	11 (14,1)	38	5 (13,2)	40	6 (15,0)	0,815
CVO <12 meses, n (%)	80	45 (56,2)	40	22 (55,0)	40	23 (57,5)	0,822
RTS, n (%)	80	10 (12,5)	40	9 (22,5)	40	1(2,5)	0,014
BE, n (%)	80	12 (15,0)	40	7 (17,5)	40	5 (12,5)	0,531
IMC (DP)	80	-0,80 (1,07)	40	-0,70 (1,00)	39	-0,90 (1,00)	0,398
IMC < -2DP, n(%)	80	10 (12,5)	40	6 (15,0)	40	4 (10,0)	0,737
Estatura (DP)	80	-0,77 (1,15)	40	-0,77 (1,03)	40	-0,77 (1,27)	0,986
EA (DP)	73	-0,87 (0,77)	36	-0,74 (0,78)	37	-0,99 (0,74)	0,167
PEA (DP)	59	-0,13 (- 3,09; 4,70)	27	-0,19 (- 2,81; 4,70)	32	-0,07 (- 3,09; 4,42)	0,558
EA-PEA (DP)	54	-0,55 (- 6,48; 2,23)	30	-0,46 (- 6,48; 1,67)	24	-0,79 (- 5,83; 2,23)	0,462
IC-IO, anos	59	1,39 (0,34)	32	1,42 (1,32)	27	1,35 (1,61)	0,847
CN (DP)	20	-0,38 (- 4,89; 3,65)	11	-0,32 (- 4,50; 1,37)	9	-0,42 (- 4,89; 3,65)	0,552
PIG, n (%)	20	2 (10)	9	1 (11,1)	11	1(9,1)	1,000

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

Os dados são apresentados em média (DP), mediana (mínimo; máximo) ou n (%). CVO, crise vaso-oclusiva; CVO <12 meses, ao menos uma crise nos últimos 12 meses; RTS, regime de transfusão sanguínea; BE, baixa estatura; EA, estatura alvo; PEA, previsão de estatura adulta; EA-PEA, EA menos PEA; IC, idade cronológica; IO, idade óssea; IC-IO, IC menos IO; CN, comprimento ao nascimento; PIG, pequeno para idade gestacional.

Tabela 2 – Perfil laboratorial dos participantes conforme o tratamento com hidroxiureia

Parâmetros	Valor Total		Com HU		Sem HU		p
	n		n		n		
Hb, g/dl	79	8,22 (1,20)	40	8,52 (1,06)	39	7,92 (1,27)	0,026
LG, × 10 ⁹ /L	79	11,32 (3,17)	40	9,73 (2,73)	39	12,95 (2,75)	0,002
HbF, %	71	10,5 (1,8; 34,7)	38	13,6 (3,1; 31,8)	33	8,9 (1,8; 34,7)	0,004
Albumina, g/dl	77	4,49 (0,34)	39	4,46 (0,32)	38	4,52 (0,36)	0,431
Ferritina, ng/ml	77	141,0 (17,0; 1950)	39	200 (23,1; 1242)	38	101,50 (17,0; 1950)	0,008
EZ IGF-1-IO (DP)	56	-1,19 (1,09)	32	-0,97(1,15)	24	-1,48 (0,94)	0,084
EZ IGFBP-3-IO (DP)	56	-0,76 (- 3,13; 0,79)	33	-0,36 (-3,13; 0,79)	23	-0,99 (-2,63; 0,08)	0,005

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

Os valores dos parâmetros são apresentados em média (DP), mediana (mínimo; máximo) ou n (%). LG, leucometria global; HbF, hemoglobina fetal; IO, idade óssea; EZ IGF-1-IO, EZ do IGF-1 ajustado para a IO; EZ IGFBP-3-IO, EZ do IGFBP-3 ajustado para a IO.

5.2 AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS724016 COM DADOS ANTROPOMÉTRICOS, DESFECHOS CLÍNICOS E PARÂMETROS LABORATORIAIS

As frequências genotípicas AA = 23,1% (18/78), AG = 42,3% (33/78) e GG = 34,6 (27/78) mostraram equilíbrio de Hardy-Weinberg. A frequência alélica de G do rs724016 do *ZBTB38* na população avaliada foi de 0,45. Em população da América Latina, com indivíduos principalmente descendentes de europeus e ancestralidade Americana nativa, a frequência do alelo G é de 0,4121 enquanto na população latino-americana com descendência Afro-caribenha é de 0,4402 (RS724016 REFSNP REPORT - DBSNP - NCBI, [s.d.]). Em geral, nas populações africanas onde prevalece a variante HbS, a frequência do alelo G é maior (0,73886) se comparada a outras populações. Portanto, a frequência de rs724016 na população estudada com AF não diferiu significativamente das populações da América latina.

As tabelas 3 e 4 apresentam, respectivamente, os dados demográficos, clínicos e laboratoriais conforme os genótipos do modelo genético aditivo (GG vs AG vs AA).

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos participantes conforme os genótipos do polimorfismo rs724016 no modelo genético aditivo

Parâmetros	n	genótipo		n	genótipo		n	genótipo		p
		GG			GA			AA		
Idade, anos	27	13,58 (4,95)		33	11,40 (4,44)		18	11,72 (4,27)		0,169
Masculino, n (%)	27	16 (59,3)		33	19 (57,6)		18	08 (44,4)		0,593
Pré-pubere, n (%)	26	11 (42,3)		33	20 (60,6)		18	09 (50,0)		0,397
Alfa-tal $\alpha^{-3.7 Kb}$, n (%)	27	3 (11,1)		33	5 (15,2)		17	3 (17,6)		0,842
CVO <12 meses, n (%)	27	18 (66,7)		33	20 (60,6)		18	07 (38,9)		0,184
RTS, n (%)	27	2 (7,4)		33	7 (21,2)		18	1 (5,6)		0,215
Com HU, n (%)	27	15 (55,6)		33	13 (39,4)		18	11 (61,1)		0,299
BE, n (%)	27	9 (33,3)		33	3 (9,1)		18	0 (0,0)		0,003
IMC (DP)C	27	-1,07 (1,21)		33	-0,61 (0,90)		18	-0,69 (1,10)		0,242
IMC < -2DP, n(%)	27	5 (18,5)		33	2 (6,1)		18	2 (11,1)		0,351
Estatura (DP)	27	-1,34 (1,06)		33	-0,59 (1,17)		18	-0,36 (0,99)		0,007
EA (DP)	26	-1,04 (0,72)		30	-0,74 (0,87)		15	-0,80 (0,63)		0,362
PEA (DP)	20	-0,80 (-2,81; 4,70)		27	-0,13 (-1,65; 2,54)		10	1,02 (-3,09; 4,42)		0,242
EA-PEA (DP)	19	-0,14 (-6,48; 0,67)		24	-0,71 (-3,41; 1,67)		09	-2,12 (-5,83; 2,23)		0,035
IC-IO, anos	20	1,75 (-1,27; 3,39)		27	0,84 (0,95; 5,09)		10	1,48 (-1,85; 2,64)		0,533
CN (DP)	5	-0,57 (-0,95; 1,37)		10	-0,45 (-4,89; 1,01)		5	0,32 (-1,35; 3,65)		0,424
PIG, n (%)	5	0 (0)		10	2 (20,0)		5	0 (0)		0,474

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

Os valores dos parâmetros são apresentados em média (DP), mediana (mínimo; máximo) ou n (%). CVO, crise vaso-oclusiva; CVO <12 meses, ao menos uma crise nos últimos 12 meses; RTS, regime de transfusão sanguínea; com HU, grupo em tratamento com hidroxiureia; BE, baixa estatura; EA, estatura alvo; PEA, previsão de estatura adulta; EA-PEA, EA menos PEA; IC, idade cronológica; IO, idade óssea; IC-IO, IC menos IO; CN, comprimento ao nascimento; PIG, pequeno para idade gestacional.

Tabela 4 – Características laboratoriais dos participantes conforme os genótipos do polimorfismo rs724016 no modelo genético aditivo

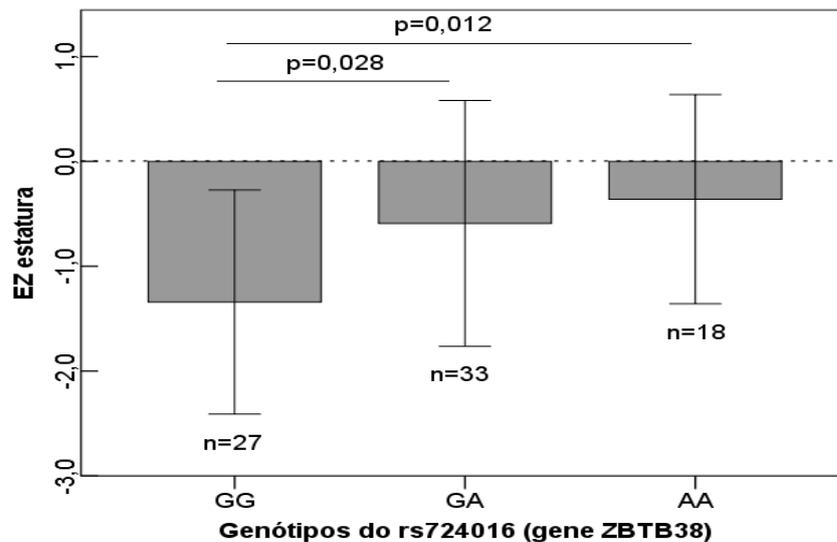
Parâmetros	n	genótipo		n	genótipo		n	genótipo		p
		GG			GA			AA		
Hb, g/dl	26	8,52 (1,41)		33	7,97 (0,88)		18	8,12 (1,33)		0,208
LG, $\times 10^9/L$	26	10,62 (2,69)		33	12,08 (3,52)		18	10,55 (3,85)		0,161
HbF, %	25	10,5 (1,8; 31,8)		30	10,0 (3,1; 23,12)		14	16,3 (3,9; 34,7)		0,315
Albumina, g/dl	26	4,51 (0,30)		33	4,44 (0,36)		17	4,55 (0,36)		0,485
Ferritina, ng/ml	26	149,5 (23,1; 1950,0)		32	163,5 (17,0; 1242,0)		17	102,0 (28,0; 702,0)		0,285
EZ IGF-1-IO (DP)	19	-1,24 (0,93)		26	-1,17 (1,16)		10	-1,08 (1,31)		0,937
EZ IGFBP-3-IO (DP)	18	-0,57 (0,77)		26	-0,64 (0,69)		11	-1,01 (1,08)		0,328

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

Os valores dos parâmetros são apresentados em média (DP), mediana (mínimo; máximo) ou n (%). IO, idade óssea; IC-IO; LG, leucometria global; Hb, hemoglobina; HbF, hemoglobina fetal; EZ IGF-1-IO, EZ do IGF-1 ajustado para a IO; EZ IGFBP-3-IO, EZ do IGFBP-3 ajustado para a IO.

A associação univariada dos genótipos do rs724016 com o EZ da estatura dos participantes foi testada em diferentes modelos genéticos. A análise univariada do EZ da estatura entre os genótipos do modelo genético dominante (GG+AG vs AA) não mostrou significância estatística ($p=0,068$). Por outro lado, no modelo recessivo o EZ da estatura do genótipo homozigoto para o alelo G (GG) foi significativamente menor ($p= 0,002$) que a soma dos genótipos do homozigoto para o alelo A (AA) e heterozigoto (GA). No modelo aditivo (GG vs AG vs AA) o alelo G também se associou à menor estatura (Figura 6).

Figura 6 – EZ da estatura dos participantes conforme o grupo formado por cada genótipo do SNP rs724016 (*ZBTB38*) no modelo genético aditivo



Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

A associação dos genótipos do rs724016 com os desfechos antropométricos (EZ da estatura e EZ da EA-PEA) também foi realizada sob ajuste para outros preditores em um MLG. Para avaliação dos preditores capazes de influenciar o crescimento na AF, consideramos importante ajustar idade, sexo, co-herança de alfa-talassemia, tratamento com HU e níveis de HbF, da Hb e da ferritina.

Para os genótipos do rs724016 em um modelo genético dominante ajustado a outros preditores, o modelo estatístico de associação à estatura não foi significativo

($p=0,343$). Quanto ao modelo genético aditivo, o genótipo GG foi significativamente associado com menor estatura (Tabela 5). A tabela 6 mostra que no modelo recessivo o genótipo GG também foi significativamente associado a menor estatura ($p<0,001$). O nível de HbF representou o único preditor significativo ($p=0,042$) para menor déficit ajustado na PEA (EA-PEA).

Tabela 5 – Modelo genético aditivo do rs724016 associado a dados antropométricos e ajustado a outros preditores, incluindo idade e sexo

Preditores	Estatura (DP) (n=68)		EA-PEA (DP) (n=45)	
	Coeficiente (IC 95%)	p	Coeficiente (IC 95%)	p
Modelo simples				
GG vs AA	-0,97 (-1,64; -0,30)	0,004	1,98 (0,48; 3,48)	0,010
GA vs AA	-0,10 (-0,75; 0,54)	0,744	1,93 (0,48; 3,38)	0,009
Modelo ajustado				
GG vs AA	-0,81 (-1,47; -0,16)	0,015	1,53 (0,77; 2,99)	0,039
GA vs AA	0,17 (-0,52; 0,87)	0,619	1,15 (-0,34; 2,65)	0,130
Hb, g/dl	0,25 (0,00; 0,51)	0,049	0,29 (-0,27; 0,87)	0,308
Ferritina, ng/ml	0,00 (-0,00; 0,00)	0,164	-0,00 (-0,00; 0,00)	0,253
HbF, %	-0,02 (-0,07; 0,02)	0,164	-0,08 (-0,17; 0,01)	0,094
Alfa-tal	-0,55 (-1,22; 0,10)	0,098	0,26 (-1,08; 1,61)	0,698
Com HU	-0,18 (-0,71; 0,34)	0,493	0,49 (-0,50; 1,48)	0,330

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

EA, estatura alvo; PEA, previsão de estatura adulta; EA-PEA, EA menos PEA; Hb, hemoglobina; HbF, hemoglobina fetal; Alfa-tal, co-herança de alfa-talassemia; com HU, grupo em tratamento com hidroxiureia.

Tabela 6 – Modelo genético recessivo do rs724016 associado a dados antropométricos e ajustado a outros preditores, incluindo idade e sexo

Preditores	Estatura (DP) (n=68)		EA-PEA (DP) (n=45)	
	Coeficiente (IC 95%)	p	Coeficiente (IC 95%)	p
Modelo simples				
GG vs GA+AA	-0,87 (-1,38; -0,25)	0,001	0,49 (-0,61; 1,60)	0,384
Modelo ajustado				
GG vs GA+AA	-0,91 (-1,40; -0,41)	<0,001	0,65 (-0,33; 1,64)	0,195
Hb, g/dl	0,24 (0,01; 0,49)	0,066	0,26 (-0,32; 0,86)	0,376
Ferritina, ng/ml	0,00 (-0,00; 0,00)	0,185	-0,00 (-0,00; 0,00)	0,310
HbF, %	-0,02 (-0,07; 0,01)	0,242	-0,09 (-0,19; 0,00)	0,042
Alfa-tal	-0,57 (-1,24; 0,08)	0,087	0,24 (-1,15; 1,64)	0,735
Com HU	-0,11 (-0,61; 0,38)	0,652	0,762 (-0,20; 1,73)	0,124

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

EA, estatura alvo; PEA, previsão de estatura adulta; EA-PEA, EA menos PEA; Hb, hemoglobina; HbF, hemoglobina fetal; Alfa-tal, co-herança de alfa-talassemia; com HU, grupo em tratamento com hidroxiureia.

Embora EZ do comprimento ao nascimento (CN) tenha sido obtido em apenas 20 participantes, foi utilizado no MLG com ajuste apenas para o sexo. O modelo estatístico que

empregou o modelo genético recessivo (GG vs GA+GG) não foi validado por ausência de significância ($p=0,070$). No modelo dominante (GG+GA vs AA), o genótipo com o alelo G foi significativamente (coeficiente -2,06; IC 95% -3,41 a -0,71; $p=0,003$) associado com menor CN. No modelo aditivo (GG vs GA vs AA) apenas o genótipo heterozigoto se mostrou significativamente associado ao menor CN (coeficiente -2,41; IC 95% -3,78 a -1,05; $p=0,001$).

5.3 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DO RS724016 COM O EIXO GH/IGF-1

A associação dos genótipos do rs724016 com o eixo GH/IGF-1, representado pela dosagem ajustada para a IO dos níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3, foi testada no MLG junto com as mesmas variáveis do modelo que abordou os dados antropométricos como desfecho.

Em relação à dosagem ajustada de IGF-1 e os genótipos do rs724016, não houve significância para associação com os genótipos em nenhum modelo genético. A co-herança de alfa-talassemia e o tratamento com HU foram significativamente associados à dosagem ajustada de IGF-1 (Tabelas 7, 8 e 9). Quanto às dosagens ajustadas de IGFBP-3, entre os modelos genéticos, essas foram significativamente associadas apenas ao modelo aditivo (Tabela 9). Adicionalmente, o IGFBP-3 foi associado ao tratamento com HU (Tabelas 7, 8 e 9).

Tabela 7 – Modelo genético recessivo do rs724016 associado ao eixo GH/IGF-1 e ajustado para outros preditores, incluindo idade e sexo

Preditores	EZ IGF-1-IO (n=48)		EZ IGFBP-3-IO (n=49)	
	Coeficiente (IC 95%)	p	Coeficiente (IC 95%)	p
Modelo simples				
GG vs GA+AA	0,16 (-0,43; 0,77)	0,587	0,17 (-0,28; 0,63)	0,446
Modelo ajustado				
GG vs GA+AA	0,07 (-0,42; 0,56)	0,782	0,35 (-0,04; 0,74)	0,082
Hb, g/dl	0,01 (-0,28; 0,30)	0,935	-0,10 (-0,34; 0,12)	0,375
Ferritina, ng/ml	0,00 (-0,00; 0,00)	0,406	0,00 (-0,00; 0,00)	0,258
HbF, %	0,02 (-0,02; 0,07)	0,346	0,00 (-0,03; 0,04)	0,886
Alfa-tal	-0,65 (-1,28; -0,02)	0,041	-0,16 (-0,66; 0,34)	0,524
Com HU	0,55 (0,06; 1,05)	0,027	0,70 (0,31; 1,09)	<0,001

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

EA, estatura alvo; PEA, previsão de estatura adulta; EA-PEA, EA menos PEA; Hb, hemoglobina; HbF, hemoglobina fetal; Alfa-tal, co-herança de alfa-talassemia; com HU, grupo em tratamento com hidroxiureia.

Tabela 8 – Modelo dominante do rs724016 associado ao eixo GH/IGF-1 e ajustado para outros preditores, incluindo idade e sexo

Preditores	EZ IGF-1-IO (n=48)		EZ IGFBP-3-IO (n=49)	
	Coeficiente (IC 95%)	p	Coeficiente (IC 95%)	p
Modelo simples				
GG+AG vs AA	-0,02 (-0,84; 0,80)	0,960	0,36 (-0,22; 0,95)	0,221
Modelo ajustado				
GG+AG vs AA	0,07 (-0,65; 0,80)	0,840	0,47 (-0,07; 1,02)	0,091
Hb, g/dl	0,01 (-0,27; 0,31)	0,912	-0,08 (-0,31; 0,15)	0,305
Ferritina, ng/ml	0,00 (-0,00; 0,00)	0,417	0,00 (-0,00; 0,00)	0,305
HbF, %	0,02 (-0,02; 0,07)	0,327	0,01 (-0,02; 0,04)	0,604
Alfa-tal	-0,65 (-1,28; -0,02)	0,043	-0,14 (-0,64; 0,36)	0,585
Com HU	0,53 (0,01; 1,05)	0,044	0,56 (0,16; 0,97)	0,006

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

EA, estatura alvo; PEA, previsão de estatura adulta; EA-PEA, EA menos PEA; Hb, hemoglobina; HbF, hemoglobina fetal; Alfa-tal, co-herança de alfa-talassemia; com HU, grupo em tratamento com hidroxiureia.

Tabela 9 – Modelo genético aditivo do rs724016 associado ao eixo GH/IGF-1 e ajustado para outros preditores, incluindo idade e sexo

Preditores	EZ IGF-1-IO (n=48)		EZ IGFBP-3-IO (n=49)	
	Coeficiente (IC 95%)	p	Coeficiente (IC 95%)	p
Modelo simples				
GG vs AA	0,05 (-0,80; 0,91)	0,784	0,42 (-0,22; 1,07)	0,202
GA vs AA	0,05 (-0,80; 0,91)	0,903	0,32 (-0,29; 0,94)	0,301
Modelo ajustado				
GG vs AA	0,16 (-0,43; 0,87)	0,794	0,59 (0,01; 1,16)	0,044
GA vs AA	0,04 (-0,74; 0,83)	0,914	0,33 (-0,25; 0,92)	0,265
Hb, g/dl	0,01 (-0,28; 0,31)	0,927	-0,09 (-0,32; 0,14)	0,431
Ferritina, ng/ml	0,00 (-0,00; 0,00)	0,403	0,00 (-0,00; 0,00)	0,220
HbF, %	0,02 (-0,02; 0,07)	0,345	0,07 (-0,03; 0,04)	0,713
Alfa-tal	-0,65 (-1,28; -0,02)	0,043	-0,14 (-0,64; 0,35)	0,578
Com HU	0,54 (0,01; 1,07)	0,044	0,62 (0,21; 1,04)	0,003

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

EA, estatura alvo; PEA, previsão de estatura adulta; EA-PEA, EA menos PEA; Hb, hemoglobina; HbF, hemoglobina fetal; com HU, grupo em tratamento com hidroxiureia; Alfa-tal, co-herança de alfa-talassemia.

5.4 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DO RS724016 COM OS NÍVEIS DE HbF

Ao avaliar os genótipos do rs724016 capazes de prever os níveis de HbF como desfecho, consideramos importante ajustar os genótipos à idade, sexo, tratamento com HU, co-herança de alfa-talassemia e IGF-1 ajustado para IO. O modelo estatístico (MLG) que associou os níveis de HbF com o modelo genético recessivo para o rs724016, ajustado a outras variáveis, não mostrou significância estatística ($p=0,157$). Nos modelos genéticos dominante (Tabela 10) e aditivo (Tabela

11), tanto os genótipos do rs724016 quanto o tratamento com HU se associaram aos níveis de HbF.

Tabela 10 – Modelo genético dominante do rs724016 associado aos níveis de HbF e ajustado a outros preditores, incluindo idade e sexo

Preditores	HbF (n=48)	
	Coeficiente (IC 95%)	p
Modelo simples		
GG+AG vs AA	-0,37 (-0,78; 0,04)	0,079
Modelo ajustado		
GG+AG vs AA	-0,50 (-0,91; -0,09)	0,016
Com HU	0,33(0,03; 0,63)	0,030
Alfa-tal	0,20 (-0,18; 0,60)	0,304
EZ IGF-1-IO	0,12 (-0,02; 0,28)	0,099

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

Com HU, grupo em tratamento com hidroxiureia; Alfa-tal, co-herança de alfa-talassemia; IO, idade óssea; EZ IGF-1-IO, EZ do IGF-1 ajustado para a IO.

Tabela 11 – Modelo genético aditivo do rs724016 associado aos níveis de HbF e ajustado a outros preditores, incluindo idade e sexo

Preditores	HbF (n=48)	
	Coeficiente (IC 95%)	p
Modelo simples		
GG vs AA	-0,26 (-0,70; 0,18)	0,251
GA vs AA	-0,45(-0,88; -0,02)	0,038
Modelo ajustado		
GG vs AA	-0,43 (-0,85; -0,00)	0,047
GA vs AA	-0,58 (-1,01; -0,14)	0,009
Com HU	0,34 (0,04; 0,64)	0,024
Alfa-tal	0,20 (-0,18; 0,59)	0,304
EZ IGF-1-IO	0,12 (-0,03; 0,27)	0,116

Elaborada pelo autor (2024)

HbF, hemoglobina fetal; com HU, grupo em tratamento com hidroxiureia; Alfa-tal, co-herança de alfa-talassemia; IO, idade óssea; EZ IGF-1-IO, EZ do IGF-1 ajustado para a IO.

6 DISCUSSÃO

O estudo avaliou aspectos de grande impacto no crescimento e desenvolvimento infantil que podem impactar a qualidade de vida das pessoas com AF, doença com incidência que pode atingir até 1% dos nascimentos em países da África e com prevalência crescente em todo o mundo (ODAME, 2023; TSHILOLO *et al.*, 2018). A prevalência de BE foi de 15% neste estudo transversal com participantes de 3 a 20 anos com AF. O estudo mostrou associação do polimorfismo rs724016 do *ZBTB38* com menor estatura em pacientes com AF. Apesar dos níveis de HbF serem reconhecidos como um fator importante em diminuir complicações na AF, não foram associados com o EZ da estatura ou com os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 em nosso estudo. Por outro lado, a HbF mostrou associação positiva com o potencial de crescimento de indivíduos com AF, estimado pelo déficit na previsão de estatura adulta ajustado à estatura dos pais (EA-PEA). Adicionalmente, a variante G do rs724016 do *ZBTB38* mostrou associação negativa significativa com o nível de HbF, sugerindo que esta variante pode impactar negativamente na estatura de indivíduos com AF ao se associar à menores níveis de HbF.

A prevalência de BE no mundo vem declinando progressivamente em crianças com DF. Estudos realizados nos EUA mostravam até 81% das crianças com AF apresentavam estatura inferior ao 5º percentil na década de 1960, enquanto nos anos 2000 essa prevalência caiu para 22% (AL-SAQLADI *et al.*, 2008). Os dados referentes à prevalência de BE dependem dos critérios utilizados em sua definição, como o uso dos limites da normalidade que podem ser o 5º percentil ou -2DP (ROGOL; HAYDEN, 2014), e da faixa etária da população, já que o prejuízo no crescimento em crianças com AF é mais afetado na puberdade (SINGHAL *et al.*, 1994). Portanto, o déficit na estatura de crianças com AF sofre influência dos fatores que promoveram melhoria nos cuidados com a doença, principalmente pelo tratamento mais frequente e precoce com HU (AL-SAQLADI *et al.*, 2008; SALINAS CISNEROS; THEIN, 2020). Adicionalmente, estudos que avaliam crianças antes do início da puberdade mostram prevalência de BE inferior aos estudos com crianças mais velhas, que já iniciaram a puberdade. Nós identificamos em estudo anterior que a prevalência de BE em crianças com idade menor que 12 anos foi de 10% (COSTA-JÚNIOR *et al.*, 2022). Em relação à população brasileira, nossos dados são semelhantes a uma amostra de 161 crianças e adolescentes com DF acompanhados no estado do Rio de Janeiro no ano

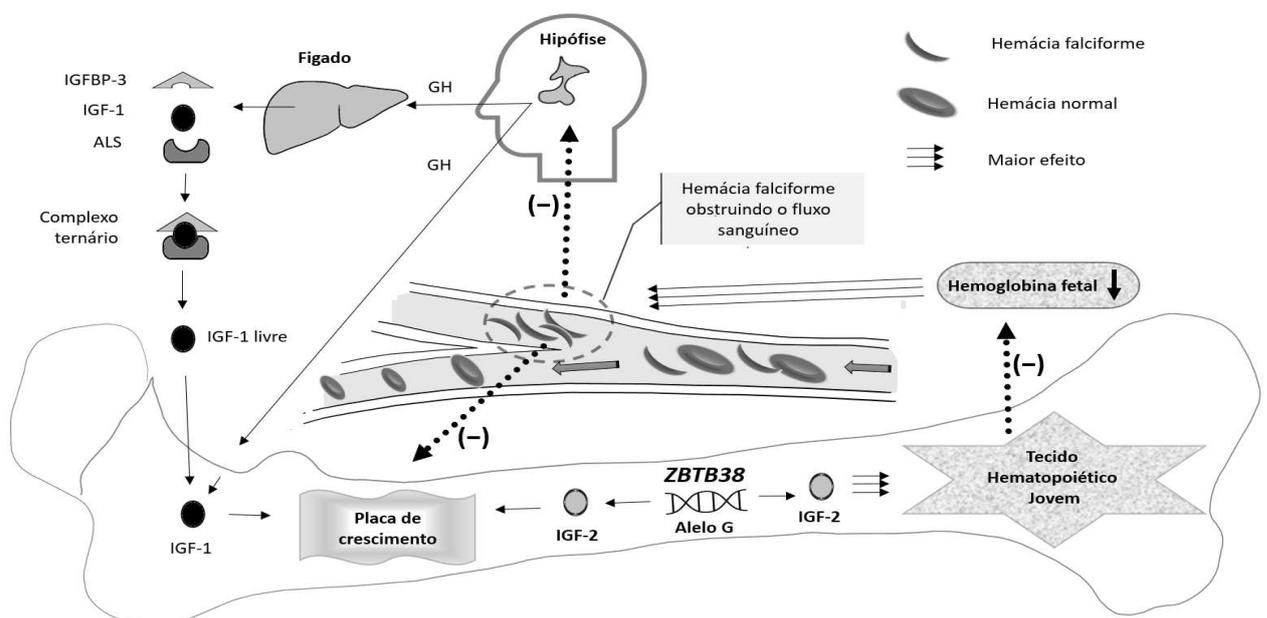
de 2006, onde 15% apresentavam BE (SOUZA *et al.*, 2011). Outro estudo realizado no estado do Rio de Janeiro no ano de 2016 com 190 crianças com DF e idade entre 5 e 9 anos, onde 65% teve diagnóstico de AF e 30% fazia tratamento com HU, apenas 6% apresentava BE, comprovando o menor comprometimento da estatura em crianças mais jovens (SANTOS *et al.*, 2020).

Vários estudos de GWA da estatura associaram o alelo G no rs724016 do *ZBTB38* com maior estatura (GRAFF *et al.*, 2021; LETTRE *et al.*, 2008; N'DIAYE *et al.*, 2011; VAN DER VALK *et al.*, 2015). Embora a direção do efeito dos dados não foi a mesma dos estudos de GWA, a associação que encontramos do alelo G no rs724016 com menor CN tem a mesma direção de efeito de um estudo recente com uma coorte de 261 crianças com BE de etiologia não definida (PARSONS *et al.*, 2022). Os GWAS envolvem grandes populações, mas muitas vezes o efeito das variantes encontradas em um estudo não se aplica a outras populações. A ausência de transferabilidade entre as populações acontece devido às falhas na estratificação das amostras, por amostras pequenas com baixo poder estatístico, por diferenças em relação ao desequilíbrio de ligação, que afeta a interação entre os genes, e por fatores epigenéticos (DO *et al.*, 2017; GRAFF *et al.*, 2021). Por meio de fatores epigenéticos as variantes podem interagir com o ambiente e se associar de forma heterogênea aos fenótipos, podendo justificar a diferença no impacto de algumas variantes na estatura de acordo com a idade, estágio puberal e sexo (GRAFF *et al.*, 2021; PARSONS *et al.*, 2022).

O SNP rs724016 está localizado em um íntron do *ZBTB38* no cromossomo 3q23. O gene codifica um fator de transcrição em dedos de zinco que se liga a dinucleotídeos CpG metilados em vários locais do genoma humano envolvidos no controle da expressão gênica (MARCHAL; DEFOSSEZ; MIOTTO, 2022). Embora o papel do *ZBTB38* na estatura não está definido, sua importância na regulação da apoptose leva a supor que sua participação nos condrócitos da placa epifisária pode impactar na estatura (KUBOTA *et al.*, 2020). Por outro lado, a ligação do *ZBTB38* ao locus diferentemente metilado *H19/IGF2* no 11p15 (P. *et al.*, 2006; WONG; BHATTACHARYA, 2020) associa sua função no crescimento à maior síntese de IGF-2 (LIN *et al.*, 2017). A síndrome de hiper crescimento de Beckwith-Widermann está associada com mudanças no padrão de metilação no locus *H19/IGF2*, levando a maior expressão do *IGF2* na vida fetal (SÉLÉNOU *et al.*, 2022). A síndrome de Silver-Russel está associada a diminuição na expressão do *IGF2*, que compromete o

crescimento intrauterino e pós-natal (DOMENÉ; FIERRO-CARRIÓN, 2018). Variantes associadas a traços complexos como a estatura frequentemente atuam na regulação gênica por meio da metilação do DNA (HANNON *et al.*, 2017). Essas variantes podem alterar a expressão de muitos genes e ter efeito pleiotrópico, como sugere nosso resultado ao associar o SNP rs724016 do *ZBTB38* com menores níveis de HbF em indivíduos com AF. Os altos níveis de IGF-2 podem comprometer a homeostase e a regeneração das células tronco hematopoiéticas, gerando senescência do tecido hematopoiético jovem (BARROCA *et al.*, 2017; VENKATRAMAN *et al.*, 2013). Por outro lado, à medida que os eritrócitos primitivos se diferenciam em uma linhagem definitiva, também acontece uma mudança no padrão de expressão do gene da gama globina, importante para a síntese da HbF (SANKARAN; XU; ORKIN, 2010). Portanto, propusemos que o efeito do alelo G do rs724016 é diminuir a síntese de HbF ao aumentar a expressão de *IGF2*, levando à diferenciação permanentemente das células tronco hematopoiéticas em linhagem eritrocitária que não sintetizam HbF. Embora níveis elevados de IGF-2 podem estar associados à maior estatura em outras populações, consideramos que baixos níveis de HbF exercem maior impacto em indivíduos com AF, que passam a ter um número maior de eventos vaso-oclusivos, que por sua vez comprometem secundariamente o eixo GH/IGF-1 e os condrócitos da placa epifisária (Figura 7).

Figura 7 – Modelo proposto para a associação do SNP rs724016 (*ZBTB38*) no eixo GH/IGF-1, na estatura e no nível de HbF



Fonte: Elaborada pelo autor (2024). ALS, subunidade ácido lábil.

A figura mostra que, apesar do efeito positivo do SNP rs724016 na placa de crescimento ao aumentar a síntese de IGF-2, seu principal efeito na anemia falciforme, depende do impacto negativo do IGF-2 nas células hematopoiéticas jovens. Como resultado, a menor síntese de HbF agrava a doença, evoluindo com comprometimento da placa de crescimento e do eixo GH/IGF-1.

As anemias apresentam etiologia multifatorial e são caracterizadas pela redução na capacidade de transporte do oxigênio aos tecidos, podendo impactar no crescimento das crianças, principalmente nas crianças mais jovens (DE-REGIL *et al.*, 2011; SOLIMAN *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2020). Em relação às crianças com hemoglobinopatia, a necessidade de transfusões repetidas podem cursar com sobrecarga de ferro, e caso não recebam quelação adequada, podem também prejudicar o crescimento (AHMED *et al.*, 2022; ARAB-ZOZANI *et al.*, 2021). Em nosso estudo, os desfechos antropométricos e os relativos ao eixo GH/IGF-1 foram ajustados aos níveis de Hb e ferritina. Para a ferritina, nenhuma associação significativa foi encontrada, enquanto para os níveis de Hb, houve associação significativa positiva com a estatura apenas quando o modelo genético aditivo do rs724016 foi utilizado como variável independente. Outros trabalhos avaliando crianças com AF confirmam a falta de definição, onde alguns autores citam a ausência de associação dos níveis de Hb com dados antropométricos (AL-SAQLADI *et al.*, 2008), enquanto RHODES *et al.*, 2009 identificaram associação positiva dos níveis de Hb com a estatura em um grupo de 33 adolescentes com AF.

No presente estudo nós avaliamos o impacto da terapia com HU sobre alguns parâmetros hematológicos, bioquímicos e antropométricos na AF. O tratamento da AF com HU, que é utilizado em adultos e crianças desde a década de 90, se baseia principalmente em sua capacidade de aumentar os níveis de HbF. Diversos estudos de segurança da terapia com HU tornaram o uso do medicamento cada vez mais comum no mundo (SALINAS CISNEROS; THEIN, 2020), apesar de persistir em países com menos recursos o uso menos frequente ou com dose menor, em razão do risco de mielotoxicidade, que faz aumentar os gastos com a monitorização clínica e laboratorial da complicação (JOHN *et al.*, 2020). Outros efeitos adversos da HU são leves ou transitórios, como a neutropenia, plaquetopenia, anemia, exantema, cefaleia e náusea (RANKINE-MULLINGS; NEVITT, 2022), e em conjunto não prejudicam o crescimento de crianças com AF (SALINAS CISNEROS; THEIN, 2020). Entretanto, doses mais altas de HU são associadas a menos complicações da doença e a níveis

de HbF mais elevados, justificando a hipótese da terapia com HU, principalmente em doses mais elevadas, ter efeitos positivos na estatura de indivíduos com AF (RANA *et al.*, 2014).

Alterações no eixo GH/IGF-1 são frequentemente implicadas nas alterações no crescimento de indivíduos com AF (AL-SAQLADI; BIN-GADEEN; BRABIN, 2010; COSTA-JÚNIOR *et al.*, 2022). No entanto, a crescente melhoria nos cuidados com a saúde, com destaque para o tratamento mais ampliado com HU, tem tornado o impacto do eixo GH/IGF-1 no crescimento cada vez menor na AF (AL-SAQLADI; BIN-GADEEN; BRABIN, 2010; GEORGE; TRAN, 2020; SOLIMAN; ALAARAJ; YASSIN, 2021). Este estudo mostra associação positiva do tratamento com HU com maiores níveis séricos ajustados de IGF-1, IGFBP-3 e de HbF. Embora a estatura não foi associada significativamente ao tratamento com HU, postulamos que isto se deu pelas características observacionais, em que apenas os indivíduos com a doença mais grave receberam o tratamento com HU. Embora muitos autores recomendem o uso da HU para todas as crianças com AF, o grupo de pacientes utilizando a HU por pelo menos um ano neste estudo representou a metade da população, pois as diretrizes locais de utilização do medicamento restringem sua indicação aos casos mais graves. Desta forma, o grupo sob tratamento com HU continha a maior parte dos pacientes sob regime de transfusão sanguínea, que sabidamente podem comprometer o eixo GH/IGF-1 e a estatura por meio da sobrecarga de ferro sem quelação adequada (SOLIMAN; ALAARAJ; YASSIN, 2021). Apesar do IGF-1 comprometer a síntese de HbF ao compartilhar com o IGF-2 o mesmo padrão de sinalização intracelular (ELTAWHEEL *et al.*, 2021), nosso estudo não mostra esta associação. Embora a secreção de IGF-2 não seja dependente da secreção de GH, como acontece com a secreção de IGF-1, IGFBP-3 e subunidade ácido lábil (ALS), ela é igualmente secretada no fígado e dependente do complexo formado com a ALS e o IGFBP-3. Desta forma, a atuação do IGF-2 e IGF-1 nos tecidos vai depender da disponibilidade da fração livre do hormônio, que por sua vez depende do grau de afinidade que a ligação do hormônio estabelece com o complexo e da estabilidade que o complexo proporciona ao aumentar a meia vida circulante das IGFs (DOMENÉ; FIERRO-CARRIÓN, 2018).

No presente estudo identificamos a co-herança de alfa-talassemia em 14,1% dos participantes. A alfa-talassemia é provocada pelo comprometimento na síntese da cadeia de alfa-globina, que é regulada por 4 genes em 2 loci do cromossomo

16p13.3. O comprometimento de um ou dois genes da alfa-globina, defeito molecular mais frequente, cursa com formas leves da alfa-talassemia, que podem se manifestar apenas com microcitose (SONGDEJ; FUCHAROEN, 2022). A alfa-talassemia pode afetar por volta de 10 a 30% das pessoas com AF, e a deleção em heterozigose $-\alpha^{3.7}$ representa a maior parte dos casos (BELISÁRIO *et al.*, 2010b; GUEYE TALL *et al.*, 2017, 2019).

Embora o nível ajustado de IGFBP-3 e dados antropométricos não se associaram à co-herança de alfa-talassemia em nosso estudo, o nível de IGF-1 associou-se negativamente com a deleção dos genes *HBA*. Este padrão de associação dos níveis de IGF-1 com a co-herança de alfa-talassemia foi relatado em estudo prévio em crianças com AF (COSTA-JÚNIOR *et al.*, 2022), indicando um efeito modulador que a condição estabelece ao predispor a maior número de eventos vaso-oclusivos e complicações da doença (BELISÁRIO *et al.*, 2010b).

O estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho reduzido da amostra, o que aumenta o risco de erro estatístico tipo I ao analisar polimorfismos com frequência alélica maior que 0,3 (LOLEY *et al.*, 2013), há muitos dados faltosos, principalmente os que dependeram das informações relativas ao comprimento ao nascimento, idade óssea e níveis de HbF. O estado nutricional também afeta o crescimento e não foi incluído neste estudo. Adicionalmente, nosso estudo não utilizou um grupo controle saudável, portanto não podemos afastar que os resultados encontrados em pessoas com AF são diferentes da população sem a doença. Portanto, os dados de GWAS que mostraram em diversas populações o mesmo sentido de efeito na estatura para o SNP rs724016 podem não ter sobreposição com outras populações, como aquelas com ancestralidade diferente, por exemplo (LANGO ALLEN *et al.*, 2010). No entanto, em contraposição aos GWAS, a pesquisa ajustou os desfechos avaliados a dados clínicos e acrescentou ao modelo genético aditivo outros possíveis modelos de herança genética, como o modelo genético dominante e recessivo (LOLEY *et al.*, 2013).

7 CONCLUSÃO

Os dados confirmam que o déficit estatural é uma complicação crônica importante em crianças e adolescentes com AF.

Ao associar os dados da PEA, calculada com a utilização da IO, com os dados da estatura dos pais, o trabalho permitiu avaliar o impacto dos níveis de HbF de pacientes com AF no potencial de crescimento, respaldando a importância da HbF nas complicações da doença, que também podem afetar o crescimento. Portanto, o estudo mostra a importância de associar os dados antropométricos à estatura dos pais, com objetivo de identificar a presença de prejuízo no potencial de crescimento de crianças com estatura normal, e que habitualmente não despertariam preocupação.

O tratamento com HU foi associado com maiores níveis séricos ajustados de IGF-1 e IGFBP-3, mas não demonstrou significância com a estatura ou com o potencial de crescimento. A ausência de alfa-talassemia foi associada a maiores níveis ajustados de IGF-1, sugerindo a importância dos fatores modificadores da AF para o eixo GH/IGF-1.

O polimorfismo do *ZBTB38* (rs724016) mostrou associação negativa com a estatura, em uma direção de efeito oposta ao de GWAS. Respaldando a importância em se replicar dados de grandes GWAS em outras populações, com aspectos diferentes que podem alterar a relação entre os genes por meio de fatores epigenéticos ou desequilíbrio de ligação. Adicionalmente, os dados associam a variante rs724016 com menor nível de HbF, o principal fator modificador da AF.

Para a prática médica, os dados sugerem a importância do tratamento com HU em proteger pacientes com AF de prejuízos no eixo GH/IGF-1. No entanto, estudos com maior poder estatístico e prospectivos são necessários para avaliar se a associação encontrada dos fatores modificadores da AF com o eixo GH/IGF-1 podem impactar sobre a estatura adulta de pessoas com a doença. Finalmente, o estudo produziu informações relevantes relativas ao desenvolvimento da estatura em crianças e adolescentes com AF e abre novas possibilidades para a elucidação da complexa relação com os fatores genéticos moduladores, nomeadamente os níveis de HbF e a presença de alfa-talassemia. Conseqüentemente, esses fatores poderiam ser empregados na estratificação de risco de crianças para déficit de crescimento na AF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-HADI, L. *et al.* Treatment of sickle cell disease - options and perspective. **American Journal of Blood Research**, [s. l.], v. 13, p. 61–70, 15 abr. 2023.
- ADAMS, R. J. *et al.* Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 339, n. 1, p. 5–11, 2 jul. 1998.
- ADEGOKE, S. A. *et al.* Impact of Hydroxyurea on Anthropometry and Serum 25-Hydroxyvitamin D Among Children With Sickle Cell Disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. e243–e247, 2018.
- AHMED, S. *et al.* A Short Review on Growth and Endocrine Long-term Complications in Children and Adolescents with β -Thalassemia Major Conventional Treatment versus Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Acta Biomed**, [s. l.], v. 93, p. 1–14, 1 set. 2022.
- AKINSHEYE, I. *et al.* Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. **Blood**, [s. l.], v. 118, n. 1, p. 19–27, 7 jul. 2011.
- AL-SAQLADI, A.W. M. *et al.* Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. **Annals of Tropical Paediatrics**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 165–189, 18 set. 2008.
- AL-SAQLADI, A.W. M.; BIN-GADEEN, H. A.; BRABIN, B. J. Growth in children and adolescents with sickle cell disease in Yemen. **Annals of Tropical Paediatrics**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 287–298, 1 dez. 2010.
- AMLIE-LEFOND, C. *et al.* The Genetic Landscape of Cerebral Steno-Occlusive Arteriopathy and Stroke in Sickle Cell Anemia. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 2897–2904, 1 nov. 2018.
- ANDRADE, A. C.; JEE, Y. H.; NILSSON, O. New Genetic Diagnoses of Short Stature Provide Insights into Local Regulation of Childhood Growth. **Horm Res Paediatr**, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 22–37, 2017.
- ARAB-ZOZANI, M. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in β -thalassemia Major Patients. **Annals of Global Health**, [s. l.], 2021.
- ARDUINI, G. A. O.; RODRIGUES, L. P.; TROVÓ DE MARQUI, A. B. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 52–56, 21 out. 2017.
- BACKELJAUW, P. *et al.* Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. **Growth Hormone & IGF Research**, [s. l.], v. 57–58, p. 101392, 2021.

BANDEIRA, F. M. G. C. *et al.* Hydroxyurea in sickle cell disease patients in Recife, Brazil. **Rev. bras. hematol. hemoter**, [s. l.], v. 26, n. 381, p. 189–194, 2004.

BARON, J. *et al.* Short and tall stature: a new paradigm emerges. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 735–746, 2015.

BARROCA, V. *et al.* Paternal Insulin-like Growth Factor 2 (Igf2) Regulates Stem Cell Activity During Adulthood. **EBioMedicine**, [s. l.], v. 15, p. 150–162, 1 fev. 2017.

BARROSO, P. S. *et al.* Clinical and Genetic Characterization of a Constitutional Delay of Growth and Puberty Cohort. **Neuroendocrinology**, [s. l.], v. 110, n. 11–12, p. 959–966, 15 nov. 2019.

BATTERSBY, A. J.; KNOX-MACAULAY, H. H. M.; CARROL, E. D. Susceptibility to invasive bacterial infections in children with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 401–406, 15 mar. 2010.

MENDONÇA, B.B.; LATRONICO, A. C. Clinical and Genetic Characterization of a Constitutional Delay of Growth and Puberty Cohort. **Neuroendocrinology**, [S. l.], v. 110, n. 11–12, p. 959–966, 2019.

BAYLEY, N.; PINNEAU, S. R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. **The Journal of pediatrics**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 423–41, abr. 1952.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* β -Globin Gene Cluster Haplotypes in a Cohort of 221 Children with Sickle Cell Anemia or $S\beta^0$ -Thalassemia and Their Association with Clinical and Hematological Features. **Acta Haematologica**, [s. l.], v. 124, n. 3, p. 162–170, 2010.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* Coinheritance of α -Thalassemia Decreases the Risk of Cerebrovascular Disease in a Cohort of Children with Sickle Cell Anemia. **Hemoglobin**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 516–529, 15 dez. 2010.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* Association of alpha-thalassemia, TNF-alpha (-308G>A) and VCAM-1 (c.1238G>C) gene polymorphisms with cerebrovascular disease in a newborn cohort of 411 children with sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 44–50, 1 jan. 2015.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* The Natural History of Hb S/Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin in 13 Children from the State of Minas Gerais, Brazil. **Hemoglobin**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 215–9, jun 2016.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* Genetic, laboratory and clinical risk factors in the development of overt ischemic stroke in children with sickle cell disease. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 166–181, 1 abr. 2018.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* Evidence for interactions between inflammatory markers and

renin-angiotensin system molecules in the occurrence of albuminuria in children with sickle cell anemia. **Cytokine**, [s. l.], v. 125, p. 154800, 1 jan. 2020.

BERST, M. J. *et al.* Effect of Knowledge of Chronologic Age on the Variability of Pediatric Bone Age Determined Using the Greulich and Pyle Standards. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], v. 176, n. 2, p. 507–510, fev. 2001.

BRÄMSWIG, J. H. *et al.* Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction. **The Journal of pediatrics**, [s. l.], v. 117, n. 6, p. 886–91, dez. 1990.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **Journal of Hematology & Oncology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 20, 2022.

BRASIL. **Relatório nº 57 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)**. [s. l.], Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Hidroxiureia-final.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 55, DE 29 DE JANEIRO DE 2010. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS -DOENÇA FALCIFORME**. [s. l.], Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0055_29_01_2010.html. Acesso em: 27 jul. 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN**. [s. l.], Disponível em: http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos. Acesso em: 31 jul. 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme**. [s. l.], Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,. Acesso em: 21 fev. 2019.

BREWEN, J. N. *et al.* The pleiotropic effects of α -thalassemia on HbSS and HbSC sickle cell disease: Reduced erythrocyte cation co-transport activity, serum erythropoietin, and transfusion burden, do not translate into increased survival. **American Journal of Hematology**, [s. l.], v. 97, n. 10, p. 1275–1285, 1 out. 2022.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s. l.], v. 29, p. 204–206, 2007.

CANNAS, G.; POUTREL, S.; THOMAS, X. Hydroxycarbamine: From an old drug used in malignant hemopathies to a current standard in sickle cell disease. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 9, n.1, p. e2017015. fev. 2017.

CHARACHE, S. *et al.* Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 332, n. 20, p. 1317–1322, 18 maio 1995.

CIPOLOTTI, R. *et al.* Childhood and adolescent growth of patients with sickle cell disease in Aracaju, Sergipe, north-east Brazil. **Annals of Tropical Paediatrics**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 109–113, 13 jun. 2000.

COLLETT-SOLBERG, P. F. *et al.* Short Stature in Children with Sickle Cell Anemia Correlates with Alterations in the IGF-I Axis. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 211–218, jan. 2007.

COLLETT-SOLBERG, P. F. *et al.* Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. **Hormone Research in Paediatrics**, [s. l.], v. 92, n. 1, p. 1–14, 2019.

COSTA-JÚNIOR, D. A. **Avaliação do crescimento de indivíduos com anemia falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares**. 2019. Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular. Universidade Federal de Juiz Fora, Campus Governador Valadares, 2019.

COSTA-JÚNIOR, D. A. da *et al.* Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor 1 Axis Associated with Modifier Factors in Children with Sickle Cell Anemia. **Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets**, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 954–962, 4 mar. 2022.

COX, S. E. *et al.* Haptoglobin, alpha-thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase polymorphisms and risk of abnormal transcranial Doppler among patients with sickle cell anaemia in Tanzania. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 165, n. 5, p. 699–706, 1 jun. 2014.

DE-REGIL, L. M. *et al.* Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 12, 2011.

DE ONIS, M. *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, [s. l.], v. 85, n. 9, p. 660–7, set. 2007.

DEBAUN, M. R.; KIRKHAM, F. J. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. **Blood**, [s. l.], v. 127, n. 7, p. 829 LP – 838, 18 fev. 2016.

DEMIR, K. *et al.* A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 182–184, jun. 2017.

DO, C. *et al.* Genetic–epigenetic interactions in cis: a major focus in the post-GWAS era. **Genome Biology**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 120, 2017.

DOMENÉ, H. M.; FIERRO-CARRIÓN, G. Genetic disorders of GH action pathway. **Growth Hormone & IGF Research**, [s. l.], v. 38, p. 19–23, 2018.

DOMINGOS, I. F. *et al.* Influence of the β s haplotype and α -thalassemia on stroke development in a Brazilian population with sickle cell anaemia. **Annals of Hematology**, [s. l.], v. 93, n. 7, p. 1123–1129, jul. 2014.

ELMLINGER, M. W. *et al.* Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 654–64, 7 jan. 2004.

ELTAWHEEL, N. H. *et al.* Epigenetic effects toward new insights as potential therapeutic target in B-thalassemia. **Journal of Genetic Engineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 51, 2021.

ESEZOBOR, C. I. *et al.* Wasting and Stunting Are Still Prevalent in Children with Sickle Cell Anaemia in Lagos, Nigeria. **Ital J Pediatr**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 45, 2016.

FERNANDES, A. P. P. C. *et al.* Mortalidade de crianças com doença falciforme: um estudo de base populacional. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 86, p. 279–284, 2010.

FUNG, E. B. *et al.* Increased Prevalence of Iron-Overload Associated Endocrinopathy in Thalassaemia versus Sickle-Cell Disease. **Br J Haematol**, [s. l.], v. 135, n. 4, p. 574–582, nov. 2006.

FUQUA, J. S. *et al.* Identification of a Novel Heterozygous IGF1 Splicing Mutation in a Large Kindred with Familial Short Stature. **Horm Res Paediatr**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 59–66, 2012.

GAUDINO, R. *et al.* Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. **Italian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 45, 2022.

GEORGE, A.; TRAN, J. N. Safety and efficacy of dose-escalation hydroxyurea therapy in very young children with sickle cell anemia: A retrospective cohort study. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 67, n. 9, p. e28461, 1 set. 2020.

GHAFURI, D. L. *et al.* Secondary Benefit of Maintaining Normal Transcranial Doppler Velocities When Using Hydroxyurea for Prevention of Severe Sickle Cell Anemia. **Pediatr Blood Cancer**, [s. l.], v. 64, n. 7, 2017.

GOMES, L. M. X. *et al.* Effectiveness of an educational programme about sickle cell disease in the form of active methodologies among community health agents and nursing technicians of primary care in Minas Gerais, Brazil. **Paediatrics and International Child Health**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 56–62, 2017.

GRAFF, M. *et al.* Discovery and fine-mapping of height loci via high-density imputation of GWASs in individuals of African ancestry. **The American Journal of**

Human Genetics, [s. l.], v. 108, n. 4, p. 564–582, 1 abr. 2021.

GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. Stanford: Stanford University Press, 1959.

GUEYE TALL, F. *et al.* Genetic Background of the Sickle Cell Disease Pediatric Population of Dakar, Senegal, and Characterization of a Novel Frameshift β -Thalassemia Mutation [HBB: c.265_266del; p.Leu89Glufs*2]. **Hemoglobin**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 89–95, 4 mar. 2017.

GUEYE TALL, F. *et al.* Combined and differential effects of alpha-thalassemia and HbF-quantitative trait loci in Senegalese hydroxyurea-free children with sickle cell anemia. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 66, n. 10, p. e27934, 2019.

GUO, M. *et al.* Epigenetic profiling of growth plate chondrocytes sheds insight into regulatory genetic variation influencing height. **eLife**, [s. l.], v. 6, p. e29329, 2017.

GUPTA, N. *et al.* Sex differences in statural growth impairment in Crohn's disease: Role of IGF-1. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 2318–2325, 1 fev. 2011.

GUVEN, B. *et al.* Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black Sea region of Turkey. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, [s. l.], v. 73, n. 2, p. 135–140, 1 mar. 2013.

HABARA, A.; STEINBERG, M. H. Minireview: Genetic basis of heterogeneity and severity in sickle cell disease. **Experimental Biology and Medicine**, [s. l.], v. 241, n. 7, p. 689–696, 1 mar. 2016.

HANKINS, J. S. *et al.* Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. **Blood**, [s. l.], v. 106, n. 7, 2005.

HANKINS, J. S. *et al.* From Infancy to Adolescence: Fifteen Years of Continuous Treatment With Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **Medicine**, [s. l.], v. 93, n. 28, p. e215, 2014.

HANNON, E. *et al.* Pleiotropic Effects of Trait-Associated Genetic Variation on DNA Methylation: Utility for Refining GWAS Loci. **The American Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 100, n. 6, p. 954–959, 2017.

HARIHARAN, P.; NADKARNI, A. Insight of fetal to adult hemoglobin switch: Genetic modulators and therapeutic targets. **Blood Reviews**, [s. l.], v. 49, p. 100823, 2021.

HARRINGTON, J.; PALMERT, M. R. An Approach to the Patient With Delayed Puberty. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 107, n. 6, p. 1739–1750, 1 jun. 2022.

HIGGS, D. R.; WOOD, W. G. Genetic Complexity in Sickle Cell Disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 105, n. 33, p. 11595–

11596, 2008.

HIMES, J. H.; ROCHE, A. F. Reported versus measured adult statures. **American Journal of Physical Anthropology**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 335–341, jul. 1982.

HOWARD, S. R.; DUNKEL, L. Delayed Puberty—Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 1285–1317, 1 out. 2019.

IUGHETTI, L.; BIGI, E.; VENTURELLI, D. Novel insights in the management of sickle cell disease in childhood. **World journal of clinical pediatrics**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 25–34, 8 fev. 2016.

JANUARIO, J. N. **Incidência da doença falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998 -2001)**. 2002. Dissertação de Mestrado em Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2002.

JOHN, C. C. *et al.* Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, n. 26, p. 2524–2533, 24 jun. 2020.

KAPOOR, S.; LITTLE, J. A.; PECKER, L. H. Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 93, n. 12, p. 1810–1824, 1 dez. 2018.

KATO, G. J. *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 4, p. 18010, 15 mar. 2018.

KAVANAGH, P. L.; FASIPE, T. A.; WUN, T. Sickle Cell Disease: A Review. **JAMA**, [s. l.], v. 328, n. 1, p. 57–68, 5 jul. 2022.

KHAMIS, H. J.; ROCHE, A. F. Predicting adult stature without using skeletal age: the Khamis-Roche method. **Pediatrics**, [s. l.], v. 94, n. 4 Pt 1, p. 504–7, out. 1994.

KIRKHAM, J. K. *et al.* Genetic Variation and Sickle Cell Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. e2337484–e2337484, 18 out. 2023.

KOPERDANOVA, M.; CULLIS, J. O. Interpreting raised serum ferritin levels. **BMJ : British Medical Journal**, [s. l.], v. 351, p. h3692, 3 ago. 2015.

KUBOTA, S. *et al.* Retrotransposons Manipulating Mammalian Skeletal Development in Chondrocytes. . [s. l.], v. 21, n. 5, p. 1564, 25 fev. 2020.

KWIATKOWSKI, J. L. *et al.* Effect of transfusion therapy on transcranial doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 56, n. 5, p. 777–782, 1 maio 2011.

LANGO ALLEN, H. *et al.* Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. **Nature**, [s. l.], v. 467, n. 7317, p. 832–838,

14 out. 2010.

LELLO, L. *et al.* Accurate Genomic Prediction Of Human Height. **Genetics**, [s. l.], v. 210, n. 2, p. 477-497, jan. 2017.

LETTRE, G. *et al.* Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. **Nature genetics**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 584—591, 2008.

LIN, Y.J. *et al.* Association of human height-related genetic variants with familial short stature in Han Chinese in Taiwan. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 6372, 2017.

LIPMAN, T. H. *et al.* Electronic Health Record Mid-Parental Height Auto-Calculator for Growth Assessment in Primary Care. **Clinical pediatrics**, [s. l.], v. 55, n. 12, p. 1100–1106, out. 2016.

LIU, H. *et al.* Elevated ecto-5'-nucleotidase: a missing pathogenic factor and new therapeutic target for sickle cell disease. **Blood Advances**, [s. l.], v. 2, n. 15, p. 1957–1968, 14 ago. 2018.

LOBO, C. L. *et al.* Newborn Screening Program for Hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. **Pediatr Blood Cancer**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 34–39, 2014.

LOLEY, C. *et al.* A unifying framework for robust association testing, estimation, and genetic model selection using the generalized linear model. **European Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 21, n. 12, p. 1442–1448, 2013.

LUBAN, N. L.; LEIKIN, S. L.; AUGUST, G. A. Growth and development in sickle cell anemia. Preliminary report. **The American journal of pediatric hematology/oncology**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 61—65, 1982.

LUKUSA KAZADI, A. *et al.* Factors Associated with Growth Retardation in Children Suffering from Sickle Cell Anemia: First Report from Central Africa. **Anemia**, [s. l.], v. 2017, p. 6, 2017.

LUPORINI, S. M. *et al.* Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor I Axis and Growth of Children With Different Sickle Cell Anemia Haplotypes. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 357–363, 2001.

MAIER-REDELSPERGER, M. *et al.* Fetal Hemoglobin and F-Cell Responses to Long-Term Hydroxyurea Treatment in Young Sickle Cell Patients. **Blood**, [s. l.], v. 91, n. 12, p. 4472 LP – 4479, 15 jun. 1998.

MANDESE, V. *et al.* Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 56, 2019.

MARCHAL, C.; DEFOSSEZ, P.-A.; MIOTTO, B. Context-dependent CpG methylation directs cell-specific binding of transcription factor ZBTB38. **Epigenetics**, [s. l.], v. 17,

n. 13, p. 2122–2143, 9 dez. 2022.

MAROULI, E. *et al.* Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. **Nature**, [s. l.], v. 542, n. 7640, p. 186–190, 9 fev. 2017.

MARTIN, D. D.; SCHITTENHELM, J.; THODBERG, H. H. Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. **Pediatric Radiology**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 263–269, 2016.

MATA, A. S. da. Deficiência intelectual: análise da produção científica com base no modelo biomédico e modelo social da deficiência. **Filosofia e Educação**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 350–378, 15 out. 2018.

MAURAS, N. *et al.* Anastrozole Increases Predicted Adult Height of Short Adolescent Males Treated with Growth Hormone: A Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial for One to Three Years. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 93, n. 3, p. 823–831, mar. 2008.

MAURAS, N. *et al.* Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic, Short Stature. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 101, n. 12, p. 4984–4993, dez. 2016.

MCCAIVIT, T. L. Sickle Cell Disease. **Pediatrics in Review**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 195–206, 2012.

MEIER, E. R.; FASANO, R. M.; LEVETT, P. R. A Systematic Review of the Literature for Severity Predictors in Children with Sickle Cell Anemia. **Blood Cells Mol Dis**, [s. l.], v. 65, p. 86–94, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saúde integral de adolescentes e jovens : orientações para a organização de serviços de saúde**. 1ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL. **HORIZONTE TECNOLÓGICO: MEDICAMENTOS para o tratamento de Doença Falciforme - 2022**. Brasília: Conitec, 2022.

MUBEEN, H. *et al.* In silico mutation analysis of human beta globin gene in sickle cell disease patients. **2016**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 5, 2016.

N'DIAYE, A. *et al.* Identification, Replication, and Fine-Mapping of Loci Associated with Adult Height in Individuals of African Ancestry. **PLOS Genetics**, [s. l.], v. 7, n. 10, p. e1002298, 6 out. 2011.

NASCIMENTO, M. I. do *et al.* Mortality attributed to sickle cell disease in children and adolescents in Brazil, 2000–2019. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 56, p. 65, 2022.

NEONATO, M. G. *et al.* Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. **European Journal of Haematology**, [s. l.], v. 65, n. 3, p. 155–164,

set. 2000.

NEVITT, S. J.; JONES, A. P.; HOWARD, J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 4, n. 4, 20 abr. 2017.

NUNLEE-BLAND, G. *et al.* Growth Hormone Deficiency in Patients with Sickle Cell Disease and Growth Failure. **J Pediatr Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 601–606, 2004.

ODAME, I. Sickle cell disease in children: an update of the evidence in low- and middle-income settings. **Archives of Disease in Childhood**, [s. l.], v. 108, n. 2, p. 108 LP – 114, 1 fev. 2023.

OHENE-FREMPONG, K. *et al.* Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. **Blood**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 288 LP – 294, 1 jan. 1998.

OOSTDIJK, W. *et al.* Diagnostic Approach in Children with Short Stature. **Horm Res**, [s. l.], v. 72, p. 206–217, 2009.

ÖZEN, S. *et al.* Frequency and Risk Factors of Endocrine Complications in Turkish Children and Adolescents with Sickle Cell Anemia. **Turk J Haematol**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 25–31, 2013.

FILION, G. J. *et al.* A Family of Human Zinc Finger Proteins That Bind Methylated DNA and Repress Transcription. **Molecular and Cellular Biology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 169–181, 1 jan. 2006.

PARSONS, S. *et al.* Role of ZBTB38 Genotype and Expression in Growth and Response to Recombinant Human Growth Hormone Treatment. **Journal of the Endocrine Society**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. bvac006, 1 mar. 2022.

PATEL, C. *et al.* Iron status in sickle cell disorders. **Int J Med Sci Public Health**, [s. l.], v. 5, n. 9, p. 1759-1763, 2016.

PAULA, L. P. de; CZEPIELEWSKI, M. A. Avaliação dos métodos diagnósticos para deficiência de GH (DGH) na infância: IGFs, IGFbPs, testes de liberação, ritmo de GH e exames de imagem. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], v. 52, n. 5, p. 734–744, jul. 2008.

PAYNE, A. B. *et al.* Trends in Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1979 to 2017. **Annals of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. S28–S36, 1 set. 2020.

PHEBUS, C. K.; GLONINGER, M. F.; MACIAK, B. J. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 28–33, jul. 1984.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 19 abr. 2017.

PLATT, O. S.; ROSENSTOCK, W.; ESPELAND, M. A. Influence of Sickle Hemoglobinopathies on Growth and Development. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 311, n. 1, p. 7–12, 5 jul. 1984.

PUFFER, E. S.; SCHATZ, J. C.; ROBERTS, C. W. Relationships between Somatic Growth and Cognitive Functioning in Young Children with Sickle Cell Disease. **Journal of Pediatric Psychology**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 892–904, 21 dez. 2009.

PUFFER, E. S.; SCHATZ, J. C.; ROBERTS, C. W. Association between Somatic Growth Trajectory and Cognitive Functioning in Young Children with Sickle Cell Disease. **Journal of Health Psychology**, [s. l.], v. 21, n. 8, p. 1620–1629, 8 dez. 2014.

PULE, G. D. *et al.* A systematic review of known mechanisms of hydroxyurea-induced fetal hemoglobin for treatment of sickle cell disease. **Expert Review of Hematology**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 669–679, 3 set. 2015.

QUINN, C. T. *et al.* Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**, [s. l.], v. 115, n. 17, p. 3447 LP – 3452, 29 abr. 2010.

RANA, S. *et al.* Hydroxyurea and Growth in Young Children with Sickle Cell Disease. **Pediatrics**, [s. l.], v. 134, n. 3, p. 465–472, 1 set. 2014.

RANKINE-MULLINGS, A. E.; NEVITT, S. J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 9, 2022.

RAPAPORT, R.; BOWLBY, D. A. Clinical aspects of growth and growth disorders. In: Pescovitz OH & Eugster EA. **Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management**. Philadelphia: Lippincott Williams&Willkins, 2004. p. 172–190.

REES, D. C.; GIBSON, J. S. Biomarkers in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 156, n. 4, p. 433–445, 1 fev. 2012.

REES, D. C.; ROBINSON, S.; HOWARD, J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 180, n. 4, p. 607–617, 1 fev. 2018.

RHODES, M. *et al.* Growth patterns in children with sickle cell anemia during puberty. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 635–641, 1 out. 2009.

ROCHE, A. F.; WAINER, H.; THISSEN, D. The RWT method for the prediction of adult stature. **Pediatrics**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 1027–33, dez. 1975.

RODRIGUES, T. M. B.; SILVA, I. N. Estatura final de pacientes com diabetes mellitus do tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], v. 45, p. 108–114, 2001.

ROEMMICH, J. N. *et al.* Longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. IV: Predictions of adult height by the

Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner-Whitehouse methods compared. **American Journal of Human Biology**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 371–380, 1997.

ROGOL, A. D.; HAYDEN, G. F. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 164, n. 5, p. S1- S14.e6, 2014.

NCBI. **rs724016 RefSNP Report - dbSNP - NCBI**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs724016>. Acesso em: 15 mar. 2024.

SALES, R. R. *et al.* B. Functional polymorphisms of BCL11A and HBS1L-MYB genes affect both fetal hemoglobin level and clinical outcomes in a cohort of children with sickle cell anemia. **Annals of Hematology**, [S. l.], v. 99, n. 7, p. 1453–1463, 2020.

SALES, R. *et al.* Fetal hemoglobin-boosting haplotypes of BCL11A gene and HBS1L-MYB intergenic region in the prediction of clinical and hematological outcomes in a cohort of children with sickle cell anemia. **Journal of human genetics**, [S. l.], v. 67, n. 12, p. 701–709, 2022. a.

SALES, R. *et al.* Do Genetic Polymorphisms Affect Fetal Hemoglobin (HbF) Levels in Patients With Sickle Cell Anemia Treated With Hydroxyurea? A Systematic Review and Pathway Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 12, 2022. b.

SALINAS CISNEROS, G.; THEIN, S. L. Recent Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 11, p. 435, may 2020.

SANCTIS, V. *et al.* Hand X-ray in pediatric endocrinology: Skeletal age assessment and beyond. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 63, nov. 2014.

SANKARAN, V. G.; XU, J.; ORKIN, S. H. Advances in the understanding of haemoglobin switching. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 149, n. 2, p. 181–194, 1 abr. 2010.

SANT'ANA, P. G. dos S. *et al.* Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 40-45, 2017.

SANTOS, I. N. *et al.* Condições clínicas, nutricionais e sociais de crianças com doença falciforme acompanhadas em um centro de referência: estudo descritivo. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, [s. l.], v. 15, p. e49173–e49173, 1 out. 2020.

SATOH, M. Bone age: assessment methods and clinical applications. **Clinical pediatric endocrinology**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 143–52, out. 2015.

SAWYER, S. M. *et al.* The age of adolescence. **The Lancet Child & Adolescent Health**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 223–228, 1 mar. 2018.

SCHUCHARD, S. B. *et al.* Hydroxyurea use in young infants with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 66, n. 7, p. e27650, 7 fev. 2019.

SÉLÉNOU, C. *et al.* IGF2: Development, Genetic and Epigenetic Abnormalities. **Cells**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 1886, jun. 2022.

SHEN, Y. *et al.* Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. **European Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 174, n. 4, p. 419–427, 13 abr. 2015.

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). **Sickle Cell Disease**. [s. l.], Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/sickle-cell-disease>. Acesso em: 18 fev. 2019.

SILVENTOINEN, K. *et al.* Heritability of Adult Body Height: A Comparative Study of Twin Cohorts in Eight Countries. **Twin Research and Human Genetics**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 399–408, 21 out. 2003.

SILVENTOINEN, K. *et al.* Genetic regulation of growth from birth to 18 years of age: The Swedish young male twins study. **American Journal of Human Biology**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 292–298, 1 maio 2008.

SIMONE, M. *et al.* Growth after recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in transplanted thalassemic patients. **Bone marrow transplantation**, [s. l.], v. 20, p. 567–573, 1 out. 1997.

SINGHAL, A. *et al.* Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. **Archives of disease in childhood**, [s. l.], v. 71, n. 5, p. 404–8, 1 nov. 1994.

SOARES, A. C. N. *et al.* Follow-up of children with hemoglobinopathies diagnosed by the Brazilian Neonatal Screening Program in the State of Pernambuco. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s. l.], v. 36, p. 250–255, 2014.

SOLIMAN, A. T. *et al.* Circulating Growth Hormone (GH), Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) and Free Thyroxine, GH Response to Clonidine Provocation and CT Scanning of the Hypothalamic-pituitary Area in Children with Sickle Cell Disease. **Journal of Tropical Pediatrics**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 285–289, 1 out. 1995.

SOLIMAN, A. T. *et al.* Growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 concentrations in children with sickle cell disease. **Metabolism**, [s. l.], v. 46, n. 11, p. 1241–1245, nov. 1997.

SOLIMAN, A. T. *et al.* Growth and Growth Hormone - Insulin Like Growth Factor - I (GH-IGF-I) Axis in Chronic Anemias. **Acta Biomed**, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 101–111, 28 abr. 2017.

SOLIMAN, A. T.; ALAARAJ, N.; YASSIN, M. The Effects of Treatment with Blood Transfusion, Iron Chelation and Hydroxyurea on Puberty, Growth and Spermatogenesis in Sickle Cell Disease (SCD): A short update. **Acta Biomedica**, [s.

l.], v. 92, n. 4, p. e2021386, 2 set. 2021.

SONGDEJ, D.; FUCHAROEN, S. Alpha-Thalassemia: Diversity of Clinical Phenotypes and Update on the Treatment. **Thalassemia Reports**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 157-172, 2022.

SOUZA, K. C. M. de *et al.* Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. **Revista de Nutricao**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 853–862, 2011.

STEINBERG, M. H. *et al.* Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia Risks and Benefits Up to 9 Years of Treatment. **JAMA**, [s. l.], v. 289, n. 13, p. 1645–1651, 2 abr. 2003.

STEINBERG, M. H.; H., M. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **TheScientificWorldJournal**, [s. l.], v. 8, p. 1295–324, 25 dez. 2008.

STROUSE, J. J. *et al.* Hydroxyurea for Sickle Cell Disease: A Systematic Review for Efficacy and Toxicity in Children. **Pediatrics**, [s. l.], v. 122, n. 6, p. 1332 LP – 1342, 1 dez. 2008.

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 421058352, 24 jan. 2019.

TAN, A. S.C. *et al.* A rapid and reliable 7-deletion multiplex polymerase chain reaction assay for α -thalassemia. **Blood**, [s. l.], v. 98, n. 1, p. 250 LP – 251, 1 jul. 2001.

TANNER, J. M. The measurement of maturity. **Trans Eur Orthod Soc**, [s. l.], p. 45–60, 1975.

TANNER, J. M. Growth and maturation during adolescence. **Nutrition reviews**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 43–55, fev. 1981.

TANNER, J. M. *et al.* **Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method)**. 3rd ed. ed. London ; W.B. Saunders, 2001.

THODBERG, H. H. *et al.* Prediction of adult height based on automated determination of bone age. **J Clin Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 94, n. 12, p. 4868–4874, 2009.

THORNBURG, C. D. *et al.* Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. **Blood**, [s. l.], v. 120, n. 22, p. 4304 LP – 4310, 22 nov. 2012.

TOPOR, L. S. *et al.* Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. **Pediatrics**, [s. l.], v. 126, n. 5, p. 938–944, nov. 2010.

TSHILOLO, L. *et al.* Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 380, n. 2, p.121-131,

jan. 2019.

VAN DER VALK, R. J. P. *et al.* A novel common variant in DCST2 is associated with length in early life and height in adulthood. **Human molecular genetics**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 1155—1168, 2015.

VENKATRAMAN, A. *et al.* Maternal imprinting at the H19–Igf2 locus maintains adult haematopoietic stem cell quiescence. **Nature**, [s. l.], v. 500, n. 7462, p. 345–349, 2013.

VERISSIMO, M. P. A. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s. l.], v. 29, p. 271–274, 2007.

WAINER, H.; ROCHE, A. F.; BELL, S. Predicting adult stature without skeletal age and without paternal data. **Pediatrics**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 569–72, abr. 1978.

WALTERS, T. D.; GRIFFITHS, A. M. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 6, n. 9, p. 513–523, 2009.

WANG, Y. *et al.* An SNP of the ZBTB38 gene is associated with idiopathic short stature in the Chinese Han population. **Clinical Endocrinology**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 402–408, 1 set. 2013.

WARE, R. E. *et al.* Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 387, n. 10019, p. 661–670, 13 fev. 2016.

WARE, R. E. *et al.* Sickle cell disease. **The Lancet**, [s. l.], v. 390, n. 10091, p. 311–323, 15 jul. 2017.

WONG, R.; BHATTACHARYA, D. ZBTB38 is dispensable for antibody responses. **PLoS One**. [s. l.], v. 15, n. 9, p. e0235183, set. 2020.

WORKALEMAHU, T. *et al.* Genetic and Environmental Influences on Fetal Growth Vary during Sensitive Periods in Pregnancy. **Scientific reports**. v. 8, n. 1, p. 7274, 2018.

YANG, J. *et al.* Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 565–569, 2010.

YENGO, L. *et al.* A saturated map of common genetic variants associated with human height. **Nature**, [s. l.], v. 610, n. 7933, p. 704–712, 2022.

ZHAO, Q. *et al.* Relationship between hemoglobin and insulin-like growth factor-1 in children and adolescents with idiopathic short stature. **BMC Endocrine Disorders**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 119, 2020.

ZHU, X. *et al.* Hydroxyurea differentially modulates activator and repressors of γ -

globin gene in erythroblasts of responsive and non-responsive patients with sickle cell disease in correlation with Index of Hydroxyurea Responsiveness.

Haematologica, [s. l.], v. 102, n. 12, p. 1995 LP – 2004, 1 dez. 2017.

ZIMMERMAN, S. A. *et al.* Sustained Long-Term Hematologic Efficacy of Hydroxyurea at Maximum Tolerated Dose in Children with Sickle Cell Disease.

Blood, [s. l.], v. 103, n. 6, p. 2039–2045, 2004.

APÊNDICE 1 – BANCO DE DADOS LABORATORIAL



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

APÊNDICE 1 - BANCO DE DADOS LABORATORIAL – dados do prontuário

IDENTIFICAÇÃO

Q.1 [] [] [] [] [] [] [] N° na pesquisa (n° sequencial do participante)

Q.1.1 [] [] [] [] [] [] [] Iniciais do nome do sujeito da pesquisa

Q.1.2 [] [] [] [] [] [] [] N° do prontuário

Q.1.3.1 [] [] [] [] / [] [] [] / [] [] [] [] [] [] Data de nascimento

Q.1.4 [] [] Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

GENOTIPAGEM DE ALFA-TALASSEMIA (exame único)

Q.1.5.1 Teste de alfa-talassemia [] 0- não realizado 1- realizado

Q.1.5.2 Resultado do genótipo: []

Genótipo Deleção Alfa 3.7 1 – uma deleção, genótipo: $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 2 - duas deleções, genótipo: $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	Genótipo Deleção alfa 4.2 3 – uma deleção, genótipo: $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 4 - duas deleções, genótipo: $-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$	Genótipo Duplo heterozigoto Deleções Alfa3.7 e alfa4.2 5 - $-\alpha^{4.2}/-\alpha^{3.7}$ []
Genótipo: nenhuma deleção encontrada		
6- Sem as deleção Alfa 3.7 ou alfa 4.2 (supostamente $\alpha\alpha/\alpha\alpha$)		

OS EXAMES A SEGUIR CORRESPONDEM AOS EXAMES MAIS RECENTES DO ÚLTIMO ANO. DEVEM SER INSERIDOS NO BANCO DE DADOS APÓS A DATA CORRESPONDENTE À AVALIAÇÃO (PRIMEIRA, SEGUNDA, TERCEIRA E ETC)

Q.2.1 [] [] [] [] / [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data da primeira avaliação

Exame / unidade	Resultado	Observações
Q.3 Hemoglobina (g/dl)	Q.3.1	Q.3.2
Q.3.3. Hematócrito – HTC (%)	Q.3.4	Q.3.5
Q.4 HCM (pg)	Q.4.1	Q.4.2
Q.5 VCM (fl)	Q.5.1	Q.5.2
Q.6 Hb fetal – HbF (%)	Q.6.1	Q.6.2
Q.7 Contagem total de leucócito – LG (/mm ³)	Q.7.1	Q.7.2
Q.8 Contagem absoluta de neutrófilos -SEG (/mm ³)	Q.8.1	Q.8.2
Q.9 Contagem absoluta de monócitos M (/mm ³)	Q.9.1	Q.9.2

Digitação dos dados no banco _____ realizada por: _____ 1/10
1ª _____ data ____/____/____ e 2ª _____ data ____/____/____



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.10 Contagem de plaquetas - PQ (mil/mm ³)	Q.10.1	Q.10.2
Q.11 Contagem de reticulócitos -RT (contagem relativa em %)	Q.11.1	Q.11.2
Q.12 Dosagem de Ferro (mcg/dl)	Q.12.1	Q.12.2
Q.13 Dosagem de ferritina (mcg/L)	Q.13.1	Q.13.2
Q.14 Índice de saturação da Transferrina (IST) (%)	Q.14.1	Q.14.2

EXAMES LABORATORIAIS (anotar o último exame)

Q.15 EAS (elementos anormais e sedimento), urina tipo 1 ou exame simples de urina:

AVALIAÇÃO GERAL DO EXAME:

RESULTADO: []

0- exame não realizado 1. Exame completamente normal 2. Exame alterado (citar alterações nas observações)

Q.15.1. Observações _____

Q.16 EPF (exame parasitológico das fezes)

RESULTADO: []

0- não realizado 1- realizado: nenhum verme encontrado (normal) 2- verme encontrado não é patogênico (ex: *Entamoeba Coli* e *Endolimax Nana*) 3 – anormal: verme patogênico encontrado (citar alterações nas observações)

Q.16.1. Observações _____

APÊNDICE 2 – BANCO DE DADOS CLÍNICO



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

APÊNDICE 2 - BANCO DE DADOS CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

Q.1 [] [] [] [] [] [] [] N° na pesquisa (n° sequencial do participante)

Q.1.1 [] [] [] [] [] [] [] [] Iniciais do nome do sujeito da pesquisa

Q.1.2 [] [] [] [] [] [] [] [] N° do prontuário

Q.1.3 [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data de nascimento

Q.1.4 [] [] Sexo 1. Masculino 2. Feminino

Q.1.5.1 [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data da primeira avaliação

Q.1.5.2 [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data da segunda avaliação

Q.1.5.3 [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data da terceira avaliação

Q.1.5.4 [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data da quarta avaliação

Q.1.5.5 [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data da quinta avaliação

OUTROS

Q.2.1 [] [] Diagnóstico Hb SS:

0. Não (critério de exclusão da pesquisa); 1. Sim

Q.2.1.1 Exame que fez o diagnóstico e data _____ / _____ / _____

Q.2.1.2 Observações _____ : _____

Q.2.2 [] [] **Esplenectomia (retirada do baço):**

1. Sim (se ainda não tiver realizado o procedimento, deixar em branco)

Q.2.2.1 Data do evento _____ / _____ / _____

Q.2.2.1 Observações _____ : _____

Q.2.3 [] [] **Colelitíase (“pedra” na vesícula):**

1. Sim (se ainda não tiver sido feito o diagnóstico, deixar em branco)

Q.2.3.1 Exame confirmatório e data _____ / _____ / _____

Q.2.3.2 Observações _____ : _____

DADOS CLÍNICOS NO ÚLTIMO ANO

Incluir nos itens a seguir os dados de todas as avaliações anuais, ou seja, no Q.3, por exemplo, deve constar a primeira avaliação (Q.3.1), a segunda avaliação (Q.3.2) e as demais (Q.3.3, Q.3.4 e Q.3.5).

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1ª _____ data _____ / _____ / _____ e 2ª _____ data _____ / _____ / _____



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

0- ausente; 1- ocorreu o evento apenas uma vez no último ano; 2. Ocorreram dois eventos; 3. Ocorreram três eventos; 4. Ocorreram quatro eventos; 5. Ocorreram cinco eventos; 6. Ocorreram mais de cinco eventos; 7 – não informa; 9 – data não informada

NO BANCO DE DADOS LANÇAR SOMENTE O NUMERO DE EVENTO (legenda acima)

Assinalar a seguir o número de eventos entre colchetes (numeração acima) seguido da data do último evento, caso tenha ocorrido.

Q.3. Convulsão:

Q.3.1 [] ___/___/___ Q.3.2 [] ___/___/___ Q.3.3 [] ___/___/___

Q.3.4 [] ___/___/___ Q.3.5 [] ___/___/___

Q3.6. Observações _____

Q.4 Crise aplástica:

Q.4.1 [] ___/___/___ Q.4.2 [] ___/___/___ Q.4.3 [] ___/___/___

Q.4.4 [] ___/___/___ Q.4.5 [] ___/___/___

Q4.6. Observações _____

Q.5 Crises algícas (contabilizar somente eventos que necessitam de atendimento hospitalar):

Q.5.1 [] ___/___/___ Q.5.2 [] ___/___/___ Q.5.3 [] ___/___/___

Q.5.4 [] ___/___/___ Q.5.5 [] ___/___/___

Q5.6 Observações _____

Q.5.7 Dor articular de menor intensidade e que não necessitou de internação hospitalar:

Q.5.7.1 [] ___/___/___ Q.5.7.2 [] ___/___/___ Q.5.7.3 [] ___/___/___

Q.5.7.4 [] ___/___/___ Q.5.7.5 [] ___/___/___

Q5.7.6 Observações _____

Q.6 Dactilite (síndrome mão-pé)

Q.6.1 [] ___/___/___ Q.6.2 [] ___/___/___ Q.6.3 [] ___/___/___

Q.6.4 [] ___/___/___ Q.6.5 [] ___/___/___

Q6.6 Observações _____

Q.7 Doença cerebrovascular: AVE (acidente vascular encefálico) isquêmico

Q.7.1 [] ___/___/___ Q.7.2 [] ___/___/___

Q.7.3 [] ___/___/___ Q.7.4 [] ___/___/___ Q.7.5 [] ___/___/___

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1ª _____ data ___/___/___ e 2ª _____ data ___/___/___



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q7.3. Observações _____

0- ausente; 1- ocorreu o evento apenas uma vez no último ano; 2. Ocorreram dois eventos; 3. Ocorreram três eventos; 4. Ocorreram quatro eventos; 5. Ocorreram cinco eventos; 6. Ocorreram mais de cinco eventos; 7 – não informa;

Q.8 Doença cerebrovascular: AIT (ataque isquêmico transitório)

Q.8.4 [] ____/____/____ Q.8.5 [] ____/____/____ Q.8.6 [] ____/____/____ Q.8.7 [] ____/____/____

Q.8.8 [] ____/____/____

Q8.9. Observações _____

Q.9 Sequestro esplênico agudo

Q.9.1 [] ____/____/____ Q.9.2 [] ____/____/____ Q.9.3 [] ____/____/____

Q.9.4 [] ____/____/____ Q.9.5 [] ____/____/____

Q.9.6 Observações _____

Q.10 Priapismo

Q.10.1 [] ____/____/____ Q.10.2 [] ____/____/____ Q.10.3 [] ____/____/____

Q.10.4 [] ____/____/____ Q.10.5 [] ____/____/____

Q.10.6 Observações _____

Q.11 Síndrome Torácica Aguda

Q.11.1 [] ____/____/____ Q.11.2 [] ____/____/____ Q.11.3 [] ____/____/____

Q.11.4 [] ____/____/____ Q.11.5 [] ____/____/____

Q.11.6 Observações _____

Q.12 Úlcera de perna

Q.12.1 [] ____/____/____ Q.12.2 [] ____/____/____ Q.12.3 [] ____/____/____

Q.12.4 [] ____/____/____ Q.12.5 [] ____/____/____

Q.12.6 Observações _____

Q.13 Outras intercorrências clínicas ou cirúrgicas

Q.13.1 [] ____/____/____ Q.13.2 [] ____/____/____ Q.13.3 [] ____/____/____

Q.13.4 [] ____/____/____ Q.13.5 [] ____/____/____

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1ª _____ data ____/____/____ e 2ª _____ data ____/____/____



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.13.6 Observações _____

Q.14 Transfusões sanguíneas no último ano:

Q.14.1 [] ____/____/____ Q.14.2 [] ____/____/____ Q.14.3 [] ____/____/____

Q.14.4 [] ____/____/____ Q.14.5 [] ____/____/____

Q.14.6 Observações _____

AS ANOTAÇÕES A SEGUIR SÃO REALIZADA A CADA AVALIAÇÃO, SENDO QUE A DATA, QUE JÁ FOI INSERIDA NA PÁGINA INICIAL (Q.1.5) DO APÊNDICE, DEVE SER COPIADA A SEGUIR

Q.1.5.1 [] [] [] / [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] Data da primeira avaliação

DADOS RELATIVOS AO USO DE HIDROXIURÉIA

Q15.1 Uso da Hidroxiureia [] 0- não 1- sim

Q15.2 [] [] **Motivo para não usar hidroxiuréia:**

- 1- Não se aplica, pois o paciente usa a hidroxiuréia;
- 2- Paciente apresentou efeito colateral com a hidroxiuréia (descrever o tipo de efeito colateral nas observações) e necessitou suspender;
- 3- Paciente ou responsável optou por não usar o medicamento, apesar da recomendação médica;
- 4- Paciente já teve a indicação médica para o uso do medicamento e está programando o início da utilização (atraso relativo ao processo de aquisição do medicamento, por exemplo);
- 5- Não houve recomendação médica do Hemocentro de Governador Valadares para o uso do medicamento;
- 6- Medicamento foi suspenso por falta de resposta terapêutica.
- 7- outros (descrever nas observações)

Q15.2.1. observações _____

Q15.3. [] [] [] / [] [] [] / [] [] [] [] [] [] **Data de início uso da Hidroxiureia (HU)**

Q15.3.2 [] [] [] / [] [] [] / [] [] [] [] [] [] **Data do fim do uso da HU (citar os motivos nas observações)**

Q15.4 Dose diária atual de hidroxiuréia em mg [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Q15.5 Dose diária atual de hidroxiuréia em mg/m² [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1^a _____ data ____/____/____ e 2^a _____ data ____/____/____



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q15.5.1 Superfície corporal em m² (disponível no item **Q.11.2 do APÊNDICE 4**)

Q15.5.2 Dose de hidroxiuréia em mg/kg/dia

Q15.6 Apresentação de hidroxiuréia em uso atual: 1. Cápsula; 2. Solução

OBS: A solução recomendada é preparada com uma cápsula de 500mg de HU em 10ml de água destilada, obtendo a concentração de 50mg/ml.

Q15.7 Tempo de uso da apresentação hidroxiuréia citada no item anterior :

0. Não usa a HU; 1. Menos que um ano; 2. Um a dois anos; 3. Mais que dois anos.

Q15.8 Tempo de uso da dose atual de hidroxiuréia:

0. Não usa a HU; 1. Menos que um ano; 2. Um a dois anos; 3. Mais que dois anos.

Q15.9 Tempo de uso da hidroxiuréia;

0. Não usa o medicamento; 1. Menos que um ano; 2. Um a dois anos; 3. Mais que dois anos.

Q15.10 Aderência à terapêutica no último ano (HU);

0. Não aderente (usa menos de 24 dias no mês); 1. Aderente (usa 24 ou mais dias no mês, mas omite o uso ocasionalmente); 3. Completamente aderente (usa todos os dias do mês, sem omitir nenhum dia)

Q15.11 observações _____

USO DE MEDICAMENTOS/SUPLEMENTOS/VITAMINAS

Nome do Medicamento	Data de Início do uso e termino se houver	Observações
Q.16 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ácido fólico	Q.16.2	Q.16.3
Q.17 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quelante Ferro (deferassirox - Exjade®)	Q.17.2	Q.17.3
Q.18 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Contraceptivos	Q.18.2	Q.18.3
Q.19 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ferro	Q.19.2	Q.19.3
OUTROS		

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1^a _____ data ___/___/___ e 2^a _____ data ___/___/___

5/21



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

EXAMES PARA RISCO OU OCORRÊNCIA DE DCV (último ano)

0- não realizado 1- realizado 7 – não informa 9 – data não informada

Q.20 [] Teste de Doppler Transcraniano

Q.20.1 Data do último exame ____/____/____

Q.20.2 Resultado dado pela velocidade média máxima nos segmentos arteriais (Vmm/seg):

ACM*e:	ACM*d:
Bif*e:	Bif*d:
ACAe:	ACAd:
ACPe:	ACPd:
ACI*e:	ACI*d:
A BASILAR:	

Q 20.3 Classificação de acordo com estudo STOP : []

1- indeterminado, 2- risco baixo, 3- condicional baixo, 4- condicional alto, 5- risco alto.

Q20.3.1 SaO2 máxima (oximetria de pulso): _____

Q20.3.2 Observações: _____

Q.21 [] Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética do encéfalo

Q.21.1 Data do último exame ____/____/____

Q.21.2 Resultado _____

Q21.3 Observações _____

Nome do coletor dos dados – coloque as questões que foram coletadas e a data

Nome _____

Questões coletadas _____

Data: ____/____/____

Nome _____

Questões coletadas _____

Data: ____/____/____

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1ª _____ data ____/____/____ e 2ª _____ data ____/____/____

6/21

APÊNDICE 3 – BANCO DE DADOS ENDOCRINOLÓGICO



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

APÊNDICE 3 - BANCO DE DADOS ENDOCRINOLÓGICO

IDENTIFICAÇÃO

Q.1 [] [] [] [] [] [] [] N° na pesquisa (n° sequencial do participante)

Q. 1.1 [] [] [] [] [] [] [] [] Iniciais do nome do sujeito da pesquisa

Q.1.2 [] [] [] [] [] [] [] [] N° do prontuário

Q.1.3 [] [] [] [] / [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data de nascimento

Q.1.4 [] [] Sexo 1. Masculino 2. Feminino

Q.2.1 [] [] [] [] / [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data da avaliação

BANCO DE DADOS PREENCHIDO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO E REAJUSTADO CONFORME NECESSIDADE

DADOS CLÍNICOS RELATIVOS À DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

0- não 1- sim 3 – não informa

Q.3 [] [] Presença de condição predisponente como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central;

Q3.1. Observações: _____

Q.4 [] [] Deficiência de outros hormônios hipofisários;

Q. 4.1. Observações: _____

Q.5 [] [] Sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo no período neonatal (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).

Q5.1 Observações _____

DADOS RELATIVOS AO NASCIMENTO

Q.6.1 Peso ao nascimento (em gramas): [] [] [] [] [] [] [] []

Q.6.1.1 [] [] Baixo peso ao nascimento (peso ao nascimento menor que 2500 g): 0. não; 1. sim

Q.6.1.2 observações _____

Q. 6.2 Idade gestacional ao nascimento (semanas): [] [] [] [] [] [] [] []

Q. 6.2.1 observações _____

Q. 6.3 [] [] Parto prematuro (parto com menos de 37 semanas de gestação): 0. não; 1. sim.

Q.6.3.1 observações _____

Q. 6.4 [] [] Peso para a idade gestacional classificado como pequeno para a idade gestacional (PIG) (a classificação pode ser consultada no ANEXO 5): 0. não; 1. sim.

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1ª _____ data ____ / ____ / ____ e 2ª _____ data ____ / ____ / ____



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.6.4.1. Observações: _____

Q.6.5 Comprimento ao nascimento (centímetros): [] [] []

Q.6.5.1 observações _____

DADOS RELATIVOS À ESTATURA E PUBERDADE DOS PAIS

Q.7.1 Altura do pai (cm): [] [] [] [] [] []

Q.7.2 Observações (citar a fonte da informação acima: informado pela mãe, medido, certificado de reservista e etc) _____

Q.7.3 Idade de início de puberdade do pai: [] [] [] anos

Q.7.4 Observações: _____

Q.8.1 Altura da mãe (cm): [] [] [] [] [] []

Q.8.2 Observações (citar a fonte da informação acima: informado pelo pai, medido e etc): _____

Q.8.3 Idade da menarca da mãe: [] [] [] anos

Q.8.4 Observações _____

Q.9. Observações gerais: _____

DADOS RELATIVOS ÀS PATOLOGIAS PRÉVIAS E HISTÓRICO SOCIAL

0- não 1- sim 3 – não informa

Q. 10 [] [] Desenvolvimento neuro-psicomotor normal?

Q 10.1 Observações _____

Q. 11 [] [] Vacinas em dia?

Q11.1 Observações _____

Q. 12 [] [] Alimentação adequada (avaliar o consumo de pelo menos três refeições principais por dia)?

Q12.1 Observações _____

Q. 13 [] [] Atividade física regular (mínimo de 150 minutos de atividade física por semana)?

Q13.1 Observações _____

Q. 14 [] [] Doença respiratória?

Q14.1 Observações _____

Q. 15 [] [] Doença gastrointestinal?

Q15.1 Observações _____

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1ª _____ data ____/____/____ e 2ª _____ data ____/____/____



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q. 16 Doença hepática?

Q16.1 Observações _____

Q. 17 Doença neurológica?

Q17.1 Observações _____

Q. 18 Doença cardíaca?

Q18.1 Observações _____

Q. 19 Doença renal?

Q19.1 Observações _____

Nome do coletor dos dados – coloque as questões que foram coletadas e a data

Nome _____

Questões

coletadas _____

Data: __/__/____

Nome _____

Questões

coletadas _____

Data: __/__/____

Digitação dos dados no banco _____ realizada por:

1ª _____ data __/__/____ e 2ª _____ data __/__/____

3/3



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

(dado exclusivo da primeira avaliação)

Q.11.4. Altura alvo (Target Height) : cm

(dado exclusivo da primeira avaliação)

- Cálculo realizado através da: [altura do pai em cm + altura da mãe em cm + 13 (se indivíduo do sexo masculino) ou – 13 (se indivíduo do sexo feminino)] ÷ 2.

AS QUESTÕES Q10 a Q19 DEVEM SER PREENCHIDAS APÓS O TÉRMINO DAS MEDIÇÕES

Cálculos realizados pelo Aplicativo *CHILD METRICS* SELECIONANDO OS DADOS DO WHO E COMPLEMENTANDO COM A SELEÇÃO DO CDC, CASO NECESSÁRIO.

Q.12 () Escore-z Estatura/Idade

Q.13 Classificação Estatura-para-idade

1. Muito baixa estatura para a idade (< -3 EZ); 2. Baixa estatura (\geq EZ-3 e $<$ EZ-2);

3. Estatura adequada (≥ -2 EZ)

Q.14 IMC

Q.15 () Escore-z peso/Idade

Q.16 Classificação peso-para-idade

1. Peso Muito Baixo para a idade ($<$ EZ-3); 2. Peso Baixo para a idade (\geq EZ-3 e $<$ EZ-2); 3. Peso Adequado ou Eutrófico (\geq EZ-2 e \leq EZ +2); 4. Peso elevado para a idade ($>$ +2 EZ)

Q.17. () Escore-z IMC/Idade

Q.18. percentil IMC/Idade

Q.19 Classificação IMC-para-idade

1. Magreza acentuada ($<$ EZ-3) 2. Magreza (\geq EZ-3 e $<$ EZ-2) 3. Eutrófico (\geq EZ-2 e \leq EZ +1)

4. Sobrepeso ($>$ EZ+1 e \leq EZ+2) 5. Obesidade (\geq +2 EZ e \leq EZ +3) 6. Obesidade grave ($>$ +3 EZ)

DADOS RELATIVOS AO INÍCIO DA PUBERDADE (exceto o Q.25, que pode alterar a cada avaliação, os demais itens são inseridos no banco de dados em apenas uma ocasião)

0- não 1- sim 3 – não informa

Q. 20 Já iniciou a puberdade: 0. Não; 1. sim

Q. 20.1 Observações _____

Q. 21 Idade que iniciou a puberdade: anos meses (idade em anos e meses)

Q. 21.1 Observações _____

Q. 22 Puberdade precoce (início antes dos 8 anos em meninas ou antes de 9 anos em meninos):

Q.22.1 Observações _____



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.23 Puberdade atrasada (início após dos 13 anos em meninas ou após de 14 anos em meninos):

Q23.1 Observações _____

Q.24.1 Menarca:

Q. 24.2 Idade da menarca: anos meses (idade em anos e meses)

Q. 25 Ciclos menstruais:

1. A intervalos menores que 21 dias (polimenorréia); 2. A intervalos compreendidos entre 21 e 35 dias; 3. A intervalos superiores a 35 dias (oligomenorréia); 4. Amenorréia superior a 3 meses; 5. Uso de contraceptivos hormonal; 6. Sem menarca; 7. outros

Q25.1 Observação: _____

AS QUESTÕES Q26 a Q28 DEVEM SER PREENCHIDAS UTILIZANDO O ESTÁGIO DE TANNER (ANEXOS 3 e 4)

* DADO OBTIDO POR ANAMNESE, OU SEJA, INFORMADO PELO PACIENTE/RESPONSÁVEL, NO LUGAR DE DADO OBTIDO POR EXAME FÍSICO

Q.26 Estágio de maturação sexual genital por Tanner (sexo masculino)

1.G1; 2.G2;3.G3; 4.G4; 5.G5; 6. Ignorado ou não foi possível avaliar

Q.26.1 Estágio de maturação sexual genital por Tanner INFORMADO* (sexo masculino)

1.G1; 2.G2;3.G3; 4.G4; 5.G5; 6. Ignorado ou não foi possível avaliar

Q.27 Estágio de maturação sexual da mama por Tanner (sexo feminino)

1.M1; 2.M2;3.M3; 4.M4; 5.M5; 6. Ignorado ou não foi possível avaliar

Q.27.1 Estágio de maturação sexual da mama por Tanner INFORMADO* (sexo feminino)

1.M1; 2.M2;3.M3; 4.M4; 5.M5; 6. Ignorado ou não foi possível avaliar

Q.28 Estágio de maturação sexual dos pelos pubianos por Tanner (sexo masculino e feminino)

1.P1; 2.P2; 3.P3; 4.P4; 5.P5; 6. Ignorado ou não foi possível avaliar

Q.28.1 Estágio de maturação sexual dos pelos pubianos por Tanner INFORMADO* (sexo masculino e feminino)

1.P1; 2.P2; 3.P3; 4.P4; 5.P5; 6. Ignorado ou não foi possível avaliar



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.29 Volume testicular no sexo masculino: [] [] [] ml

Q.29.1 [] [] Volume testicular maior que 4 ml: 0. Não; 1. sim

Q.30 [] [] Dismorfias ou características clínicas sugestivas de síndrome clínica associada à baixa estatura ou que mereça investigação. 0.não; 1.sim

A PARTIR DA SEGUNDA AVALIAÇÃO, PREENCHA O DADO A SEGUIR (Q.31)
UTILIZANDO O APLICATIVO CHILD METRICS (disponível em www.childmetrics.org):

- Selecione em *GROWTH*: *Growht Velocity*;

- *Insira a data de nascimento (Date of Birth) com mês, dia e ano; sexo (Gender); data da última avaliação (Date at First Visit); altura da última avaliação em cm (Height at First Visit); data da avaliação atual (Date at Last Visit); altura da avaliação atual em cm (Height at Last Visit)*

- *Selecione em Reference: Kelly (para meninos de 5,5 anos a 18,5 anos e meninas de 5,5 anos a 17,5 anos) ou Baumgartner (para os demais indivíduos)*

- Clique em calcular (*Calculate*).

- *Anote os dados obtidos.*

Q.31 Velocidade de crescimento (12-month Growth Velocity): [] [] [] , [] [] cm/ano (cm/Year)

Q.31.1. *Escore Z da velocidade de crescimento (Groth Velocity SD Score):*

() [] [] , [] [] [] []

Q.32 [] [] Velocidade de crescimento menor que o percentil 25 da curva de velocidade de crescimento (ANEXOS 1 E 2) 0.não ; 1. sim.

Avaliador

Observações/intercorrências: _____

Responsável pelos dados _____ em ____/____/____

APÊNDICE 5 – QUESTIONÁRIO AVALIATIVO



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

APÊNDICE 5 - QUESTIONÁRIO AVALIATIVO

IDENTIFICAÇÃO

Q.1 N° na pesquisa (n° sequencial do participante)

Q. 2 Iniciais do nome do sujeito da pesquisa

Q.3 N° do prontuário

Q.4 Data de nascimento

Q.5 Sexo 1. Masculino 2. Feminino

Q.6.1 Data da PRIMEIRA etapa

Q.6.2 Data da SEGUNDA etapa

Q.6.3 Data da TERCEIRA etapa

Q.6.4 Data da QUARTA etapa

O QUESTIONÁRIO ATUAL DEVE SER PREENCHIDO A CADA AVALIAÇÃO DOS PARTICIPANTES OU DE SEUS EXAMES

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Q.7.1 Identificação de alguma doença ou síndrome não avaliada na pesquisa que seja associada à baixa estatura. 1. Sim; 2. Não.

Q.7.2. Presença de outra condição predisponente para a deficiência de GH, como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central. 1. Sim; 2. Não.

Q.7.3. Deficiência intelectual acentuada 1. Sim; 2. Não.

Q.7.4. Presença ou suspeita de gravidez. 1. Sim; 2. Não.

Não passar para as questões seguintes no caso de respostas afirmativas em Q.7.1 a Q7.4.

1ª ETAPA

ANÁLISES BIOQUÍMICAS INICIAIS A SEREM SOLICITADAS NOS INDIVÍDUOS SEM CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Q.8. Paciente ainda não fez os exames iniciais? 1. Sim; 2. Não.

Q.9. Data de nascimento entre 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2014?
1. Sim; 2. Não.

Q.10 Data de nascimento entre 01 de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2007 e data da avaliação atual posterior a 1 janeiro de 2020?
1. Sim; 2. Não.

Q.11 A resposta foi sim em duas das três perguntas anteriores?
1. Sim; 2. Não.



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.11.1 Solicitar os seguintes exames se a resposta foi sim em Q.11 e passar para as questões de número 12 (Q.12).

Análises Bioquímicas Iniciais:

- Glicose, ureia, creatinina, cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina, albumina, TSH, T4 Livre, IGF-1, IGFBP-3, radiografia de mão e punho para idade óssea.

EXAMES RESERVADOS A INDIVÍDUOS COM BAIXA ESTATURA (Q.12):

Q.12.1 Escore Z da estatura menor – 2 DP? 1. Sim; 2. Não.

Q.12.2 Data de nascimento entre 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2014?
1. Sim; 2. Não.

Q.12.3 Data de nascimento entre 01 de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2007 e data da avaliação atual posterior a 1 janeiro de 2020?
1. Sim; 2. Não.

Q.12.4 A resposta foi sim em duas das três perguntas anteriores?
1. Sim; 2. Não.

Q.12.5 Solicitar os seguintes exames se a resposta foi sim em Q.12.4 e passar para as questões da 2ª ETAPA

Exames Reservados a Indivíduos com Baixa Estatura:

- Dosagem de IgA, Anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA, TGO, TGP, bilirrubina total e frações.

2ª ETAPA

EXAMES RESERVADOS A INDIVÍDUOS COM MAIOR PREJUÍZO ESTATURAL:

Q.13.1. Escore Z da estatura menor – 2 DP? 1. Sim; 2. Não.

Q.13.2. Baixa estatura grave, definida como estatura inferior – 3 DP? 1. Sim; 2. Não.

Q.13.3. Redução na velocidade de crescimento (se disponível), definida como velocidade de crescimento inferior ao percentil 25 da curva de velocidade de crescimento? 1. Sim; 2. Não.

Q.14.1. Data de nascimento entre 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2014?
1. Sim; 2. Não.

Q.14.2. Data de nascimento entre 01 de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2007 e data dessa avaliação posterior a 1 janeiro de 2020?
1. Sim; 2. Não.

Q.14.3. Exames realizados previamente não sugerem a possibilidade de outra doença diferente da deficiência de GH como causa para a BE e o valor da hemoglobina plasmática se encontra maior que 9 mg/dl?
1. Sim; 2. Não.



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.15. A resposta foi sim em duas das questões de número 13 (Q.13.1 a Q.13.3) e em duas das questões de número 14 (Q.14.1 a Q.14.3)? 1. Sim; 2. Não.

Q.16. Solicitar os seguintes exames se a resposta foi sim na alternativa anterior:

- Cariótipo com bandas em sangue periférico nas meninas.
- Gasometria venosa.
- Teste de estímulo do GH com administração oral de clonidina na dose de 0,1 a 0,15 mg/m² de superfície corporal e dosagem de GH plasmático basal e após 30, 60 e 90 minutos (aguardar a criança apresentar no mínimo 20 kg de peso corpóreo para solicitar esse exame).

DE POSSE DOS RESULTADOS dos exames de Q.16, responder as questões a seguir e passar para a 3ª ETAPA

Q.16.1 Indivíduo do sexo masculino ou resultado do cariótipo 46, XX? 1. Sim; 2. Não.

Q.16.2. Resultado da gasometria venosa sem acidose metabólica (HCO₃ na faixa de 22 a 26 mEq/L)? 1. Sim; 2. Não.

Q.16.3. Resultado do teste de estímulo do GH com administração de clonidina com concentração máxima de GH inferior a 5 ng/ml? 1. Sim; 2. Não

3ª ETAPA

EXAMES CONFIRMATÓRIOS DA DEFICIÊNCIA DE GH

Q.17.1. A resposta foi afirmativa nas três questões de número 16 (Q.16.1 a Q.16.3)? 1. Sim; 2. Não.

Q.17.2. O indivíduo apresenta mais de 20 kg de peso corpóreo e não apresente histórico de doenças cardiovascular, crise convulsiva ou AVE? 1. Sim; 2. Não.

Q.18.1 O indivíduo é do sexo feminino, apresenta idade cronológica a partir de 8 anos e estágio puberal de Tanner abaixo de 3 para avaliação das mamas (M3) e dos pelos pubianos (P3)? 1. Sim; 2. Não.

Q.18.2 O indivíduo é do sexo masculino, apresenta idade cronológica a partir de 9 anos e estágio puberal para os pelos pubianos abaixo de 3 (P3) de Tanner? 1. Sim; 2. Não.

Q.18.3 Se a resposta for afirmativa apenas em Q.17.1 e Q.17.2, solicitar o Teste de Estímulo de GH com Insulina, como se segue:

Teste de Estímulo de GH com Insulina:

Teste realizado com a administração de 0,1 UI/kg de insulina regular endovenosa e da dosagem plasmática de glicemia, cortisol e GH nos seguintes tempos: basal, 30, 60 e 90 minutos após a administração.



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.18.4 Se a resposta for afirmativa em Q.17 (Q.17.1 e Q.17.2) e em Q.18 (Q.18.1 ou Q.18.2), associar ao Teste de Estimulo de GH com Insulina o “*Priming*” com Hormônios Sexuais, como se segue:

1) “*Priming*” com Hormônios Sexuais Para Indivíduos do Sexo Masculino:

Prescrição de cipionato de testosterona 50mg intramuscular, duas doses, administradas 16 dias e 48 horas antes da realização do Teste de Estimulo de GH com Insulina.

2) “*Priming*” com Hormônios Sexuais Para Indivíduos do Sexo Feminino:

Prescrição de estrógenos conjugados na dose de 1,25 mg/m², via oral, três doses, administradas 72, 48 e 24 horas antes da realização do Teste de Estimulo de GH com Insulina.

4ª ETAPA

EXAME DE IMAGEM DA REGIÃO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIA

Q.19.1 [] Resultado do Teste de Estimulo do GH com Insulina mostrou concentração plasmática máxima de GH inferior a 5 ng/ml? 1. Sim; 2. Não

Q.19.2 [] Resultado do Teste de Estimulo do GH com Insulina mostrou concentração plasmática de glicose inferior a 40 mg/dl em algum momento do teste? 1. Sim; 2. Não

Q.19.3 Se a resposta for afirmativa em Q.19.1 e Q.19.2, solicitar Ressonância Magnética de Sela Túrcica.

Avaliador

1) Observações/intercorrências: _____

Responsável pelos dados _____ em ___/___/___

2) Observações/intercorrências: _____

Responsável pelos dados _____ em ___/___/___

APÊNDICE 6 – RESULTADOS GERAIS



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

APÊNDICE 6 – RESULTADOS GERAIS

IDENTIFICAÇÃO

Q.1 [] [] [] [] [] [] Nº na pesquisa (nº sequencial do participante)

Q. 2 [] [] [] [] [] [] [] Iniciais do nome do sujeito da pesquisa

Q.3 [] [] [] [] [] [] [] [] Nº do prontuário

Q.4 [] [] [] [] / [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] [] Data de nascimento

Q.5 [] [] Sexo 1. Masculino 2. Feminino

Q.6.1 Idade cronológica (IC) em anos e decimais (disponível em Q.11.2 do APÊNDICE 4):

[] [] [] [] [] [] [] [] anos

Q.6.2 Idade óssea descrita no laudo emitido pela clínica:

- IO [] [] [] [] anos [] [] [] [] meses (idade em anos e meses)

Q. 6.3 Data do exame em Q.6: [] [] [] [] / [] [] [] [] / [] [] [] [] [] [] [] []

Q. 6.4 Observações _____

Q. 7 Idade óssea (IO) definida através do atlas de Greulich e Pyle:

- IO [] [] [] [] anos [] [] [] [] meses (idade em anos e meses)

Q. 7.1 IO definida em Q.7 em anos e decimais. Utilizar o aplicativo disponível em <https://convertlive.com/pt/u/convertir/meses/em/anos#11> para converter os meses em fração de anos.

- IO [] [] [] [] [] [] [] [] anos

Q. 7.2 Observações _____

OS RESULTADOS A SEGUIR DEVEM SER PREENCHIDOS UTILIZANDO:

- Aplicativo BoneXpert (disponibilizado em www.BoneXpert.com/ahp).
- Selecionar no aplicativo como etnia a afro-americana (*african american*).
- Idade óssea (IO) em anos e decimais definida em Q.7.1
- Idade cronológica em anos e decimais (em Q.6.1) e estatura (em centímetros) inseridos no APÊNDICE 4 (escolher a Ordem da Avaliação com data mais próxima a da realização da IO):
- Altura do pai e da mãe inseridos no APÊNDICE 3.

Q. 7.2 Escore Z da idade óssea (IO) definida através do atlas de Greulich e Pyle:

() [] [] [] [] [] [] [] [] Escore-z

Q.8 Previsão de estatura final (PEF) baseado na idade óssea definida em Q.7.1:

- AHP (*adult height prediction*) (x-ray) [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] cm

Q.8.1 Variação (incerteza) da PEF baseado na idade óssea definida em Q.7.1 com ± 1 desvio padrão (DP):

\pm [] [] [] [] [] [] [] [] cm

Q.9. Previsão da idade do pico de velocidade de crescimento:

- APHV (*Prediction of the Age of Peak Height Velocity*): [] [] [] [] [] [] [] [] anos

Q.9.1 Variação (incerteza) da APHV com ± 1 desvio padrão (DP):

\pm [] [] [] [] [] [] [] [] anos



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

Q.10. Previsão de estatura final (PEF) baseado apenas na altura dos pais:
- AHP (adult height prediction) (parental) [] [] [] [] [] [] cm

Q.10.1 Variação (incerteza) da AHP (parental) com ± 1 desvio padrão (DP):
 \pm [] [] [] [] anos

Q.11. Previsão de estatura final (PEF) baseado apenas na altura dos pais e na idade óssea:
- AHP (adult height prediction) (X+P) [] [] [] [] [] [] cm

Q.11.1 Variação (incerteza) da AHP (X + P) com ± 1 desvio padrão (DP):
 \pm [] [] [] [] anos

OS RESULTADOS A SEGUIR DEVEM SER PREENCHIDOS UTILIZANDO OS EXAMES LABORATORIAIS REALIZADOS E ACRESCIDOS DO CÁLCULO DO SCORE Z (ANEXO6)

Q.12.1. IGF1 (resultado em ng/ml): [] [] [] [] [] []

Q.12.2 Escore Z do IGF1 para a idade cronológica (IC) (Q.6.1):
() [] [] [] [] [] [] Escore-z

Q.12.3 .Escore Z do IGF1 para a idade óssea (Q.7):
() [] [] [] [] [] [] Escore-z

Q.12.4 .Escore Z do IGF1 para o estágio de Tanner (Q26 a Q28 do APÊNDICE 4):
() [] [] [] [] [] [] Escore-z

Q.13.1 IGFBP3 (resultado em ng/ml): [] [] [] [] [] []

Q.13.2 Escore Z do IGFBP3 para a idade cronológica (Q.6.1):
() [] [] [] [] [] [] Escore-z

Q.13.3 Escore Z do IGFBP3 para a idade óssea (Q.7):
() [] [] [] [] [] [] Escore-z

Q.13.4 .Escore Z do IGFBP3 para o estágio de Tanner (Q26 a Q28 do APÊNDICE 4):
() [] [] [] [] [] [] Escore-z

Avaliador

1) Observações/intercorrências: _____

Responsável pelos dados _____ em ___/___/___

2) Observações/intercorrências: _____

Responsável pelos dados _____ em ___/___/___

APÊNDICE 7 –TERMO DE CONSENTIMENTO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO número 1' (TCLE1')

(No caso do responsável pelo menor)

O(a) **menor** _____, sob sua **responsabilidade**, está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do projeto de pesquisa “**Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares**”, Neste projeto pretendemos realizar pesquisa de dados no prontuário, exames de laboratório e clínicos e radiografia da mão e punho de pessoas com anemia falciforme.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstraram que pessoas com anemia falciforme podem apresentar um crescimento inferior ao de outras pessoas ou atraso na idade em que se inicia a puberdade e, às vezes, se tornarem adultos com estatura menor. O atraso no início da puberdade pode trazer ansiedade para as pessoas, pois acham estranho demorar a ter aparência de mulheres ou homens adultos. As causas para o prejuízo no crescimento ou a demora no início da puberdade podem ser por problemas em uma glândula localizada dentro da cabeça (crânio) chamada de hipófise. O objetivo dessa pesquisa é analisar o crescimento de pessoas com anemia falciforme e se existe algum fator que explicaria a deficiência no crescimento se isto for verificado. Queremos também saber como o remédio chamado hidroxiuréia afeta o crescimento quando é usado por algumas pessoas.

Se você concordar na participação do menor no estudo, iremos utilizar as anotações médicas que estão arquivadas na Hemominas, realizaremos uma consulta médica com o menor e exames de sangue. Tudo isso será feito no mesmo dia que estiver consulta agendada na Hemominas. Além disso, faremos também uma solicitação de radiografia da mão e punho, que deverá ser feita em uma clínica de raio X conveniada. A radiografia da mão e punho é para saber a Idade Óssea e serve para ver o quanto a pessoa ainda é capaz de crescer.

Para os exames bioquímicos e moleculares iremos coletar o sangue O sangue coletado será utilizado para separar o material genético, o DNA, para analisar se você possui alfa-talassemia, outra anemia hereditária, ou se existem outras variações que possam explicar as diferenças na gravidade clínica observadas na anemia falciforme. Com outra parte do sangue iremos fazer exames bioquímicos relacionados ao crescimento em laboratório especializado. Para participar desta pesquisa, **o(a) Sr(a), responsável pelo menor**, deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Vocês não terão qualquer custo, nem receberão qualquer vantagem financeira. Portanto, todos os exames laboratoriais, radiografias, medicamentos, transporte ou qualquer necessidade surgida em decorrência do estudo serão inteiramente gratuitos. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o menor terá assegurado o direito à indenização.

O(a) Sr(a) será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar da pesquisa. O(a) Sr(a) poderá retirar o consentimento ou interromper a participação do menor a qualquer momento. A participação do menor é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o(a) menor é atendido(a) na Hemominas. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade. O menor não será identificado em nenhuma publicação.

Os riscos que podemos citar nos procedimentos desta pesquisa são: a coleta de sangue será feita por um profissional treinado da Fundação Hemominas, mas, em alguns casos pode acontecer um hematoma (mancha de cor roxa) na região do braço onde a agulha foi introduzida que desaparecerá espontaneamente em poucos dias. Poderá haver incômodo no momento da picada. Caso seja feita



uma coleta de sangue para exames referentes ao acompanhamento clínico, esta mesma amostra poderá ser usada para nossa pesquisa, sem necessidade de nova coleta.

A radiografia da mão e punho é um exame que expõe à radiação uma área muito pequena do corpo, sendo que órgãos sensíveis à radiação e eventualmente expostos, como as gônadas e a tireoide, serão devidamente protegidos por vestimentas de chumbo.

Em relação aos benefícios deste projeto podemos citar: diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames permite a tomada de medidas para possíveis complicações da anemia falciforme. Sendo que, caso alguma alteração que possa ser tratada for identificada, iremos entrar em contato com a equipe médica local para as devidas providências.

Os resultados dos exames e da radiografia de mão e punho serão anexados ao prontuário para que o médico que o acompanha na Fundação Hemominas tenha acesso a e possa utilizá-los para alterar ou não a conduta no tratamento da anemia falciforme. De forma indireta estes resultados da pesquisa poderão beneficiar outras pessoas, pois poderão trazer conhecimentos para modificar o tratamento da anemia falciforme.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizado. O nome e o material que indique a participação do menor não serão liberados sem a sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Declaração de consentimento

Eu, _____,
portador(a) do documento de Identidade _____, responsável pelo **menor**
_____, nascido em ___/___/___ com idade de _____ anos*, prontuário
_____, residente no endereço _____ (Rua/Av)
_____, N.º _____ complemento
_____, Bairro _____ Cidade
_____ (MG), fone de contato (_____)

_____ fui informado (a) dos objetivos da presente pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi uma via deste termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____, _____ de _____ de 20 _____.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA



Nome	Assinatura do responsável pelo menor	Data
------	--------------------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Comitê de Ética em
Pesquisa/UFJF
Campus Universitário da UFJF
Pró-Reitoria de Pesquisa
CEP: 36036-900
Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail:
cep.propesq@ufjf.edu.br

Comitê de Ética em
Pesquisa/Hemominas
Alameda Ezequiel Dias, 321 –
Santa Efigênia – Belo Horizonte -
Minas Gerais.
CEP 30130-110
Fone:(31) 3768-4587

Pesquisadores Responsáveis em
GOVERNADOR VALADARES:
CIBELE VELLOSO RODRIGUES
DOMÍCIO A. DA COSTA JÚNIOR
Endereço: Av. Dr. Raimundo
Monteiros Rezende, 330- Centro
CEP: 35010-177 – Governador
Valadares/ MG -
Fone: (33) 91506745
E-mail: naorigen@ufjf.edu.br

Campo de rubrica do sujeito da pesquisa ou responsável e do pesquisador

APÊNDICE 8 – TERMO DE ASSENTIMENTO



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO número 1 (TALE1)

(Anuência do participante da pesquisa, criança, adolescente ou legalmente incapaz).

Você _____, está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do projeto de pesquisa “**Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares**”, Neste projeto pretendemos realizar pesquisa de dados no prontuário, exames de laboratório e clínicos e radiografia da mão e punho de pessoas com anemia falciforme.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que mostraram que pessoas com anemia falciforme podem apresentar um crescimento inferior ao de outras pessoas ou atraso na idade em que se inicia a puberdade e, às vezes, se tornarem adultos com estatura menor. O atraso no início da puberdade pode trazer ansiedade para as pessoas, pois acham estranho demorar a ter aparência de mulheres ou homens adultos. As causas para o prejuízo no crescimento ou a demora no início da puberdade podem ser por problemas em uma glândula localizada dentro da cabeça (crânio) chamada de hipófise. O objetivo dessa pesquisa é analisar o crescimento de pessoas com anemia falciforme e se existe algum fator que explicaria a deficiência no crescimento se isto for verificado. Queremos também saber como o remédio chamado hidroxiuréia afeta o crescimento quando é usado por algumas pessoas.

Se você concordar em participar do estudo, iremos utilizar suas anotações médicas que estão arquivadas na Hemominas, realizaremos uma consulta médica com você e um exame de sangue. Tudo isso será feito no mesmo dia que estiver consulta agendada na Hemoninas. Além disso, faremos também uma solicitação de radiografia da mão e punho, que deverá ser feita em uma clínica de raio X conveniada. Este exame, que é a radiografia da mão e punho, chama-se Idade Óssea e serve para ver o quanto a criança ou adolescente ainda é capaz de crescer.

Para os exames bioquímicos e moleculares iremos coletar o sangue. O sangue coletado será utilizado para separar o material genético, o DNA, para analisar se você possui alfa-talassemia, outra anemia hereditária, ou se existem outras variações que possam explicar as diferenças nos sintomas observados na anemia falciforme. Com outra parte do sangue iremos fazer exames bioquímicos relacionados ao crescimento em laboratório especializado. Para participar desta pesquisa, **o responsável por você** deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Portanto, todos os exames laboratoriais, radiografias, transporte, medicamentos ou qualquer necessidade surgida em decorrência do estudo serão inteiramente gratuitos. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, você tem assegurado o direito à indenização.

Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. **O responsável por você** poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que você é atendido(a) no Hemominas. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade. Você não será identificado em nenhuma publicação.

Os riscos que podemos citar nos procedimentos desta pesquisa são: a coleta de sangue será feita por um profissional treinado da Fundação Hemominas, mas, em alguns casos pode acontecer um hematoma (mancha de cor roxa) na região do braço onde a agulha foi introduzida que desaparecerá espontaneamente em poucos dias. Poderá haver incômodo no momento da picada. Caso seja feita uma coleta de sangue para exames referentes ao acompanhamento clínico, esta mesma amostra poderá ser usada para nossa pesquisa, sem necessidade de nova coleta.

A radiografia da mão e punho é um exame que expõe à radiação uma área muito pequena do corpo, sendo que órgãos sensíveis à radiação e eventualmente expostos, como as gônadas e a tireoide, serão devidamente protegidos por vestimentas de chumbo.



Em relação aos benefícios deste projeto podemos citar: diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames permitem a tomada de medidas para possíveis complicações da anemia falciforme. Sendo que, caso alguma alteração que possa ser tratada for identificada, iremos entrar em contato com a equipe médica local para as devidas providências.

Os resultados dos exames e da radiografia de mão e punho serão anexados ao prontuário para que o médico que o acompanha na Fundação Hemominas tenha acesso a e possa utilizá-los para alterar ou não a conduta no tratamento da anemia falciforme. De forma indireta estes resultados da pesquisa poderão beneficiar outras pessoas, pois poderão trazer conhecimentos para modificar o tratamento da anemia falciforme.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizado. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão e do responsável por você.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares e a outra será fornecida a você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Declaração de consentimento

Eu, _____,
portador (a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), nascido
em ___/___/___ com idade de _____ anos, prontuário _____,
residente _____ no _____ endereço _____ (Rua/Av)
_____ N°. _____
complemento _____ Bairro _____ Cidade
_____ (MG), fone de contato () _____ fui informado
(a) dos objetivos da presente pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas.
Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá
modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável
já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi uma via deste termo de
assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____, _____ de _____ de 20 .

Nome	Assinatura do menor	Data
------	---------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

APÊNDICE 9 – TERMO DE CONSENTIMENTO (BIORREPOSITÓRIO)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO' (TCLE')

(Biorrepositório)

(No caso do responsável pelo menor)

O(a) menor _____, sob sua **responsabilidade**, está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do projeto de pesquisa “**Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares**”. Neste projeto pretendemos realizar pesquisa de dados no prontuário, exames de laboratório e clínicos e radiografia da mão e punho de pessoas com anemia falciforme.

O objetivo dessa pesquisa é analisar o crescimento de pessoas com anemia falciforme e se existe algum fator que explicaria a deficiência no crescimento se isto for verificado. Queremos também saber como o remédio chamado hidroxiuréia afeta o crescimento quando é usado por algumas pessoas.

Para isto adotaremos os seguintes procedimentos: coletar dados do seu prontuário; fazer exame clínico, realizar uma radiografia da mão e do punho para verificarmos se seu crescimento está de acordo com sua idade. E coletar um pouco de sangue. O sangue coletado será utilizado para separar o material genético, o DNA, para analisar se você possui alfa-talassemia, outra anemia hereditária, ou se existem outras variações que possam explicar as diferenças na gravidade clínica observadas na anemia falciforme. Com outra parte do sangue iremos fazer exames bioquímicos relacionados ao crescimento em laboratório especializado.

Para tanto, pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico retirado do sangue cujas utilizações estarão vinculadas somente a esse projeto de pesquisa. Eventualmente o material biológico do menor poderá ser utilizado futuramente em outro projeto de pesquisa, porém, neste caso, o(a) Sr(a) será novamente contatado para dar consentimento sobre esta utilização. O sangue coletado ficará armazenado congelado num freezer na temperatura de -20°C e o material genético (DNA) será guardado no freezer na temperatura de -80°C por 5 anos no **biorepositório**. O(a) Sr(a) será informado sobre o descarte deste material após finalizado o projeto e de como ele será feito.

Para participar desta pesquisa, **o menor sob sua responsabilidade** não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Portanto, todos os exames laboratoriais, medicamentos, transporte ou qualquer necessidade surgida em decorrência do estudo serão inteiramente gratuitos. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, ele tem assegurado o direito à indenização.

O(a) menor será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. O(a) Sr(a), **como responsável pelo menor**, poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação dele a qualquer momento. A participação do menor é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) no Hemominas. O pesquisador irá tratar a identidade do menor com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade. O menor não será identificado em nenhuma publicação.

Os riscos que podemos citar nos procedimentos desta pesquisa são: a coleta de sangue será feita por um profissional treinado da Fundação Hemominas, mas, em alguns, casos pode acontecer um hematoma (cor roxa) na região do braço onde a agulha foi introduzida, que desaparecerá espontaneamente em poucos dias. Poderá haver incômodo no momento da picada no dedo. Caso seja feita uma coleta de sangue para exames referentes ao acompanhamento clínico, esta mesma amostra poderá ser usada para nossa pesquisa, sem necessidade de nova coleta.

Em relação aos benefícios deste projeto podemos citar: diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames permite a tomada de medidas para possíveis complicações da anemia falciforme. Sendo que, caso alguma alteração que possa ser tratada for identificada, iremos entrar em contato com a equipe médica local para as devidas providências.

Os resultados dos exames e da radiografia de mão e punho serão anexados ao prontuário para que o médico que o acompanha o menor na Fundação Hemominas tenha acesso a e possa utilizá-los para alterar ou não a conduta no tratamento da anemia falciforme. De forma indireta estes resultados da

1 de 2



pesquisa poderão beneficiar outras pessoas, pois poderão trazer conhecimentos para modificar o tratamento da anemia falciforme.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada a pesquisa. O nome ou o material que indique a participação do menor não será liberado sem a sua permissão. O (a) menor não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Universidade Federal de Juiz de Fora- campus Governador Valadares, e a outra será fornecida ao (a) Sr(a).. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos (quando for o caso poderá ser 10 anos) e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Declaração de consentimento

Eu, _____,
portador(a) do documento de identidade _____, responsável pelo menor

_____, nascido em ____/____/____ com idade de _____anos*, prontuário
_____, residente no endereço (Rua/Av) _____ Nº.
_____ complemento _____ Bairro _____ Cidade
_____ (MG), fone de contato () _____ fui

informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a decisão do menor sob minha responsabilidade de participar, se assim o desejar. Declaro que concordo com a participação do menor. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____ de _____ de 20 .

Nome	Assinatura do responsável pelo menor	Data
------	--------------------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Comitê de Ética em Pesquisa/UFJF
Campus Universitário da UFJF
Pró-Reitoria de Pesquisa
CEP: 36036-900
Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail:
cep.propesq@ufjf.edu.br

Comitê de Ética em Pesquisa/Hemominas
Alameda Ezequiel Dias, 321 – Santa
Efigênia – Belo Horizonte - Minas
Gerais.
CEP 30130-110
Fone:(31) 3768-4587

Pesquisadores Responsáveis em GOVERNADOR VALADARES:
CIBELE VELLOSO RODRIGUES
DOMÍCIO A. DA COSTA JÚNIOR
Endereço: Av. Dr. Raimundo
Monteiros Rezende, 330- Centro
CEP: 35010-177 – Governador
Valadares/ MG -
Fone: (33) 991506745
E-mail: naorigen@ufjf.edu.br

APÊNDICE 10 –TERMO DE ASSENTIMENTO (BIORREPOSITÓRIO)



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

(Anuência do participante da pesquisa, criança, adolescente ou legalmente incapaz).

(Biorrepositório)

Você _____ está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do projeto de pesquisa “**Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares**”. Neste projeto pretendemos realizar pesquisa de dados no prontuário, exames de laboratório e clínicos e radiografia da mão e punho em pessoas com anemia falciforme.

O objetivo dessa pesquisa é analisar o crescimento de pessoas com anemia falciforme e se existe algum fator que explicaria a deficiência no crescimento se isto for verificado. Queremos também saber como o remédio chamado hidroxiuréia afeta o crescimento quando é usado por algumas pessoas.

Para isto adotaremos os seguintes procedimentos: coletar dados do seu prontuário; fazer exame clínico, realizar uma radiografia da mão e do punho para verificarmos se seu crescimento está de acordo com sua idade. E coletar um pouco de sangue. O sangue coletado será utilizado para separar o material genético, o DNA, para analisar se você possui alfa-talassemia, uma outra anemia hereditária, ou se existem outras variações que possam explicar as diferenças nos sintomas observados na anemia falciforme. Com outra parte do sangue iremos fazer exames bioquímicos relacionados ao crescimento.

Para tanto, pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico retirado do sangue cujas utilizações estarão vinculadas somente a esse projeto de pesquisa. Eventualmente seu material biológico poderá ser utilizado em outro projeto de pesquisa, porém, neste caso, você será novamente contatado para dar consentimento sobre esta utilização. O sangue coletado ficará armazenado congelado num freezer na temperatura de -20°C e o material genético (DNA) será guardado no freezer na temperatura de -80°C por 5 anos no **biorepositório**. Seu responsável será informado sobre o descarte deste material após finalizado o projeto e de como ele será feito.

Para participar desta pesquisa, **o responsável por você** deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Portanto, todos os exames laboratoriais, medicamentos, transporte ou qualquer necessidade surgida em decorrência do estudo serão inteiramente gratuitos. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, você tem assegurado o direito à indenização. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. **O responsável por você** poderá retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no **Biorrepositório**.

A sua participação é **voluntária** e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador que irá tratar a sua identidade com sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação.

Os riscos que podemos citar nos procedimentos desta pesquisa são: a coleta de sangue será feita por um profissional treinado da Fundação Hemominas, mas, em alguns casos pode acontecer um hematoma (mancha de cor roxa) na região do braço onde a agulha foi introduzida. Poderá haver incômodo no momento da picada, que desaparecerá espontaneamente em poucos dias. Caso seja feita uma coleta de sangue para exames referentes ao acompanhamento clínico, esta mesma amostra poderá ser usada para nossa pesquisa, sem necessidade de nova coleta.

Em relação aos benefícios deste projeto podemos citar: diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames permite a tomada de medidas para possíveis complicações da anemia falciforme. Sendo que, caso alguma alteração que possa ser tratada for identificada, iremos entrar em contato com a equipe médica local para as devidas providências.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA



Os resultados dos exames e da radiografia de mão e punho serão anexados ao prontuário para que o médico que o acompanha na Fundação Hemominas tenha acesso e possa utilizá-los para alterar ou não a conduta no tratamento da anemia falciforme. De forma indireta estes resultados da pesquisa poderão beneficiar outras pessoas, pois poderão trazer conhecimentos para modificar o tratamento da anemia falciforme.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada a pesquisa. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Universidade Federal de Juiz de Fora- campus Governador Valadares, e a outra será fornecida ao seu responsável. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos (quando for o caso poderá ser 10 anos) e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Declaração de consentimento

Eu, _____
 _____, portador(a) do documento de Identidade _____, nascido em
 ____/____/____ com idade de _____ anos*, prontuário _____,
 residente no endereço (Rua/Av) _____

Nº. _____ complemento _____ Bairro _____
 _____ Cidade _____

(MG), fone de contato () _____ fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. E o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi uma via deste termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____, _____ de _____ de 20 ____ .

Nome	Assinatura do menor	Data
------	---------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Comitê de Ética em Pesquisa/UFJF
 Campus Universitário da UFJF
 Pró-Reitoria de Pesquisa
 CEP: 36036-900
 Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail:
 cep.propesq@uff.edu.br

Comitê de Ética em Pesquisa/Hemominas
 Alameda Ezequiel Dias, 321 –
 Santa Efigênia – Belo Horizonte
 - Minas Gerais.
 CEP 30130-110
 Fone:(31) 3768-4587

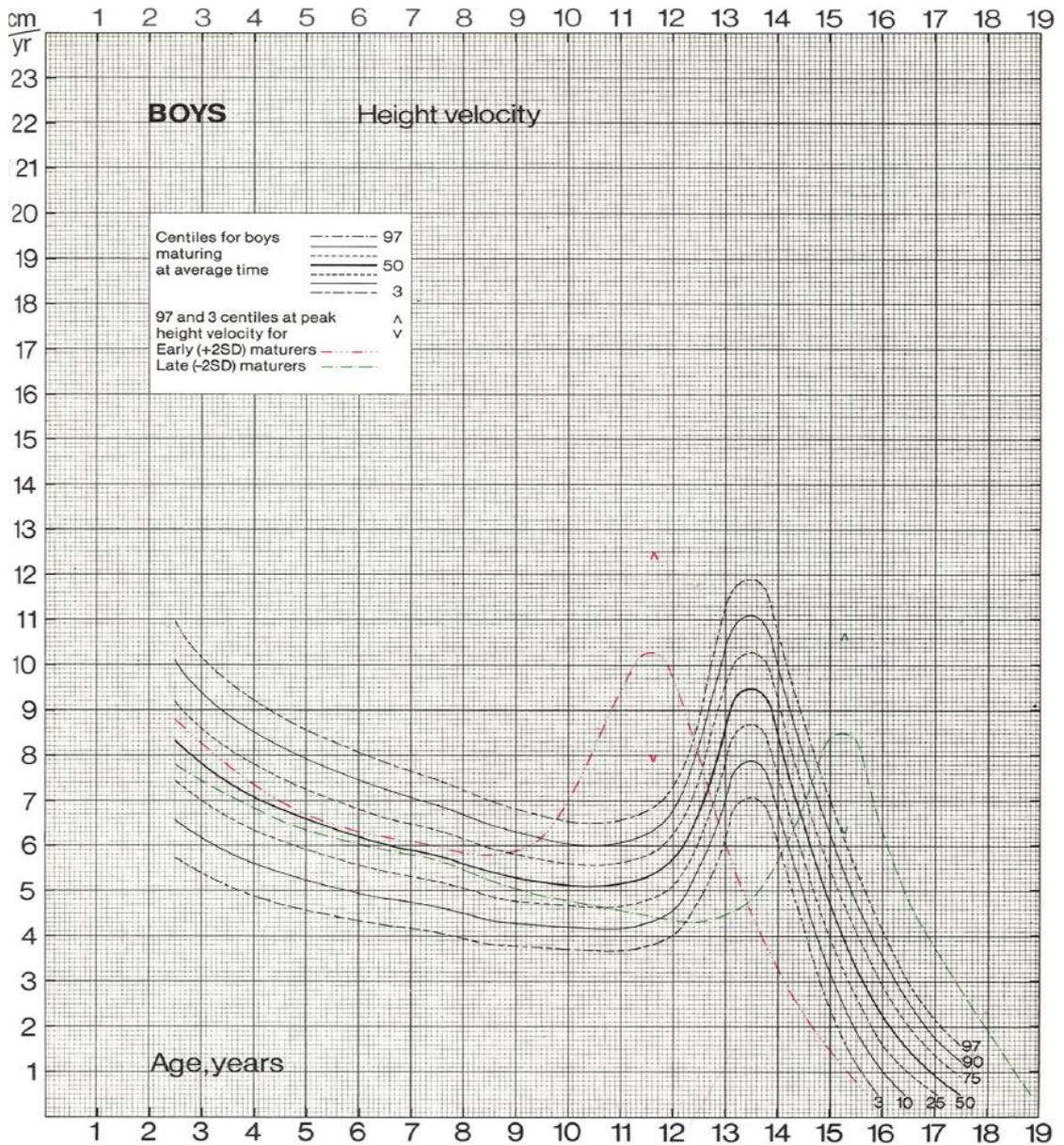
Pesquisadores Responsáveis em GOVERNADOR VALADARES:
CIBELE V RODRIGUES
DOMÍCIO A. DA COSTA JÚNIOR
 Endereço: Av. Dr. Raimundo
 Monteiro Rezende, 330- Centro
 CEP: 35010-177 – Governador
 Valadares/ MG -
 Fone: (33) 991506745
 E-mail: naorigen@uff.edu.br

ANEXO 1 – GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO EM MENINOS



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares
 Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

ANEXO 1 - GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (MENINOS)



TANNER, J. M.; DAVIES, P. S. W. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *The Journal of Pediatrics*, 1985.

ANEXO 2 – GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO EM MENINAS

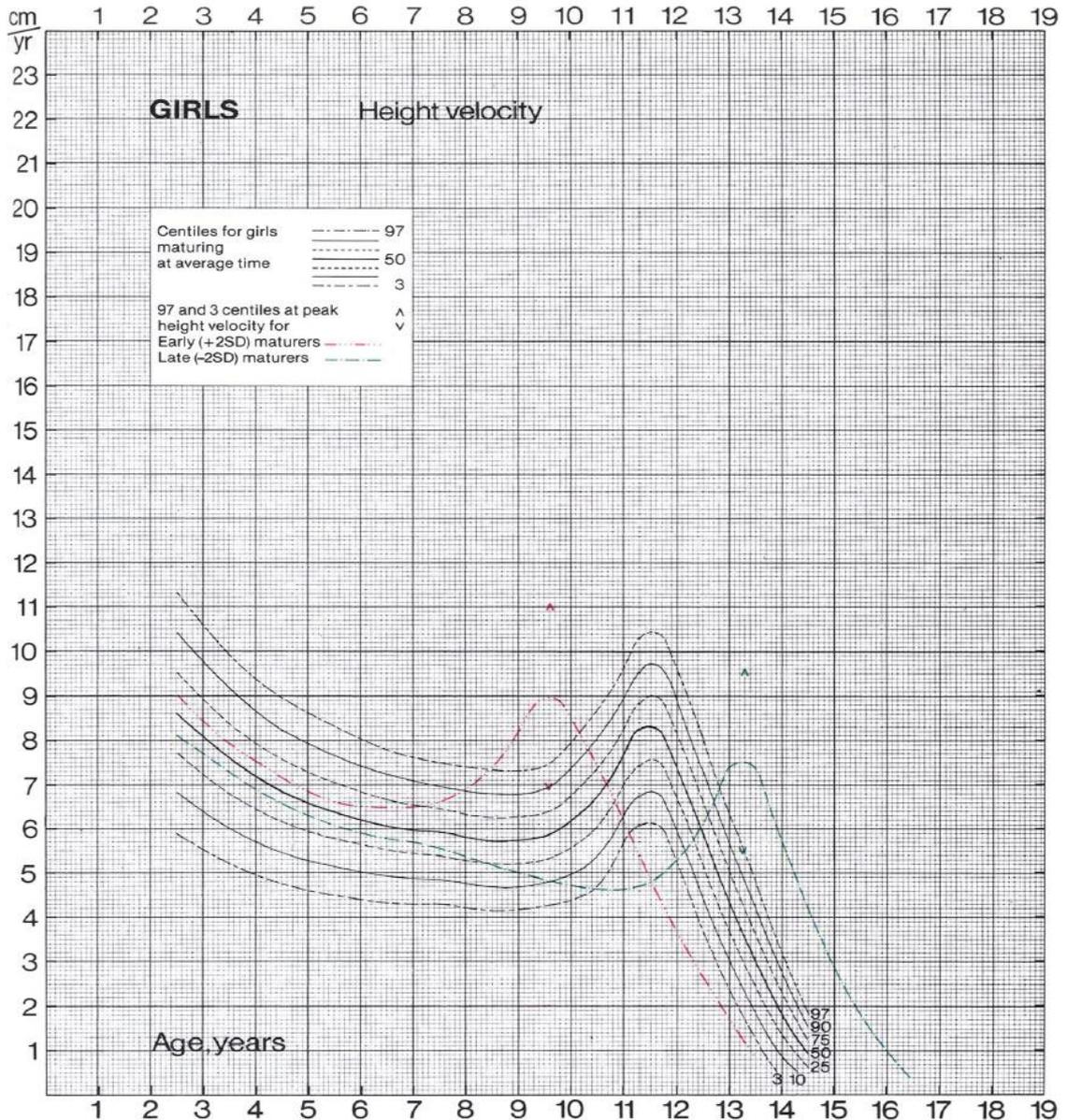


Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

ANEXO 2 - GRÁFICO DE VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (MENINAS)



TANNER, J. M.; DAVIES, P. S. W. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *The Journal of Pediatrics*, 1985.

ANEXO 3 – ESTÁGIO PUBERAL DE TANNER EM MENINAS



Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

ANEXO 3 - ESTÁGIO PUBERAL DE TANNER (MENINAS)

MAMAS		PÊLOS PUBÍANOS	
	M1 – Mamas infantis		P1 – Fase de pré-adolescência (não há pelagem)
	M2 – de 8 a 13 anos Fase do broto mamário (elevação da mama e da aréola como pequeno montículo)		P2 – de 9 a 14 anos Presença de pêlos longos, macios, ligeiramente pigmentados, ao longo dos grandes lábios
	M3 – de 10 a 14 anos Maior aumento da mama, sem separação dos contornos		P3 – de 10 a 14 anos e ½ Pêlos mais escuros, ásperos, sobre o púbis
	M4 – de 11 a 15 anos Projeção da aréola e das papilas para formar uma segunda saliência acima do nível da mama		P4 – de 11 a 15 anos Pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que no adulto
	M5 – de 13 a 18 anos Fase adulta, com saliência somente nas papilas		P5 – de 12 a 16 anos e ½ Pelagem do tipo adulto, cobrindo todo o púbis e a virilha

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde integral de adolescentes e jovens : orientações para a organização de serviços de saúde. 1ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

ANEXO 4 – ESTÁGIO PUBERAL DE TANNER EM MENINOS

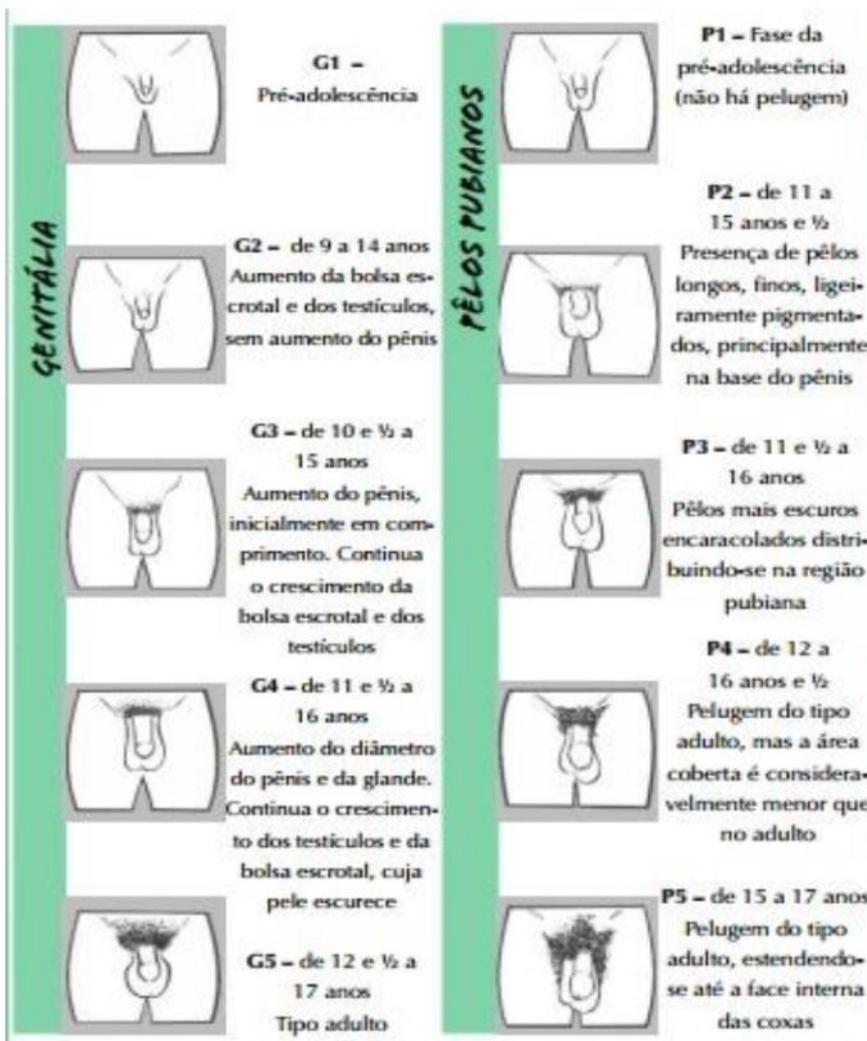


Universidade federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

ANEXO 4 - ESTÁGIO PUBERAL DE TANNER (MENINOS)



MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saúde integral de adolescentes e jovens : orientações para a organização de serviços de saúde.** 1ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

ANEXO 5 – SEMANAS DE GESTAÇÃO E PESO AO NASCER PARA DEFINIÇÃO DE FIG DE FIG

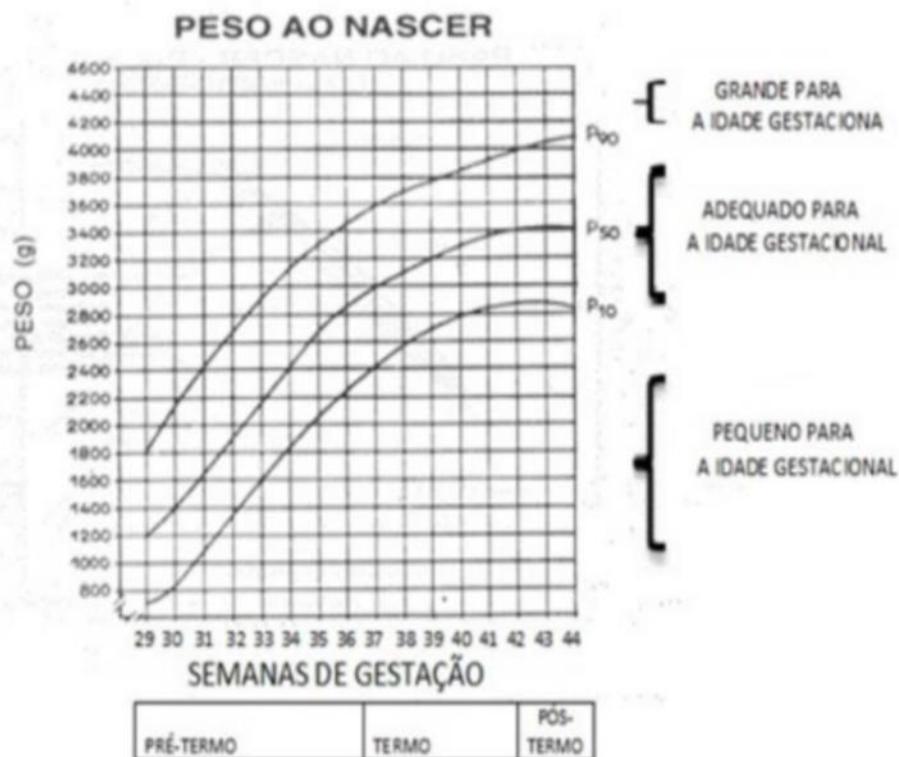




 Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares

 Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

ANEXO 5 – SEMANAS DE GESTAÇÃO E PESO AO NASCER PARA DEFINIÇÃO DE FIG



**CRESCIMENTO GESTACIONAL E IDADE GESTACIONAL SEGUNDO
 BATAGLIA E LUBCHENCO, 1967**

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS E ESTRATÉGICAS. **Manual AIDPI Neonatal**. 5. ed. Brasília: [s.n.].

ANEXO 6 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CÁLCULO DO ESCORE Z DO IGF-1 E IGFBP-3



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

ANEXO 6 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CÁLCULO DO ESCORE Z DO IGF1 E IGFBP3

CÁLCULO DO Z ESCORE:

(Medida do paciente – média do valor para idade e sexo dos normais) ÷ Desvio Padrão (DP) do valor para idade e sexo dos normais.

1. Referência para cálculo do escore Z do IGF-1 na faixa etária de 0 a 18 anos.

: Revisão dos Intervalos de Referência Pediátricos (ng/mL) para o IGF-I IMMULITE 2000/XPI .

Idade	Sexo	N	Média	Desvio Padrão	95% de intervalo
0-3	Masculino	48*	44.0	42.53	<15.0 - 129
4-6		39	96.0	42.51	22.0 - 208
7-9		54	132	38.23	40.1 - 255
10-11		58	177	48.57	68.7 - 316
12-13		51	305	98.40	143 - 506
14-15		48	322	70.82	177 - 507
16-18		47	284	68.89	173 - 414
0-3	Feminino	56*	68.0	53.49	18.2 - 172
4-6		42	105	35.14	35.4 - 232
7-9		48	139	42.43	56.9 - 277
10-11		54	248	106.16	118 - 448
12-13		46	323	91.80	170 - 527
14-15		58	317	60.34	191 - 496
16-18		49	291	63.08	190 - 429

* Nota: Quando recalculando os intervalos, 3 amostras (2 masculinos e 1 feminino) foram removidas do conjunto de dados originais os valores foram iguais a 0.

2. Referência para cálculo do escore Z do IGF-1 na faixa etária de 20 a 90 anos.

Revisão dos Intervalos de Referência Adultos (ng/mL) para o IGF-I IMMULITE 2000/XPI IGF-

Idade	N	Média	Desvio Padrão	95% de Intervalo
19-21	42	207	49.77	117 - 323
22-24	48	175	57.56	98.7 - 289
25-29	42	160	75.89	83.6 - 259
30-34	40	136	41.89	71.2 - 234
35-39	40	126	37.19	63.4 - 223
40-44	40	122	34.77	58.2 - 219
45-49	40	120	30.04	53.3 - 215
50-54	41	108	33.26	48.1 - 209
55-59	43	108	34.74	44.7 - 210
60-64	43	112	30.72	43.0 - 220
65-69	74	110	46.93	40.2 - 225
70-79	69	92.0	41.44	35.1 - 216
80-90	57	94.1	62.58	30.6 - 208



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

3. Referência para cálculo do escore Z do IGF-1 para os estágios de Tanner:

: Revisão dos Intervalos de Referência para Estágios de Tanner (ng/mL) para o IGF-I do IMMULITE 2000/XPi.

Estágio de Tanner	Sexo	N	Média	Desvio Padrão	95% de Intervalo
1	Masculino	73	144	50.02	63.2 - 271
2		42	240	84.91	114 - 411
3		49	298	75.91	166 - 510
4		46	290	71.91	170 - 456
5		39	257	67.84	161 - 384
1	Feminino	42	186	103.91	71.4 - 394
2		40	288	85.58	122 - 508
3		52	329	74.52	164 - 545
4		50	319	72.36	174 - 480
5		51	274	69.56	169 - 400

FONTE: Trindade N.A. Notificação aos Cliente Usuários dos Sistemas IMMULITE® IMC 18-03 (IMC 18-03-OUS) Siemens Healthcare Diagnósticos S.A.. Novembro/2017



Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares



Projeto de Pesquisa: Avaliação do Crescimento de Indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares

4. Referência para cálculo do escore Z do IGFBP-3 de 1 a 17 anos.

Média e desvio padrão (*standard deviation* – SD) para os níveis de IGFBP-3 (mcg/ml) em crianças de 1 a 17 anos.

Age (yr)	Boys						Girls					
	<i>n</i>	– 2SD	– 1SD	Mean	1SD	2SD	<i>n</i>	– 2SD	– 1SD	Mean	1SD	2SD
1	10	0.05	0.65	1.25	1.85	2.45	10	0.27	0.92	1.57	2.22	2.87
2	12	0.34	1.04	1.74	2.44	3.14	11	0.46	1.23	2.00	2.77	3.54
3	13	0.36	1.30	2.24	3.18	4.12	10	0.73	1.50	2.27	3.04	3.81
4	12	0.50	1.40	2.30	3.20	4.10	12	0.46	1.42	2.38	3.34	4.30
5	16	1.47	2.27	3.07	3.87	4.67	11	0.51	1.77	3.03	4.29	5.55
6	20	1.06	2.12	3.18	4.24	5.30	15	0.94	2.30	3.66	5.02	6.38
7	15	1.07	2.19	3.31	4.43	5.55	15	1.33	2.55	3.77	4.99	6.21
8	21	1.79	2.68	3.57	4.46	5.35	17	1.06	2.49	3.92	5.35	6.78
9	21	1.85	2.86	3.87	4.88	5.89	15	2.54	3.61	4.68	5.75	6.82
10	16	1.68	2.73	3.78	4.83	5.88	17	2.18	3.41	4.64	5.87	7.10
11	18	1.69	3.18	4.67	6.16	7.65	18	2.07	3.46	4.85	6.24	7.63
12	19	2.20	3.61	5.02	6.43	7.84	20	2.08	3.70	5.32	6.94	8.56
13	23	1.94	3.55	5.16	6.77	8.38	21	2.24	3.87	5.50	7.13	8.76
14	23	2.67	4.13	5.59	7.05	8.51	22	2.67	4.12	5.57	7.02	8.47
15	24	3.30	4.66	6.02	7.38	8.74	20	3.00	4.59	6.18	7.77	9.36
16	19	3.36	4.81	6.26	7.71	9.16	16	2.44	4.14	5.84	7.54	9.24
17	21	1.93	3.82	5.71	7.60	9.49	18	2.59	3.89	5.19	6.49	7.79

5. Referência para cálculo do escore Z do IGFBP-3 de 18 a 34 anos.

Média e desvio padrão (*standard deviation* – SD) para os níveis de IGFBP-3 (mcg/ml) em indivíduos de 18 a 34 anos.

Years	<i>n</i>	2.5th	50th	95th	97.5th	– 2SD	– 1SD	Mean	1SD	2SD	DP
18–24	57	3.20	5.46	7.58	7.72	2.86	4.09	5.32	6.55	7.78	1,23
25–29	62	3.13	4.95	6.83	6.85	2.97	4.00	5.03	6.06	7.09	
30–34	59	3.17	4.71	6.32	6.35	2.87	3.78	4.69	5.60	6.51	

FONTE:

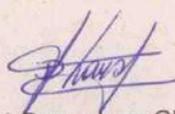
GUVEN, B. *et al.* Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black Sea region of Turkey. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 73, n. 2, p. 135–140, 1 mar. 2013.

ANEXO 7 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISACOMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DECLARAÇÃO

Belo Horizonte, 21 de novembro de 2019.

Declaro que o projeto de pesquisa “Avaliação do Crescimento de indivíduos com Anemia Falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares”, coordenado pela pesquisadora Cibele Velloso Rodrigues, foi **APROVADO** em 22/05/2018 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas.



Daniel Gonçalves Chaves

Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Hemominas*Daniel Gonçalves Chaves*
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Hemominas

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Alameda Ezequiel Dias, 321 – Santa Efigênia – Belo Horizonte – MG – CEP 30130-110
e-mail: cep@hemominas.mg.gov.br – Tel: 3768-4587