



CURSO DE MEDICINA

ANANDA SILVA DA PAZ

**PREVALÊNCIA DE EXCESSO DE PESO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Salvador

2022

ANANDA SILVA DA PAZ

**PREVALÊNCIA DE EXCESSO DE PESO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública para
aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Ney Boa Sorte

Salvador

2022

RESUMO

Paz A.S. Prevalência de excesso de peso em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática com metanálise. 2022;

Introdução: A anemia falciforme tem grande impacto no estado nutricional de crianças e adolescentes. Classicamente associada a déficits antropométricos como a desnutrição e a baixa estatura. Observa-se uma crescente prevalência de excesso de peso nessa população, que depende da interação da fisiopatologia da doença com o ambiente socioeconômico e avanços terapêuticos em que está inserida.

Objetivo: Descrever a prevalência de excesso de peso em crianças e adolescentes com anemia falciforme, na literatura mundial, nos últimos 30 anos, segundo nível socioeconômico dos países, curva populacional de referência e indicador antropométrico utilizado.

Método: revisão sistemática com metanálise, guiada pelas orientações da Cochrane, utilizando as bases de dados PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane Library, LILACS e Scielo. Os artigos foram avaliados em duplicata, de modo independente por dois revisores, incluindo-se aqueles que expressavam a prevalência isolada de excesso de peso para crianças e adolescentes com anemia falciforme. Os países foram classificados de acordo com a renda segundo os dados do Banco Mundial. A análise de viés foi realizada pelo instrumento AHRQ.

Resultados: Dos 2063 encontrados na busca, 84 foram rastreados para o presente estudo, 58 avaliados para elegibilidade e 20 foram incluídos na síntese quantitativa. A prevalência global agrupada de excesso de peso encontrada foi de 5,1% (IC95%, 2,7% - 7,8%), significativamente superior nos países de alta renda, cerca de 4 vezes maior, comparados ao de renda média-baixa. Na década de 1990 a 1999 não foram encontrados registros de excesso de peso, enquanto na década de 2000 a 2009, a prevalência foi de 6,6% e, entre 2010 e 2019 foi de 5,8%. Na análise da sensibilidade segundo indicador, o IMC/idade representou uma prevalência agrupada global de 6,7% (IC95%: 4,1% - 9,7%). As prevalências observadas não diferiram entre as curvas populacionais da OMS e do NCHS/CDC, sem heterogeneidade entre elas ($p=0,956$). **Conclusão:** Os estudos revelam uma prevalência de excesso de peso progressiva nas últimas décadas, com destaque para os números em países de renda alta (8,9% versus 1,9%). A prevalência global agrupada no indicador IMC/idade foi maior que a geral e abrange na maioria estudos mais recentes (5,1% versus 6,7%). Houve uma concentração dos estudos na última década avaliada.

“Palavras chaves”: Anemia falciforme; sobrepeso; obesidade; prevalência.

ABSTRACT

Paz A.S. Prevalence of overweight in children and adolescents with sickle cell anemia: a systematic review with meta-analysis. 2022;

Introduction: Sickle cell anemia has a great impact on the nutritional status of children and adolescents. Classically associated with anthropometric deficits such as malnutrition and short stature. There is a growing prevalence of overweight in this population, which depends on the interaction of the pathophysiology of the disease with the socioeconomic environment and therapeutic advances. **Objective:** To describe the prevalence of overweight in children and adolescents with sickle cell anemia, in the world literature, in the last 30 years, according to the socioeconomic level of the countries, reference population curve and anthropometric indicator used. **Method:** systematic review with meta-analysis, guided by Cochrane guidelines, using PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane Library, LILACS and Scielo databases. The articles were independently evaluated in duplicate by two reviewers, including those that expressed the isolated prevalence of overweight for children and adolescents with sickle cell anemia. Countries were ranked according to income according to World Bank data. Bias analysis was performed using the AHRQ instrument. **Results:** Of the 2063 found in the search, 84 were screened for the present study, 58 assessed for eligibility, and 20 were included in the quantitative synthesis. The global pooled prevalence of overweight found was 5.1% (95%CI, 2.7% - 7.8%), significantly higher in high-income countries, about 4 times higher, compared to middle-income countries. In the decade from 1990 to 1999, no records of overweight were found, while in the decade from 2000 to 2009, the prevalence was 6.6% and, between 2010 and 2019, it was 5.8%. In the analysis of sensitivity according to the indicator, BMI/age represented an overall pooled prevalence of 6.7% (95%CI: 4.1% - 9.7%). The observed prevalence did not differ between the WHO and NCHS/CDC population curves, with no heterogeneity between them (p=0.956). **Conclusion:** Studies reveal a progressive prevalence of overweight in recent decades, with emphasis on the numbers in high-income countries (8.9% versus 1.9%). The global prevalence grouped in the BMI/age indicator was higher than the general one and covers most recent studies (5.1% versus 6.7%). There was a concentration of studies in the last decade evaluated.

“Keywords”: Anemia, Sickle Cell; Overweight; Obesity; prevalence.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVO	7
2.1 Geral:	7
2.2 Específicos:	7
3 REVISÃO DE LITERATURA	8
4 MÉTODOS	11
4.1 Desenho de estudo	11
4.2 Pergunta de Investigação	11
4.3 Base de Dados e Estratégias de busca	11
4.4 Critérios de elegibilidade e de exclusão	18
4.5 Identificação e seleção dos estudos	18
4.6 Extração de dados	19
4.7 Análise do Risco de Viés	20
4.8 Análise dos dados	20
4.9 Considerações éticas	20
5 RESULTADOS	21
6 DISCUSSÃO	40
7 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme é uma hemoglobinopatia autossômica recessiva que abrange um conjunto heterogêneo de manifestações clínicas com morbimortalidade variada a depender da gravidade da alteração genotípica. É uma questão de saúde pública, dada sua prevalência na África subsaariana, Américas e, mais recentemente, na Europa (1). Decorre da mutação que ocorre na posição 6 da cadeia da beta-globina, caracterizada pela substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina, que resulta na hemoglobina S (HbS) (2).

Em homozigose, denominada anemia falciforme (forma SS) ou em heterozigose com outra hemoglobina anômala, como nas doenças SC, SD, SE, S α ou S β talassemia, denominadas doença falciforme a HbS, em situações de desoxigenação sucessiva, altera a configuração estrutural da hemoglobina, assumindo forma de foice, que repercute em crises de vaso-oclusão e anemia hemolítica (3).

Sob uma fisiopatologia ampla de menor sobrevida das hemácias, eventos vaso-oclusivos, hemólise e estado inflamatório crônico, a doença falciforme apresenta diversas manifestações clínicas possíveis como anemia, dor crônica, infecções sucessivas, síndrome torácica aguda e doenças cerebrovasculares (4). Essas morbidades são mais acentuadas na forma homozigótica da doença, a anemia falciforme.

De fato, estudos prévios mostram que a incidência de infecções, crises vaso-oclusivas e óbitos são mais relevantes nessa forma da doença falciforme quando comparadas às hemoglobinopatias SC ou β talassemias (5) (6). Como resultado dessa maior magnitude de morbidades na anemia falciforme, especialmente pela anemia crônica e múltiplos internamentos, com repercussão na ingestão alimentar, há evidências de prejuízos nas demandas energéticas de crescimento, repercutindo em déficit no crescimento e composição corporal, expressos em maiores prevalências de baixa estatura, desnutrição e atraso puberal (7) (8).

Contudo, as repercussões clínicas ao longo do curso da evolução da doença serão influenciadas não somente pelas condições genéticas, mas também por aspectos ambientais, alimentares, socioeconômicos e educacionais, aos quais o paciente e sua família estão inseridos(2). Nesse contexto, um acompanhamento

clínico precoce, possível a partir do diagnóstico pela triagem neonatal, abrangente e longitudinal da doença falciforme demonstra grandes benefícios, tanto para o suporte em eventos agudos, quantidade de hospitalizações e mortalidade, quanto para melhoria no estado geral (8). Além disso, novas terapêuticas, como uma vacinação mais abrangente e o uso precoce de hidroxureia, tem produzido redução significativa na morbimortalidade da doença falciforme, inclusive da forma homozigótica (9) (10) (11).

Assim, espera-se que, a partir do momento que a doença passe a ter um melhor controle, com redução das crises vaso-oclusivas e infecções, o impacto na limitação do crescimento seja reduzido e, situações nutricionais de excesso, como o sobrepeso e a obesidade, tenham aumento de frequência neste grupo de crianças e adolescentes (12) (11). Diante de um cenário de aumento do excesso de peso nesta população, não é infundado pensar que novas complicações possam ser agregadas a esse público, caso comecem a ter expressiva morbidade por somar a obesidade à doença de base (13).

Logo, para um acompanhamento efetivo das interferências da doença falciforme na vida de crianças e adolescentes, a avaliação das medidas antropométricas de crescimento destaca-se como uma estratégia relativamente simples e abrangente (14). Portanto, se propõe conhecer como o excesso de peso tem se manifestado em crianças e adolescentes com anemia falciforme, com dados de prevalência dessas alterações antropométricas nesse público, nos últimos 30 anos, bem como esse fenômeno se comporta entre os diferentes países, uma vez que a estabilização clínica da doença juntamente com a transição nutricional pode estar afetando esse público de crianças e adolescentes.

2 OBJETIVO

2.1 Geral:

Descrever a prevalência de excesso de peso em crianças e adolescentes com doença falciforme, descritas na literatura mundial, nos últimos 30 anos.

2.2 Específicos:

Identificar a prevalência de excesso de peso, segundo o indicador antropométrico utilizado, em crianças e adolescentes;

Identificar a prevalência de excesso de peso, segundo o nível econômico dos países;

Descrever e comparar a prevalência de excesso de peso, nas últimas três décadas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A anemia falciforme (AF) é a apresentação homocigótica de um grupo de doenças genéticas classificado no CID 10 como transtornos falciformes (CID-10 D50) (15). O heterogêneo grupo da Doença Falciforme abrange uma variedade clínica decorrente de hemólise crônica, vulnerabilidade a infecções e vaso-occlusão, mais intensas entre aqueles com a forma homocigótica da doença, a hemoglobinopatia SS ou anemia falciforme. Essas manifestações sofrem influência de diversos fatores tais como, genótipo, cuidados pessoais, assistência multiprofissional recebida, alimentação e condição socioeconômica (6).

Associada comumente às populações africanas e afrodescendentes, a anemia falciforme, no entanto, tem expressado uma ampla distribuição gênica da mutação falcêmica pela África Subsaariana, Oriente Médio e Índia e Américas, o que reflete em um problema de saúde pública global (16). No entanto, apesar de a anemia falciforme ser uma demanda de saúde mundial crescente, o índice de mortalidade e impacto social permanecem desigualmente concentrados. Uma estimativa global na progressão da anemia falciforme para 2050, prediz uma tendência de que mais de 95% da carga de mortalidade nos recém-nascidos com anemia falciforme se concentrará em países de baixa e média renda, realidade que pode ser amenizada a partir da melhoria na nutrição, bem como acesso e infraestrutura em saúde pública (1).

No enfrentamento dessa questão, tratamentos simples e sabidamente efetivos, como a profilaxia com penicilina e a vacinação pneumocócica polivalente, diminuem o risco de infecções resistentes e reduzem a morbimortalidade pela doença (17) (18). Adicionalmente, avanços na detecção precoce das hemoglobinopatias, por meio dos programas de triagem neonatal, têm melhorado a qualidade de vida e longevidade dos pacientes com doença falciforme, nos países que adotaram essa estratégia de modo universal (19). Em relação às novas terapêuticas, destaca-se o uso cada vez mais precoce e seguro da hidroxiureia, como forma de elevar a produção de HbF, tornando o quadro clínico da anemia falciforme mais branda, com conseqüente redução da morbimortalidade (20).

Uma das morbidades mais conhecidas do impacto da anemia falciforme nas crianças e adolescentes com o quadro clínico consiste nas repercussões nutricionais (21). Sabidamente, o impacto da anemia crônica e dos múltiplos internamentos, associado ao processo inflamatório crônico e a deficiência na

ingestão alimentar, característica marcante nos países de menor renda *per capita*, resulta em desnutrição crônica, baixa estatura e atraso puberal (22).

As medidas de antropometria na infância e adolescência são ferramentas já consagradas de avaliação profissional do crescimento e estado nutricional. São validadas por anos de aplicabilidade prática da associação com curvas de referência padrões (23). Por conta de uma série de fatores, a análise nutricional das crianças e adolescentes com anemia falciforme perpassa por entender a condição metabólica da doença, caracterizada por um estado metabólico em repouso elevado e uma redução da ingestão calórica. O estado hiper metabólico é associado com inflamação crônica, elevada eritropoiese (24), grande demanda proteica aguda (25) e alto débito cardíaco (14). O déficit na ingestão energética ocorre em estágios assintomáticos pela perda de apetite (21), associado ao período peri-hospitalizações ou doenças agudas (22). Essa busca constante aos serviços de saúde requer destes uma atenção para a percepção da gravidade do quadro antropométrico e nutricional, mas não é uniforme e sofre influência da rede de apoio, classe social e situação demográfica da criança e do adolescente (26).

Seguindo o contexto descrito anteriormente, a deficiência energética crônica em crianças com AF não sustenta o crescimento normal esperado (7), especialmente em crianças lactentes, nas quais, boa parte da demanda energética total advém das necessidades de crescimento (27). O processo se mantém também nos pré-escolares, repercutindo em déficit no peso e altura (28). Nesse caso, a deficiência de nutrientes na dieta das crianças e adolescentes, com destaque para a adolescência, contribui para um estado nutricional abaixo do ideal refletindo a importância de adequação de certos micronutrientes e do teor energético (29).

No entanto, os avanços na terapêutica e tratamentos atuais com hidroxiureia e programa de transfusão crônica de sangue favorecem aumento dos níveis de hemoglobina basal, com redução da anemia crônica, estabilização clínica e, conseqüentemente, repercute favoravelmente na capacidade funcional do indivíduo, que exposto a um ambiente obesogênico, pode promover estados nutricionais de sobrepeso ou obesidade (30).

Um outro marco de interferência no estado nutricional é o fenômeno de mudança nos hábitos alimentares por interferências da globalização urbanização ocidental, como a popularização de fast food e consumo de alimentos ultra processados de alto teor calórico, tendência ao sedentarismo, e lazer conectado a

telas, se concretiza um estilo de vida desequilibrado nutricionalmente e a tendência de ganho de peso mundial é claramente observada (31). O excesso de peso resulta em resultados negativos na qualidade de vida e situação de saúde, que demandam novos cuidados a medida que é um fator de risco para hipertensão, diabetes e diversas doenças, além de aumentar o risco de crises agudas e hipóxia noturna no cenário da anemia falciforme, sendo uma realidade comum a países de baixa e alta renda (32) (1).

No cenário atual, a anemia falciforme tem se mostrado com tendência nutricional de coexistência entre pacientes com sobrepeso e desnutridos o que fortalece a importância de abordagens específicas de acordo com suas necessidades nutricionais e físicas, fatores de risco e atenção psicossocial adequadas a cada grupo nutricional (33) (34). É de suma importância que a prevalência e os fatores relacionados ao déficit de crescimento e a obesidade sejam bem delimitados para que sejam possíveis abordagens efetivas para cada status nutricional.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo de revisão sistemática com metanálise, registrada PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), número CRD42020198696.

4.2 Pergunta de Investigação

A pergunta de investigação segue o mnemônico P (população), C (conceito) e C (contexto). Como população, tem-se crianças e adolescentes com anemia falciforme, como conceito, prevalência de excesso de peso (sobrepeso/obesidade) e, como contexto, os últimos 30 anos. Assim, a pergunta de investigação é: em crianças e adolescentes com anemia falciforme, qual a prevalência de excesso de peso nos últimos 30 anos?

4.3 Base de Dados e Estratégias de busca

As pesquisas foram realizadas nas bases de dados: PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane Library, LILACS e Scielo.

A estratégia de busca foi realizada de acordo com o acrônimo PCC (*População, Conceito, Contexto*), pela associação de descritores indexados adaptados aos dicionários de palavras-chaves de cada base pesquisada. com livre escrita adequando a base de dados e aos resultados de estudos presentes nela. Os termos utilizados na pesquisa envolveram a população do estudo, crianças e adolescentes com anemia falciforme, e o conceito a ser investigado, que é a prevalência de alterações antropométricas, com foco no excesso de peso, conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1 - Estratégias de busca utilizadas de acordo com as bases de dados empregadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Resultados
----------------------	---------------------	------------

PUBMED	<p>#3 OR #5 AND #7 AND #9</p> <p>#3 (Child) OR (Infant) OR (Infants) OR (Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Children, Preschool) OR (Preschool Children) OR (Children) OR (Pediatric)</p> <p>#5 (Adolescent) OR (Adolescents) OR (Adolescence) OR (Teens) OR (Teen) OR (Teenagers) OR (Teenager) OR (Youth) OR (Youths)</p> <p>#7 (Sickle Cell Anemia) OR (Anemia, Sickle Cell) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Sickle Cell Disease) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Sickle Cell Diseases) OR (Anemias, Sickle Cell)</p> <p>#9 (Anthropometry) OR (Body Weights and Measures) OR (Nutritional Status) OR (Status, Nutritional) OR (Nutrition Status) OR (Status, Nutrition) OR (Nutrition Disorders) OR (Nutrition Disorder) OR (Nutritional Disorders) OR (Nutritional Disorder) OR (Obesity) OR (Overweight) OR (Thinness) OR (Leanness) OR (Underweight) OR (Malnutrition) OR (Nutritional Deficiency) OR (Nutritional Deficiencies) OR (Undernutrition) OR (Malnourishment) OR (Malnourishments) OR (High body) OR (Growth status) OR (Body mass index (BMI))</p>	787
--------	--	-----

<p>WEB OF SCIENCE</p>	<p>#3 OR #5 AND #7 AND #9</p> <p>#3 (Child) OR (Infant) OR (Infants) OR (Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Children, Preschool) OR (Preschool Children) OR (Children) OR (Pediatric)</p> <p>#5 (Adolescent) OR (Adolescents) OR (Adolescence) OR (Teens) OR (Teen) OR (Teenagers) OR (Teenager) OR (Youth) OR (Youths)</p> <p>#7 (Sickle Cell Anemia) OR (Anemia, Sickle Cell) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Sickle Cell Disease) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Sickle Cell Diseases) OR (Anemias, Sickle Cell)</p> <p>#9 (Anthropometry) OR (Body Weights and Measures) OR (Nutritional Status) OR (Status, Nutritional) OR (Nutrition Status) OR (Status, Nutrition) OR (Nutrition Disorders) OR (Nutrition Disorder) OR (Nutritional Disorders) OR (Nutritional Disorder) OR (Obesity) OR (Overweight) OR (Thinness) OR (Leanness) OR (Underweight) OR (Malnutrition) OR (Nutritional Deficiency) OR (Nutritional Deficiencies) OR (Undernutrition) OR (Malnourishment) OR (Malnourishments) OR (High body) OR (Growth status) OR (Body mass index (BMI))</p>	<p>1227</p>
---------------------------	--	-------------

SCOPUS	<p>#3 OR #5 AND #7 AND #9</p> <p>#3 (Child) OR (Infant) OR (Infants) OR (Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Children, Preschool) OR (Preschool Children) OR (Children) OR (Pediatric)</p> <p>#5 (Adolescent) OR (Adolescents)) OR (Adolescence)) OR (Teens)) OR (Teen)) OR (Teenagers)) OR (Teenager)) OR (Youth)) OR (Youths)</p> <p>#7 (Sickle Cell Anemia) OR (Anemia, Sickle Cell) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Disorders)) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Sickle Cell Disease) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Sickle Cell Diseases) OR (Anemias, Sickle Cell)</p> <p>#9 (Anthropometry) OR (Body Weights and Measures) OR (Nutritional Status) OR (Status, Nutritional) OR (Nutrition Status) OR (Status, Nutrition) OR (Nutrition Disorders)) OR (Nutrition Disorder)) OR (Nutritional Disorders) OR (Nutritional Disorder)) OR (Obesity) OR (Overweight) OR (Thinness) OR (Leanness) OR (Underweight) OR (Malnutrition) OR (Nutritional Deficiency) OR (Nutritional Deficiencies)) OR (Undernutrition) OR (Malnourishment) OR (Malnourishments) OR (High body) OR (Growth status) OR (Body mass index (BMI))</p>	469
--------	--	-----

EMBASE	<p>#3 OR #5 AND #7 AND #9</p> <p>#3 (Child) OR (Infant) OR (Infants) OR (Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Children, Preschool) OR (Preschool Children) OR (Children) OR (Pediatric)</p> <p>#5 (Adolescent) OR (Adolescents) OR (Adolescence) OR (Teens) OR (Teen) OR (Teenagers) OR (Teenager) OR (Youth) OR (Youths)</p> <p>#7 (Sickle Cell Anemia) OR (Anemia, Sickle Cell) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Sickle Cell Disease) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Sickle Cell Diseases) OR (Anemias, Sickle Cell)</p> <p>#9 (Anthropometry) OR (Body Weights and Measures) OR (Nutritional Status) OR (Status, Nutritional) OR (Nutrition Status) OR (Status, Nutrition) OR (Nutrition Disorders) OR (Nutrition Disorder) OR (Nutritional Disorders) OR (Nutritional Disorder) OR (Obesity) OR (Overweight) OR (Thinness) OR (Leanness) OR (Underweight) OR (Malnutrition) OR (Nutritional Deficiency) OR (Nutritional Deficiencies) OR (Undernutrition) OR (Malnourishment) OR (Malnourishments) OR (High body) OR (Growth status) OR (Body mass index (BMI))</p>	574
--------	--	-----

COCHRANE	<p>#3 OR #5 AND #7 AND #9</p> <p>#3 (Child) OR (Infant) OR (Infants) OR (Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Children, Preschool) OR (Preschool Children) OR (Children) OR (Pediatric)</p> <p>#5 (Adolescent) OR (Adolescents) OR (Adolescence) OR (Teens) OR (Teen) OR (Teenager) OR (Teenagers) OR (Youth) OR (Youths)</p> <p>#7 (Sickle Cell Anemia) OR (Anemia, Sickle Cell) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Sickle Cell Disease) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Sickle Cell Diseases) OR (Anemias, Sickle Cell)</p> <p>#9 (Anthropometry) OR (Body Weights and Measures) OR (Nutritional Status) OR (Status, Nutritional) OR (Nutrition Status) OR (Status, Nutrition) OR (Nutrition Disorders) OR (Nutrition Disorder) OR (Nutritional Disorders) OR (Nutritional Disorder) OR (Obesity) OR (Overweight) OR (Thinness) OR (Leanness) OR (Underweight) OR (Malnutrition) OR (Nutritional Deficiency) OR (Nutritional Deficiencies) OR (Undernutrition) OR (Malnourishment) OR (Malnourishments) OR (High body) OR (Growth status) OR (Body mass index (BMI))</p>	13
----------	--	----

SCIELO	<p>#2 AND #4 AND #6 AND #8 AND #9</p> <p>#2: (recém-nascido) OR (neonato) OR (neonatos) OR (lactante) OR (lactantes)</p> <p>#4: (criança) OR (crianças)</p> <p>#6: (adolescente) OR (adolescência) OR (jovem) OR (jovens) OR (juventude)</p> <p>#8: (anemia falciforme) OR (doença falciforme) OR (doença da hemoglobina s) OR (doença de células falciformes) OR (doenças falciformes) OR (doenças de células falciformes)</p> <p>#9: (antropometria) OR (peso corporal) OR (estado nutricional) OR (obesidade) OR (sobrepeso) OR (magreza) OR (desnutrição) AND year cluster: ("2018" OR "2017" OR "2016" OR "2015" OR "2014" OR "2019" OR "2013" OR "2012" OR "2011" OR "2010" OR "2009" OR "2008" OR "2007" OR "2006" OR "2005" OR "2020" OR "2004" OR "2003" OR "2002" OR "2001" OR "2000" OR "1999" OR "1998" OR "1997" OR "1996" OR "1995" OR "1994" OR "1993" OR "1992" OR "1991" OR "1989" OR "1990")</p>	5
LILACS	<p>#2 AND #4 AND #6 AND #8 AND #9</p> <p>#2: (recém-nascido) OR (neonato) OR (neonatos) OR (lactante) OR (lactantes)</p> <p>#4: (criança) OR (crianças)</p> <p>#6: (adolescente) OR (adolescência) OR (jovem) OR (jovens) OR (juventude)</p> <p>#8: (anemia falciforme) OR (doença falciforme) OR (doença da hemoglobina s) OR (doença de células falciforme) OR (doenças falciformes) OR (doenças de células falciformes)</p>	10

	#9: (antropometria) OR (peso corporal) OR (estado nutricional) OR (obesidade) OR (sobrepeso) OR (magreza) OR (desnutrição)	
--	--	--

4.4 Critérios de elegibilidade e de exclusão

Foram incluídos estudos originais com dados antropométricos de crianças e adolescentes com anemia falciforme, isoladamente ou comparados a outras crianças e adolescentes saudáveis e/ou com outras hemoglobinopatias; publicados nas últimas três décadas (1990 a 2020), e sem restrição de idioma.

Foram critérios de exclusão aqueles estudos sem descrição dos dados antropométricos por faixa etária de interesse, ou seja, que não separasse os dados de crianças e adolescentes de outras faixas etárias; ausência de desfechos dicotômicos ou impossibilidade de calcular a prevalência das alterações antropométricas, e; estudos sem distinção do grupo de crianças e adolescentes com hemoglobinopatia SS em relação aos outros subtipos genéticos, a exceção da doença falciforme S β^0 talassemia, que apresenta quadro clínico similar.

4.5 Identificação e seleção dos estudos

Entre 20 de maio e 03 de junho de 2021, foi realizada a busca, seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Os estudos recuperados em cada uma das plataformas de busca foram importados para o gerenciador de referências *Mendeley* (35), para exclusão das duplicatas. Em seguida, os estudos que permaneceram foram exportados para a plataforma *Rayyan*, aplicativo *Web* desenvolvido para realizar revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (36).

Em duplicata, após leitura de títulos e resumos (fase 1), foram aplicados os critérios de elegibilidade já descritos. Aqueles que foram selecionados pelos dois revisores foram incluídos de imediato e, os que não tiveram consenso, foram mediados por um terceiro pesquisador, com inclusão dos artigos indicados por este e em comum acordo com os dois revisores anteriores. Posteriormente, os artigos considerados elegíveis foram lidos por completo (fase 2) e, os que permaneceram após essa etapa, foram para a etapa de extração de dados (fase 3).

Quando os dados necessários para análise neste estudo não estavam disponíveis no artigo na íntegra, foi feito contato direto com os autores, por e-mail do autor correspondente de cada estudo, solicitando envio dos dados, se possível. Foi realizada busca ativa nas referências dos artigos originais selecionados na fase 3. Nos casos em que o artigo selecionado não foi sido encontrado nas bases, nem para compra, foi realizado contato com os autores por meio do e-mail disponibilizado por eles.

4.6 Extração de dados

A extração dos dados dos artigos observacionais foi realizada em duplicata, mediante instrumento padronizado pelos autores, a partir preenchimento de uma tabela, com as seguintes informações gerais: país de realização do estudo, período de coleta, tipo de desenho de estudo, características das amostras (número total, proporção de homens e mulheres, urbano/rural, aleatória/conveniência, triagem neonatal, ambulatório/hospitalar, uso de hidroxureia), idade total (faixa etária, média, mediana), idade homem (faixa etária, média, mediana), idade mulher (faixa etária, média, mediana), quantidade e proporção de homens/mulheres com anemia falciforme (SS). Em relação aos dados antropométricos foram extraídos registros sobre os indicadores peso/idade, peso/altura e IMC/idade com ênfase na curva de referência, critério de normalidade, média, número e porcentagem de participantes com déficit, normal e excesso. Para estudos de intervenção e/ou de coorte, apenas a linha de base e a última avaliação foram consideradas para extração dos dados.

Para a realização da meta-análise, uma nova tabela foi produzida, com os dados de autor/ano, país, ano inicial de coleta de dados, número total de avaliados, número total de eventos, prevalência de excesso de peso, nível socioeconômico do país, curva de referência e indicador antropométrico utilizado.

4.7 Análise do Risco de Viés

A avaliação de risco de viés dos estudos selecionados foi realizada utilizando o instrumento Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) para avaliar a qualidade de estudos de corte transversal/prevalência (37). Dois pesquisadores independentes realizaram a aplicação do AHRQ para os estudos selecionados e as discordâncias foram resolvidas por meio de avaliação do terceiro pesquisador.

4.8 Análise dos dados

Os dados coletados dos artigos foram apresentados em tabelas com as características de interesse extraídas e descritas. Aqueles em que foram possíveis separar os dados quantitativos, foram utilizados para realização de metanálise, segundo o tipo de indicador antropométrico utilizado para aferir o excesso de peso (peso/idade; peso/altura; índice de massa corporal/idade). O ano inicial da coleta dos dados foi considerado para categorizar o estudo segundo a década de interesse (1990-1999; 2000-2009; 2010-2019). Os países em que foram realizados os estudos foram categorizados segundo a renda, baseado na classificação do Banco Mundial, em renda baixa, média-baixa, média-alta e alta (38).

A síntese dos dados para produção dos gráficos de floresta (*forest plot*) foi realizada no *software Stata, versão 17.0*. Foram utilizados modelos de efeito aleatório para o cálculo da medida resumo da proporção e o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%), utilizando o comando *metaprop* (39). A heterogeneidade estatística foi avaliada usando o teste de qui-quadrado para heterogeneidade (Cochran Q-test) e o I^2 . Análises de subgrupos foram realizadas para as variáveis classificação da renda do país, década do estudo, curva de referência populacional e tipo de indicador antropométrico utilizado. Para as curvas de referência e tipo de indicador antropométrico foram realizadas análises de sensibilidade, obtendo as prevalências globais agrupadas, respectivamente, apenas para as curvas do NCHS/CDC e o indicador IMC/idade.

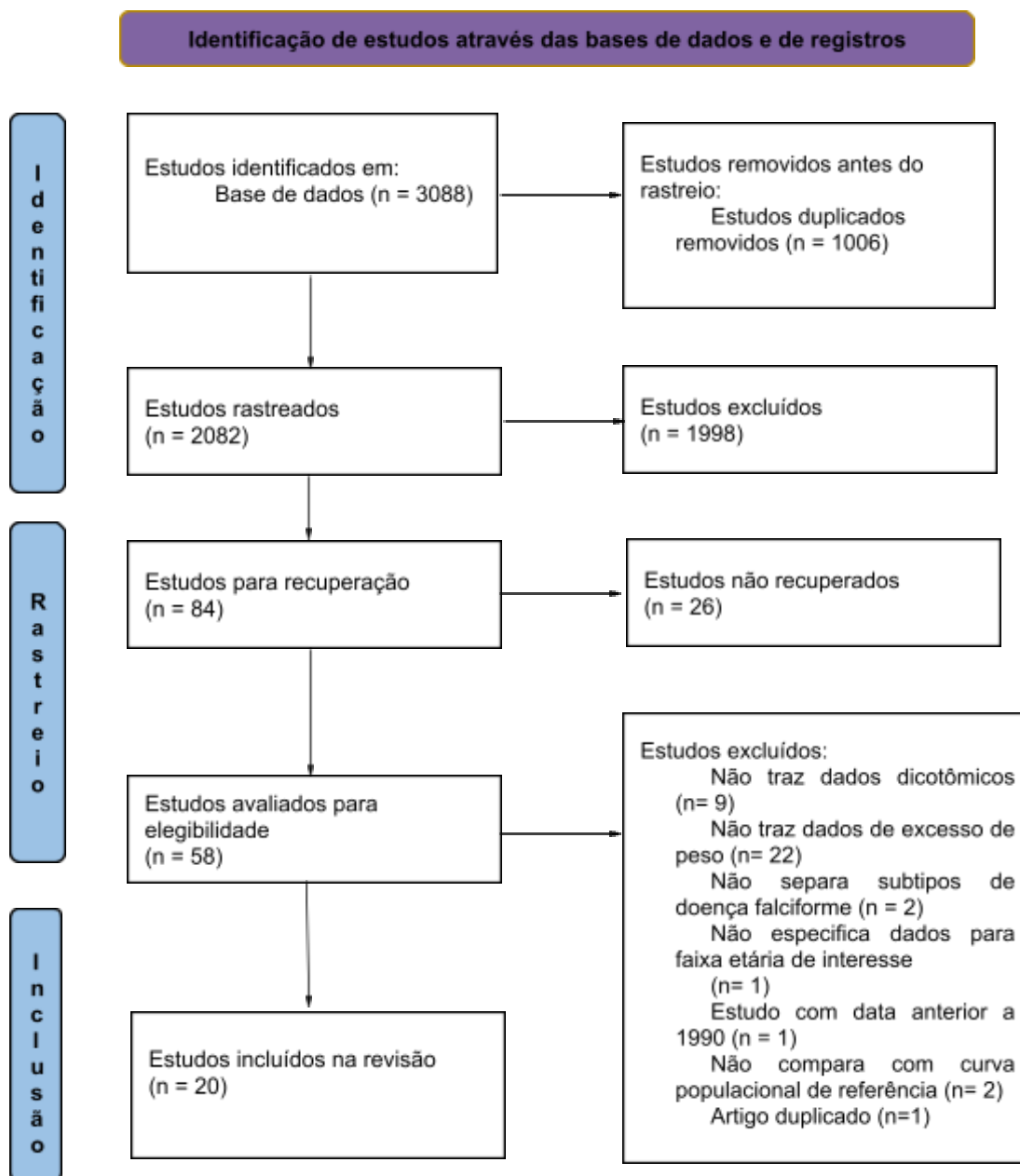
As prevalências globais agrupadas encontradas foram descritas em percentual com o respectivo intervalo de confiança de 95%.

4.9 Considerações éticas

Por tratar-se de uma revisão sistemática, com coleta de dados secundários, disponíveis publicamente, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

5 RESULTADOS

No período do estudo, após as diferentes etapas do processo de revisão, foram identificados 20 artigos dos quais foram extraídas 23 avaliações da prevalência de excesso de peso (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (11) (49) (30) (13) (12) (10) (50) (51) (52) conforme esquematizado na figura 1.



As características gerais e aspectos de gravidade das crianças e adolescentes com anemia falciforme dos estudos selecionados para a síntese qualitativa estão listadas por ordem alfabética dos países e ano de publicação dos estudos (Tabela 01). Do número total de artigos, 16 foram publicados em inglês, 1

em francês, 2 em português e 1 em espanhol. Os estudos foram realizados no Brasil (40) (41) (42) (9) (43) (44) (45) (46), nos Estados Unidos da América (49) (53) (30) (13) (12), em Cuba (48), no Congo (47), na Inglaterra (11), na França (10), na Itália (50) e na Nigéria (13) (51) (52) (44). As populações estudadas foram exclusivas de crianças (0-9 anos) em 6 artigos, somente de adolescentes em 1 estudo e com os dois grupos em 13 trabalhos. Os tamanhos das amostras dos estudos variaram entre 12 e 765.

A caracterização das crianças e adolescentes com anemia falciforme em relação aos aspectos relacionados com o excesso de peso está descrita na tabela 2.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, Ano, País	Local e Período da coleta	Nível socioeconômico (Banco Mundial)	Idade / Sexo	Delineamento	Características da amostra	Uso de Hidroxiureia	Caracterização da gravidade
Cipolotti et al. (2000). Brasil.	Aracaju. 09/1996 a 08/1997	Médio-alto	9 a 241 meses Mediana: 110.3 meses Masc/Fem: 34(45%)/42(55%)	Estudo transversal prospectivo	N=76. Ambulatorial, urbana e de conveniência	Nenhum paciente	Nenhum paciente passou por transfusões. Sem informações de internamentos e Hb basal.
Silva & Viana(2002)Brasil.	Belo Horizonte. 10/1995 a 08/1997	Médio-alto	48.4 meses (4.3–93.8) Masc/Fem: 33(50%)/33(50%)	Estudo prospectivo	N=66. Ambulatorial, urbana e de conveniência	Não informado	Quatro pacientes morreram. Hb basal: 7.5 (1.2). Sem informações sobre transfusões e internamentos.
Pinho et al. (2012). Brasil.	Minas Gerais. 10/2010 a 12/2010	Médio-alto	4 a 10 anos ou mais Masc/Fem: 6(50%)/6(50%)	Estudo transversal	N=12. Ambulatorial, urbana e de conveniência	Não informado	Não informado
Nogueira et al. (2015). Brasil.	Bahia. 11/2007 a 01/2009	Médio-alto	2 a 6 anos Média: 3,7 (1,1) anos Masc/Fem: 52,9% / 47,1% (N: 357 e SS:191)	Estudo transversal	N=191. Ambulatorial, urbana, conveniência e com triagem neonatal	Não informado	Não informado
Cople-Rodrighes et al (2017). Brasil.	Rio de Janeiro.	Médio-alto	24 a 71 meses	Estudo descritivo	N=89, Ambulatorial, urbana e de conveniência	Não informado	Não informado
Adegoke	São	Médio-alto	4 a 11 anos	Estudo	N=109.	73	Transfusões de sangue: 54

et. al. (2017). Brasil.	Paulo. 06/2015 a 02/2016			transversal descritivo	Ambulatorial, urbana e de conveniência		(49.5%), sem internamento e sem informações de Hb basal.
Adegoke et. al. (2018). Brasil.	São Paulo.	Médio-alto	4 a 11 anos Média: 7.4 +/- 2.3 Masc/Fem: 51 (46.8%)/58 (53.2%)	Estudo transversal comparativo	N=98, Ambulatorial, urbana e de conveniência	68	Nenhum paciente foi submetido a transfusões sanguíneas e apresentaram Hb basal de 9.2 +/- 3.5. Sem informações de internamentos.
Botelho et al (2019). Brasil.	Rio de Janeiro.	Médio-alto	24 a 71 meses Média:47(33-58) anos Masc/Fem: 44(59.5%)/30(40.5%)	Estudo transversal descritivo	N=74, Ambulatorial, urbana e de conveniência	Não informado	Nenhum paciente foi submetido a transfusão ou internamento, sem informações de Hb basal.
Shongo et al.(2015). Congo.	Katanga. 06/2012 a 02/2013	Baixo	6 a 59 meses Média: 39,1 meses	Estudo transversal	N=41, Ambulatorial, urbana e aleatória	Não informado	Hb basal 8.33 +/- 0.49. Todos os participantes estavam na fase estacionária (ausência de qualquer febre, vaso-oclusiva crise vaso-oclusiva ou hemolítica) .
Mirabal et al (2016). Cuba.	Instituto de Hematologia e Imunologia de Cuba por um período de 5 anos.	Médio-alto	3 a 11 anos Masc: 8,47 ± 2,27 Fem: 8,44 ± 1,78 Masc/Fem: 28(45.9%)/33(54.1%)	Estudo prospectivo	N=61. Ambulatorial e conveniência.	Não informado	Sem informações numéricas sobre transfusões e internamentos.
Hall et al. (2018). England.	Londres. 04/2015 a 04/2017	Alto	2 a 18.4 anos Mediana: 10.7 anos Masc/Fem:((N total:385) 204(53%)/181(47%)	Estudo retrospectivo	N=273. Ambulatorial, urbano e conveniência	104	Transfusões sanguíneas: : 27 pacientes e Hb basal: 9.5 no grupo excesso de peso. Sem informações de internamentos.

Anastassi os et al. (2007). EUA.	New york. 2006	Alto	Média: 12 +/- 4 Masc/Fem: 20(44.4%)/25(45.6%)	Estudo de coorte	N=45. Ambulatorial, urbano e de conveniência.	Não informado	Hb basal: 8.8 +/- 1.4. Sem informações de transfusões sanguíneas e internamentos.
Rhodes et al. (2009). EUA.	Menphis., 06/2001 a 01/2006	Alto	10 a 13 anos Média: 11.29±1.21 (Homens) 11.70±1.62 (Mulheres) Masc/Fem: 19(57.5%)/14(42.5%)	Não informado	N=33. Ambulatorial, urbano e de conveniência.	Não informado	Hb basal: Homem: 8.93 +/- 1.62 Mulher: 9.14 +/- 1.33. Sem informações de internamentos e transfusões.
Chawla et al (2013). EUA.	Nova Inglaterra. 2007 a 2009	Alto	2 a 19 anos Média:11.2 (5.2) anos Masc/Fem: 217(51.5%)/206(48.5%)	Estudo retrospectivo	N=423. Hospitalar e de conveniência.	28	Transfusões sanguíneas: 13. Hb basal: 10.2 (1.5). Sem informações sobre internamentos.
Akingbola et al. (2015). EUA.	Chicago.	Alto	< 18 anos Média: 14 (11-17) Masc/Fem: 15(47%)/17(53%)	Estudo de coorte	N=32. Ambulatorial, urbano e de conveniência.	14	Transfusões sanguíneas: 12. Sem informações de internamentos ou Hb basal.
Zivot et al. (2017). EUA.	Filadélfia. Período de 5 anos.	Alto	4 a 19 anos Masc/Fem: 46(51.1%)/44(48.9%)	Estudo longitudinal	N=90. Ambulatorial, urbano e de conveniência.	Nenhum paciente	Transfusões sanguíneas: 14, não houve internamentos. Sem informações sobre Hb basal.
Oevermann et al (2018) France.	01/2009 a 06/2017	Alto	< 18 anos Masc/Fem: 388(50.7%)/377(9.3%)	Estudo observacional	N=765. Ambulatorial.	765	Sem informações sobre transfusões, internamentos ou Hb basal.
Mandese et al (2019).	01/2017 a 06/2017	Alto	3 a 18 anos Média: 10.44(4.55) Masc/Fem: N total-52	Estudo transversal	N=38. Ambulatorial, urbano e de	27	Hb basal 9.0 ± 1.0. Sem informações de transfusões ou internamentos.

Italia.			29(55.7%)/23(55.7%)		conveniência		
Akingbola et al. (2015). Nigeria.	Oyo	Baixo-médio	< 18 anos Média: 14 (11-17) Masc/Fem: 20(34%)/39(66%)	Estudo de coorte	N=59. Ambulatorial, urbano e de conveniência.	4	Transfusões sanguíneas:17. Sem informações de internamentos ou Hb basal.
Esezobor et al (2016). Nigeria.	Lagos. 10/2014 a 09/2015	Baixo-médio	2 a 17 anos Média: 9.0 (4.0) anos Masc/Fem: 142(60.6%)/91(39.4%)		N=233. Ambulatorial, urbano e de conveniência	59	Transfusões sanguíneas: 41 (17.6), Hb basal: 8.4 (1.2) e sem informações sobre internamentos.
Odetunde et al. (2016). Nigeria.	Enugo.	Baixo-médio	6 a 20 anos Média: 6-10 y: 7 (17.5%) 11-15 y: 23 (57.5%) 16-20 y: 10 (25.0%) Masc/Fem: 20(50%)/20(50%)	Estudo transversal	N=40. Ambulatorial e de conveniência.	Não informado	Sem informações de transfusões sanguíneas, internamentos e Hb basal.
Adegoke et al. (2017). Nigeria.	Ilesa. 06/2015 a 02/2016	Baixo-médio	4 a 11 anos Média: 7.4 +/- 2.5 Masc/Fem: 53 (54.7%)/43 (45.3%)	Estudo transversal descritivo	N=95. Ambulatorial, urbano e de conveniência	Nenhum paciente	Transfusões sanguíneas: 30 (31.6%). Sem informações sobre internamentos e Hb basal.

Tabela 2 - Caracterização dos estudos com achados relativos ao excesso de peso entre crianças e adolescentes com Anemia Falciforme, 1990-2020.

Autor, Ano, País	Indicador Antropométrico	Curva	Definição de excesso de peso	Prevalência sobrepeso/obesidade geral	Prevalência sobrepeso/obesidade por sexo	Prevalência por faixa etária	escore AHRQ
Cipolotti et al. (2000). Brasil	Peso/idade (P/I)	NCHS/ CDC	P/I > + 2 DP	Não descrito	Não descrito	Não descrito	5
Silva & Viana (2002). Brasil.	Peso/Altura (P/A)	NCHS/ CDC	P/A > + 2 DP	Não descrito	Não descrito	Não descrito	7
Pinho et al. (2012). Brasil.	IMC/Idade	NCHS/ CDC	P/A > + 2 DP	Não descrito	Não descrito	Não descrito	7
Nogueira et al. (2015). Brasil.	Peso/Altura	OMS	IMC > +2	6 (3.1%)	Não descrito	Não descrito	7
Cople-Rodrigues et al (2017). Brasil.	IMC/Idade	Não descrito	Não descrito	2 (2.4%)	Não descrito	Não descrito	2
Adegoke et. al. (2017). Brasil.	IMC/Idade	OMS	IMC > +2	10 (9.2%)	Não descrito	Não descrito	6
Adegoke et. al. (2018). Brazil.	IMC/Idade	OMS	IMC > +2	17 (17.3%)	Não descrito	Não descrito	6
Botelho et	IMC/Idade	OMS	IMC > +2	12 (16.2%)	Não descrito	Não descrito	5

al (2019). Brasil.							
Shongo et al.(2015). Congo.	IMC/Idade	OMS	IMC> +2	Não descrito	Não descrito	Não descrito	5
Mirabal et al (2016). Cuba	IMC/Idade	Cuban 1979	IMC> percentil 90	3 (4.9%)	Não descrito	Não descrito	6
Hall et al. (2018). England.	IMC/Idade	British 1990	IMC> percentil 85	36 (13.2%)	Não descrito	Não descrito	7
Anastassios et al. (2007). EUA.	IMC/Idade	CDC	IMC> percentil 85	6 (13%)	Não descrito	Não descrito	6
Rhodes et al. (2009). EUA, Menfis.	Peso/Idade	CDC	IMC> percentil 85	Não descrito	Não descrito	Não descrito	9
Chawla et al (2013). EUA.	IMC/Idade	CDC	IMC> percentil 85	66 (15.6%)	Não descrito	Não descrito	6
Akingbola et al. (2015). EUA.	IMC/Idade	CDC	IMC> percentil 85	2 (6.3%)	Não descrito	Não descrito	9
Zivot et al. (2017). EUA.	IMC/Idade	CDC	IMC> percentil 85	22 (12.8%)	Não descrito	Não descrito	7

Oeverman et al (2018) ¹ France	IMC/Idade	French 1970	IMC> percentil 85	51 (6%)	Não descrito	Não descrito	3
Oeverman et al (2018) ² France.	IMC/Idade	French 1970	IMC> percentil 85	134 (15.8%)	Não descrito	Não descrito	6
Mandese et al (2019). Italia.	IMC/Idade	OMS	IMC> +2	Não descrito	Não descrito	Não descrito	9
Akingbola et al. (2015). Nigeria.	IMC/Idade	CDC	IMC> percentil 85	2 (3.4%)	Não descrito	Não descrito	5
Esezobor et al (2016). Nigeria.	IMC/Idade	OMS	IMC> +2	4 (1.7%)	Não descrito	Não descrito	5
Odetunde et al. (2016). Nigeria.	IMC/Idade	OMS	IMC> +2	Não descrito	Não descrito	Não descrito	5
Adegoke et. al. (2017). Nigeria.	IMC/Idade	OMS	IMC> +2	4 (4.3%)	Não descrito	Não descrito	6

OMS: Organização Mundial de Saúde; CDC: Center for Disease Control; NCHS: National Center of Health Statistics.

Para a metanálise foram considerados dados antropométricos de IMC/idade, peso/altura e peso/idade na avaliação de excesso de peso.

¹ As prevalências de excesso de peso se referem a dados iniciais do estudo.

² As prevalências de excesso de peso se referem a dados após seguimento do estudo.

(2018). England.												
Anastassios et al. (2007). EUA.	●	●	●	●	●	●	?	NA	●	NA	●	●
Rhodes et al. (2009). EUA, Menfis.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Chawla et al (2013). EUA.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Akingbola et al. (2015). EUA.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zivot et al. (2017). EUA.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	NA
Oevermann et al (2018) - France	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mandese et al (2019). Italia.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	NA
Akingbola et al. (2015). Nigeria.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Esezobor et al (2016). Nigeria.	●	●	●	●	●	●	NA	●	NA	●	NA	NA
Odetunde et al. (2016). Nigeria.	●	●	●	●	●	●	NA	●	NA	●	NA	NA
Adegoke et. al. (2017). Nigéria.	●	●	●	●	●	●	NA	●	NA	●	NA	NA

Q1=Define a origem da informação (survey, revisão de prontuários, etc)? Q2=Lista os critérios de inclusão e exclusão para os participantes expostos e não expostos ou refere essa informação em publicações prévias? Q3=Indica o período do tempo utilizado para identificar os participantes? Q4=Indica se os participantes foram ou não selecionados de modo consecutivo, se não for estudo de base populacional? Q5=Indica se os avaliadores de aspectos subjetivos do estudo foram mascarados para outros aspectos do status dos participantes? Q6=Descreve qualquer avaliação realizada para efeitos de garantia de qualidade (ex.: teste/reteste da mensuração do desfecho primário do estudo)? Q7=Explica os motivos de exclusão de participantes da análise dos dados? Q8=Descreve como o confundimento foi tratado ou controlado? Q9=Se aplicável, descreve como os dados faltantes (*missing*) foram tratados na análise? Q10=Sumariza as taxas de respostas dos participantes e a integridade dos dados coletados? Q11=Esclarece que seguimento, se houve, era esperado e a percentagem de participantes para os quais foram obtidos dados incompletos ou de seguimento?

●=Sim; ●= Não; ?=Não está claro; NA=Não se aplica

Análise global da prevalência de excesso de peso

A análise global das 23 avaliações dos estudos incluídos na meta-análise, com uma amostra de 3.965 indivíduos, dos quais 377 estavam classificados como tendo excesso de peso (sobrepeso ou obesidade), produziu uma prevalência global

de 5,1% (IC95%: 2,9-7,8), conforme mostrado na figura 1. Observou-se uma elevada heterogeneidade entre estudos ($I^2 = 89,2\%$; $p < 0,001$).

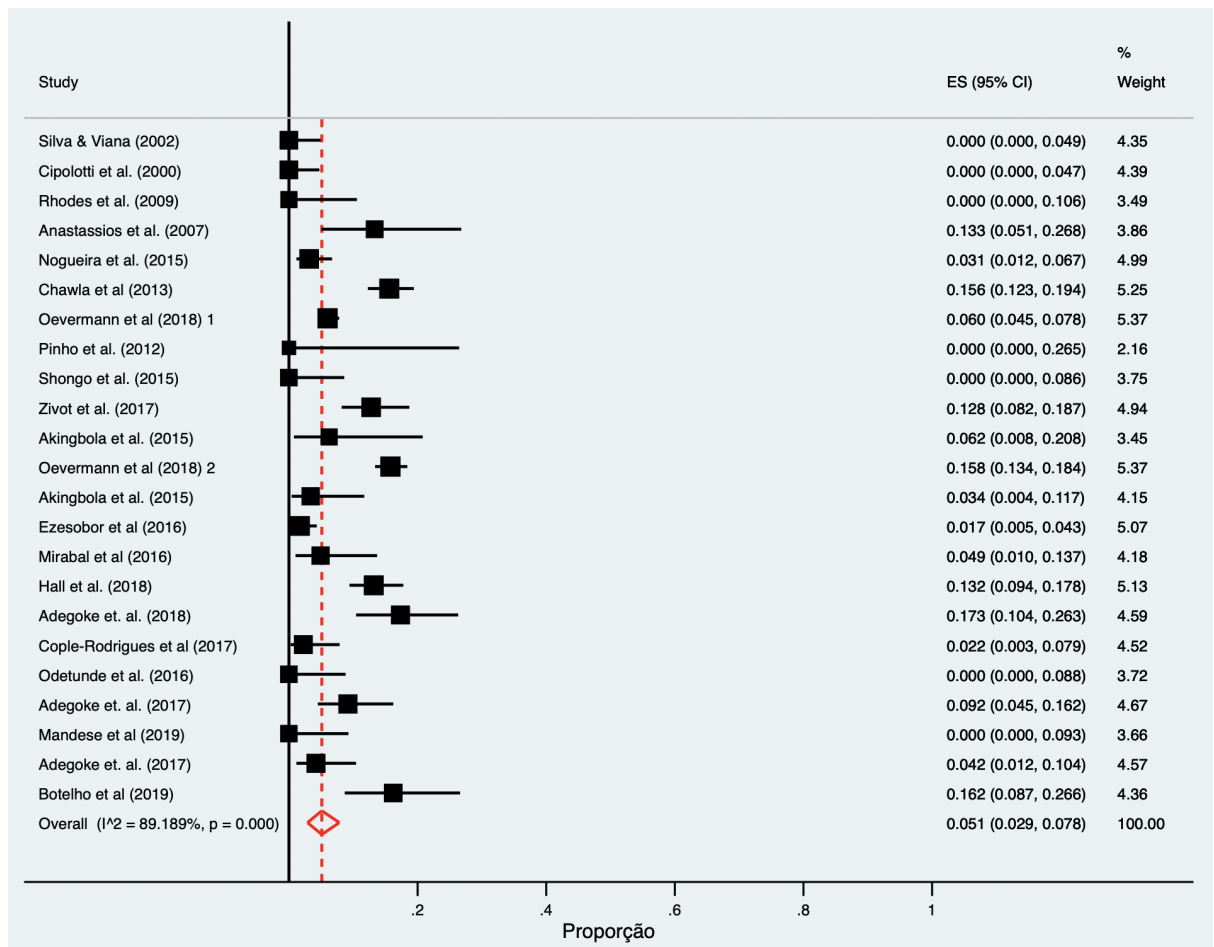


Figura 1 - *Forest Plot* da proporção global de excesso de peso para todos os estudos incluídos na metanálise.

A análise de subgrupos, segundo a classificação de renda dos países, revelou uma prevalência agrupada crescente à medida que a renda aumentava, com diferença significativa ($p < 0,001$) na prevalência de excesso de peso entre os países com renda média-baixa (1,9%; IC95%: 0,6% - 3,8%) e os de renda alta (8,9%; IC95%: 5,3% - 13,3%), Figura 2.

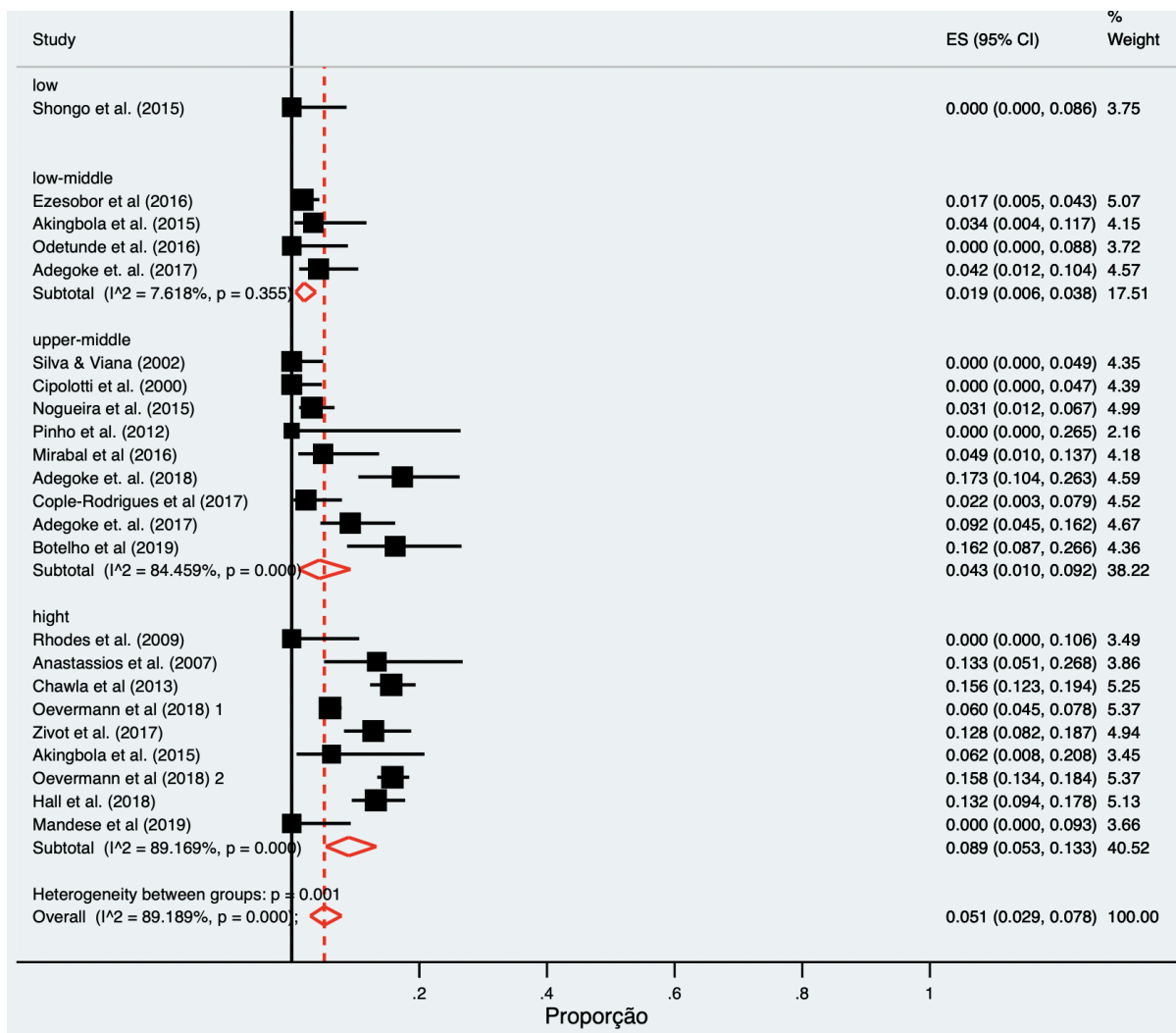


Figura 2 - Forest Plot da proporção global de excesso de peso, estratificada por nível de renda dos países.

Análise da prevalência segundo as três últimas décadas

A análise da prevalência de excesso de peso nas últimas três décadas (1990-1999; 2000-2009; 2010-2019) só foi possível para os dois últimos períodos (Figura 3). Poucos estudos abordaram diretamente a presença de excesso de peso, antes de 2000, e os indicadores utilizados não especificaram pontos de corte acima do percentil 85 ou de + 2 escores-z, independente do indicador antropométrico utilizado. Em dois estudos, com dados coletados em 1995 (41) e 1996 (40) foram possíveis identificar, com segurança, dados que confirmavam a ausência de crianças e adolescentes com excesso de peso, respectivamente, pelo indicador peso/altura e peso/idade. Para a década de 2000 a 2009 foram identificados 05

estudos (9) (49) (53) (30) (10), sendo um que utilizou o indicador peso/idade (53), e um com o indicador peso/altura (9). Os demais estudos utilizaram o indicador IMC/idade como referência para classificar as crianças e adolescentes como tendo excesso de peso (49) (30) (10).

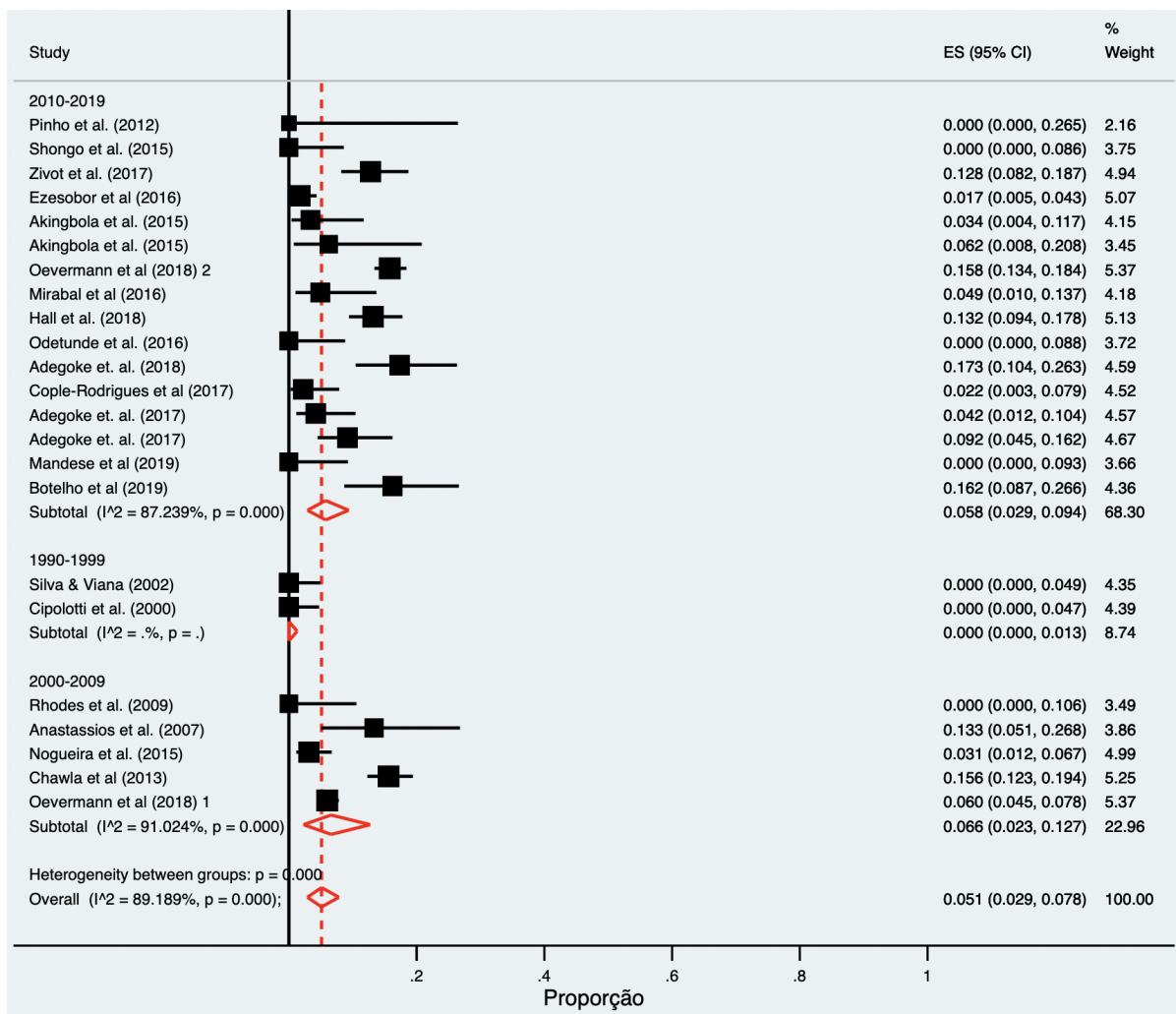


Figura 3 - *Forest Plot* da proporção global de excesso de peso, estratificada por década (1990-1999, 2000-2009 e 2010-2019).

Os dois estudos que tiveram dados coletados entre 1990 e 1999 não identificaram presença de excesso de peso. A prevalência agrupada observada para o período de 2000 a 2009 foi de 6,6% (IC95%: 2,3%-12,7%), enquanto esse valor foi de 5,8% (IC95%: 2,9-9,4) para os estudos com dados coletados entre 2010 e 2019. Não houve diferença entre os dois períodos.

Análise de subgrupos e de sensibilidade segundo o tipo de curva de referência

Conforme mostrado na figura 4, as prevalências de excesso de peso não variaram entre os estudos que a aferiram tendo como referência as curvas do NCHS/CDC ou as da OMS.

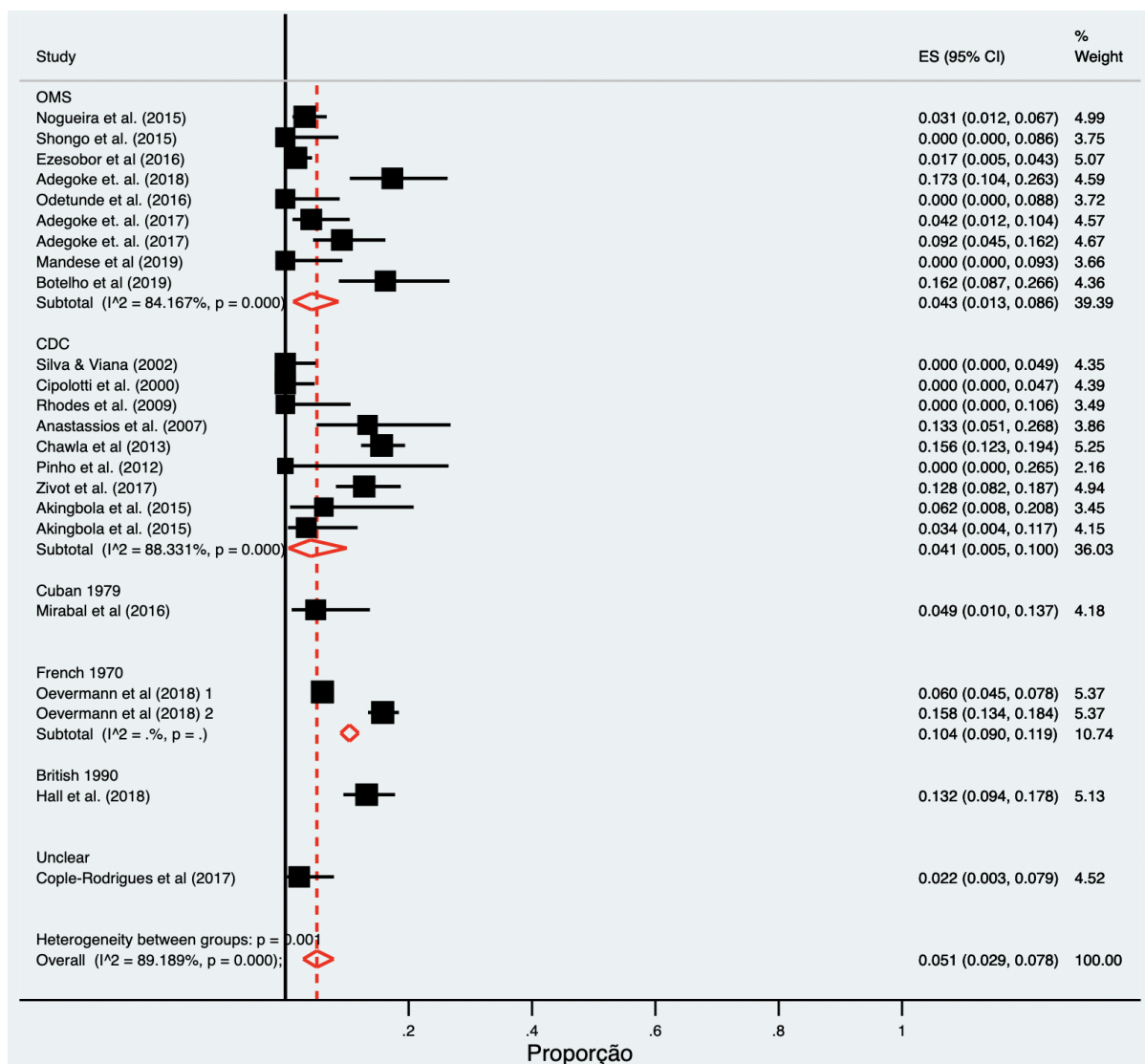


Figura 4 - *Forest Plot* da proporção global de excesso de peso, estratificada por tipo de curva populacional de referência (1990-1999, 2000-2009 e 2010-2019).

A retirada dos estudos que utilizaram curvas específicas das populações do próprio país, para análise de sensibilidade, demonstrou ausência de heterogeneidade entre o grupo de estudos que utilizaram a curva do NCHS/CDC e os que utilizaram

a curva da OMS como referência ($p=0,941$), embora a heterogeneidade tenha sido alta dentro de cada grupo (figura 5).

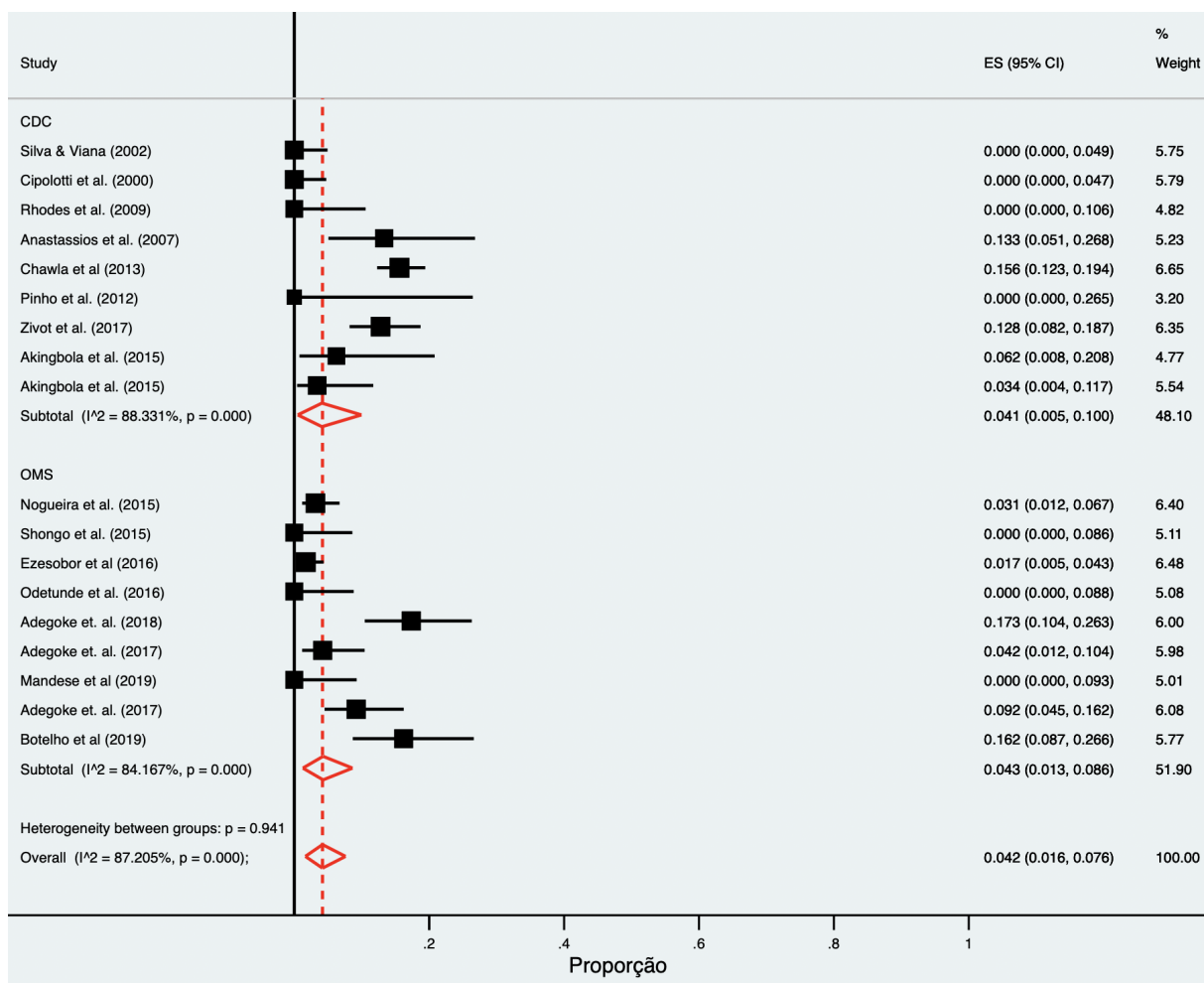


Figura 5 - *Forest Plot* da proporção global de excesso de peso, após análise de sensibilidade para o tipo de curva utilizada como referência populacional, mantidas as curvas NCHS/CDC e OMS.

Observou-se, adicionalmente, que as curvas país-específicas tendem a superestimar os dados de prevalência, dado que, utilizando somente as curvas do NCHS/CDC e da OMS, a prevalência global agrupada foi de 4,2% (IC95%: 1,6% - 7,6%)

Análise de subgrupos e sensibilidade segundo o tipo de indicador

A análise de subgrupos, segundo o tipo de indicador antropométrico utilizado, revelou que a maioria dos estudos (19/23; 82,6%) utilizou o IMC/idade como parâmetro para investigar a presença de excesso de peso. Considerando apenas esse indicador, a prevalência agrupada de excesso de peso foi estimada em 6,7% (IC95%: 4,1 - 9,7). Esse valor foi superior ao observado para os outros dois indicadores (Figura 6).

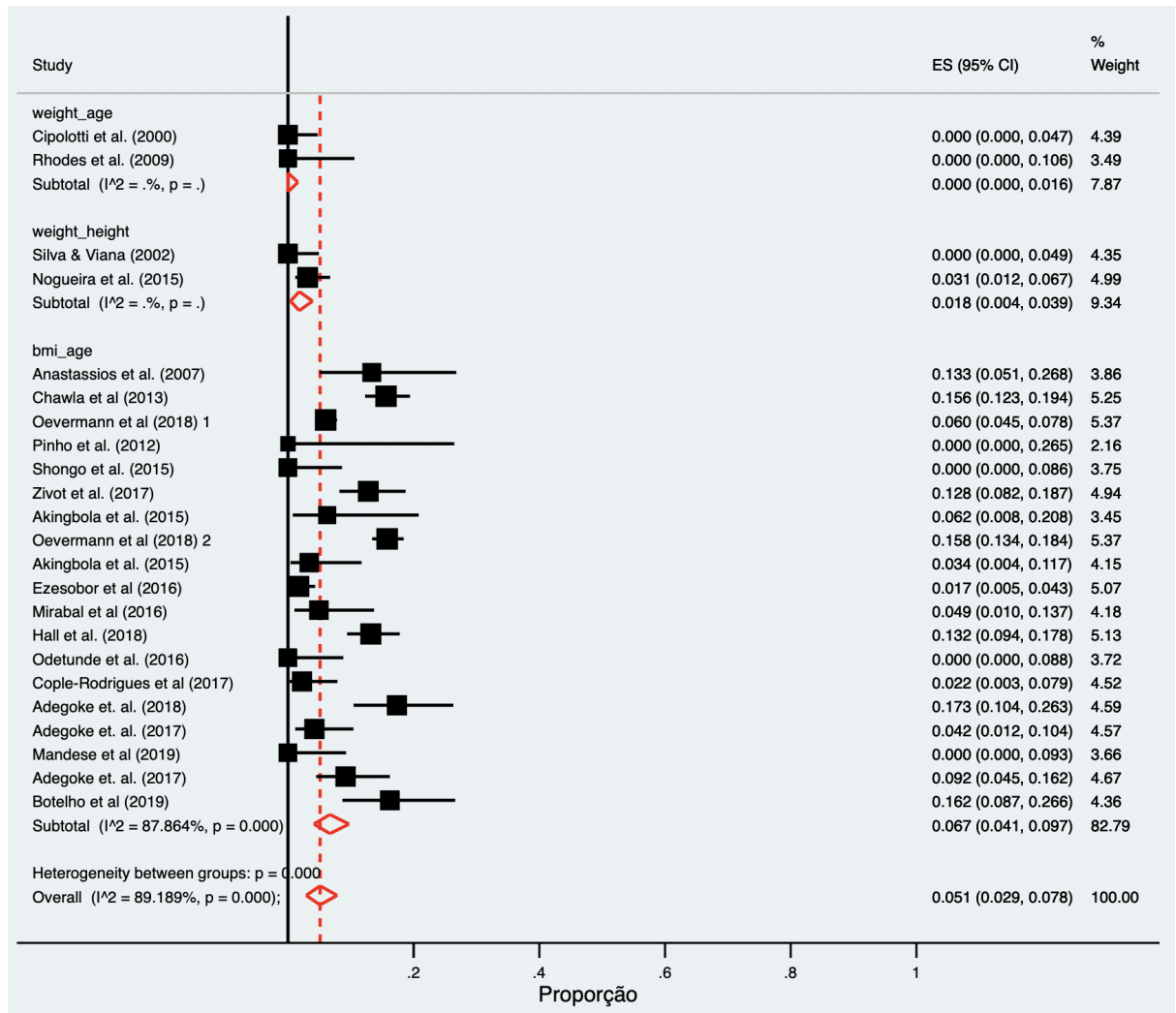


Figura 6 - *Forest Plot* da proporção global de excesso de peso, estratificada por tipo de indicador antropométrico (peso/idade, peso/altura, IMC/idade).

A análise de sensibilidade referente ao tipo de curva utilizada, quando incluído apenas estudos que utilizaram o indicador IMC/idade para aferir a presença de excesso de peso mostrou uma prevalência agrupada global de 6,7% (IC95%: 4,1% - 9,7%).

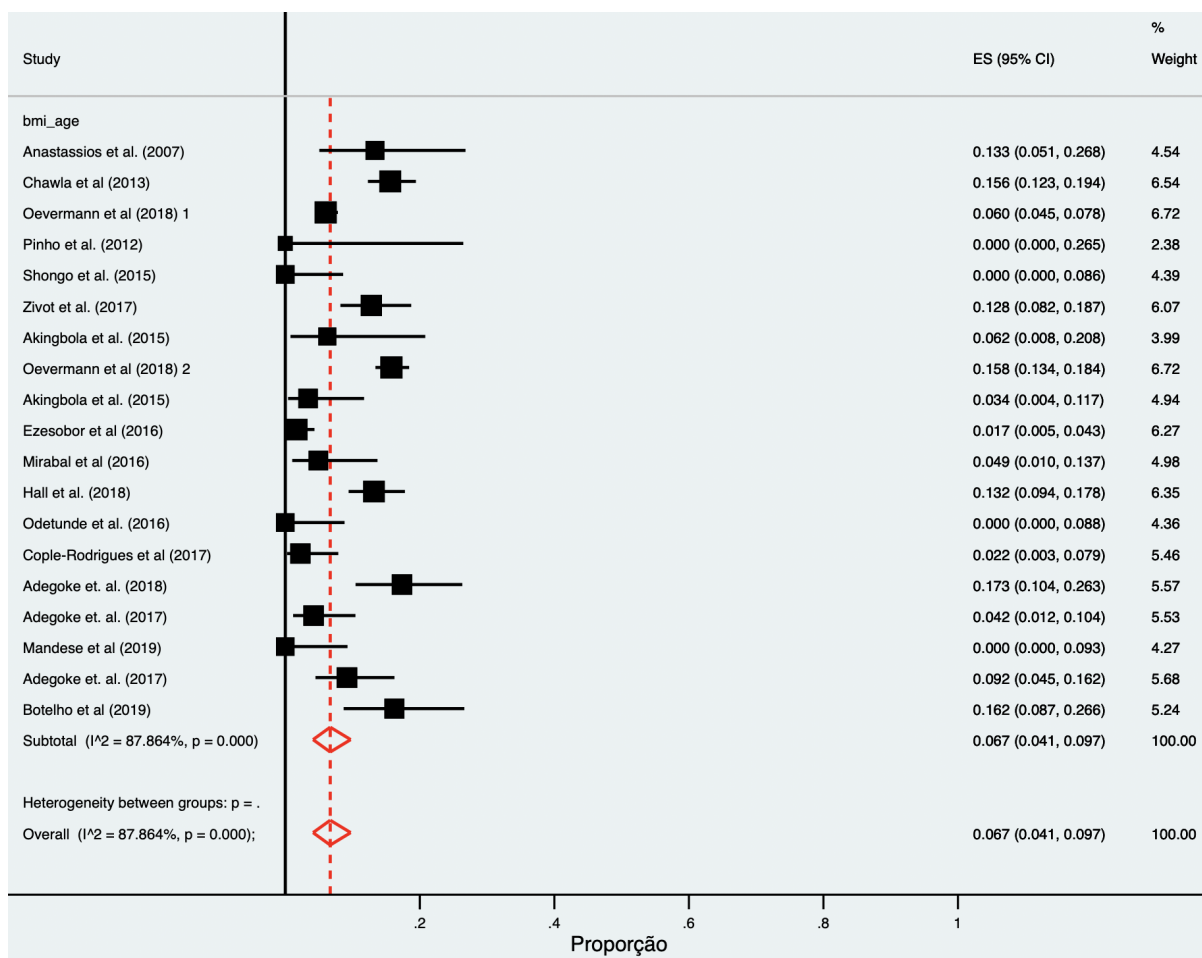


Figura 7 - Forest Plot da proporção global de excesso de peso, após análise de sensibilidade para o tipo de indicador antropométrico utilizado, mantendo somente o indicador IMC/idade.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou uma prevalência global de excesso de peso em crianças e adolescentes com anemia falciforme de 5,1% (IC95%: 2,9%-7,8%), referente a estudos com dados coletados entre 1990 e 2019, últimos 30 anos. Adicionalmente, foi observada uma diferença desta prevalência superior a 4x quando comparados os países de alta renda com os países de renda baixa e média baixa. Em geral, estudos da última década no século passado não abordaram o excesso de peso como objeto de interesse, sendo observado um crescente interesse por esse indicador antropométrico a partir de 2010, quando foram identificados 70% dos estudos utilizados na meta-análise dos dados.

Classicamente, a anemia falciforme está associada a déficits antropométricos como a baixa estatura e a desnutrição crônica com atraso puberal na adolescência (22) (25). De fato, esses desfechos são os mais explorados na literatura, especialmente nos estudos que provêm de países da África subsaariana, nos quais essas alterações ainda são muito mais prevalentes do que o excesso de peso. Esse cenário fica claro no presente estudo, dado que os estudos com amostras de crianças e adolescentes africanos (47) (13) (52) (51) (44) (44) registraram ausência ou menor prevalência de sobrepeso e/ou obesidade, quando comparados com estudos conduzidos em países classificados pelo Banco Mundial como de média alta ou alta renda (49) (53) (30) (13) (48) (10) (11) (50). Nestes países, já não é incomum encontrar maiores frequências de sobrepeso e obesidade, e não de desnutrição, nas crianças e adolescentes com anemia falciforme.

A mudança no cenário das repercussões da anemia falciforme no estado nutricional, tem se mostrado como tendência recente ao aumento da prevalência do excesso de peso, e tem sido vista de modo gradual e heterogêneo entre os países (1). O nível socioeconômico dos países configura um dificultador da rede de assistência integral às pessoas com anemia falciforme. Especificamente, isso reflete na organização dos serviços de assistência à saúde, especialmente para o diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal, bem como dos recursos limitados junto a capacitação de equipes profissionais engajadas, o que representa um caminho efetivo para a devida atenção as crianças e adolescentes doentes, principalmente em áreas de alta incidência de anemia falciforme (8) (54).

O avanço em medidas terapêuticas e maior e mais precoce atenção multiprofissional suporta o cenário de melhorias nutricional e na qualidade de vida

dos pacientes, expressando-se em intervenções variadas na fisiopatologia da doença, como tratamento com Hidroxiureia, profilaxia com penicilina, transfusões crônicas e suplementação de ácido fólico (17) (55) (56). Essas terapêuticas, somados ao diagnóstico precoce e boa assistência médica e multiprofissional constituem um cenário crescente em países de alta renda (57).

Estudos prévios demonstram que o uso de hidroxiureia (HXU) resulta numa tendência ao maior ganho de peso e bons indicadores de crescimento (10). No entanto, ainda existem indicações mais específicas de uso da HXU, não sendo uma conduta universal, o que resulta em vieses de distribuição da terapia com HXU, dado que está direcionada a pacientes com ou em risco de manifestações graves como acidente vascular cerebral (51).

Mesmo em países de média alta e alta renda, em que o excesso de peso já corresponde a alteração nutricional mais comum entre as crianças e adolescentes com anemia falciforme, atenção a desigualdade de acesso a terapêutica e ao acompanhamento multiprofissional devem ser destacadas, Estudo conduzido na Itália, país de alto nível socioeconômico, não observou dados de excesso de peso, mas uma grande incidência de atraso no crescimento e alta frequência de complicações endócrinas. Neste estudo, destaca-se o registro de que a maioria da amostra estudada era composta por imigrantes africanos, logo expostos a condições desfavoráveis de atenção à saúde (50). Assim, os achados de cada país devem ser relativizados dentro de suas regiões e grupos sociais, considerando os determinantes sociais em saúde (58).

Nesse contexto, taxas mais baixas de vacinação pneumocócica e uso de HXU foram encontradas na população nigeriana em relação à estadunidense que lida com uma realidade de sobrepeso, obesidade e pressão arterial elevada. Nestas crianças e adolescentes, as orientações habituais do cuidado com a anemia falciforme são reforçadas com a necessidade de ênfase em hábitos saudáveis e rotina de exercícios, enquanto nos países africanos ainda precisa se alcançar melhor acesso as medidas terapêuticas já comprovadamente efetivas e difundidas (13). Desse modo, melhorias terapêuticas devem ser acompanhadas de uma vigilância aos possíveis efeitos colaterais para que haja benefícios na qualidade de vida do paciente (30).

Para alcance de resultados efetivos e duradouros, sem que haja desvio do status nutricional para excesso ou déficit é benéfico priorizar essas intervenções

ainda na primeira infância, período em que há possibilidade de diagnóstico inicial, acompanhamento longitudinal e medidas na prevenção ou tratamento precoce de déficit no crescimento e desenvolvimento infantil (21) (45).

A análise da evolução temporal da prevalência de excesso de peso nos últimos trinta anos mostra o predomínio de estudos com esse foco na última década. Esse fenômeno coincide com a pandemia global do sobrepeso e obesidade, que domina o mundo ocidental e países asiáticos como um dos principais problemas nutricionais atuais, conjuntamente com as deficiências de micronutrientes (59) (60). Fatores como sedentarismo e acesso a alimentos ultra processados geram um ambiente propício ao desenvolvimento do excesso de peso (31). Se associarmos esse ambiente, a um melhor suporte terapêutico proporcionados às crianças e adolescentes com anemia falciforme, que resulta em redução da morbidade, compreende-se o avanço do excesso de peso neste público. Os fatores fisiopatológicos que resultam em maior gasto energético, múltiplos internamentos e redução da ingestão são minimizados com as novas terapêuticas, especialmente, o uso da hidroxureia (HXU). Vários estudos mostram que parâmetros antropométricos em crianças e adolescentes tratados com HXU se assemelham a crianças sem anemia falciforme ou com traço falciforme (61).

As análises de subgrupos para o tipo de curva de referência utilizada mostraram equivalência na prevalência pontual agrupada obtida entre os estudos que utilizaram as curvas do NCHS/CDC (4,1%; IC95%: 0,5% - 10,0%), baseada em crianças e adolescentes norte-americanos, e os que utilizaram a curva da OMS, de base populacional multiétnica (4,3%; IC95%: 1,3% - 8,6%). Curvas populacionais específicas do país do qual procediam as crianças e adolescentes estudadas revelaram maiores prevalências de excesso de peso, a exceção do estudo cubano, que observou prevalência pontual de 4,1% (IC95%: 1,0% - 13,7%). As maiores prevalências observadas para os estudos com curvas nacionais (Reino Unido e França), provavelmente, se devem ao aspecto deles terem renda alta e não por conta de especificidades populacionais na base de dados que foram utilizadas para a construção destas curvas de referência populacional.

O achado de similaridade e ausência de heterogeneidade entre o subgrupo dos estudos que se basearam na curva NCHS/CDC e o subgrupo que utilizou a curva preconizada pela OMS indicam uma estabilidade da magnitude da prevalência

do excesso de peso entre as crianças e adolescentes, com valor global agrupado de 4,2% (IC95%: 1,6-7,6).

Embora prevalências maiores de sobrepeso e obesidade sejam observadas na população geral, especialmente dos EUA (59), um problema de saúde associado a diversas comorbidades, como a obesidade, alcançar quase 5% numa população caracterizada por um adoecimento crônico e com fisiopatologia sustentada no elevado gasto metabólico, já deve ser motivo de atenção. Esses valores de prevalência foram observados na população infanto-juvenil, a nível mundial, no final do século XX (62), o que projeta um crescimento dessa alteração nutricional nas próximas décadas, com a esperada melhoria no acesso ao diagnóstico precoce e tratamentos efetivos aos países da África subsaariana.

Outro ponto a se destacar consiste na análise de sensibilidade utilizada para o tipo de indicador antropométrico utilizado. Quando somente estudos que utilizaram o indicador IMC/idade foram agrupados para o cálculo da prevalência global agrupada, o valor encontrado aumentou para 6,7% (IC95%: 4,1% - 9,7%), superior aos 5,1% (IC95%: 2,9%-7,8%) observados na análise global. Este achado se justifica pelo fato dos estudos que utilizam o indicador IMC/idade serem mais recentes, de maioria realizado em países de média-alta e alta renda, e já focados na investigação da presença de excesso de peso.

Algumas limitações podem ser observadas no presente estudo. A necessidade de excluir trabalhos que não descreveram a presença de excesso de peso nos seus resultados, por utilizarem como critério de normalidade valores > -2 escores-z ou acima do percentil 50 ou percentil 75, sem especificar pontos de corte aceitos, internacionalmente, como definidores de excesso de peso a partir de parâmetros antropométricos, impediu a extração da prevalência de sobrepeso/obesidade nestes estudos. Isso pode ter contribuído para uma maior magnitude na estimativa da prevalência global descrita. Contudo, como a maioria destes estudos abordaram crianças e adolescentes com anemia falciforme em países classificados como de renda baixa ou média-baixa e antes dos anos 2000, independente da magnitude encontrada no presente estudo, o problema da crescente frequência de sobrepeso e obesidade nestas crianças está posto no cenário da doença falciforme e precisa fazer parte da preocupação do cuidado multiprofissional aos indivíduos com ela.

CONCLUSÃO

Observou-se uma prevalência global agrupada de excesso de peso em crianças e adolescentes com anemia falciforme de 5,1% (IC95%: 2,9%-7,8%), referente a estudos com dados coletados entre 1990 e 2019;

Houve uma diferença significativa entre a prevalência de agrupada de excesso de peso em crianças e adolescentes com anemia falciforme entre os países com renda média-baixa (1,9%; IC95%: 0,6% - 3,8%) e os de renda alta (8,9%; IC95%: 5,3% - 13,3%);

Os estudos se concentraram na última década avaliada (2010-2019), com raros estudos que abordaram a presença de excesso de peso entre 1990-1999;

O uso de estudos que utilizaram o indicador IMC/idade para mensurar a presença de excesso de peso, revelou uma prevalência global agrupada superior a geral observada (5,1% *versus* 6,7%).

REFERÊNCIAS

1. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess. *PLoS Med.* 2013;10(7).
2. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: Da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2007;29(3):207–14.
3. Goldman L (Physician), Schafer AI. *Goldman-Cecil medicine* [Internet]. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2016. Disponível em: <https://go.exlibris.link/kpHT96WI>
4. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *The Lancet.* 2017;390(10091):311–23.
5. Caldas P, Boa-sorte N, Amorim T, Freitas M, Ribeiro R, Fahel S. Fa Eventos Clínicos E F a Tores Associados Em Uma Coor Alciforme. *Medicina (Mex).* 2010;3:14–9.
6. Sabarense AP, Lima GO, Silva LML, Viana MB. Survival of children with sickle cell disease in the comprehensive newborn screening programme in Minas Gerais, Brazil. *Paediatr Int Child Health.* 2015;35(4):329.
7. Barden EM, Zemel BS, Kawchak DA, Goran MI, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2000;136(1):73–9.
8. Rahimy MC, Gangbo A, Ahouignan G, Adjou R, Deguenon C, Goussanou S, et al. Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. *Blood.* 2003;102(3):834–8.
9. Nogueira ZD, Boa-Sorte N, Leite MEDQ, Kiya MM, Amorim T, Fonseca SFD. Breastfeeding and the anthropometric profile of children with sickle cell anemia receiving follow-up in a newborn screening reference service. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(2):154–9.
10. Oevermann L, De Montalembert M, Benkerrou M, Brousse V, Pondarré C, Petras M, et al. Overview of Growth Development in Pediatric Patients Treated with Hydroxyurea (HU) in the Escort-HU Study. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):1079–1079.
11. Hall R, Gardner K, Rees DC, Chakravorty S. High body mass index in children with sickle cell disease: A retrospective single-centre audit. *BMJ Paediatr Open.* 2018;2(1):1–6.
12. Zivot A, Apollonsky N, Gracely E, Raybagkar D. Body Mass Index and the Association with Vaso-occlusive Crises in Pediatric Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(4):314–7.
13. Akingbola TS, Tayo BO, Salako B, Layden JE, Hsu LL, Cooper RS, et al. Comparison of patients from Nigeria and the USA highlights modifiable risk factors for sickle cell anemia complications. *Hemoglobin.* 2014;38(4):236–43.
14. Nogueira ZD, Boa-sorte N, Amorim T. ARTIGO DE REVISÃO Alterações antropométricas em crianças com doença falciforme Anthropometric changes in

- children with sickle cell disease. *Rev Ciênc Médicas E Biológicas*. 2014;v. 13(n. 3):393–7.
15. N R Jathanna Pamila, Prajwal S, Shreepathi U, Prabhakara B. Implementation of International Classification of Diseases 10: Preparedness for E-medical records and health reporting. *Chrimed J Health Res*. 2015;2(2):186–92.
 16. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: An increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):704–12.
 17. Paffenbarger RSJ, Kampert JB, Lee IM, Hyde RT, Leung RW, Wing AL, et al. Prophylaxis with oral penicillin. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;314(7):605–13.
 18. Davies EG, Hirst C, Lottenberg R, Dower N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2012(2).
 19. Henthorn JS, Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. *Br J Haematol*. 2004;124(3):259–63.
 20. de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al. Implementation of Escort-HU Extension: European Sickle Cell Disease Cohort - Hydroxyurea - Extension Study: Interests and Methodology. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3098–3098.
 21. Al-Saqladi AWM, Cipolotti R, Fijnvandraat K, Brabin BJ. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr*. 2008;28(3):165–89.
 22. Fung EB, Malinauskas BM, Kawchak DA, Koh BY, Zemel BS, Gropper SS, et al. Energy expenditure and intake in children with sickle cell disease during acute illness. *Clin Nutr*. 2001;20(2):131–8.
 23. Duggan MB. Anthropometry as a tool for measuring malnutrition: Impact of the new WHO growth standards and reference. *Ann Trop Paediatr*. 2010;30(1):1–17.
 24. Hibbert JM, Hsu LL, Bhatena SJ, Irune I, Sarfo B, Creary MS, et al. Proinflammatory cytokines and the hypermetabolism of children with sickle cell disease. *Exp Biol Med*. 2005;230(1):68–74.
 25. Singhal A, Davies P, Wierenga KJJ, Thomas P, Serjeant G. Is there an energy deficiency in homozygous sickle cell disease? *Am J Clin Nutr*. 1997;66(2):386–90.
 26. Brown RT, Connelly M, Rittle C, Clouse B. A longitudinal examination predicting emergency room use in children with sickle cell disease and their caregivers. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(2):163–73.
 27. Energy and protein requirements. Vol. 27, World Health Organization Chronicle. 1973. p. 481–6.
 28. Singhal A, Parker S, Linsell L, Serjeant G. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(6):1093–7.
 29. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Adequacy of Dietary Intake Declines with Age in Children with Sickle Cell Disease. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(5):843–8.

30. Chawla A, Sprinz PG, Welch J, Heeney M, Usmani N, Pashankar F, et al. Weight status of children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2013;131(4).
31. Bismarck Eke C, Onyeka Edelu B, Nnaemeka Ikefuna A, Josephine Emodi I, Chidozie Ibe B. Obesity in Preschool-Aged Children with Sickle Cell Anemia: Emerging Nutritional Challenge in a Resource Limited Setting. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(6):390–8.
32. Hargrave DR, Wade A, Evans JPM, Hewes DKM, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood*. 2003;101(3):846–8.
33. Mitchell MJ, Carpenter GJO, Crosby LE, Bishop CT, Hines J, Noll J. Growth status in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009;26(4):202–15.
34. Scott A, Ejikeme CS, Clottey EN, Thomas JG. Obesity in sub-Saharan Africa: Development of an ecological theoretical framework. *Health Promot Int*. 2013;28(1):4–16.
35. Kashif M. Reference Citation and writing Bibliography using Mendeley Reference Manager. *Perspect Med Res*. 2016;4(3):64–64.
36. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210–210.
37. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res*. 2020;7(1):7–7.
38. World Bank Open Data | Data [Internet]. [citado 16 de maio de 2022]. Disponível em: <https://datos.bancomundial.org/>
39. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health Arch Belg Santé Publique*. 2014;72(1):39–39.
40. Cipolotti R, Caskey MFB, 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(2):109–13.
41. Silva CM, Viana MB. Growth Deficits in Children with Sickle Cell Disease. *Arch Med Res*. 2002;33(3):308–12.
42. De Pinho L, Azevedo C do A, Caldeira AP, do Amaral JF. Perfil Antropométrico E Dietético De Crianças Com Anemia Falciforme. *Rev Baiana Saúde Pública*. 1970;36(4):935.
43. Social FO. Predictive power of birth weight and early life body mass index on adiposity measures of adolescents Prediction of metabolic health in 19-year old Swedish students Presence of obesity in children with sickle cell anemia Prevalence of overweight and obesit. 2017;10(suppl 1):248–9.
44. Adegoke SA, Figueiredo MS, Adekile AD, Braga JAP. Comparative study of the growth and nutritional status of Brazilian and Nigerian school-aged children with sickle cell disease. *Int Health*. 2017;9(6):327–34.

45. ADEGOKE SA, ABRAGA JOSEFINA a p, Adekile AD, Figueiredo MS. Impact of Hydroxyurea on Anthropometry With Sickle Cell Disease. *Clin Lab Obs.* 2018;40(4):243–7.
46. Botelho EC, Mataratzis PSR, Lino DL, de Oliveira AN, Bezerra FF, Dos Santos Barbosa Brito F, et al. Nutritional Status, Nutrient Intake, and Food Diversity Among Children With Sickle Cell Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(3):e141–5.
47. Shongo MYP, Mukuku O, Mutombo AM, Lubala TK, Ilunga PM, Sombodi WU, et al. Profil hématologique et nutritionnel du drépanocytaire homozygote SS âgé de 6 à 59 mois à Lubumbashi, république Démocratique du Congo. *Pan Afr Med J.* 2015;21:142–5.
48. Serrano Mirabal J, García Peralta T, Svarch E, Menéndez Veitía A, Machín García S. Crecimiento prepuberal en la drepanocitosis. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2016;32(3):340–53.
49. Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Longitudinal changes in lung function and somatic growth in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(6):483–8.
50. Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, Palazzi G, Predieri B, Lucaccioni L, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: An Italian cohort study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1–9.
51. Esezobor CI, Akintan P, Akinsulie A, Temiye E, Adeyemo T. Wasting and stunting are still prevalent in children with sickle cell anaemia in Lagos, Nigeria. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):1–8.
52. Odetunde OI, Chinawa JM, Achigbu KI, Achigbu EO. Body Mass Index and other anthropometric variables in children with sickle cell anaemia. *Pak J Med Sci.* 2016;32(2):341–6.
53. Rhodes M, Akohoue SA, Shankar SM, Fleming I, An AQ, Yu C, et al. Growth patterns in children with sickle cell anemia during puberty. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(4):635–41.
54. Yarhere IE, Jaja T, Briggs D, Iughetti L. Newborn screening in Nigeria: Associating the screening of congenital hypothyroidism and sickle cell disease can be a winning choice? *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2019;90(2):316.
55. Williams BA, McCartney H, Adams E, Devlin AM, Singer J, Vercauteren S, et al. Folic acid supplementation in children with sickle cell disease: Study protocol for a double-blind randomized cross-over trial. *Trials.* 2020;21(1):1–11.
56. 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;106(7):2269–75.
57. Higgins T, Menditto MA, Katartzis S, Matson KL. Advances in the Management of Sickle Cell Disease: New Concepts and Future Horizons. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(3):206–13.
58. Cullen MR, Lemeshow AR, Russo LJ, Barnes DM, Ababio Y, Habtezion A. Disease-Specific Health Disparities: A Targeted Review Focusing on Race and Ethnicity. *Healthc Basel.* 2022;10(4):603.

59. González-Álvarez MA, Lázaro-Alquézar A, Simón-Fernández MB. Global Trends in Child Obesity: Are Figures Converging? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9252.
60. Han X, Ding S, Lu J, Li Y. Global, regional, and national burdens of common micronutrient deficiencies from 1990 to 2019: A secondary trend analysis based on the Global Burden of Disease 2019 study. *EClinicalMedicine*. 2022;44(Journal Article):101299–101299.
61. Vinhaes CL, Teixeira RS, Monteiro-Júnior JAS, Tibúrcio R, Cubillos-Angulo JM, Arriaga MB, et al. Hydroxyurea treatment is associated with reduced degree of oxidative perturbation in children and adolescents with sickle cell anemia. *Sci Rep*. 2020;10(1):18982–18982.
62. DE ONIS M, BLÖSSNER M, BORGHI E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257–64.