

Artigo / Article

Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes

Growth and development in sickle cell disease

Monica P. A. Verissimo

Os pacientes portadores de doença falciforme apresentam algumas características quanto ao crescimento e desenvolvimento que devem ser observados no acompanhamento destes pacientes. O crescimento apresenta um retardo que se inicia a partir dos dois anos de idade e que afeta mais o peso do que a altura, sendo que a altura é recuperada na vida adulta, mas o peso permanece menor que na população controle. Quanto à maturação esquelética e sexual também apresentam retardo, atingindo numa fase mais tardia da vida sua maturação esquelética e sexual normal. Vários fatores podem contribuir para este retardo de crescimento e maturação tais como fatores endócrinos, gasto energético e protéico aumentado devido à hemólise crônica e ao trabalho cardiovascular aumentado e deficiências nutricionais. Com a melhora no acompanhamento e no tratamento dos pacientes portadores de doença falciforme é possível ter uma melhora na qualidade de vida, sendo necessário um adequado monitoramento do crescimento e desenvolvimento. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):271-274.

Palavras-chave: Crescimento; desenvolvimento; puberdade; doença falciforme.

Introdução

O progresso no acompanhamento e tratamento da doença falciforme nas últimas duas décadas tem melhorado a expectativa de vida e promovendo uma busca atual para a melhora da qualidade de vida. Qualidade de vida que implica crescimento e desenvolvimento adequado e para isso é necessário conhecer as peculiaridades próprias deste processo nos pacientes portadores de doença falciforme.

Anormalidades antropométricas são reconhecidas há muito tempo, no paciente adulto, portador de doença falciforme e parece que estas anormalidades aparecem precocemente na infância. Retardo de idade óssea antes da puberdade, seguido de retardo anormal da fusão epifisária durante a puberdade, permite crescimento arrastado dos ossos longos e recuperação da perda da altura ocorrida na infância, explicando a relação paradoxal entre retardo de crescimento pré-puberal e altura normal no adulto.¹

Múltiplos fatores podem comprometer o crescimento na doença falciforme, tais como hipóxia tecidual causada por anemia grave, efeitos agudos e crônicos da vaso-oclusão,

disfunção endócrina associada a anemia, injúria orgânica crônica causada pela falcização, baixa ingestão dietética ou elevado requerimento energético e baixas condições sócio-econômicas.² Além do comprometimento do crescimento e do *status* nutricional é observado um retardo puberal e de maturação óssea nestes pacientes.¹

Crescimento

A criança portadora de doença falciforme apresenta a partir de 2 anos de idade um retardo de crescimento somático que afeta mais o peso do que a altura e que se acentua progressivamente até os 18 anos.²⁻⁴ Os pacientes portadores de hemoglobinopatia SS e S β^0 tiveram maior diferença de peso e altura quando comparados com os pacientes portadores de hemoglobinopatia SC e S β^+ .⁴ Por outro lado, Phebus e colaboradores não encontraram diferenças no grau de deficiência de crescimento entre pacientes portadores SS e SC.⁵ Já no grupo estudado na Jamaica, notou-se que os indivíduos portadores de SC tinham o crescimento comparável ao grupo controle.¹

Hematologista e hemoterapeuta pediátrica. Responsável técnica do Banco de Sangue do Centro Infantil Boldrini. Coordenadora do Programa de Talassemia e do Programa de Pacientes em Transfusão Regular da Instituição.

Correspondência: Mônica P. A. Verissimo
Rua Gabriel Porto, 1270 – Cidade Universitária
13084-055 – Campinas-SP – Brasil
Tel.: (19)37875029
E-mail: monica @boldrini.org.br

Henderson e colaboradores demonstraram que 25% das crianças tiveram valores de peso, altura e peso relacionado à altura menores que percentil 5 das curvas de referência NCHS. Na faixa etária entre os 11 e 18 anos, esta frequência com relação ao peso aumentou para 50%.³

Com relação ao sexo, ainda não se conseguiu estabelecer qual seu real papel em relação ao retardo de crescimento. Alguns autores não demonstraram nenhuma diferença significativa entre os sexos,^{2,4} enquanto outros mostram que há maior déficit de crescimento nos meninos do que nas meninas^{5,6} e há ainda o grupo jamaicano, que demonstra que as meninas têm maior retardo do crescimento.¹

O crescimento de pacientes portadores de doença falciforme na população brasileira também apresenta um padrão semelhante ao já mencionado, tendo um maior comprometimento ponderal a partir dos 11 anos de idade.^{2,7}

O comprometimento no crescimento na doença falciforme quando comparado com controles é significativo, mas resta saber como seria este padrão de crescimento naqueles pacientes que fazem uso crônico de hidroxiuréia ou que estão em regime de transfusão regular.

Em relação ao uso crônico de hidroxiuréia, quando observamos os dados do estudo fase I/II Pediatric Hydroxyurea Group (HUG KIDS) em pacientes portadores de hemoglobinopatia SS, entre 5 e 16 anos de idade, que receberam hidroxiuréia na dose máxima tolerada por, no mínimo, um ano, vemos que houve crescimento similar quando comparados com controles históricos oriundos do Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD).⁸

Os resultados vistos em lactentes acompanhados desde os 6 meses de idade e usando hidroxiuréia por no mínimo 2 anos, com alguns pacientes em acompanhamento até 6 anos (*HUSOFT extension study*), também mostraram que as taxas de crescimento estavam dentro dos valores normais quando colocadas nas curvas pediátricas padrão.⁹ Os pacientes tratados com hidroxiuréia eram mais pesados e mais altos que crianças não tratadas portadoras de SS ou S β^0 entre 2 e 5 anos de idade, como relatadas no CSSCD.⁴

Quanto ao crescimento na população de pacientes que fazem transfusão regular, temos os dados publicados em 2005, relacionados à população do estudo STOP, que mostra, após 24 meses de seguimento, uma mudança no z-score para o peso e altura por idade neste grupo, tornando-se muito mais próximo das médias normais padrão e significativamente diferente dos valores basais, demonstrando um significativo efeito da transfusão no crescimento. Quando foi comparado este grupo de pacientes com pacientes do grupo CSSCD encontrou-se significativo aumento da velocidade de crescimento no grupo em transfusão. Comparando-se o grupo de transfusão com o grupo usando hidroxiuréia não houve diferença na taxa de crescimento entre estes dois grupos.¹⁰

Como o cuidado com o paciente portador de doença falciforme tem melhorado nas duas últimas décadas, é limitado comparar crescimento com populações mais antigas, mas

como não temos ainda dados mais contemporâneos, necessita-se de mais estudos prospectivos para confirmar estes dados nestas populações, tanto em uso de hidroxiuréia como em transfusão.

Maturação esquelética

O retardo da maturação esquelética em pacientes portadores de doença falciforme foi demonstrado em vários estudos, principalmente a partir dos três anos de idade e com uma tendência de piora ao longo dos anos.^{1,4,11} Parece não haver nenhuma correlação entre índices hematológicos e a idade óssea. A idade óssea correlaciona-se com peso e altura, e um retardo na idade óssea proporcional à redução da altura pode promover uma recuperação na altura durante puberdade retardada.^{1,11}

A doença falciforme tem profundo efeito na saúde óssea, pois a hiperplasia de medula óssea promove expansão nos espaços medulares dos ossos longos, afilamento dos ossos corticais e assim provavelmente resultando em fragilidade óssea e menor massa óssea, contribuindo para o comprometimento do crescimento e as anormalidades antropométricas vistas em crianças pré-puberaias.¹² Em estudo recente, demonstrou-se que crianças e adolescentes entre 9 e 19 anos, com manifestações graves da doença falciforme, tinham reduzida densidade óssea. Alta prevalência da baixa densidade óssea no grupo mais jovem foi marcante e indica que o déficit na mineralização óssea nestes pacientes começou na infância. É válido lembrar que o estirão de crescimento e as mudanças hormonais na puberdade também contribuem com o conteúdo ósseo corporal.¹³

Maturação sexual

O desenvolvimento sexual nos pacientes portadores de doença falciforme cursa de forma similar aos indivíduos que não têm hemoglobinopatias, respeitando a correlação com a idade óssea, ocorrendo um retardo para o início e a evolução dos estádios puberais de Tanner.¹⁴

Os dados do CSSCD também mostram que este retardo foi mais proeminente nos pacientes portadores de hemoglobinopatias SS e S β^0 quando comparados com SC e S β^+ .

As mudanças puberais começam tardiamente em ambos os sexos, correlacionando com a demora no estirão puberal.¹¹ Phebus observou resultados similares quanto ao início e duração do estirão, havendo apenas uma diferença na população masculina com maior atraso puberal.⁵ Zago e colaboradores observaram que, apesar do atraso na maturação sexual, os pacientes atingiam tardiamente a maturação sexual normal.² A menarca nas pacientes portadoras de doença falciforme ocorre cerca de dois a três anos de idade mais tarde que os controles e apresenta como fator preditivo o peso, independente do genótipo, sendo que, quanto maior o déficit ponderal, maior é o atraso para atingir a menarca.^{2,4,14}

Causas prováveis do retardo de crescimento e maturação

Os determinantes do comprometimento do crescimento e da maturação esquelética e sexual ainda não estão totalmente esclarecidos e provavelmente são multifatoriais. Função endócrina anormal, anemia crônica, gasto energético secundário ao trabalho cardiovascular aumentado e alta reposição eritropoiética, ingestão nutricional inadequada ou outros fatores nutricionais podem contribuir para o retardo de crescimento e maturação.¹

Aspectos nutricionais

Necessidade nutricional aumentada, *status* nutricional comprometido ou ambos têm sido documentados em crianças portadores de doença falciforme. Estes achados sugerem que condições inadequadas de nutrição contribuem para o retardo de crescimento e de maturação sexual e esquelética. Deficiência de zinco tem sido sugerida como um fator contribuinte para o retardo de crescimento.^{15,16}

Leonard e colaboradores relataram que seus pacientes apresentavam menor taxa de crescimento, baixa massa livre de gordura e retardo de maturação esquelética associado com baixa concentração de zinco plasmático.

Estudo mais recente onde foi suplementado zinco na taxa de 10 mg /Zn elemental por dia demonstrou que não houve diferenças no crescimento relacionadas às concentrações basais de zinco plasmático. Entretanto, os pacientes que receberam suplementação com zinco tiveram maior crescimento linear e de outros indicadores de condições nutricionais. Com estes achados, é possível pensar que o retardo gradual do crescimento pode ser prevenido com adequado suporte nutricional, particularmente suplementação com zinco.¹⁷ Contudo, estudos com maior número de pacientes e com maior tempo de seguimento devem ser realizados para verificarmos os efeitos desta suplementação a longo prazo.

Aspectos do metabolismo protéico-energético

Os pacientes portadores de doença falciforme podem ter comprometimento do peso devido, em parte, ao aumento das necessidades energéticas, uma vez que apresentam medidas de consumo energético de repouso cerca de 16% a 22% maiores que controles saudáveis, sugerindo que as necessidades nutricionais da criança com doença falciforme podem ser maiores que o normal.¹⁷ Este aumento das necessidades pode ser devido ao aumento da produção de hemácias, aumento das taxas de reposição protéica, aumento da utilização de aminoácidos ou a combinação destes processos.¹⁸

Williams e colaboradores analisaram uma população de pacientes portadores de doença falciforme que receberam suplementação com glutamina por 24 semanas e perceberam que houve uma diminuição nas taxas energéticas com melhora de índice de massa corporal, porcentagem de gordura

corporal e força muscular. Com a redução de gasto calórico é possível melhorar as taxas de crescimento desta população.¹⁹

Aspectos endócrinos

Em relação ao eixo do hormônio de crescimento (GH)-fator de crescimento insulina-like (IGF) e proteínas ligadoras de IGF (IGFBPs) sabemos que, nos pacientes portadores de doença falciforme, ocorre uma redução da concentração sérica de IGF-1 e uma resposta diminuída à estimulação do GH, provavelmente secundária a injúria hipóxico-vascular no eixo hipotalâmico-pituitário após um ou mais episódios de crise vaso-oclusiva. E são estas alterações que contribuem para lentificar o crescimento.^{20,21}

Quanto ao eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, existem resultados controversos em relação ao comprometimento funcional, havendo trabalhos mostrando pacientes com dosagens hormonais reduzidas ou normais e apresentando comprometimento puberal.^{22,23}

Nos pacientes portadores de doença falciforme, submetidos à transfusão regular, quando se comparam com os pacientes que não fazem transfusão não se observa diferença de evolução quanto ao *status* puberal e à presença de hipogonadismo hipogonadotrófico.²⁴ Já se comparamos pacientes portadores de doença falciforme em transfusão com pacientes portadores de talassemia, observa-se menor incidência de comprometimento endócrino nos pacientes portadores de doença falciforme, podendo se explicar esta diferença pelo estado inflamatório crônico destes últimos, com maior restrição de liberação do ferro do sistema retículo endotelial ou ainda pelo menor tempo de transfusão crônica.²⁵

Recomendações para o monitoramento do crescimento e da maturação sexual e esquelética nos pacientes portadores de doença falciforme^{1,14}

- Pesar em mesma balança digital, calibrada semanalmente, mensalmente nos primeiros 6 meses de vida, depois a cada dois meses nos próximos seis meses e, após o primeiro ano de vida, a cada três meses nos primeiros 2 anos de idade, e depois a cada seis meses até acontecer o estirão puberal, e depois anualmente. Lembrar da curva evolutiva própria.
- Medir de forma horizontal até o primeiro ano de vida, com intervalos mensais nos primeiros seis meses e a cada dois meses até completar um ano. Após este período, medir com régua apropriada (em parede, com divisão de cm) a cada três meses nos primeiros dois anos de idade e depois a cada seis meses até o estirão puberal e depois anualmente. Lembrar da lentificação da velocidade de crescimento.
- Avaliação do desenvolvimento puberal deve ser feito a cada seis meses a partir dos 6 anos de idade, usando como instrumento a escala de desenvolvimento puberal de Tanner (I-V).
- Anotar a data da menarca nas pacientes e se não atingirem a menarca até os 15 anos deve ser encaminhada para o endocrinologista para avaliação de função gonadal.

- Quanto aos rapazes, devemos nos ater também à frequência de priapismo, que pode comprometer a função erétil e a fertilidade (vide capítulo).
- Solicitar idade óssea a partir dos 10 anos de idade, ou antes, se houver comprometimento grave de crescimento.
- Avaliar densitometria óssea no adulto jovem a cada dois anos, ou a partir da adolescência se quadro suspeito de osteoporose.

Abstract

Sickle cell patients present some characteristics in respect to growth and development that must be observed in their accompaniment. Growth is delayed from the age of two years old with the weight being affected more than the height. By adulthood, a normal height is attained but the weight remains lower than in a control population. Skeletal and sexual maturity is also delayed, with normalization occurring at an older age. Some factors contribute to this delay in growth and maturity including endocrine factors, chronic hemolysis and increased cardiovascular function that increases energy and protein expenditure and nutritional deficiencies. With the improvement of the accompaniment and treatment of sickle cell patients, it is possible to improve the quality of life with adequate monitoring of the growth and development Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):271-274.

Key words: Growth; development; puberty; sickle cell disease.

Referências Bibliográficas

1. Stevens MCG, Maude GH, Cupidore L, *et al.* Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 1986;78:124-32.
2. Zago MA, Kerbauy J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF, Cruz SM, *et al.* Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell diseases. *Trop Geogr Med*. 1992;44:317-21.
3. Henderson RA, Saavedra JM, Dover GJ. Prevalence of impaired growth in children with homozygous sickle cell disease. *Am J Med Sci*. 1994;307:105-7.
4. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med* 1984;311:7-12.
5. Phebus CK, Gloninger MF, Maciak BJ. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1984;105:28-33.
6. Modebe O, Ifenu SA. Growth retardation in homozygous sickle cell disease: role of calorie intake and possible gender – related differences. *Am J Hematol*. 1993;44:149-54.
7. Cipolotti R, Caskey MF, Franco RP, Mello EV, Dal Fabbro AL, Gurgel RQ *et al.* Childhood and adolescent growth of patients with sickle cell disease in Aracaju, Sergipe, north-east Brazil. *Ann Trop Paediatr*. 2000;20:109-13.
8. Wang WC, Helms RW, Lynn HS, Redding-Lallinger R, Gee BE, Ohene Frempong K *et al.* Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS Study. *J Pediatr*. 2002;140:225-9.
9. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP *et al.* Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood*. 2005 1;106:2269-75.
10. Wang WC, Morales KH, Scher CD, Styles L, Olivieri N, Adams R *et al.* Effect of long-term transfusion on growth in children with sickle cell anemia: results of the STOP trial. *J Pediatr*. 2005;147:244-7.
11. Singhal A, Thomas P, Cook R, Wierenga K, Serjeant G. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1994;71(5):404-8.
12. Buisson AM, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Leonard MB *et al.* Bone area and bone mineral content deficits in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2005;116:943-9.
13. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:901-6.
14. Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child*. 2001;85:375-8.
15. Leonard MB, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Plasma zinc status, growth, and maturation in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1998;132:467-71.
16. Pellegrini Braga JA, Kerbauy J, Fisberg M. Zinc, copper and iron and their interrelations in the growth of sickle cell patients. *Arch Latinoam Nutr*. 1995;45:198-203.
17. Singhal A, Davies P, Sahota A, Thomas PW, Serjeant GR. Resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 1993;57:32-4.
18. Salman EK, Haymond MW, Bayne E, Sager BK, Wiisanen A, Pitel P *et al.* Protein and energy metabolism in prepubertal children with sickle cell anemia. *Pediatr Res*. 1996;40(1):34-40.
19. Williams R, Olivieri S, Li CS, Storm M, Cremer L, Mackert P *et al.* Oral glutamine supplementation decreases resting energy expenditure in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:619-25.
20. Soliman AT, el Banna N, alSalmi I, De Silva V, Craig A, Asfour M. 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*. 1997;46:1241-5.
21. Soliman AT, Darwish A, Mohammed SH, Bassiony MR, el Banna N, Asfour M. 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. *J Trop Pediatr*. 1995;41:285-9.
22. El-Hazmi MA, Bahakim HM, al-Fawaz I. Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *J Trop Pediatr*. 1991;38:307-13.
23. Dada OA, Nduka EU. Endocrine function and haemoglobinopathies: relation between the sickle cell gene and circulating plasma levels of testosterone, luteinising hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in adult males. *Clin Chim Acta*. 1980; 105 (2): 269-73.
24. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, *et al.* Multi-Centre Study of Iron Overload Research Group. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol*. 2006; 135:574-82.
25. Vichinsky E, Butensky E, Fung E, Hudes M, Theil E, Ferrell L *et al.* Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia. *Am J Hematol*. 2005; 80:70-4.

O tema apresentado e o convite ao autor constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Caçado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 11/04/2007
Aceito: 17/05/2007