

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DE REABILITAÇÃO**

JONATHAN LUIZ DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E DA FUNÇÃO PULMONAR
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME.**

SÃO PAULO, SP

2020

JONATHAN LUIZ DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E DA FUNÇÃO PULMONAR
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME.**

Dissertação apresentada à
Universidade Nove de Julho
para obtenção do título de
Mestre em Ciências da
Reabilitação.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Fernanda de Cordoba Lanza

Co-orientadora: Dr^a Patrícia Belintani Blum

SÃO PAULO, SP

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Jonathan Luiz da.

Avaliação da capacidade funcional e da função pulmonar em crianças e adolescentes com anemia falciforme. / Jonathan Luiz da Silva. 2019.

120 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2019.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Fernanda de Cordoba Lanza.

1. Anemia falciforme. 2. Exercício. 3. Crianças. 4. Adolescentes e capacidade funcional.

I. Lanza, Fernanda de Cordoba.

II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 11 de dezembro de 2019.

TERMO DE APROVAÇÃO

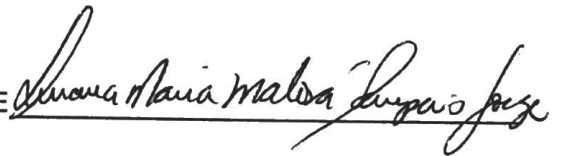
Aluno(a): Jonathan Luiz da Silva

Título da Dissertação: "Avaliação da Capacidade Funcional e da Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme".

Presidente: PROFA. DRA. FERNANDA DE CORDOBA LANZA



Membro: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO JORGE



Membro: PROFA. DRA. CELIA MARTINS CAMPANARO



DEDICATÓRIA

A todas as crianças e adolescentes com anemia falciforme que participaram desse estudo e aos meus familiares por todo amor, apoio e confiança.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus todo poderoso e fiel que esteve comigo em todos os momentos difíceis desse árduo processo de aprendizagem dizendo: Meu filho coragem eu venci o mundo e a nossa senhora das graças a quem recorri humildemente sua intercessão nos diversos momentos em que a desistência bateu na minha porta.

Aos meus pais: Josué da Silva e Roseneide da Silva pela educação, ajuda financeira , compreensão das minhas escolhas e por me ensinar o valor de ser integro e honesto.

As minhas irmãs Vitoria Cristina da Silva e Thais Cristina da Silva por cada momento de torcida e por acreditar que eu poderia lançar as redes para águas mais profundas e que essas águas não iriam me submergir.

A minha orientadora: Prof^a Dr^a Fernanda de Córdoba Lanza, excelente na arte de ensinar, devo me espelhar no seu profissionalismo e sou eternamente grato á tudo que me proporcionou até a presente data. A sua ausência me trouxe um grande e novo ensinamento: o valor de andar com as próprias pernas, entretanto cabe lembrar que sozinho não chegaria a esse êxito.

A minha co-orientadora Dr^a Patrícia Belintani Blum Fonseca médica e chefe do serviço de hematologia pediátrica e a toda equipe do ambulatório de oncologia e hematologia pediátrica do hospital infantil Darcy Vargas, esse trabalho jamais seria possível ser concretizado sem a colaboração e o envolvimento de todos os profissionais; recepção, oficiais administrativos, auxiliares/técnicos de enfermagem, residentes/médicos da hematologia, os agentes da limpeza e as voluntarias rosas e amarelas darcysistas.

A chefia do serviço de Fisioterapia do hospital infantil Darcy Vargas: Érica Cristina Ferreira Pinheiro, por todo carinho em ajudar na dinâmica e organização dos fluxos internos dentro do hospital, para que a realização das coletas não ocasionassem contratempos e nem intercorrências. Tudo foi muito bem pensado e planejado pela sua forma meiga e doce. Obrigado grande amiga.

Aos colegas do laboratório de reabilitação cardiopulmonar da UNINOVE, pela convivência no dia a dia e pelas experiências compartilhadas, em especial a Jeniffer dos Santos minha parceira, colega, amiga, juntos dividimos momentos de alegria, esperanças, tristezas, dúvidas e incertezas, obrigado por esses dois anos ao seu lado.

Ao Mestre Prof^o Jaksoel Cunha Silva e a Dr^a Mariana Reimberg Mazzuca que colaboraram de maneira muito direta e assertiva na construção desse trabalho, as nossas tardes, os telefonemas, as coletas, e todas as vezes que foram unânimes em me animar. Obrigado pela amizade e por confiar em mim, com certeza juntos fomos mais fortes do que as adversidades.

Aos alunos de iniciação científica (IC) do laboratório de reabilitação cardiopulmonar em especial aluna: Rithile Aparecida que seguiu junto comigo nas coletas externas e ajudou muito em cada fase árdua desse caminho e ao aluno: Marlon Santos Martins voluntario do 3^o semestre de Fisioterapia, que se prontificou e disponibilizou do seu tempo para fazer parte desse trabalho.

Aos Professores Mestres e Doutores do programa de pós-graduação em Ciências da Reabilitação, os meus sinceros agradecimentos pelo ensino teórico e prático, em especial a Prof^a Simone Dal Corso que conduz muito bem o laboratório de reabilitação cardiopulmonar no qual eu estava inserido e a magnífica e excelente Prof.^a Dr^a Luciana Maria Malosa Sampaio Jorge, por contribuir de maneira intelectual na consistência dessa dissertação, agradeço sua gentileza e humildade em emprestar alguns dos seus materiais para coleta externa durante o protocolo, louvo e agradeço sua generosidade. A união faz a força.

A UNINOVE que proporcionou muitos ensinamentos durante o meu vínculo com o programa de pós-graduação stricto sensu. Obrigado pela infraestrutura e pela bolsa PROSUP oferecida durante esse período. Ajudou muito.

Agradeço as secretárias que viabilizaram com responsabilidade toda parte administrativa. E a todos que de alguma forma colaboraram para que o JONATHAN LUIZ DA SILVA fosse um pouco melhor nesse período todo.

Epígrafe

“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade, não tentes ser bem sucedido tenta antes ser um homem de valor”.

Albert Einstein

SUMÁRIO

Lista de tabelas e quadros.....	11
Lista de figuras e gráficos.....	12
Lista de anexos.....	13
Lista de siglas.....	14
1.Introdução.....	20
1.1. Contextualização.....	20
1.2. Manifestações cardiorrespiratórias.....	22
1.3. Capacidade funcional.....	26
1.4. Qualidade de vida.....	30
1.5. Justificativa.....	31
1.5.1. Hipótese do estudo	31
2.Objetivos	32
2.1. Geral.....	32
2.2. Específico.....	32
3.Método.....	33
3.1-Desenho de estudo.....	33
3.2-Protocolo.....	33
3.2.1. Avaliações.....	35
3.2.2. Avaliação Antropométrica.....	35
3.2.3. Espirometria.....	35
3.2.4. Questionário de qualidade de vida.....	36
3.2.4.1.Questionário <i>ISAAC</i>	37
3.2.5. Força muscular respiratória.....	37
3.2.6. Teste levanta e senta 5 repetições.....	38
3.2.7. Shuttle teste modificado.....	39
3.2.8. Ecocardiograma-doppler.....	41

3.2.8.1. Recuperação da FC-1 ^o minuto.....	42
4. Análise estatística.....	43
5. Aspectos Éticos.....	44
6. Resultados.....	45
7. Discussão.....	54
8. Conclusão.....	62
9. Referências Bibliográficas.....	63

Lista de tabelas

Tabela-1 Características basais da amostra.....	46
Tabela-2 Comparação dos grupos em relação a capacidade funcional.....	47
Tabela-3 Reprodutibilidade dos testes de capacidade funcional do grupo anemia falciforme.....	49
Tabela-4 Comparação dos desfechos da capacidade funcional em relação ao VJRT.....	52
Tabela-5 Comparação dos pacientes da anemia falciforme com e sem prescrição da hidroxiuréia.....	53
Tabela-6 Qualidade de vida pediátrico- PedsQL.....	53
Tabela-7 .Prevalência inquerito diagnóstico /SAAC.....	54

Lista de figuras e gráficos

Figura-1 Polimerização da hemoglobina S.....	21
Figura-2 Fluxograma do estudo.....	34
Figura-3 Avaliação da função pulmonar pela espirometria	36
Figura-4 Avaliação da força muscular respiratória.....	38
Figura-5 Representação do TLS-5rep.....	39
Figura-6 Avaliação da capacidade funcional pelo STM.....	40
Figura-7 Avaliação do ecocardiograma.....	41
Gráfico-1 Comparação do grupo controle com o grupo falciforme em relação a distância total percorrida em metros e em % do previsto STM.....	48
Figura-8 Disposição gráfica de Bland-Altman para distância em metros do STM1-STM2.	50
Figura-9 Disposição gráfica de Bland-Altman para o tempo em segundos do TLS-1eTLS-2.	51

Lista de anexos

Anexo-1 Ficha de avaliação.....	76
Anexo-2 Questionário de qualidade de vida pediátrico (5-7 anos).....	80
Anexo-3 Questionário de qualidade de vida pediátrico (8-12 anos).....	82
Anexo-4 Questionário de qualidade de vida pediátrico (13-18 anos).....	84
Anexo-5 Questionário 1 – Asma	86
Anexo-6 Questionário 2 – Rinite	88
Anexo-7 Questionário 3 – Eczema atópico.....	90
Anexo-8 Parecer oficial da instituição hospitalar	92
Anexo-9 Parecer do serviço de hematologia e diretoria divisão médica.....	93
Anexo-10 Parecer UNINOVE.....	94
Anexo-11 Termo de consentimento para participação em pesquisa clínica.....	95
Anexo-12 Termo de assentimento participação em pesquisa clínica para maiores de 7 anos e menores de 18 anos.....	98
Anexo-13 Termo de assentimento participação em pesquisa clínica para menores de 7 anos.....	99
Anexo-14 Escala de BORG.....	100
Anexo-15 Artigo.....	101

Lista de siglas

AD	Átrio direito
AVD	Atividade de vida diária
AF	Anemia Falciforme
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CF	Capacidade funcional
CVF	Capacidade vital forçada
CVO	Crise vaso oclusiva
DC	Debito cardíaco
DF	Doença falciforme
DHL	Desidrogenase láctica
DMP	Disfunção muscular periférica
DP	Distância percorrida
DSVE	Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo
DTP	Distância total percorrida
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
ECNE	Encefalopatia crônica não evolutiva
EFH	Eletroforese de Hemoglobina
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FEF_{25-75%}	Fluxo expiratório forçado
FMR	Força muscular respiratória
GC	Grupo Controle

GF	Grupo Falciforme
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbAS	Hemoglobina AS
HbF	Hemoglobina Fetal
Hb-S	Hemoglobina S
Hb-SC	Hemoglobina SC
Hb-SD	Hemoglobina SD
HbS-β⁺	Hemoglobina S Beta + talassemia
HbS-β⁰	Hemoglobina S Beta zero talassemia
HIDV	Hospital Infantil Darcy Vargas
HP	Hipertensão pulmonar
HRB	Hiperresponsividade brônquica
HU	Hidroxiuréia
IMC	Índice de massa corpórea
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
Kg	Quilogramas
m	Metros
m²	Metro quadrado
m/s	Metros por segundos
MMII	Membros inferiores
NO	Oxido nítrico

PA	Pressão arterial
PAD	Pressão átrio direito
PAP	Pressão arterial pulmonar
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PE_{máx}	Pressão expiratória máxima
PI_{máx}	Pressão inspiratória máxima
PSAP	Pressão sistólica artéria pulmonar
PSVD	Pressão sistólica do ventrículo direito
%prev.	Porcentagem do previsto
QE	Questionário escrito
QRVS	Qualidade de vida relacionada à saúde
QV	Qualidade de vida
RFC	Recuperação da frequência cardíaca
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
RVP	Resistência vascular periférica
SpO₂	Saturação de pulso de oxigênio
STA	Síndrome torácica aguda
STM	Shuttle teste modificado
SWTI	Shuttle walk test incremental
TA	Termo de assentimento
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TC6	Teste de caminhada 6 minutos
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TF	Traço Falciforme

TLS	Teste levanta e senta
TLS-5rep	Teste levanta e senta 5 repetições
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
UNINOVE	Universidade Nove de Julho
V²	Velocidade ao quadrado
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VEj	Volume de ejeção
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VJRT	Velocidade de jato regurgitante da tricúspide
VO₂máx	Consumo máximo de oxigênio
VS	Volume sistólico

Resumo

Introdução: Anemia Falciforme (AF) é uma doença hematológica, resultante em defeitos na estrutura da hemoglobina, as complicações causadas pela doença podem ocasionar limitação da capacidade funcional e comprometer a qualidade de vida. **Objetivo:** Avaliar a capacidade funcional, função pulmonar e a qualidade de vida de crianças e adolescentes com AF. **Método:** Estudo transversal realizado com crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos com AF genótipo HbS-S (grupo anemia falciforme), pareados em idade e gênero ao (grupo controle GC). Os voluntários foram submetidos ao teste de função pulmonar, questionário de qualidade de vida PedsQL, força muscular respiratória (FMR), teste levanta e senta cinco repetições (TLS-5rep) e ao shuttle teste modificado (STM). **Resultados:** Foram avaliados 48 voluntários do GF e 48 voluntários do GC, a média da idade foi de 13 ± 3 anos, a função pulmonar do GF foi menor comparada ao GC CVF(%prev) 92 ± 15 vs 104 ± 15 , VEF1(%prev): 83 ± 15 vs 101 ± 13 , VEF1/CVF: 84 ± 8 vs 90 ± 6 , FEF25-75%(%prev): 82 ± 22 vs: 108 ± 22 e PFE(%prev) 72 ± 22 vs GC: 92 ± 18 , respectivamente, $p < 0,05$. Na qualidade de vida o GF obteve menores scores em todos os domínios do PedsQL quando comparado ao GC: saúde $66(59-74)$ vs $94(79-97)$, sentimentos: $65(50-80)$ vs $75(60-89)$, social: $80(66-94)$ vs $95(81-100)$ e escolar $50(40-70)$ vs $87(74-91)$ $p < 0,05$ respectivamente, demonstrando pior qualidade de vida. Ao ser avaliado a capacidade funcional o tempo de execução do TLS-5rep do GF foi maior no em relação aos controles $8(7,4-8,9)$ seg) vs $7(7,0-8,08)$ seg) $p < 0,001$ e a distância total percorrida em metros e em % do previsto do STM foi menor comparado aos seus pares saudáveis, DTP: $576(515-672m)$ vs $1010(887-1219m)$ e %prev $58(50-54)$ vs $101(89-111)$ $p < 0,001$. **Conclusão:** Crianças e adolescentes com AF apresentam capacidade funcional e qualidade de vida reduzida ao serem comparadas aos seus pares controles.

Palavras-chaves: Anemia falciforme, Exercício, Crianças, Adolescentes e capacidade funcional

Abstract

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is a haematological disease caused by defects in hemoglobin structure, such as complications caused by diseases that may cause functional capacity limitation and quality of life impairment.

Objective: To evaluate the functional capacity, pulmonary function and quality of life of children and adolescents with AF.

Method: Cross-sectional study of children and adolescents aged 6 to 18 years with the SCA genotype HbS-S (group-SCA) matched for age and sex. to their feeding peers (Control Group - CG).

Employees underwent pulmonary function test, PedsQL quality of life questionnaire, muscle respiratory strength (FMR), elevation test and five-repetition test (TLS-5rep) and after the modified test shuttle (STM).

Results: Forty-eight G-SCA volunteers and 48 CG volunteers were selected, with a mean age of 13 ± 3 years, and a G-SCA pulmonary function was lower compared to CG FVC (previous%) 92 ± 15 vs 104 ± 15 , FEV1 (previous%): 83 ± 15 vs 101 ± 13 , FEV1 / FVC: 84 ± 8 vs 90 ± 6 , FEF25-75% (previous%): 82 ± 22 vs: 108 ± 22 and PEF (previous%) 72 ± 22 vs CG: 92 ± 18 , respectively, $p < 0.05$. In quality of life or G-SCA, the lowest scores are evaluated in all domains of PedsQL when compared to CG: health 66 (59-74) vs 94 (79-97), feelings: 65 (50-80) vs 75 (60-89), social: 80 (66-94) vs 95 (81-100) and school 50 (40-70) vs 87 (74-91) $p < 0.05$ respectively, showing the worst quality of life. When assessing TLS-5 functional capacity or execution time, the G-SCA was higher in relation to controls 8 (7.4-8.9 sec) vs 7 (7.0-8.08 sec) $p < 0.001$ and total distance traveled in meters and% of predicted for STM was shorter than for healthy peers, DTP: 576 (515-672m) vs 1010 (887-1219m) and previous% 58 (50-54) vs 101 (89 -111)) $p < 0.001$

Conclusion: Children and adolescents with SCA have functional capacity and reduced quality of life when compared to their control pairs.

Keywords: Sickle cell anemia, Exercise, Children, Adolescents and functional capacity.

1-Introdução

1.1-Contextualização

A doença falciforme (DF) é uma das doenças hereditárias mais comuns no mundo, sua origem se deu no continente africano, porém essa doença pode ser encontrada em populações de diversas partes do planeta, com altas incidências na África, Arábia Saudita e Índia.^{1,2}

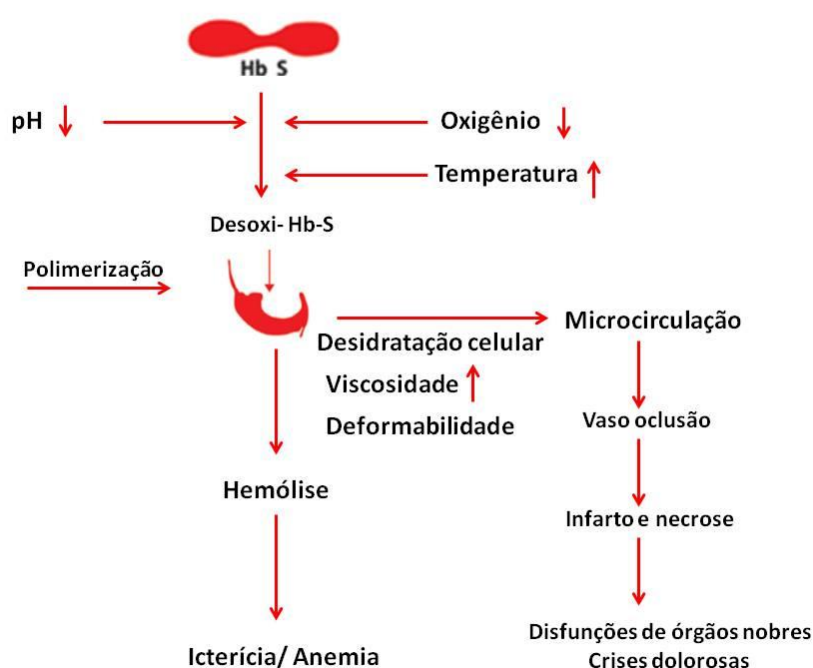
No Brasil devido à grande presença de afrodescendentes, a DF constitui um grupo de doenças e agravos relevantes para a sociedade.³

A anemia falciforme (AF) é a principal DF com maior incidência na população brasileira, ela foi descrita pela primeira vez em 1910 pelo cardiologista James Bryan Herrick, que relatou o caso de um homem afrodescendente de 20 anos que apresentava dispneia, palpitações, cardiomegalia, sopro sistólico e pulsos cheios, cujo exame periférico mostrou hemácias em forma de foice.^{2,3,4}

Essa é uma doença hematológica, hereditária e genética, e por se tratar de uma questão genética, os pais sempre são portadores do traço falciforme (TF), heterozigotos para S ou tem alguma DF associada.² A situação mais comum é quando duas pessoas com TF, padrão genético representado pela hemoglobina A (Hb-A), gene normal está associada à gene mutante (HbS-S), cuja representação universal é a hemoglobina AS (Hb-AS) une-se, constituindo uma prole, esse casal hipotético podem gerar filhos com ou sem o TF e com ou sem AF.^{2,3}

A mutação genética ocorre no cromossomo 11 resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia β globinica, dando origem à hemoglobina S. Esta modificação propicia a formação de polímeros de Hb-S. A Hb-S tem uma característica química especial que em situações de ausência ou baixa tensão de oxigênio se organiza em longos filamentos que por sua vez se associam em feixes de filamentos centrais rodeados de seis filamentos duplos de polímeros.

Esses feixes de cristais dentro da hemácia podem ser visto a microscopia eletrônica e determinar a deformabilidade da célula por alterações morfológicas e estruturais, causando distorção, rigidez e danos na estrutura da membrana.^{2,4} **(Figura-1)**. Os eritrócitos falcizados apresentam dificuldade em transitar na circulação sanguínea, provocando fenômenos vaso-oclusivos e infarto na área afetada, essa fisiologia causa isquemia, dor, necrose e disfunções, bem como danos permanentes aos tecidos, órgãos, e hemólise crônica.²



Manual da anemia falciforme para a população. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

Figura-1. Polimerização da hemoglobina S

A maior prevalência ocorre na África tropical e entre negros de países que participaram do tráfico de escravos.², entretanto podem acometer qualquer raça de qualquer região do mundo. No Brasil, cerca de 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença e estima-se a existência de pelo menos dois milhões de portadores da AF. Na região Sudeste, a prevalência estimada é de 2% na população geral e entre negros de 6 a 10%.²

A prevalência do traço falciforme (TF) é de 4%, variando entre 2% e 8%, nas regiões Norte e Nordeste, segundo os dados do Ministério da Saúde do Brasil, estima-se que existam cerca de 7 milhões de portadores do TF e a frequência anual de nascimento é de 200.000 recém-nascidos com TF, em relação a AF o número estimado seja de 25.000 a 30.000 e que o número de casos novos por ano seja próximo 3.500, ou seja, 1 recém-nascido doente para cada 1.000 recém-nascidos.^{2,3}

O diagnóstico laboratorial da AF pode ser feito pelo exame eletroforese de hemoglobina (EFH), as cadeias β globínicas são detectáveis em fase precoce da vida fetal, a partir da 10^a a 12^a semana de gravidez, o que possibilita o diagnóstico pré-natal da AF é após o nascimento através do exame do pezinho é possível identificar as hemoglobinopatias².

1.2-Manifestações cardiorrespiratórias

O sistema respiratório é um dos principais alvos de manifestações agudas e crônicas na AF, as complicações crônicas levam alterações na função pulmonar, diminuição na capacidade de difusão e em casos mais graves a hipertensão pulmonar (HP).^{5,6}

As lesões da microvasculatura pulmonar provocam alterações devido as interações recorrentes pela síndrome torácica aguda (STA), hemólise e menor biodisponibilidade de óxido nítrico (NO).^{7,8}

Crianças e adolescentes portadores de AF têm importantes alterações na função pulmonar, pois alguns estudos demonstraram a prevalência de distúrbios ventilatórios.^{9,10,11,12}

Esses distúrbios se constituem através de quadros de dor, infarto ósseo nas costelas durante o desenvolvimento ósseo, osteoporose, osteomalácia vertebral e os episódios recorrentes de STA, que de certa forma contribui para o desenvolvimento da fibrose pulmonar¹⁵.

Na STA, ocorre um aumento de moléculas vasculares de adesão, e elevação de citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1b e interleucina-6, potencializando o processo pró-inflamatório,

sendo esse o principal agente causal da obstrução reversível de vias aéreas inferiores, porém demais fatores podem acelerar a lesão pulmonar, como infecções de repetição, embolia gordurosa pós-infarto ósseo, e hipercoagulabilidade.¹³

A STA é uma afecção aguda e multifatorial caracterizada por febre, dispneia, tosse, hipoxemia, e um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax, essa síndrome, é a complicação mais comum da AF e acometem cerca de 50% dos homozigotos SS, sendo considerada a segunda causa de maior internação em crianças e adolescentes com AF.¹³

Alguns estudos relataram que além das alterações na função pulmonar, crianças e adolescentes apresentam o fenômeno de hiperresponsividade brônquica (HRB), que conotam impactos negativos no curso da doença, pois essa manifestação clínica está relacionada à fisiopatologia da inflamação na AF e de eventos repetitivos de STA, a HRB tem uma prevalência de 20% na população pediátrica, enquanto que nas crianças com AF varia de 40 a 78%, o diagnóstico clínico de asma, e rinite alérgica por sua vez tem uma prevalência de 2% a 50% na faixa pediátrica com AF.^{15,16}

Na década de 70 a função pulmonar de crianças e adolescentes com AF foi estudada, e a maioria dos resultados mostraram a prevalência do distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) e recentemente foi publicado que a redução no VEF₁ está associada a um aumento da mortalidade em adultos com AF.^{20,21}

A asma é reconhecida como uma situação clínica que interfere no curso da AF e causa declínio na função pulmonar, esta associação de asma e HP são comorbidades que comprometem a função pulmonar, levantando a suspeita de haver mecanismo compartilhado e possivelmente associado à hemólise crônica.^{4,5,7,12,13}

Existem várias pesquisas revelando a associação entre asma e aumento do número de crise vaso oclusiva (CVO) e STA, na população pediátrica com AF ^{12,13}. Já foram demonstrados que as alterações nos testes de função pulmonar são sinais objetivos e precoces do desenvolvimento da doença

pulmonar crônica na AF e que a mortalidade associada à doença pulmonar é um problema grave para esses doentes.^{5, 6, 13,14}

Numa coorte retrospectiva conduzida por Williams⁸⁸ et al. cerca de 35,9% dos pacientes com AF eram asmáticos e apresentaram declínio do VEF₁ com a progressão da doença de base, esses achados demonstram a importância do acompanhamento dos pacientes com AF.

Outra complicação muito comum na AF é a hipertensão pulmonar (HP) definida como, um distúrbio caracterizado por elevação da pressão arterial pulmonar (PAP) e da resistência vascular pulmonar (RVP).¹⁷

A HP está associada a uma série de fatores fisiopatológicos, incluindo redução da biodisponibilidade de NO, estresse oxidativo causado por hemólise intravascular, aumento da ativação plaquetária e trombose, geralmente esses pacientes evoluem com doença pulmonar crônica e cerca de 40% dos adultos com AF apresentaram o diagnóstico de HP.¹⁷

É possível através do exame de ecocardiografia-doppler realizar a mensuração da velocidade de jato regurgitante da tricúspide (VJRT) marcador que tem sido recomendado como modalidade não invasiva na triagem inicial e avaliação da HP. Alguns estudos demonstraram que quando a VJRT é maior que 2,5 metros por segundos (m/s) nesses pacientes, eles podem apresentar manifestações clínicas mais graves da doença e pior limitação cardiorrespiratória.^{17,18}

Estudos^{17,19,22} de coorte retrospectivos e prospectivos usando métodos ecocardiográficos estabeleceram que 20 a 30% dos pacientes com AF apresentam elevações na pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) estimada através da VJRT ≥ 2.5 m/s.

Adicionalmente elevações na PSAP estão associadas com maior risco de mortalidade, principalmente quando VJRT encontra-se entre 2.5-2.9 m/s e >3.0 m/s.²² As manifestações pulmonares descritas acima afetam tanto a complacência pulmonar como a expansibilidade da parede torácica e esses fatores pode influenciar na força muscular respiratória (FMR).²³

São escassos os estudos que averiguaram a força dos músculos respiratórios em crianças e adolescentes com AF na população brasileira, mais estudos devem ser elaborados para correlacionar as manifestações pulmonares com a FMR.

As alterações cardiovasculares relacionadas às AF têm sido reconhecidas com frequência e incluem aumento da área cardíaca, isquemia miocárdica, disfunção biventricular, hipertensão pulmonar, dentre outras¹¹⁷ Elas têm sido atribuídas principalmente à anemia hemolítica crônica presente nestes pacientes ou consideradas reflexo das alterações pulmonares.¹¹⁹

Frequentemente as alterações cardiovasculares ao exame físico e as queixas de dispnéia motivam o encaminhamento dos pacientes com AF ao cardiologista.¹²⁰

Na AF o débito cardíaco (DC) está elevado devido a um aumento do volume sistólico (VS). O volume sanguíneo é maior devido ao aumento do volume plasmático e a resistência vascular periférica (RVP) está diminuída. O aumento do DC leva à dilatação das câmaras cardíacas e sobrecarga cardiovascular.¹¹⁶

A literatura relata que esses doentes apresentam aumento da massa muscular do ventrículo esquerdo (MMVE) para aproximadamente o dobro do esperado, tanto à ecodopplercardiografia quanto à necropsia^{110,111,112,113}. A hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) e a dilatação do VE são progressivas com a idade.¹¹⁴, sendo encontradas mesmo nas populações pediátricas.^{115,116} Provavelmente, a hipertrofia do VE surge como mecanismo compensatório à sobrecarga de volume no sistema cardiovascular.

Os fenômenos vaso-oclusivos no pulmão, por sua vez, causam infartos pulmonares que levam ao aumento da resistência vascular, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca cor pulmonale.¹¹⁸

No estudo de Amoozgar¹⁰⁹ et al. não houve diferença na fração de ejeção (%FE) nos pacientes com AF comparada aos seus controles, entretanto foi observado sobrecarga de volume e aumento significativo do VE, sendo essas variáveis mensuradas e detectadas ao ecocardiograma-doppler.

Diversos estudos^{120, 109} relacionados à função cardíaca em pacientes com AF mostram aumento dos diâmetros das câmaras cardíacas, fração de ejeção preservada na maioria dos casos e hipertrofia septal. O grau de dilatação do VE e disfunção sistólica está associado com a gravidade da AF.¹²⁰

1.3-Capacidade funcional

A manutenção de um estilo de vida ativo, com a participação em jogos, esportes e brincadeiras, é essencial para o desenvolvimento normal de qualquer criança.⁸⁹ a literatura já está estabelecendo que a atividade física regular propicia qualidade de vida (QV) e benefícios no estado geral de saúde das crianças e adolescentes, tanto saudáveis quanto com doenças crônicas.^{89,90} Contudo, sujeitos com doenças crônicas podem apresentar perda das suas capacidades de exercício e consequente limitação nas suas atividades funcionais.⁹¹

A capacidade funcional (CF) expressa o potencial de desempenhar as atividades de vida diária (AVD) ou de realizar determinada ação, no entanto os agravos cardiorrespiratórios e as complicações multissistêmicas podem causar redução na CF em doentes com AF.²⁴

Essas alterações são agravadas pela piora na função pulmonar, que leva a dispneia e pelas recorrentes internações por crises algícas. Adicionalmente o receio em fazer exercício ou atividade física faz com que esses doentes adotem um estilo de vida sedentário, sendo esse o comportamento mais comum em pacientes portadores de doenças crônicas, condicionando redução na CF, maior limitação das atividades de vida diária (AVD) e possivelmente piora na QV.²⁵

A dor aguda ou crônica implica o estado funcional, predispondo essas crianças e adolescentes há permanecerem mais tempo em repouso, redução na força muscular, hipotrofia muscular e em longo prazo a disfunção muscular periférica (DMP), comprometendo a CF ^{24,25}. Sabe-se que o stress oxidativo interfere na musculatura periférica, prejudicando sua função e desempenho.²⁶

Antigamente, os profissionais de saúde, proibiam os portadores de AF a realizarem exercícios físicos, pois não sabiam ao certo os riscos e os

benefícios da atividade física nessa população. Várias questões já foram discutidas entre os profissionais da saúde sobre o nível de segurança da atividade física, tempo, intensidade e a duração.²⁴

O exercício e a atividade física induzem mudanças fisiológicas e metabólicas específicas nessa população, como a produção de ácido láctico através dos músculos ativos, a rápida transição durante o exercício para o metabolismo anaeróbio, o que potencializa a polimerização da Hb-S. Esses efeitos fisiológicos colaboram de maneira negativa e possibilita quadros de oclusões microvasculares e até mesmo ser um desencadeador de crises vaso oclusiva.³²

Estudos^{24, 25,26.} relataram que a redução da capacidade de transporte de oxigênio está relacionada ao baixo nível de hemoglobina (Hb) e que as adaptações cardíacas funcionais e estruturais são resultantes da anemia crônica e que as disfunções pulmonares contribuem para a intolerância ao exercício.

Connes²⁴ et al. mostraram que existem benefícios do exercício físico na AF, porém é necessário ter mais conhecimento do tipo de atividade, intensidade e carga de trabalho, para que não haja complicações durante ou após o exercício.

No estudo de Anthi¹⁶ et al. foi possível identificar que os doentes com AF apresentam dispneia ao realizar caminhadas, subir rampas, escadas, executar serviços pesados ou caminhar de pressa, essas. Essas sensações indicam prejuízos na capacidade funcional.

A capacidade cardiorrespiratória pode ser avaliada por testes conduzidos em clínicas ou laboratórios, porém as necessidades de equipamentos caros limitam a sua utilização na prática clínica.²⁹ Sendo assim os testes clínicos de campo podem ser uma alternativa para avaliação da capacidade funcional devido ao seu baixo custo e fácil execução.

Os testes clínicos de campo, baseados em caminhadas, têm sido amplamente utilizados na prática fisioterapêutica e podem ser realizada nos

três níveis de atenção à saúde e em pesquisa, pois são de fácil aplicabilidade e necessitam de equipamentos mínimos para sua realização.³⁰

Estudos utilizaram o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) para avaliar a capacidade funcional de crianças e adolescentes com AF, entretanto o TC6 é um teste limitado por tempo, no qual o paciente é orientado a caminhar o mais rápido possível e não está autorizado a correr, outra desvantagem é o espaço físico, pois o TC6 deve ser realizado em um corredor de 30 metros e muitas vezes a falta de espaço adequado inviabiliza aplicabilidade desse teste em clínicas, ambulatórios ou até mesmo em unidades hospitalares.^{29,30}

No estudo de Hostyn³¹ et al. foram avaliadas crianças e adolescentes com doença falciforme (DF), genótipos (HbS-S, Hb-S β^0 Talassemia, HbS-C e Hb-S β^+ talassemia) pelo TC6. Nesse estudo o TC6 foi executado em um corredor de 10 metros e as crianças e adolescentes com DF utilizaram oxigênio (O₂) durante a caminhada mesmo com níveis adequados de saturação de pulso de oxigênio (SpO₂). A distância total caminhada foi menor no genótipo HbS-S e HbS- β^0 Talassemia quando comparado aos genótipos HbS-C e Hb-S β^+ talassemia, nesse estudo não havia controles saudáveis somente doentes falcêmicos.

Os autores concluíram que devido as manifestações clínicas serem mais graves nos genótipos HbS-S e Hb-S β^0 Talassemia esse desfecho foi encontrado.³¹

Diversos estudos^{32,33,34} realizados em crianças e adolescentes com AF demonstraram menor resposta ao exercício e menor distância percorrida no TC6 nos pacientes com AF que tinham hipertensão pulmonar (HP) associada. E que valores de VJRT maior que 2,5 m/s era um fator limitante para o exercício. Anthit¹⁶ et al. demonstraram em seu estudo forte correlação entre o TC6, o consumo máximo de oxigênio (VO_{2máx}) e a severidade da HP em pacientes com AF.

Outro teste que avalia a CF e que vem sendo bastante utilizado é o shuttle walk test incremental (SWTI) descrito por Singh et al³⁷ também conhecido como teste de caminhada com carga incremental. É um teste clínico de campo, cadenciado externamente, simples e de baixo custo, limitado por

sintomas, tendo como desfecho principal a distância total percorrida (DTP), o indivíduo caminha indo e vindo em uma pista de 10 metros com velocidade progressiva ditada por sinais sonoros até não ser mais capaz de manter a velocidade requerida. Esse protocolo foi modificado⁴⁶ e houve o aumento do teto-limite de 12 para 15 níveis de velocidade com a finalidade de evitar o efeito teto, pois os 12 níveis de velocidade poderiam criar em indivíduos saudáveis ou com limitações leves, viabilizando o alcance à exaustão pelos avaliados.^{92,93} Alguns autores mostraram sua correlação com sintomas, função pulmonar e capacidade funcional em adultos com doença pulmonar crônica.^{38,39}

O shuttle teste modificado (STM) já foi aplicado em asmáticos⁹⁴, em ex-prematuros⁹⁵, e se mostrou sensível para identificar limitações funcionais em comparação a controles. O STM também se mostrou válido para avaliar a capacidade funcional e de exercício em crianças e adolescentes fibrocísticos.⁹⁶

Ainda o STM não foi avaliado em crianças e adolescentes com AF e por ser trata de um teste com incremento da velocidade a cada minuto, no qual o voluntário pode correr, essa característica do teste possa avaliar de maneira mais ampla a capacidade funcional dessa população. Assim torna-se necessários estudos que avaliem a capacidade funcional dessa população e indiquem novos horizontes para sua avaliação e prescrição de exercício.

Além dos testes de caminhada, outra forma de avaliar a CF é o teste levanta-senta 5 repetições (TLS-5rep). A atividade de levantar da posição sentada é essencial e permite que outras atividades vitais, como caminhar no dia a dia, equilíbrio, sejam possíveis.

Cuzak⁴⁰ et al. foram os primeiros a descrever um teste para avaliar o levantar-sentar em uma cadeira. Padronizaram um método simples, rápido e reproduzível que é representativo da força muscular em membros inferiores (MMII). O TLS-5rep foi utilizado em pacientes com encefalopatia crônica não evolutiva (ECNE), no entanto suas diversas finalidades tais como indicador de controle postural, risco de quedas, força de MMII e medida de incapacidade sugerem que seu uso pode ser amplificado para várias populações inclusive para crianças e adolescentes com AF.⁴¹

O TLS-5rep também não foi realizado em crianças e adolescentes com AF. E por se tratar de um teste simples, de baixo custo, torna-se necessário avaliar a resposta e a aplicabilidade desse teste nessa doença.

1.4-Qualidade de vida

A melhora da sobrevivência em crianças e adolescentes com AF baseia-se em medidas gerais e preventivas, pois muitas mudanças geram impacto negativo e variável na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) nesses doentes, como frustrações, internações recorrentes, depressão e absenteísmo escolar, sendo necessário adotarem um novo estilo de vida devido ao uso de medicamentos e perda da sua capacidade laborativa.⁴²

A QVRS é composta por elementos de diferentes naturezas (biológicas, sócio relacionais, psicológicos, de autonomia funcional) que conjugam para que o sujeito avalie o quanto percebe que sua vida tem mais ou menos qualidade.⁴² Alguns estudos^{33,34} apresentam maior comprometimento na saúde física de crianças e adolescentes com AF quando comparado a crianças e adolescentes saudáveis, pois a doença crônica na infância envolve danos psicológicos e psicossociais.

O prejuízo funcional e social é notório e impactante na qualidade de vida (QV), da população com AF, diversos fatores tornam cruciais as construções da identidade adulta. O reflexo indireto do histórico de faltas na escola por internações, o fraco desempenho escolar que muitos possuem favorecem a repetência e dificulta o progresso acadêmico.⁹⁸ O menor contato entre colegas é, em algum grau, uma realidade fatídica. Não é incomum nessa faixa etária pediátrica que os sinais físicos da AF motivem a exclusão do portador dos círculos de amizade, muitas vezes com a errônea justificativa de que possui uma enfermidade contagiosa.⁹⁹

Na área da saúde são crescentes os estudos sobre QV, que passaram a ser amplamente utilizados como medida de desfecho em saúde. Ferramentas capazes de detectar riscos já foram desenvolvidas com o objetivo de mensurar QV na faixa pediátrica, dentre eles se destaca o Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), versão 4.0, capaz de aferir a QV de crianças e

adolescentes saudáveis e com doenças crônicas, recentemente este questionário foi traduzido e validado para a população brasileira.^{43,44}

O PedsQL 4.0™ já foi aplicado para uma série de doenças crônicas como câncer¹⁰⁰, asma¹⁰³, obesidade¹⁰², doença cardíaca¹⁰¹, entre outras.⁶⁰

1.5-Justificativa

Há descrição que crianças e adolescentes com anemia falciforme têm redução na capacidade funcional pelo teste de caminhada 6 minutos (TC6)³¹, entretanto o TC6 é um teste autocadenciado, limitado por tempo, ou seja, os pacientes caminham na sua própria intensidade e essa característica pode não levar á capacidade máxima de exercício durante a execução do referido teste. Ainda não foi descrito o comportamento de pacientes com AF ao serem avaliados pelo shuttle teste modificado (STM) e o teste levanta e senta 5 repetições (TLS-5rep).

1.5.1-Hipótese do estudo

Hipotetizamos que crianças e adolescentes com anemia falciforme apresentam redução da capacidade funcional testada pelo STM e TLS-5rep, bem como na qualidade de vida quando comparado aos seus pares saudáveis.

2-Objetivos

2.1- Geral

Avaliar e comparar a capacidade funcional, função pulmonar e a qualidade de vida de crianças e adolescentes com anemia falciforme e seus pares saudáveis.

2.2- Específicos

a) Analisar a reprodutibilidade do shuttle teste modificado e do teste levanta 5 repetições nessa amostra de pacientes com anemia falciforme.

b) Comparar se a velocidade de jato de regurgitação da tricúspide acima de 2,5m/s influência a capacidade funcional.

c) Comparar se os pacientes com anemia falciforme que utilizam a hidroxiuréia apresentam melhores desfechos na capacidade funcional.

d) Avaliar e comparar a força muscular respiratória dos pacientes com anemia falciforme e seus pares saudáveis.

e) Analisar o comportamento da RFC no 1º minuto nos principais desfechos dos testes de capacidade funcional

3- Método

3.1-Desenho do estudo

Este estudo é de delineamento transversal realizado em crianças e adolescentes com AF genótipo (HbS-S) em acompanhamento no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas. Esse projeto foi aprovado pelo CEP 2.843.860 (Anexo-10).

Critério de inclusão: Foram incluídas crianças e adolescente (6 a 18 anos), com diagnóstico AF (GF), sem internações prévias há pelo menos 4 semanas pareados em idade e gênero ao grupo controle (GC). O GC foi composto por voluntários aparentemente saudáveis recrutados através centro de convivência da criança e do adolescente (CCCA), Vila portela na região da Pedreira/zona sul em São Paulo e por filhos, parentes de funcionários e estudantes da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) que fossem sedentários. **Critério de exclusão:** crianças e adolescentes com doenças cardíacas, ortopédicas, sequelas neurológicas, comprometimento motor ou incapazes de compreender e executar os testes.

3.2- Protocolo

O estudo constou de uma visita (avaliação) no ambulatório de hematologia do hospital infantil Darcy Vargas foi realizado os testes de função pulmonar e de capacidade funcional: Os testes: foram realizados na seguinte ordem: primeiro a espirometria, caso o voluntário não conseguisse realizar o exame estava considerado como excluído do protocolo. Na sequência os respectivos questionários: qualidade de vida PedsQL e o questionário ISAAC, seguidos da avaliação da força muscular respiratória pela manovacuometria. Por fim os testes de capacidade funcional teste de levanta e senta 5 repetições e o shuttle teste.modificado, conforme fluxograma do estudo. **(Figura-2)**.

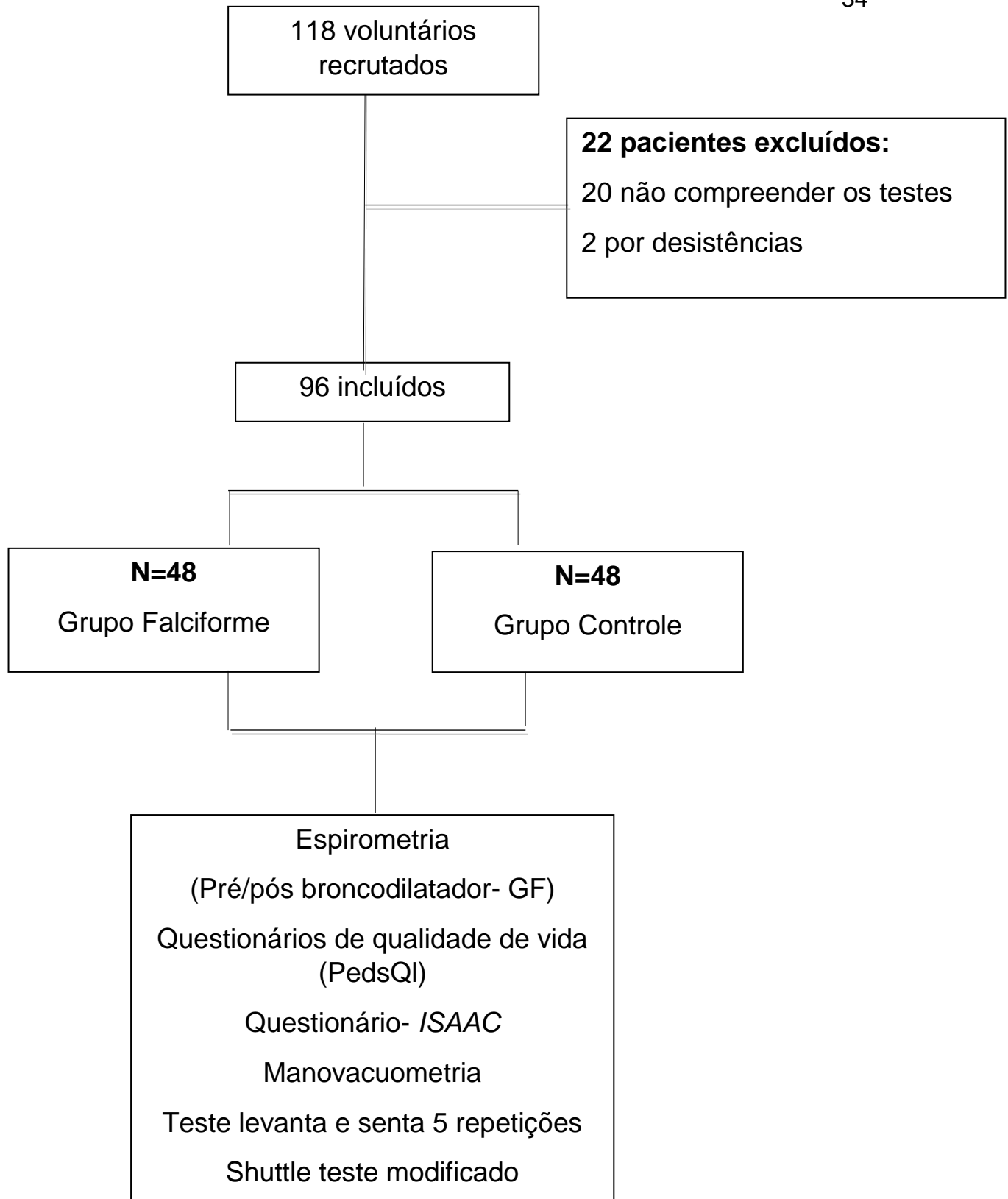


Figura-2. Fluxograma .do estudo

3.2.1-Avaliações

Foram registradas através da ficha de avaliação (**Anexo1**) para o GF as comorbidades os medicamentos em uso, bem como a hidroxiuréia (HU). Para estimar a hemoglobina basal foram registradas as três últimas hemoglobinas coletadas no período inferior a 12 meses, como biomarcador de hemólise utilizamos a última desidrogenase láctica (DHL) coleta num período inferior a 6 meses, e a última eletroforese de hemoglobina (EFH) solicitada pelo médico hematologista responsável. A variável velocidade de jato regurgitante da tricúspide (VJRT), pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) e a %fração de ejeção (%FE) foi estimada pelo ecocardiograma-doppler realizado pelo cardiologista do hospital dentro do período desse estudo. (menos de três meses de diferença entre o ecocardiograma e os testes de capacidade funcional)

3.2.2-Avaliação antropométrica

A mensuração dos dados antropométricos e do índice de massa corpórea (IMC) ocorreu por meio de uma balança antropométrica calibrada (Filizola), com o voluntário descalço e usando o mínimo de roupa possível. A massa corporal foi obtida em quilos (Kg) e a estatura em metros(m). O IMC resultou do cálculo da divisão da massa corporal pelo quadrado da altura (kg/m^2)

3.2.3-Espirometria

Os testes de espirometria foram realizados no equipamento KOKO Sx1000[®] (n-Spire-Health[™], Longmont, -USA) com previamente calibrado. Os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados serão os recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria.⁴⁵ As seguintes variáveis que foram registradas; capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF e fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF ($\text{FEF}_{25-75\%}$). Os valores obtidos foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para a população pediátrica.⁸⁰ Somente os pacientes do GF realizaram as manobras

antes e após o B2 adrenérgico (Salbutamol: dose de 400 µg- via inalatória). Foi considerada resposta ao broncodilatador o aumento de 12% do VEF₁ em relação ao valor inicial ou 200 ml do valor absoluto.



Figura-3. Avaliação da função pulmonar pela espirometria

3.2.4-Qualidade de vida (QV)

Foi utilizado o questionário PedsQI™4.0 para ambos os grupos. Esse é um instrumento genérico, de fácil aplicabilidade e avalia a criança sob os diferentes aspectos do seu desenvolvimento: 1) Aspectos físicos (8 itens); 2) emocional (5 itens); 3) social (5 itens) e 4) escolares (5 itens), perfazendo um total de 23 questões, os itens apresentam linguagem apropriada para cada fase de desenvolvimento da criança.⁴³

O PedsQI™ 4.0 possui versões para quatro faixas etárias 5-7 (**Anexo-4**), 8-12 (**Anexo-5**) e 13-18 anos (**Anexo-6**), possuindo também módulos dirigidos aos pais. É um instrumento validado que facilita a avaliação de risco, status de saúde e resultados de tratamentos em populações pediátricas.⁴³

Nas instruções pergunta-se o quanto de cada problema a criança tem tido no último mês. Nos relatos da criança para as idades de 8 a 18 anos e seus respectivos pais, uma escala de respostas de cinco níveis (0=nunca é um

problema; 1=quase nunca é um problema; 2=algumas vezes é um problema; 3=frequentemente é um problema; 4=muitas vezes é um problema). Para crianças de 5 a 7 anos de idade, a escala é simplificada para três pontos (1=nunca é um problema; 2=às vezes é um problema; 3=muitas vezes é um problema), com cada resposta ancorada a uma escala análoga visual com faces alegres, neutras e tristes respectivamente. Os itens são escore-reverso e linearmente transformados para uma escala de 0 a 100 (0=100, 1=75, 2= 50, 3=25, 4=0). Portanto, altos escores indicam melhor QV. Os escores da escala são computados pela soma dos itens divididos pelo número de itens respondidos.^{43,44}

3.2.4.1- Questionário ISAAC

Foi utilizado o questionário escrito (QE) e específico para o GF. O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, foi padronizado e validado no Brasil por Solé et.al,⁵¹ por Vanna et.al.⁵² e por Yamada et al.⁵³, ele é definido por um número de perguntas aplicadas pelo entrevistador e está dividido em três partes a primeira sobre asma (inclui 8 questões), a segunda sobre rinite alérgica (inclui 6 questões) e a terceira sobre eczema.(inclui 6 questões) e expõem sintomas desde os mais leves até os sintomas intensos que precedem o inquérito sobre o diagnóstico. O QE deve ser respondido pelos pais das crianças menores (5-7 anos) e pelas crianças maiores (8-18 anos)^{51, 52,53}

3.2.5-Força Muscular Respiratória (FMR)

Pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e pressão expiratória máxima (PE_{máx}) foram medidas com um manovacuômetro (marca GERAR[®], escala entre +120 a -120cmH₂O), no nível da boca estando à via aérea ocluída. As medidas foram realizadas a partir da Capacidade Residual Funcional (CRF) para PI_{máx} e a partir da Capacidade Pulmonar Total (CPT) para PE_{máx}. Foi solicitado ao paciente um esforço inspiratório ou expiratório máximo, com comando verbal para seu incentivo. Sendo repetida a manobra cinco vezes para cada tipo (PI_{máx} e PE_{máx}) ou até que fossem reprodutíveis as mensurações (diferença de 10% entre elas) O maior valor reprodutível de

P_{lmáx} e P_{Emáx} foi utilizado como desfecho, em valores absolutos e em porcentagem do previsto.⁴⁹



Figura-4. Avaliação da força muscular respiratória por manovacuometria.

3.2.6-Teste de Levanta e Senta 5 repetições (TLS- 5rep)

OTLS-5rep é uma medida do tempo necessário para completar cinco repetições do movimento sentar e levantar.⁵⁰ A altura da cadeira utilizada foi aquela em que a criança ou o adolescente ficasse recostado e com um ângulo de flexão de quadril 90° e joelhos, os pés apoiados ao chão (**Figura-4**). Para executar o teste, a criança/adolescente partia inicialmente da posição sentada, com os braços cruzados sobre o peito. Foi instruído a levantar e sentar completamente na cadeira, de forma consecutiva. Foi considerado completo o teste quando a criança/adolescente realizava cinco repetições (cada vez que o indivíduo sentava na cadeira, contava-se uma repetição), no menor tempo possível, ou seja, o mais rápido que conseguisse.

O tempo que o voluntário leva para realizar as cinco repetições é cronometrado e esta é a variável considerada para desfecho do teste. Dois

testes foram realizados com repouso de 15 minutos entre eles. Os cuidados tomados antes e durante a realização do TLS-5rep foram: a cadeira posicionada de forma firme (encostada na parede) para evitar possíveis acidentes;



Figura-5 Representação do TLS-5rep. O teste foi realizado usando uma cadeira sem braços, com pés apoiados no chão e 90° de flexão de quadris e joelhos. **(A)** posição inicial: Sentado com peso total na cadeira e os braços cruzados sobre o peito, **(B)** movimento para a posição ortostática e **(C)** retorno para a posição inicial.

3.2.7-Shuttle Teste Modificado (STM)

O STM foi realizado em um corredor, no qual a distância é de 10 metros (m) demarcados por dois cones inseridos a 0,5m antes de cada extremidade. O paciente caminha de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados. O teste é composto por 15 níveis com duração de um minuto cada, sendo que o primeiro nível impõe uma caminhada com velocidade de 0,5m/s, que aumenta 0,17m/s a cada minuto.³⁷

Todos os voluntários foram orientados que poderiam correr.⁴⁶ Dois STM foram realizados no mesmo dia, com repouso de 30 minutos entre eles, sendo utilizado o teste com a maior distância percorrida para fins de análise. Caso a distância percorrida entre os dois testes fosse maior que 40m de diferença um terceiro teste foi realizado.⁴⁶ O teste foi interrompido pelo avaliador quando o paciente foi incapaz de completar um shuttle no momento do estímulo sonoro pela segunda vez consecutiva durante a corrida, ou devido a queda de saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) abaixo de 80% , ou pelo paciente devido ao cansaço de MMII ou falta de ar. Ao início e final do teste foram avaliados: a frequência cardíaca (FC) monitorada por um frequencímetro cardíaco, pressão arterial (PA), SpO₂ por um oxímetro da marca Nonin® e a sensação de cansaço nos membros inferiores (MMII) e dispneia pela escala de BORG modificada (**Anexo-14**)⁴⁷. A FC foi registrada em valores absolutos e em porcentagem do previsto^{83,84} Foi considerada dessaturação quando houve queda de 4% na saturação entre repouso e o pico do teste. A SpO₂ e a FC foram monitoradas continuamente durante o teste. O desfecho do teste foi à distância total percorrida (DTP) em valores absolutos e em porcentagem do previsto de acordo com a publicação previa.⁴⁸



Figura-6. Avaliação da capacidade funcional pelo STM

3.2.8-Ecocardiograma Doppler

Foram coletados dos prontuários dos pacientes do grupo anemia falciformes, a data do ecocardiograma e os testes clínico de campo não poderiam ultrapassar o intervalo três meses entre o exame. O exame foi realizado no equipamento. VIVID-3D Cardiovascular Ultrasound System da GE Medical System. Com o paciente em decúbito dorsal, o transdutor foi conectado a região do coração e através de um monitor microprocessado foram exibidas imagens da anatomia do coração, dos grandes vasos sanguíneos, estrutura de câmaras cardíacas e das seguintes variáveis: Fração de ejeção (%FE) no qual calculou-se o volume de ejeção (VEj) através do fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo (VE).¹⁰⁸ e a velocidade de jato regurgitante da tricúspide (VJRT- m/s) analisada pela equação de Bernoulli ($PSAP = 4 V^2 + PAD$), que baseia-se no conceito de que a pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) é igual à pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP), no qual o cálculo consistiu na soma do gradiente sistólico entre o ventrículo direito (VD) e átrio direito (AD)⁸⁷ e a pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) estimada após análise do VJRT. O exame foi realizado e feito o laudo pelo cardiologista do ambulatório de hematologia pediátrica do hospital infantil Darcy Vargas. Duração média do exame de 20 a 30 minutos.



Figura-7. Avaliação do ecocardiograma

3.2.8.1.-Recuperação da frequência cardíaca

. A RFC foi definida como a diferença entre a frequência cardíaca máxima (FCmáx) e aquela no 1º minuto da fase de recuperação ativa (RFC-1min). Foi categorizada como anormal ou atenuada quando menor ou igual a 12 bpm, tendo como referência o estudo de Cole.¹⁰⁴ A RFC no primeiro minuto pode fornecer informações sobre o controle do sistema nervoso autônomo no sistema cardiovascular.^{104,105}

4-ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral foi baseado em um estudo piloto no qual a distância total percorrida no STM no grupo anemia falciforme foi de 598 ± 129 m e no grupo controle de 900 ± 193 m. Considerando o poder de 95% e alfa de 0,05, o *effect size* foi de 1,8, o N foi de 20, sendo 10 para cada grupo. O cálculo para o TLS-5rep foi baseado em um estudo piloto que considerou a média do tempo de 9 ± 2 segundos para grupo anemia falciforme e de 8 ± 1 segundo, para grupo controle, com poder de 80% e alfa de 0,05, o *effect size* foi de 1,0 e o N de 82 sendo 41 para cada grupo.

A normalidade das variáveis estudadas foi analisada pelo teste de Shapiro Wilk. Os dados paramétricos foram representados por média e desvio padrão, e os dados não paramétricos foram expressos em mediana e intervalo interquartil.

Para as comparações dos principais desfechos (distância total percorrida do STM e o tempo em segundos do TLS5-rep, função pulmonar e qualidade de vida) entre os grupos foram utilizados os testes *t* de *student* não pareado ou o teste de Mann-Whitney a depender da normalidade dos dados.

Para avaliação da reprodutibilidade da variável distância total percorrida do STM e o tempo em segundos do TLS5-rep, foi utilizado o teste *t* pareado e o coeficiente de correlação intraclassa (CCI), sendo considerada baixa reprodutibilidade quando CCI menor do que 0,40; moderada reprodutibilidade quando o CCI entre 0,40 e 0,75; forte reprodutibilidade quando entre 0,75 e 0,90 e maior do que 0,90: excelente reprodutibilidade.^{81,82} Adicionalmente foi realizada a análise de Bland-Altman⁸⁶. Foi considerada significância estatística $p < 0,05$. O programa utilizado para a análise dos dados foi o SPSS versão 22.

5-ASPECTOS ÉTICOS

As avaliações somente iniciaram após os responsáveis pelos voluntários assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido **(TCLE) Anexo-12**. Assim como a assinatura das crianças/adolescentes do termo de assentimento **(TA) Anexo-13**. Todas as avaliações foram realizadas por pesquisadores devidamente treinados. O período da coleta de dados ocorreu entre a primeira quinzena do mês outubro de 2018 e final de julho de 2019.

6-RESULTADOS

Total de 118 voluntários foram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Destes 22 foram excluídos por falta de compreensão na execução dos testes. Incluímos 96 voluntários sendo o GF composto por 48 voluntários e o GC por 48 voluntários.

O GF foi composto por 26 meninas (54%) e 22 meninos (45%) sendo esses pareados por idade e gênero. Na **(Tabela-1)** estão os dados antropométricos, função pulmonar, hemoglobina basal e variáveis ecocardiográficas. As medicações em uso do GF foram: Ácido fólico (10 crianças), Carbonato de cálcio (4 crianças), Glutamina (2 crianças), Pen-Ve-Oral (5 crianças) e Alenia (2 crianças). Duas crianças do GF tinham diagnóstico de hipertrofia de adenoides e 1 criança com depressão em acompanhamento.

Houve diferença entre os grupos em relação a estatura e peso, entretanto as crianças e os adolescentes foram classificados como eutróficos segundo o IMC. Somente 12 voluntários do GF foram classificadas abaixo do peso.

Algumas crianças apresentaram valores mais baixo na função pulmonar do GF vs GC, sendo que haviam, 8 crianças do GF com diagnóstico de asma pelo questionário *ISAAC*, somente 3 crianças do GF responderam a prova broncodilatadora, os demais pacientes não obtiveram resposta ao BD

Houve diferença estatisticamente significativa na distancia total percorrida do STM entre os grupos, sendo menor no GF cerca de 58% do valor previsto **(Tabela-2, p<0,001)**. O tempo de realização do teste levanta e senta 5 repetições foi menor no GC comparado ao GF. **(Tabela-2, p<0,001)**

Os participantes do GF foram questionados sobre as atividades físicas que mais os incomodavam por causa da AF, cerca de 91,7% desses doentes relataram que correr e caminhar rápido eram suas maiores dificuldades e 89,6% da amostra do GF informaram que jogar bola e subir escadas sempre era um problema devido a dispneia e o cansaço nos MMII e 16 crianças não faziam educação física na escola devido o cansaço e o medo de fazer crise de dor durante as atividades.

Tabela -1. Características basais da amostra

Variáveis	Grupo Falciforme (n=48)	Grupo Controle (n=48)	P
Idade(anos)	13 (9-15)	13 (10-15)	0,811
Estatura(cm)	147 (132-158)	159 (140-167)	0,003
Peso (Kg)	37 (28-51)	47(35-58)	0,012
IMC(Kg/m ²)	17(15-20)	19(16-21)	0,086
Hb-basal, g/dL	8±1	-	-
DHL, U/L	726±321	-	-
EFH-S,%	78±7	-	-
EFH-F,%	17±8	-	-
EFH-A,%	3±2	-	-
VJRT, m/s	2,6±0,2	-	-
PSAP, mmHG	38±3	-	-
FE,%	68±3	-	-
Uso de Hidroxiuréia (%)	34(71%)	-	-
CVF, L (%prev.)	2,4 ± 0,8 (92 ± 15)	3,3 ± 1,0 (104 ± 15)	<0,001
VEF ₁ , L (%prev.)	2,0 ± 0,6 (83 ± 15)	2,91 ± 0,9 (101 ± 13)	<0,001
VEF ₁ /CVF, %	84 ± 8	90 ± 6	<0,001
PFE, L (%prev.)	3,9 ± 1,3 (72 ± 22)	5,7 ± 1,8 (92 ± 18)	<0,001
FEF _{25-75%} , L (%prev.)	2,3 ± 0,7 (82 ± 22)	3,5 ± 1,2 (108 ± 22)	<0,001
PI _{máx} , (%prev.)	91 (78-103)	91 (80-111)	0,205
PE _{máx} , (%prev.)	87 (71-107)	96 (87-108)	0,039
PI _{máx} , cmH ₂ O/Kg	2,43±0,8	2,14±0,8	0,009
PE _{máx} , cmH ₂ O/Kg	2,19±0,9	2,01±0,7	0,030

cm: centímetros; Kg: kilograma; Kg/m²: kilograma por metro quadrado; IMC: índice de massa corpórea; Hb: hemoglobina; g/dL: gramas decilitros; DHL: desidrogenase láctica, g/Dl: gramas por decilitros; EFH: eletroforese de hemoglobina; VJRT: velocidade de jato regurgitante da tricúspide; m/s: metros por segundos; CVF: Capacidade vital forçada, L: litros; %prev: porcentagem do previsto; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório forçado; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado 25-75 por cento; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima; PE_{máx}: pressão expiratória máxima; cmH₂O/Kg: centímetros de água por quilograma.

Tabela -2. Comparação dos grupos em relação à capacidade funcional

Variáveis	Grupo Falciforme (n=48)	Grupo Controle (n=48)	p
DTP, m	576(515-672)	1010(887-1219)	<0,001
DTP (%prev.)	58 (50-64)	101(89-111)	<0,001
FC _{máx} , pico STM	193(185-199)	200(193-203)	0,060
FC _{máx} , (%prev.)	96(92-99)	99(97-102)	<0,001
BorgD, picoSTM	5(4-7)	5(3-7)	<0,001
Borg MMII, picoSTM	5(3-7)	5(3-7)	0,227
SpO ₂ , %pico,STM	91(89-96)	97(96-98)	<0,001
ΔSpO ₂ , STM	2(0-7)	0(-1-1)	<0,001
ΔRFC-1min,STM	45±15	54±17	0,004
TLS, segundos	8(7,4-8,9)	7(7,0-8,08)	<0,001
SpO ₂ , %pico,TLS	93±3	97±1	<0,001
ΔSpO ₂ , TLS	1(0-2)	0(0-1)	<0,001
FC _{máx} pico,TLS	109±13	106±17	0,409
ΔRCF-1min,TLS	13±7	14±9	0,435

DTP: distância total percorrida; m: metros; %prev: porcentagem do previsto; FC_{máx}: frequência cardíaca máxima; bpm: batimentos por minuto; D: dispneia; MMII: membros inferiores; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; STM: shuttle teste modificado; FC: frequência cardíaca; ΔRCF-1min: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto; TLS: teste levanta e senta

Ambos os grupos atingiram mais de 80% da FC_{máx} no final do STM, não sendo observada diferença nos valores absolutos. Em relação a SpO₂ no pico do STM o GF apresentou menores valores (**Tabela 2, p<0,001**).

Houve diferença entre os grupos em relação a RFC sendo que o GF obteve menor recuperação em relação aos controles.

A dessaturação não foi observada em ambos os grupos, embora tenha tido variação estatisticamente significativa no GF.

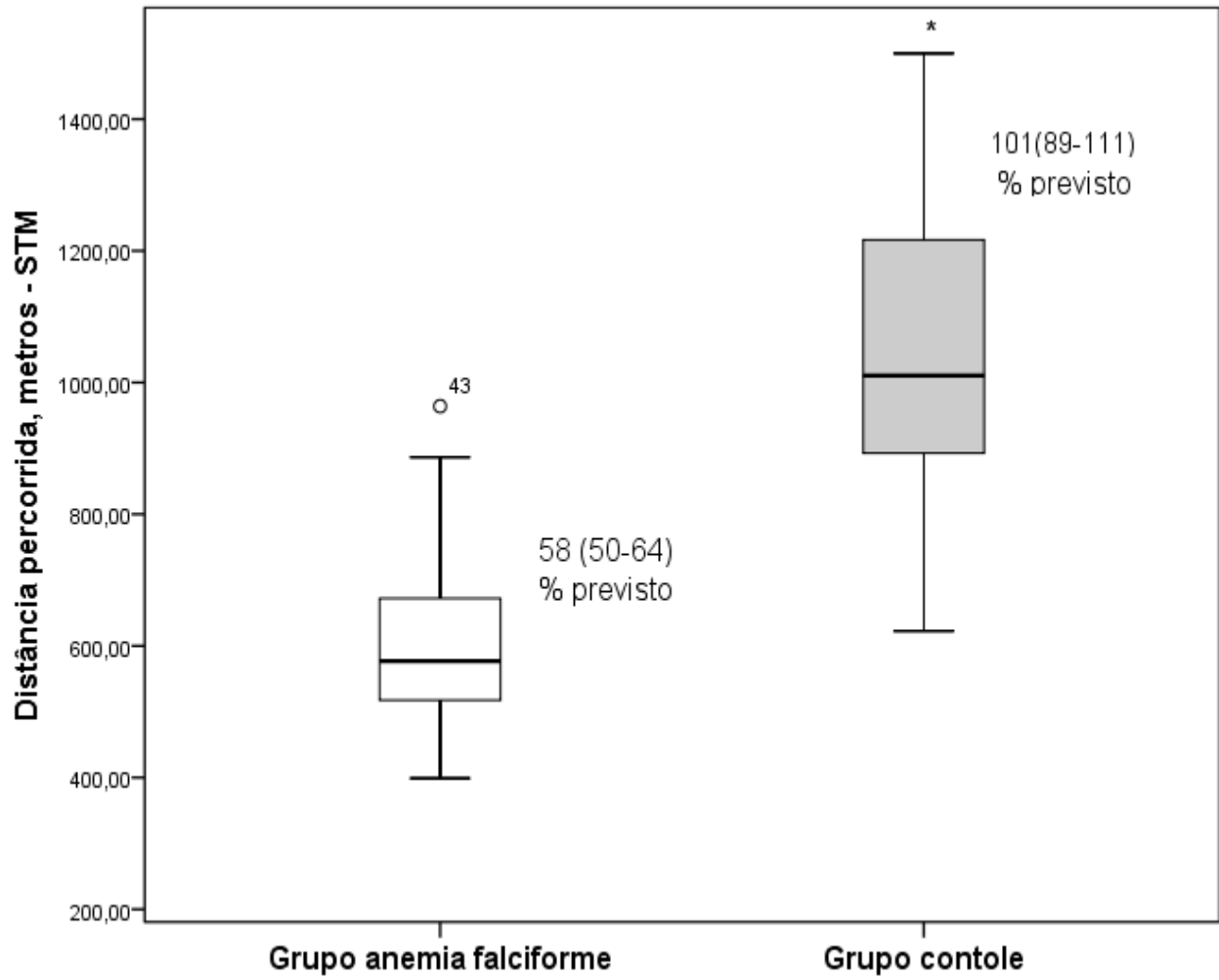


Gráfico-1. Comparação do grupo controle com o grupo falciforme em relação a distância total percorrida em metros e em % do previsto STM * $p < 0,001$

Tabela -3. Reprodutibilidade dos testes de capacidade funcional STM-1 e STM-2 e TLS-5rep-1 e TLS-5rep-2 do grupo anemia falciforme

Variáveis	Teste 1 (n=48)	Teste 2 (n=48)	p
DTP, m	595±123	596±123	0,602
DTP, (%prev.)	58±12	58±13	0,723
FC _{máx} pico,STM	189±10	192±9	0,002
BorgD, pico,STM	4±2	5±2	0,268
BorgMMII, pico,STM	5±2	5±2	0,887
SpO ₂ , %pico,STM	90±6	90±5	0,824
TLS, segundos	9±1	8±1	0,108
SpO ₂ , %pico,TLS	93±4	93±3	0,573
FC _{máx} pico,TLS	110±14	109±13	0,268

DTP: distância total percorrida; m: metros; %prev: porcentagem do previsto; FC_{máx}: frequência cardíaca máxima; bpm: batimentos por minuto; D: dispneia; MMII: membros inferiores; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; STM: shuttle teste modificado; FC: frequência cardíaca; TLS: teste levanta e senta

Os valores do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) foi de 0,99 (0,98-0,99 IC-95%) $p < 0,001$ para a distância percorrida no STM no GF. Na análise de Bland-Altman foi observado bias -1,58 e o (IC95% entre-42m-39m) **(Figura-8)**

Apenas três crianças do GF tiveram a necessidade de realizar o terceiro STM pois a distância do STM1 para STM2 foi maior que 40 metros.

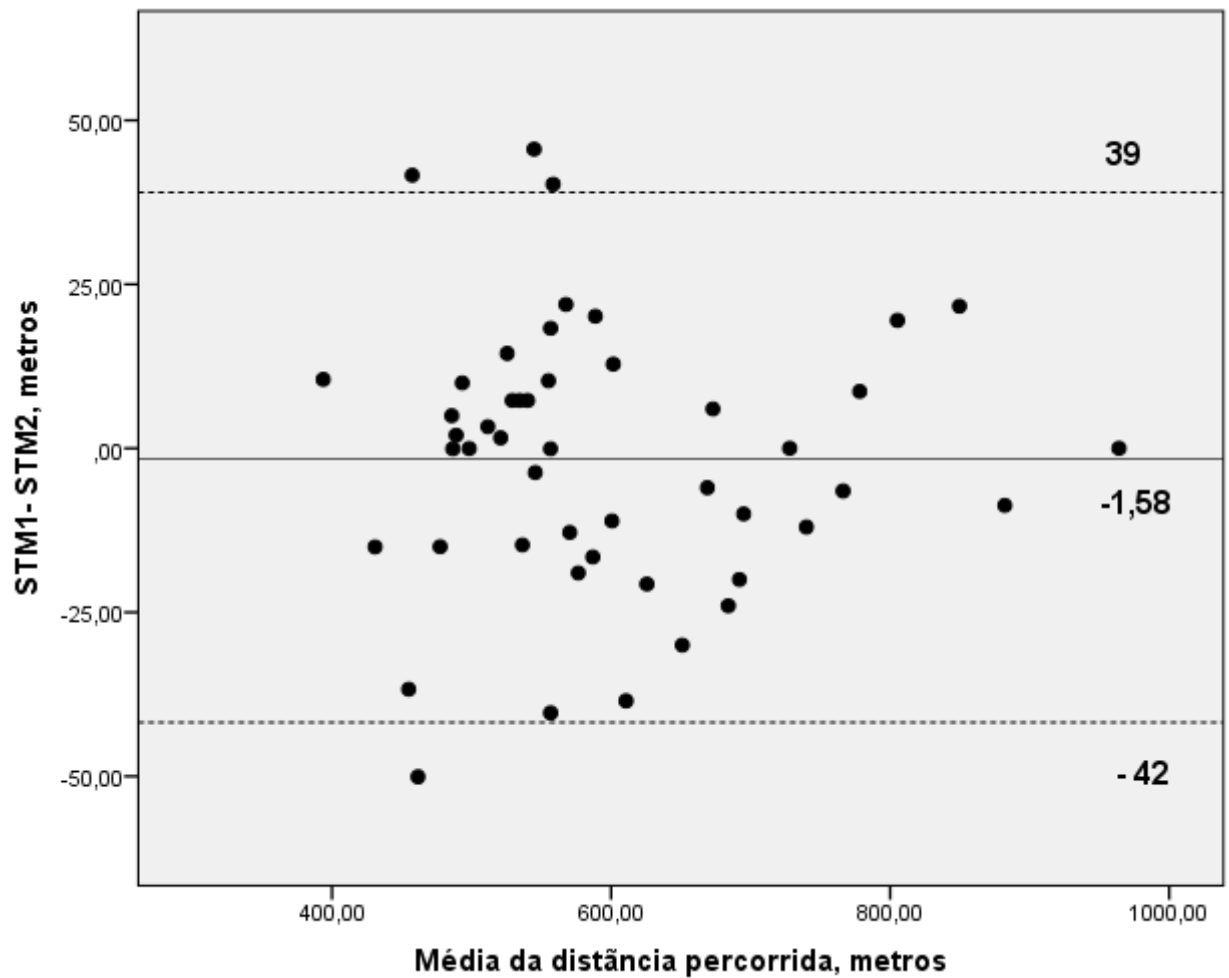


Figura-8 Disposição gráfica de Bland-Altman para distancia em metros do STM1-STM2. A linha continua representa a média das diferenças e as linhas pontilhadas os limites de concordância de 95%.

O Tempo de execução dos dois testes de levanta e senta apresentou excelente coeficiente de correlação intraclass 0,80 (IC95%0,69-0,88) $p < 0,001$.

Na análise de Bland Altman observou-se bias de 0,36 (IC95%-2,58-3,3) segundos. **(Figura-9)**

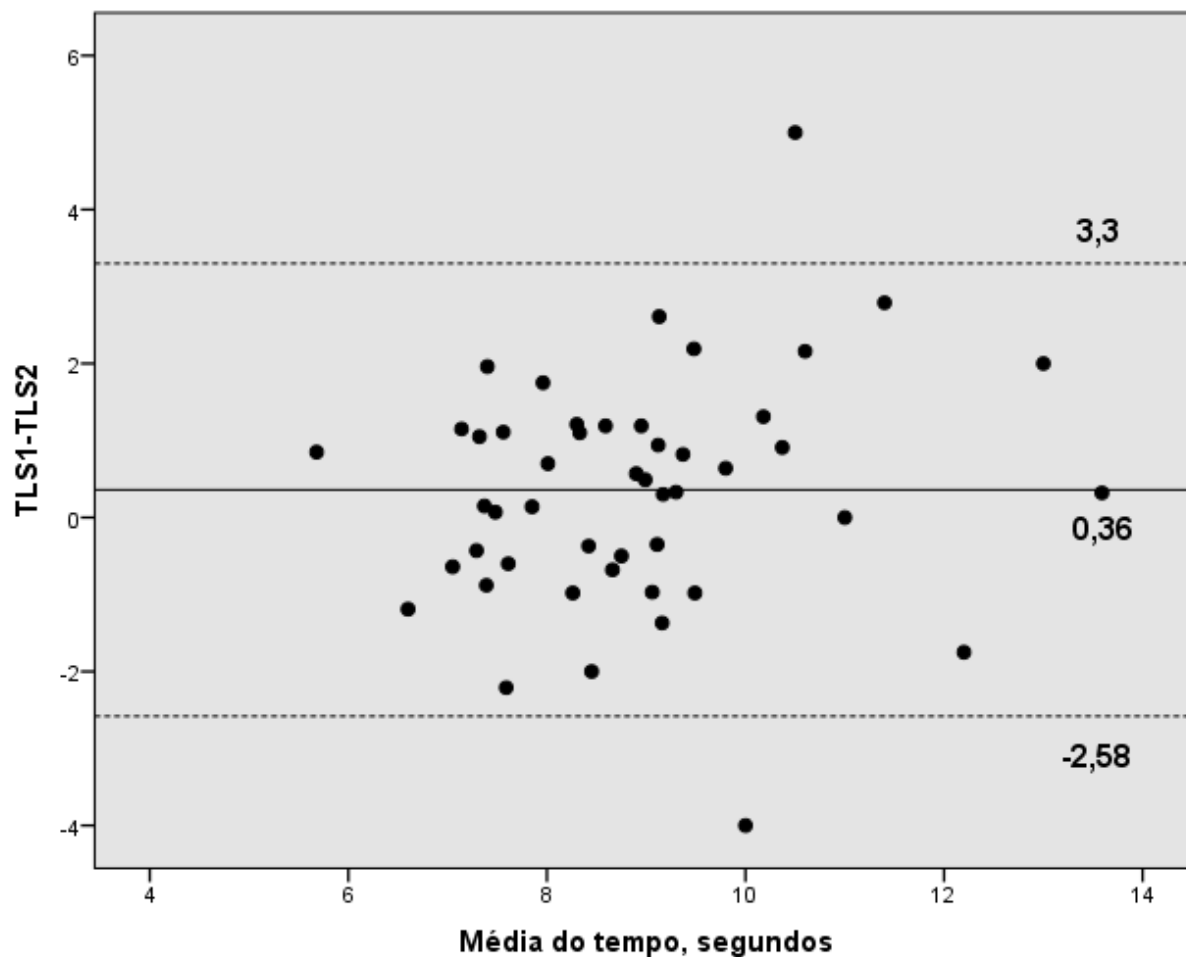


Figura-9 Disposição gráfica de Bland-Altman para o tempo em segundos do TLS1-TLS2. A linha contínua representa a média das diferenças e as linhas pontilhadas os limites de concordância de 95%.

Não houve diferença entre os grupos em relação à velocidade de jato de regurgitação da tricúspide nos desfechos de capacidade funcional, exceto na recuperação da FC no primeiro minuto do STM.

O grupo VJRT<2,5 m/s teve a RFC no primeiro minuto mais rápida quando comparado ao grupo VJRT>2,5 m/s. $p=0,002$.

Tabela -4. Comparação dos desfechos da capacidade funcional em relação a velocidade de jato regurgitação da tricúspide.

Variáveis	VJRT	VJRT	<i>P</i>
	< 2,5 m/s (n=14)	>2,5 m/s (n=34)	
DTP, m	615±152	598±108	0,704
DTP, (%prev.)	63±15	57±11	0,182
FC _{máx} pico,STM	193±9	190±10	0,599
RCF-1min,STM	43± 14	15±10	0,002
SpO ₂ , pico,STM	92±6	90±6	0,659
Borg D pico,STM	4±2	5±2	0,339
Borg MMII, pico,STM	4±2	5±2	0,261
TLS-segundos	8±1	8±1	0,564

DTP: distância total percorrida; m: metros; % prev: porcentagem do previsto; FC: frequência cardíaca; RCF-1min: delta de recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; STM: shuttle teste modificado; D: dispneia; MMII: membros inferiores; TLS-: teste levanta e senta.

O uso da medicação hidroxiuréia não alterou os principais desfechos da capacidade funcional (**Tabela-4**)

Tabela-5. Comparação entre indivíduos com e sem prescrição de hidroxureia

Variáveis	Grupo com Hidroxiuréia (n=34)	Grupo sem Hidroxiuréia (n=14)	P
Hb-basal, g/dL	8,5(8-9,5)	8,7(8,5-9,4)	0,133
VJRT, m/s	2,6±0,2	2,7±0,2	0,643
FE, %	67(65-71)	68(66-69)	0,945
DTP, m	578(498-673)	571(532-675)	0,973
DTP, (%prev.)	58(49-65)	59(51-66)	0,666
TLS, segundos	8,0(7,4-8,8)	8,4(7,7-9,6)	0,352

Hb: hemoglobina; g/dL: gramas por decilitros; VJRT: velocidade de jato regurgitante tricúspide; m/s: metros por segundos; FE: fração de ejeção; DTP: distância total percorrida; m: metros; %prev: porcentagem do previsto; TLS: teste levanta e senta

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em todos os domínios do questionário de qualidade de vida PedsQI sendo pior para o GF. (**Tabela-6**)

Tabela -6. Qualidade da vida Pediátrico – PedsQI

Score	Grupo Falciforme (n=48)	Grupo Controle (n=48)	P
Saúde, %prev.	66 (59-74)	94 (78-97)	<0,001
Sentimentos, %prev.	65 (50 -80)	75 (60-89)	0,018
Social, %prev.	80 (66 -94)	95 (81-100)	<0,001
Escolar, %prev.	50 (40-70)	78 (65 -85)	<0,001
Total, %prev.	67 (57-74)	87 (74 -91)	<0,001

%prev: porcentagem do previsto

Em relação ao inquérito investigativo pelo questionário de *ISAAC*, mais de 50% do GF apresentou nos últimos 12 meses chiado/sibilos e 17,4% tem diagnóstico de asma conforme **(Tabela-7)**.

Tabela-7. Prevalência de inquérito diagnóstico/ *ISAAC*

Domínio	GF (n=48)
Asma, n(%)	8 (17,4%)
Chiado/Sibilos, n(%)	26(54,2%)
Rinite Alérgica, n(%)	14(29,9%)
Eczema, n(%)	12(24,2%)

%prev: porcentagem do previsto

7. DISCUSSÃO

No presente estudo identificamos que crianças e adolescentes com AF apresentam redução na capacidade funcional (CF) testada através do STM e do TLS-5rep. Houve diferença entre os grupos nos desfechos da CF e na qualidade de vida (QV).

Foram descritos que a CF reduzida em pacientes com AF está associada a um metabolismo basal alterado, no qual indivíduos com a doença apresentam taxa metabólica basal maior do que indivíduos sem a doença, isso se dá principalmente devido à eritropoese e do trabalho cardíaco aumentado.⁷¹

Estudos^{61,62,63} em crianças com AF mostraram que o seu gasto energético de repouso é maior quando comparado a indivíduos saudáveis, e essa associação está relacionada com biomarcadores elevados de inflamação, estresse oxidativo e déficits no crescimento pômbero-estatural e valores menores de peso, isso corrobora com os achados do nosso estudo, sendo possível identificar que a estatura e o peso da amostra do GF foram menores quando comparado ao GC, entretanto sem diferenças no IMC, à doença multissistêmica, a ingestão calórica reduzida resulta em um desbalanço energético que ocasionam déficits antropométricos, alterações na composição corporal e maiores limitações ao exercício.

No estudo de Buchawski⁶⁴ et al demonstraram através do método de calorimetria indireta que o gasto energético em repouso dos adolescentes sem AF chega a ser 15% menor que as necessidade energética dos adolescentes com AF, explicando que o desenvolvimento ósseo é mais lento, a puberdade mais tardia, menores estoques de energia e menor percentual de gordura e massa magra, os autores atribuíram essas diferença a elevação do débito cardíaco (DC), maior turnover protéico e maior síntese de hemoglobina (Hb).

Anemia falciforme e função pulmonar

Algumas crianças em nosso estudo apresentaram valores menores de função pulmonar quando comprado aos seus pares saudáveis, as complicações pulmonares agudas e crônicas interferem de maneira negativa no curso da doença, como as crises álgicas, os infartos pulmonares e as recorrentes internações por STA podem afetar diretamente a mecânica ventilatória e limitar o fluxo aéreo⁵⁶ Em nosso estudo por meio de inquérito investigativo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, foi possível detectar que a história de asma esteve presente em 17,4% da amostra do GF e o histórico de chiado/sibilância nos últimos 12 meses foi de 54,2%, esses achados estão relacionados a mecanismos inflamatórios envolvidos na gênese da obstrução respiratória na AF.⁶⁵ Estudos de coortes demonstraram que há um declínio na função pulmonar ao longo dos anos na população pediátrica com AF, porém a fisiopatologia do distúrbio ventilatório ainda não foi totalmente esclarecida.⁸⁸

No estudo de Lunt⁶⁶ et al. os episódios recorrentes de STA foi o único fator associado á redução dos volumes pulmonares, em nosso estudo não descrevemos o número de crianças e adolescentes que internaram por STA, devido essa comorbidade ter etiologia multifatorial e se instalar após 48 horas de um evento álgico, por ser tratar de dados observacionais e retrospectivos coletados em prontuários, essas informações poderiam causar viés nos resultados desse estudo.

No estudo de Tassel⁶⁷et al. o declínio da função pulmonar na população pediátrica com AF, estava diretamente associado a dois marcadores de gravidade: a leucocitose e a hemólise crônica, as crianças e adolescentes do

GF da nossa amostra apresentam níveis de elevados de hemólise mensurados pela desidrogenase láctica (DHL) (**Tabela-1**) e a hemólise crônica presente na AF causa desequilíbrio vascular, diminuição do período de vida dos eritrócitos, redução na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), e perda do controle do tônus vascular, potencializando disfunção endotelial e maiores comprometimento na função pulmonar ao longo do tempo.

Diversos estudos^{68, 69,70} identificaram associação entre diagnóstico prévio de asma, sibilância e padrão ventilatório obstrutivo com crise vaso-oclusiva (CVO), em nossa amostra as crianças e adolescentes com diagnóstico de asma tiveram boa resposta administração do broncodilatador. No estudo de Madden¹²¹ et al. demonstraram que a utilização de broncodilatadores seja melhor indicada em pacientes agudizados e com STA, pois a hiper-responsividade brônquica pode ser um componente da síndrome. Em nosso estudo as espirometrias foram realizadas em ambulatório e as crianças e os adolescentes estavam clinicamente estáveis e sem evidência de CVO ou STA.

Já foi descrito por Bruce²³ et al. que as alterações da função pulmonar têm boa correlação com a força muscular respiratória (FMR) de crianças e adolescentes com AF. Identificamos através desse estudo que o GF apresentou valores mais baixos de $P_{em\acute{a}x}$ quando comparado aos seus pares saudáveis, entretanto quando corrigimos pelo peso (kg), os valores de $P_{im\acute{a}x}$ e $P_{em\acute{a}x}$ foram maiores no GF quando comparados ao GC. As CVO na parede abdominal podem levar fraqueza da musculatura expiratória, e possivelmente o diafragma possa ser relativamente protegido da hipóxia e das lesões por CVO, devido o seu extenso fluxo sanguíneo colateral, isso por sua vez possa explicar essa redução na força dos músculos expiratórios e preservação da força dos músculos inspiratórios.

No estudo de Goncalves¹⁰⁷ et al. a FMR foi menor em pacientes com AF comparado aos seus controles, eles demonstraram correlação positiva com a força de pressão palmar e com o índice de massa corporal entretanto esse estudo foi em pacientes adultos. Mais estudos precisam ser elaborados para corroborar com os achados dessa amostra.

Anemia falciforme e capacidade funcional

O comprometimento sistêmico da doença a induz mudanças metabólicas e fisiológicas do exercício, o estilo de vida sedentário e as interações recorrentes comprometem as AVD, piora a dispneia, e potencializa fadiga muscular generalizada.⁵⁷

Em nosso estudo o GF apresentou menor distância total percorrida (DTP) no STM e o maior tempo para executar o TLS-5rep quando comparados aos seus pares saudáveis. E nenhum estudo que seja do nosso conhecimento avaliou a CF dessa população através do STM e TLS-5rep pareados com GC, os estudos existentes o fizeram pelo TC6 amplamente utilizado até o presente momento, entretanto as características e o perfil do teste leva em consideração somente a caminhada, sendo um teste limitado por tempo e a cadencia do ritmo da passada é a do próprio paciente.

Diversos autores^{21, 28, 29,31} descrevem que a DTP quando avaliada pelo TC6 é menor na população com AF. Somente um estudo³¹ na população brasileira avaliou a CF através do TC6 em crianças e adolescentes com AF, os autores descreveram que o GF genótipo HbS-S, caminhou cerca de 459±57metros comparada a outros genótipos da mesma doença, em nosso estudo através do STM os pacientes do GF genótipo HbS-S pareados ao GC caminharam e correram e a mediana da DTP foi de 576(515-672m), demonstrando que a CF dessas crianças testada pela STM estimula maior tempo de caminhada e esforço máximo.

O STM demonstrou ser um teste representativo e reprodutível para avaliar a capacidade funcional do GF, pois à velocidade incremental do teste possibilitou analisar o quanto é limitado à capacidade de exercício dessa população comparado aos saudáveis, o GF compensava o debito cardíaco (DC) e o volume sistólico (VS) aumentando precocemente a FC, sendo que ambos os grupos atingiram mais de 80% da frequência cardíaca máxima⁸³ no pico do teste, entretanto com DTP em metros bem menores no GF

A DTP no STM em crianças saudáveis é influenciada diretamente pela idade, gênero e IMC, e as crianças e adolescentes do GF nesse estudo tinham

estado nutricional e estatura menor comparado ao GC, essas alterações devem influenciar de maneira direta no desfecho DTP, pois em diversos estudos demonstram que os pacientes com AF tendem a ter déficits antropométricos e sedentarismo.⁶¹ Apenas um adolescente do GF não teve redução na capacidade funcional, e apresentou DTP em metros e em % do previsto adequado para a sua idade.

As manifestações cardiorrespiratórias da AF podem contribuir de maneira negativa para a diminuição da CF. Alguns estudos associaram que devido à anemia hemolítica crônica os pacientes com AF podem apresentar a síndrome de alto débito cardíaco, sendo descrita como a doença que mais aumenta o DC em repouso contribuindo para o pior desempenho em atividades que requer o uso da FC, como caminhar rápido ou correr.^{75,76}

Observamos maior sensação de dispneia no GF mensurados pela escala BORG, no pico do STM, no estudo de Hostyn³¹ et al. não houve diferença nessa variável, pois os autores suplementaram oxigenioterapia nesses doentes durante o TC6, justificando o cuidado da hipoxemia e menor trabalho respiratório durante a execução do teste. Em nosso estudo nenhum paciente do GF necessitou da suplementação de oxigenioterapia e mantiveram níveis adequados de SpO₂ antes, durante e após os testes.

O desempenho no TC6 é inversamente correlacionado com o grau de hipertensão pulmonar (HP) em pacientes com AF, a HP e a função cardíaca pode ser avaliada na ecocardiografia como método não invasivo e medida indireta.¹⁶

Em nossa amostra utilizamos como medida indireta a velocidade de jato regurgitante de tricúspide (VJRT) mensurada pelo ecocardiograma, num corte de 2,5 m/s, dividimos em dois grupos sendo VJRT < ou > 2,5 m/s e observamos que não houve diferença nos principais desfechos da capacidade funcional: DTP no STM e o tempo em segundos no TLS-5rep, exceto na recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto (RFC-1^omin), no qual o grupo com VJRT < 2,5 m/s obteve RFC-1^omin mais rápida. Sabe-se que a RFC após o exercício é considerada uma função da reativação na modulação da atividade parassimpática e uma redução na modulação da atividade

simpática.^{104,105} Há relatos na literatura que crianças e adolescentes com AF apresentam disfunção autonômica com uma menor modulação do simpático e maior modulação do parassimpático.¹²²

Nenhum estudo avaliou como se comporta a recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto (RCF-1^omin) nessa população e ao compararmos o GF vs GC, no STM, observou-se recuperação lenta da FC no primeiro minuto no GF. A avaliação da regulação autonômica cardiovascular pode ser feita pelo comportamento da frequência cardíaca (FC) após um teste de esforço, cujo declínio lento permite inferir inadequação da reativação parassimpática¹⁰⁴.

Indivíduos que apresentam lenta recuperação da FC após esforço têm risco quase quatro vezes maior de mortalidade¹⁰⁵. Adicionalmente podemos inferir que há evidências da associação entre os fatores de risco cardiovasculares e as alterações da regulação autonômica cardiovascular.¹⁰⁶

Alguns estudos^{72,73} descrevem que os pacientes com AF apresentam algum grau de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE) e sobrecarga cardiovascular, entretanto em nosso estudo não havia nenhuma criança com alterações cardiovasculares ao exame de ecocardiografia e nem utilizavam remédios para doença cardíaca.

A hemólise crônica pode levar a menor oxigenação para os tecidos em que a utilização do oxigênio é aumentada para atender demandas metabólicas. O estudo realizado por Campbell²¹ et al. concluiu que a diminuição da SpO₂ induzida pelo exercício estava mais relacionada ao grau de anemia e hemólise.

A prevalência de episódios de dessaturação de oxigênio é alta entre crianças e adolescentes com AF. No estudo de Waltz⁷⁴ et al. notou-se que existe uma forte associação entre dessaturação de oxigênio após o exercício e maior percentual da distância prevista no TC6, nesse estudo também foi demonstrado que a dessaturação de oxigênio pela hemoglobina ocorre duas vezes mais em crianças no genótipo HbS-S, o que corrobora com os nossos achados em houve diferença entre os grupos em relação a SpO₂ no pico do STM, entretanto o GF apresentou valores mais baixo no pico do teste, porém não observamos dessaturação e sim uma maior variabilidade e oscilação na SpO₂

Inúmeros estudos tem relatado a eficácia do uso da hidroxiuréia (HU) por levar a uma melhora clínica e hematológica e pela redução da incidência de episódios vaso-oclusivos.⁷² Em nosso estudo observamos que crianças e adolescentes com AF que faziam uso de HU não teve alterações nos desfechos de capacidade funcionais, o tempo (s) do TLS-5rep e a DTP(m) do STM foram parecidos aos pacientes que não usavam HU, podemos inferir que o uso da HU possa ter tido efeito protetor nos desfechos de capacidade de exercício, entretanto mais estudos devem ser elaborados para corroborar com os achados dessa amostra. A HU diminui as internações hospitalares por CVO, potencializa o aumento da hemoglobina fetal (Hb-F) e reduz os episódios de síndrome torácica aguda (STA), sendo essa comorbidade que mais prejudica a função pulmonar e conseqüentemente a capacidade funcional em pacientes com AF.

Os benefícios da HU já foram descritos e as evidências apontam cada vez mais a segurança do seu uso e a capacidade da HU em prevenir danos crônicos nos órgãos e reduzir mortalidade.⁷³

Anemia falciforme e qualidade de vida

Cerca de 91,7% das crianças com AF desse estudo, descreveram que correr é a sua maior dificuldade no dia a dia em atividades que requer essa modalidade como por exemplo na escola durante a educação física ou em brincadeira diárias, 89,6% da amostra do GF informaram que jogar bola sempre é um problema, pois a sensação dispneia e cansaço em MMII se torna presente na maioria das vezes e isso implica em alterações no estilo de vida, sedentarismo e maior impacto negativo na QV.

As crianças e adolescentes com AF estão expostos a diversos fatores que contribuem para a diminuição na QV, tanto no campo físico e em questões sociais, os resultados desse estudo mostraram diferenças significativas em todos os domínios do questionário PedsQL.^{43,44}

No domínio saúde, diversos estudos^{78, 79} relataram que a dor causa maior impacto na QV nos pacientes com AF, apesar de sua intensidade ser variável e depender das características individuais de cada doente, a dor ainda é o principal sintoma que levam as frequentes internações hospitalares e maior

absenteísmo escolar. Em nosso estudo nenhum paciente do GF relatou dor durante ou após os testes clínicos desse protocolo.

No estudo de Kumar⁵⁸ et al. foi observado que crianças e adolescentes com AF apresentam comportamento de esquiva social, pior rendimento escolar, menor satisfação com o corpo e maior tendência de evitar o contato social. Já foi descrito a frequência de sintomas depressivos nessa população e o prejuízo na construção da identidade na fase adulta.⁵⁹ Essa piora na QV reforça a necessidade de acompanhamento multiprofissional e melhor integração no processo saúde doença dessa população.

Limitações

Algumas limitações precisam ser citadas como não ter estratificado os pacientes pela gravidade da doença, entretanto a escolha do genótipo HbS-S foi decorrente do grupo que apresenta maior comprometimento e sintomatologia clínica e amostra de conveniência do ambulatório em questão nos apresentou essa casuística.

A capacidade de exercício dessas crianças nos traria maiores informações se fossem realizadas pelo teste de exercício cardiopulmonar (TECP), assim teríamos as informações metabólicas, ventilatórias e cardíacas desses indivíduos, entretanto não houve disponibilidade de realizar o TECP

Não tivemos a disponibilidade de mensurar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nessa amostra e as informações da modulação autonômica poderia explicar melhor a RFC.

Poderíamos ter utilizado a versão do PedsQI já validada para a população com AF e caracterizar melhor a qualidade de vida desses doentes, entretanto optamos por utilizar o instrumento genérico para comparação com os seus pares saudáveis.

Encontramos certa dificuldade na aplicabilidade do questionário de qualidade de vida (PedsQI) em crianças de menor idade, embora eles tenham sido descritos e validados para crianças na faixa etária incluída.

8. Conclusões

De acordo com os resultados apresentados, as crianças e adolescentes com anemia falciforme genótipo HbS-S, apresentam redução na capacidade funcional avaliado pelo STM e pelo TLS-5rep e pior qualidade de vida quando comparados aos seus pares saudáveis.

Os testes de capacidade funcional STM e TLS-5rep se mostraram reprodutíveis e validos para serem aplicados em crianças e adolescentes com AF.

A VJRT maior ou menor que 2,5 m/s não influenciou nos desfechos da capacidade funcional nesse estudo, entretanto observamos que a RFC no primeiro foi mais lenta no grupo com VJRT maior que 2,5 m/s.

Não houve diferenças nos desfechos de capacidade funcional para os pacientes que estavam em uso de HU comparado aos que não utilizavam HU.

O GF apresentou menores valores na força muscular expiratória quando comparado ao GC, entretanto ambos os grupos estavam acima de 80% previsto.

O GF apresentou menor RFC no primeiro minuto no STM comparada ao GC, entretanto sem diferenças no TLS-5rep.

9.Referências bibliográficas

1. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*. 2004; 80(5).
2. Brazil, Ministério da Saúde S de A à S Departamento de Atenção Especializada. Manual da anemia falciforme para a população. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
3. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007; 29(3).
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brazil). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2002.
5. Vieira AK, Alvim CG, Carneiro MCM, Ibiapina C da C, Fundação Hemominas, Brasil, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, et al. Pulmonary function in children and adolescents with sickle cell disease: have we paid proper attention to this problem? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016; 42(6): 409-15.
6. Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, Hutchins GM. The Lung in Sickle Cell Disease. *Chest*. 1982; 81(3): 332-7.
7. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal Pulmonary Function in Adults with Sickle Cell Anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1264-9.
8. Vendramini EC, Vianna EO, De Lucena Dngulo I, De Castro FB, Martinez JAB, Terra-Filho J. Lung Function and Airway Hyperresponsiveness in Adult Patients with Sickle Cell Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2006;332(2):68-72.
9. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886---95

10. Jaja SI, Opesanwo O, Mojiminivi FB, Kehinde MO. Lung function, haemoglobin and irreversibly sickled cells in sickle cell patients. *West Afric J Med* 2000;19:225–229.
11. Femi-Pearse D, Gazioglu KM, Yu PN. Pulmonary function studies in sickle cell disease. *J Appl Physiol* 1970;28:574–57
12. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. The impact of recurrent acute chest syndrome on the lung function of young adults with sickle cell disease. *Lung*. 2010;188(6):499-504
13. Pahl K, Mullen CA. Original Research: Acute chest syndrome in sickle cell disease: Effect of genotype and asthma. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016;241(7):745-58.
14. Rackoff WR, Kunkel N, Silber JH, Asakura T, Ohene-Frempong K. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Blood*. 1993;81(12):3422-7
15. Souza LC, Viegas CA. Quality of sleep and pulmonary function in clinically stable adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(3): 275-81
16. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1272
17. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Relevance to Children. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2007;24(3):159-70.
18. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580-7

19. Machado RF, Kyle Mack A, Martyr S, Barnett C, Macarthur P, Sachdev V, et al. Severity of pulmonary hypertension during vaso-occlusive pain crisis and exercise in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;136(2):319-25

20. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica* 2007;92:1115–8

21. Campbell A, Minniti CP, Nouraiie M, Arteta M, Rana S, Onyekwere O, et al. Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol.* 2009;147(3):352-9

22. Collins FS, Orringer EP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in the sickle hemoglobinopathies. *Am J Med.* 1982;73(6):814-21.

23. Ong BA, Caboot J, Jawad A, McDonough J, Jackson T, Arens R, et al. Respiratory muscle force and lung volume changes in a population of children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;163(1):112-7.

24. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):151-63

25. Barbeau P, Woods KF, Ramsey LT, Litaker MS, Pollock DM, Pollock JS, et al. Exercise in Sickle Cell Anemia: Effect on Inflammatory and Vasoactive Mediators. *Endothelium.* 2001;8(2):147-55.

26. Buchowski MS, Townsend KM, Williams R, Chen KY. Patterns and energy expenditure of free-living physical activity in adolescents with sickle cell anemia. *The Journal of Pediatrics.* 2002;140(1):86-92.

27. Delclaux C, Zerah-Lancner F, Bachir D, Habibi A, Monin J-L, Godeau B, et al. Factors Associated With Dyspnea in Adult Patients With Sickle Cell Disease. *Chest.* 2005;128(5):3336-44.

28. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary Responses to Exercise in Women with Sickle Cell Anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1309-16.

29. McGavin CR, Gupta SP, Mchardy GJR, Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchilits. *Brit Med J* 1976; 1: 822-823

30. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968;203:201-204.

31. Hostyn SV, de Carvalho WB, Johnston C, Braga JAP. Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle-cell disease through the six-minute walk test. *Jornal de Pediatria.* 2013;89(6):588-94.

32. Colombatti R, Maschietto N, Varotto E, Grison A, Grazzina N, Meneghello L, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell disease children under 10 years of age: Pulmonary Hypertension in SCD Patients Under 10 Years Old. *British Journal of Haematology.* 2010;150(5):601-9.

33. Amrusko SJ, Gunawardena S, Sakara A, Windsor B, Lanford L, Michelson P, et al. Elevation of tricuspid regurgitant jet velocity, a marker for pulmonary hypertension in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(7):907-13.

34. Lamina MO, Animasahun BA, Akinwumi IN, Njokanma OF. Doppler echocardiographic assessment of pulmonary artery pressure in children with sickle cell anaemia. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(3):204-13.

35. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):886-95.

36. Verresen D, De Backer W, Vermeire P. Pulmonary Hypertension and Sickle Hemoglobinopathy. *Chest.* 1990;98(4):1042.

37. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE, Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019-24

38. Ahmaidi SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Prefaut CG, Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest*. 1993;103(4):1135-41.

39. Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *CODP*. 2005;2(1):125-9.

40. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *The American Journal of Medicine*. 1985;78(1):77-81. 6

41. Moller AB, Bibby BOM, Skjerbaek AG, Jensen E, Sorensen H.; Stenager E, Dalgas U. Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation*. 2012;34(26):2251-2258.

42. Minayo MCS. Abordagem antropológica para avaliação de políticas sociais. *Revista de saúde pública*. 1991; 25:233-238

43. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the pediatric quality of life inventory™ version 4.0. *J Pediatr (RioJ)* 2008;84(4):308-315.

44. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37:126-39

45. Pereira CA. Espirometria. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002;28:S1-S82

46. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest*, 2000; 117(6): 1666-71

47. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Mid Sci Sports Exere* 1982; 14:377-81.

48. Lanza FC, Zagatto EP, Silva JC, et al. Reference equation for the Incremental Shuttle Walk Test in pediatric population. *Pediatrics*, 2015. Epub ahead of print.

49. Lanza FC, de Moraes Santos ML, Selman JPR, Silva JC, Marcolin N, Santos J, et al. Reference Equation for Respiratory Pressures in Pediatric Population: A Multicenter Study. *PloS ONE*. 2015, 10(8): e0135662

50. Moller AB, Bibby BOM, Skjerbaek AG, Jensen E, Sorensen H.; Stenager E, Dalgas U. Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation*. 2012;34(26):2251-2258.

51. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1998;8:376

52. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in school children in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:95-101.

53. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D, International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the Written questionnaire (Eczema Component) and prevalence of Atopic Eczema among Brazilian Children. *J Invest Allergol in Immunol*. 2002;12:34-41.

54. Gomes ICP, Melo HN, Melo SIA, Menezes NV de, Dantas TVP, Cipolotti R. Growth and puberty in a prospective cohort of patients with sickle-cell anaemia: an assessment over ten years abstract. 1. 2017;27(1):91-8.

55. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(2):102-9..

56. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Dick M, Rafferty GF, Rees D et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax* 2004;59:67-70.

57. Johansen KL. Exercise and Chronic Kidney Disease: Current Recommendations. *Sports Medicine*. 2005;35(6):485-99.

58. Kumar S, Powars D, Allen J, Haywood LJ. Anxiety, self-concept, and personal and social adjustments in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1976;88(5):859-63.

59. Jerenette C, Funk M, Murdaugh C. Sickle cell disease: a stigmatizing condition that may lead to depression. *Issues Ment Health Nurs*. 2005;26(10):1081-101.

60. Panepinto, J. A., Torres, S., Bendo, C. B., McCavit, T. L., Dinu, B., Sherman-Bien, S., Varni, J. W. (2014). PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in sickle cell disease: Feasibility, reliability and validity. *Pediatric Blood & Cancer*, 61, 171-177.

61. Barden, E. M. et al. Body composition in children with sickle cell disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 76, n. 1, p. 218-225, 2002),

62. Barden, E. M. et al. Total resting energy expenditure in children with sickle cell disease. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 136, n. 1, p. 73-79, 2000

63. Saqladi, A. W. et al. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann. Trop. Paediatr.*, Londron , v. 28, n. 3, p. 165-89, 2008.

64. Buchowski, M. S. et al. Equation to estimate resting energy expenditure in adolescents with sickle cell anemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 76, n. 6, p. 1335–1344, 2002.

65. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica*. 2007;92(8):1115-8.

66. Lunt A, McGhee E, Sylvester K, Rafferty G, Dick M, Rees D, et al. Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(7):717-23.

67. Tassel C, Arnaud C, Kulpa M, Fleurence E, Kandem A, Madhi F, Leukocytosis is a risk factor for lung function deterioration in children with sickle cell disease. *Respir Med*. 2011; 105(5):788-95.

68. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:66-76

69. Greenough A. et al. Sickle cell disease - pulmonary complications and a proinflammatory state? *Am.J.Respir Crit. Care Med* 2004;169:663-5.

70. Koumbourlis AC, Hurllet-Jensen A, Bye MR. Lung function in infants with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:277-81.

71. Ohara DG, Ruas G, Castro SS, Martins PR, Walsh IA. Musculoskeletal pain, profile and quality of life of individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(5):431-8

72. Charane, S et al. Investigators of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Effect hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N England J Med.*, v332,n 2, p. 1317-1322,1995.

73. McGann, Patrick T, Ware, Russel E. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? *Current opinion in hematology*, v18,n.3, p.158,2011.

74. Waltz X, Romana M, Lalanne Mistrih ML, Machado RF, Lamarre Y, Tarer V, et al. Hematology and Hemorheological determinants of resting and

exercise-induced hemoglobin, oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Haematologica*, 2013;.98(7):1039-1044.

75. Martin C, Cobb C, Johnson C, Tatter D, Haywood LJ - Cardiovascular pathology in sickle cell disease. *Clinical Research* 1983; 31: 13A

76. McConnell ME, Daniels SR, Lobel J, James FW, Kaplan S - Hemodynamic response to exercise in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 141-4

77. Alpert BS - Hemodinamic and ECG responses to exercise in children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 1981; 135: 362-6

78. Tostes MA, Braga JA, Len CA, Hilário MO. Avaliação de dor em crianças e adolescentes portadores de doença falciforme. *Rev Cienc Med (Campinas)* 2008;17:141-7

79. Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Loberiza FR, Scott JP. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception. *Br J Haematol* 2005;130:437-44.

80-.Polgar G, Promnadh V. Pulmonary Function testing in children: Techinques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971.

81. Lee KM, Lee J, Chung CY, et al. Pitfalls and important issues in testing reliability using intraclass correlation coefficients in orthopaedic research. *Clin Orthop Surg*. 2012;4(2):149-55.

82. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005;85(3):257-68.

83. Tanaka H, Monahan KG, Seals DS. Age – predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-6.

84. Machado, F. A.; Denadai, B. S. Validade das equações preditivas da frequência cardíaca máxima para crianças e adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Vol. 97. p.136-140. 2011.

- 85.** Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):886-95.
- 86.** Bland MJ, Altman DG, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
- 87.** Selimovic N, Rundqvist B, Bergh CH, Andersson B, et al. Assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(9):927-34.
- 88.** Williams SN, Nussbaum E, Yoonessi L, Morphew T, Randhawa I, et al. Progression and prognostic indicators of bronchial disease in children with sickle cell disease. *Lung* 2014;192(3):385-93.
- 89.** Cooper DM, Radom-Aizik S, Shin H, Nemet D. Exercise and lung function in child health and disease. In: Wilmott R, Bush A, Boat A, Deterding R, Ratjen F, editors. *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children.* Philadelphia: Saunders; 2012.p. 234-50.
- 90.** Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol- Karakoc G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med.* 2006; 38:130-5.
- 91.** Morris PJ. Physical activity recommendations for children and adolescents with chronic disease. *Curr Sports Med Rep.* 2008;7:353-8
- 92.** Gonçalves CG, Mesquita R, Hayashi D, Merli MF, Vidotto LS, Fernandes KB, et al. Does the incremental shuttle walking test require maximal effort in healthy subjects of different ages? *Physiotherapy.* 2015;101:141-6.
- 93.** Dourado VZ, Guerra RLF, Tanni SE, Antunes LC, Godoy I. Reference values for the incremental shuttle walk test in healthy subjects: from the walk distance to physiological responses. *J Bras Pneumol.* 2013;39:190.

94. Gomes EL, Sampaio LM, Costa IP, Dias FD, Ferneda VS, Silva GA, et al. Analysis of autonomic modulation during maximal and submaximal work rate and functional capacity in asthmatic children. *J Asthma*. 2013;50:613.

95. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 2008; 122: 287-93.

96. Tsopanoglou SP, Davidson J, Goulart AL, Barros MC, Santos AM. Functional capacity during exercise in very-low-birth-weight premature children. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:91-8.

97. Selvadurai HC, Cooper JP, Meyers N, Blimkie JC, Smith L, Mellis CM, et al. Validation of shuttle tests in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:133-8.

98. Jerenette C, Funk M, Murdaugh C. Sickle cell disease: a stigmatizing condition that may lead to depression. *Issues Ment Health Nurs*. 2005;26(10):1081-101.

99. Benton TD, Ifeagwu JA, Smith-Whitley K. Anxiety and depression in children and adolescents with sickle cell disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(2):114-21.

100. Felder-Puig R, Frey E, Proksch K, Varni JW, Gadner H, Topf R. Validation of the German version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) in childhood cancer patients off treatment and children with epilepsy. *Qual Life Res*. 2004;13:223-34.

101. Usark K, Jones K, Burwinckle MT, Varni J. The Pediatric Quality of Life Inventory in children with heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology* 2003;18:141-148

102. Chan MS, Wang WC Quality of life in overweight and obese young Chinese children: a mixed-method study, *Health and Quality of Life Outcomes* 2013;11:33

103. Varni J, Burwiinckle MT, Rapoff M, Kamps J, Olson N. The PedsQL in Pediatric Asthma: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory—Generic Core Scales and Asthma Module- Journal of Behavioral Medicine, Vol. 27, No. 3, June 2004.

104. C.R. Cole, E.H. Blackstone, F.J. Pashkow, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med., 341 (1999), pp. 1351-1357.

105. S. Okutucu, U.N. Karakulak, K. Aytemir, et al. Heart rate recovery: a practical clinical indicator of abnormal cardiac autonomic function. Expert Rev Cardiovasc Ther., 9 (2011), pp. 1417-1430.

106. J.F. Thayer, R.D. Lane The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality Biol Psychol., 74 (2007), pp. 224-242.

107. Gonçalves C, Silva P, Soares M, Bunn P, Lima C, Lopes A, Muscle dysfunction is associated with poorer health-related quality of life in adults with sickle cell anaemia. Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation . Julho 2018 1–11:1

108. Bouchard A, Blumlein S, Schiller NB, et al. Measurement of left ventricular stroke volume using continuous wave Doppler echocardiography of the ascending aorta and M-mode echocardiography of the aortic valve. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 75-83.

109. Amoozgar H, Dastgheib L, Seifi V, Karimi M. Evaluation of Cardiac Sequelae in Patients with Sickle Cell Anemia. Hellenic J Cardiol 2015; 56: 242-246.

110. Balfour IC, Covitz W, Davis H, Rao PS, Strong WB, Alpert BS. Cardiac size and function in children with sickle cell anemia. Am Heart J 1984; 108: 345-50

111. Gerry JL, Baird, MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. Am J Med 1976; 60: 968-72

112. Simmons BE, Santhanam V, Castaner A, Rao KRP, Sachdev N, Cooper R. Sickle cell disease: two-dimensional echo and Doppler

ultrasonographic findings in hearts of adult patients with sickle cell anemia. Arch Intern Med 1988; 148: 1526-8

113. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Chest 1990; 98: 1169-74.

114. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. New Engl J Med 1994; 330: 1639-64

115. Herdy GVH, Pinheiro LAF, Couto AA, Gabetto M. Miocardiopatia e anemia falciforme em crianças. Arq Bras Cardiol 1987; 49: 87-93

117. Ahmed S, Siddiqui AK, Sadiq A, Shadis RK, Patel DV, Russo LA. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. Am J Hematol. 2004;76:195-8

116. Johnson CS. Arterial blood pressure and hyperviscosity in Sickle Cell Disease. Hematol Oncol Clin N Am. 2005;19:827-37.

118. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F, et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. Chest 2000;117:1386-92.

119. Kanadasi M, Akpınar O, Caylı M, Donmez Y, Acarturk E. Frequency of diastolic dysfunction in patients with sickle cell anemia: a tissue doppler imaging study. Acta cardiol. 2005;60(5):471-6.

120. Kanadasi M, Akpınar O, Caylı M, Donmez Y, Acarturk E. Frequency of diastolic dysfunction in patients with sickle cell anemia: a tissue doppler imaging study. Acta cardiol. 2005;60(5):471-6.

121. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. Thorax 2005;60:206-10.

122. Sanya E, Soladoye A, Olanrewaju T, Durotoye I. Cardiovascular autonomic reflex function in sickle cell anaemia patients . The Nigerian Postgraduate Medical Journal, 2010, 17(4):266-269.

Anexo 1**Grupo Falciforme () Grupo Controle ()****Nome:** _____**Data de nascimento:** ____/____/____ **Idade:** _____ **Sexo:** () M () F**Responsável:** () Pai () Mãe () outros: _____**Nome do Responsável:** _____**Telefone:** (____) _____ **Celular:** (____) _____**Endereço:** _____ nº _____**Complemento:** _____ **CEP:** _____ **Bairro:** _____**Peso:** _____ Kg **Altura:** _____ cm **IMC:** _____

Faz atividade prática na Educação física? () sim () não

Quanto tempo (min?) _____ Quantas vezes por semana? _____

Pratica outro esporte? _____ Qual? _____ Quanto tempo (min)? _____

Quantas vezes por semana? _____

Quais são as 3 atividades física ou em casa que mais te incomodam de realizar por causa da Anemia Falciforme ?

(1) _____

(2) _____

(3) _____

Medicações em uso / dosagem / tempo de uso (anos)_____
_____**Já fez cirurgia e tem alguma outra doença associada?**

Crise vaso oclusiva ou Síndrome Torácica Aguda

Data da última internação ____/____/____ (coleta em prontuário)

Quantos dias internado _____ (coleta em prontuário)

Nesse ano teve síndrome torácica aguda? (coleta em prontuário)

Exames: (coleta em prontuário)

Hemoglobina basal – Hb _____ Data do exame ____/____/____

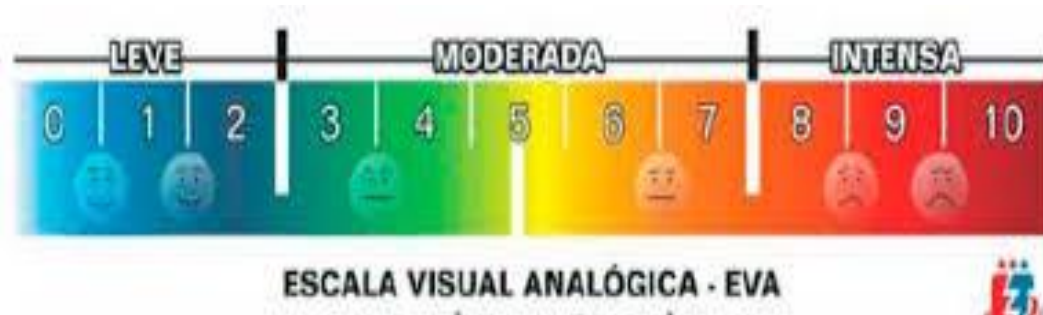
Nível de Desidrogenase láctica – DHL _____ Data ____/____/____

Ecocardiograma - Data do exame ____/____/____

Valor da Velocidade de Jato da Tricúspide – VJRT _____

Demais dados do ECO:

Qual a sua dor nesse momento?



EVA _____

Avaliador:: _____

PROTOCOLO () FALCIFORME () CONTROLE

Nome: _____ ID: _____

Data: ____/____/____ Peso: _____ Kg Altura: _____ cm

Espirometria

Curvas					
	CVF	VEF1	VEF1/CVF	FEF 25-75%	FEF máx
Previsto (POLGAR)					
MELHOR					
1					
2					
3					
% absoluto					
% previsto					

Crítérios de Reprodutibilidade: CVF < 150 ml, VEF₁ < 150 ml, FEF_{max} < 500 ml.

Manovacuometria

	1	2	3	4	5
PIMáx					
PEMáx					

Avaliador:: _____

SUTTLE TESTE MODIFICADO - STM

Nome: _____

ID: _____

 1º teste 2º teste 3º teste

 Falciforme Controle

<u>TE</u>	<u>FC</u>	<u>SpO2</u>	<u>BORG</u>		<u>DISPNÉIA PEDIÁTRICA</u>	<u>PA</u>	
			<u>D</u>	<u>MI</u>		<u>PAS</u>	<u>PAD</u>
<u>REPOUSO</u>							
<u>1'</u>							
<u>2'</u>							
<u>3'</u>							
<u>4'</u>							
<u>5'</u>							
<u>6'</u>							
<u>7'</u>							
<u>8'</u>							
<u>9'</u>							
<u>10'</u>							
<u>11'</u>							
<u>12'</u>							
<u>13'</u>							
<u>14'</u>							
<u>15'</u>							
<u>PICO DO TESTE</u>							
<u>RECUPERAÇÃO 2º min</u>							
						<u>Tempo Total:</u>	
						<u>Início Corrida:</u>	

Dist. Total Percorrida _____

(m) Dist. Total Caminhada _____

(m)

ANEXO 2: QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA PEDIÁTRICO

Nome: _____ ID: _____

Data: ____/____/____

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato da Criança (5 a 7 anos)

Instruções para o entrevistador:

Eu vou fazer algumas perguntas que podem ser um problema para algumas crianças. Eu quero saber quanto destes problemas você tem ou estas coisas são um problema para você.




Mostre a figura à criança e aponte as respostas enquanto você lê:

Se nunca é um problema, aponte a face sorridente

Se algumas vezes é um problema, aponte a face do meio

Se muitas vezes é um problema, aponte a face triste

Eu vou ler cada pergunta. Aponte as figuras e mostre-me o quanto de cada uma destas coisas é um problema para você. Vamos, primeiramente, praticar.

	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
Para você é difícil estalar os dedos			

Pense em como você tem se sentido nas últimas semanas. Por favor, ouça cada frase com atenção e conte-me quanto de cada um destes problemas você tem tido.

Depois de ler o item, faça um gesto em direção às figuras. Se a criança hesitar ou parecer não saber como responder, leia a resposta enquanto aponta para as caras.

Capacidade Física (<i>problemas com...</i>)	Nunca	As Vezes	Muitas Vezes
1. Para você é difícil andar	0	2	4
2. Para você é difícil correr	0	2	4
3. Para você é difícil praticar esportes ou exercícios	0	2	4
4. Para você é difícil levantar coisas grandes	0	2	4
5. Para você é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	2	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa (como pegar seus brinquedos)	0	2	4
7. Você tem algum machucado ou sente dor (Onde ?)	0	2	4
8. Você alguma vez já se sentiu cansado demais para brincar	0	2	4

Aspecto Emocional (<i>problemas com...</i>)	Nunca	As Vezes	Muitas Vezes
1. Você se sente assustado	0	2	4
2. Você se sente triste	0	2	4
3. Você se sente nervoso	0	2	4
4. Você tem dificuldade para dormir	0	2	4
5. Você se preocupa com o que vai acontecer com você	0	2	4

Aspecto Social (<i>problemas com...</i>)	Nunca	As Vezes	Muitas Vezes
1. É difícil para você conviver com outras crianças	0	2	4
2. Outras crianças dizem que não querem brincar com você	0	2	4
3. Outras crianças te provocam	0	2	4
4. Outras crianças fazem coisas que você não consegue fazer	0	2	4
5. É difícil para você acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	2	4

Atividade Escolar (<i>problemas com...</i>)	Nunca	As Vezes	Muitas vezes
1. É difícil para você prestar atenção na aula	0	2	4
2. Você esquece as coisas	0	2	4
3. É difícil para você fazer os trabalhos da classe	0	2	4
4. Você falta na escola por não se sentir bem	0	2	4
5. Você falta na escola por ter que ir ao médico ou hospital	0	2	4

ANEXO 3: QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA PEDIÁTRICO

Nome: _____ ID: _____

Data: ____/____/____

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato da Criança (8 a 12 anos)**Instruções**

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para você. Por favor, conte-nos quanto cada uma destas coisas têm sido um problema para você no último mês, assinalando:

- 0 se nunca é um problema
- 1 se quase nunca é um problema
- 2 se algumas vezes é um problema
- 3 se freqüentemente é um problema
- 4 se quase sempre é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

No último mês, o quanto você tem tido problemas com...

Sobre a Minha Saúde e Atividades <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outras crianças me provocam	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

Sobre a Escola <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

ANEXO 4: QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA PEDIÁTRICO

Nome: _____ ID: _____

Data: ____/____/____

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato do Adolescente (13 a 18 anos)**Instruções**

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para você. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema para você no último mês**, assinalando:

- 0 se **nunca** é um problema
- 1 se **quase nunca** é um problema
- 2 se **algumas vezes** é um problema
- 3 se **freqüentemente** é um problema
- 4 se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda

No último mês, quanto você tem tido problemas com...

Sobre a Minha Saúde e Atividades <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Outros adolescentes não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outros adolescentes me provocam.	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outros adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

Sobre a Escola <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

QUESTIONÁRIO ESCRITO PADRÃO ISAAC**ANEXO 5: QUESTIONÁRIO 1 – ASMA**

Nome: _____ ID: _____

Data: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: M () F () _____

Data de nascimento: ____/____/____

Grau de escolaridade da mãe:

() Primeiro Grau

() Segundo Grau

() Faculdade

Nesta folha estão questões a responder sobre seu(a) filho(a).

Preencha os dados de nome, escola e data de nascimento da criança. Escreva suas respostas nos espaços reservados. Todas as outras perguntas pedem que você marque sua resposta nos parênteses.

1) Alguma vez no passado seu (sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não

Se você respondeu **não**, passe para a questão número 6.

2) Nos últimos 12 meses, seu (sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não

3) Nos últimos 12 meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu(sua) filho(a) teve?

nenhuma crise ()

1 a 3 crises ()

4 a 12 crises ()

mais de 12 crises ()

4) Nos últimos 12 meses, com que frequência seu(sua) filho(a) teve seu sono perturbado por chiado no peito?

nunca acordou com chiado ()

menos de 1 noite por semana ()

uma ou mais noites por semana ()

5) Nos últimos 12 meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que seu(a) filho(a) conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

() Sim () Não

6) Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve asma?

() Sim () Não

7) Nos últimos 12 meses, teve chiado no peito após exercícios físicos?

() Sim () Não

8) Nos últimos 12 meses, seu(sua) filho(a) teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

() Sim () Não

QUESTIONÁRIO ESCRITO PADRÃO ISAAC**ANEXO 6 - QUESTIONÁRIO 2 – RINITE**

1) Alguma vez na vida seu (sua) filho (a) teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal quando não estava resfriado ou gripado?

Sim Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

2). Nos últimos 12 meses, seu (a) filho (a) teve problemas com espirros ou coriza.

(corrimento nasal), ou obstrução nasal quando não estava resfriado ou gripado?

Sim Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

3). Nos últimos 12 meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

Sim Não

4). Em qual dos últimos 12 meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em quais ou quais meses isso ocorreu?).

Janeiro Maio Setembro

Fevereiro Junho Outubro

Março Julho Novembro

Abril Agosto Dezembro

5). Nos últimos 12 meses, quantas vezes seu (a) filho (a) teve suas atividades diárias atrapalhadas por esse problema nasal?

nada

um pouco

moderado

muito

6) Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve rinite?

() Sim () Não

QUESTIONÁRIO ESCRITO PADRÃO ISAAC**ANEXO 7 – ECZEMA ATÓPICO**

1) Alguma vez na vida seu (sua) filho (a) teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 7.

2). Nos últimos 12 meses, seu (sua) filho (a) teve essas manchas na pele (eczema)?

() Sim () Não

3) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?

() Sim () Não

4). Com que idade essas manchas na pele (eczema) apareceram pela primeira vez?

menos de 2 anos ()

entre 2 e 4 anos ()

5 anos ou mais ()

5) Alguma vez estas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?

() Sim () Não

6) Nos últimos 12 meses, quantas vezes, aproximadamente, seu(sua) filho(a) ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?

nunca nos últimos 12 meses ()

menos de 1 noite por semana ()

uma ou mais noites por semana ()

7) Alguma vez na vida seu (sua) filho (a) teve eczema?

() Sim () Não

ANEXO 8: Parecer Oficial da Instituição Hospitalar



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL INFANTIL DARCY VARGAS



PARECER OFICIAL DA INSTITUIÇÃO

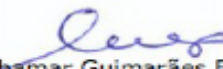
DO: COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HIDV/SES


PARA: JONATHAN LUIZ DA SILVA

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Darcy Vargas, analisou e autorizou a pesquisa **"Avaliação da Capacidade funcional, função pulmonar, força muscular respiratória e qualidade de vida em crianças e adolescentes com anemia falciforme"** sob responsabilidade de **Jonathan Luiz da Silva** e orientação de **Professora Doutora Fernanda Cordoba Lanza**.

A referida pesquisa deverá ter acompanhamento deste CEP quanto à sua execução e finalização, segundo Resolução 196/96 e Resoluções Complementares CONEP/CNS/MS, devendo o responsável entregar relatório detalhado com os resultados e/ou objetivos alcançados dentro da proposta oferecida ao Comitê de Ética em Pesquisa HIDV, no prazo de 30 dias após o término dos trabalhos.

São Paulo, 07 de junho de 2018.


Dra. Leonete Ribamar Guimarães Ferreira
Presidente – Comitê de Ética em Pesquisa


Dr. Sergio Antonio Bastos Sarrubbo
Diretor Técnico de Saúde III
UGA III – Hospital Infantil Darcy Vargas

/tbv



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HIDV/SES
Rua Dr. Seraffico de Assis Carvalho, 34 – Jd. Guedala
São Paulo / SP – CEP: 05614-040
cep@darcyvargas@gmail.com



ANEXO 9: Parecer do Serviço de hematologia e Diretoria divisão médico



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL INFANTIL DARCY VARGAS

Rua Dr. Seráfico de Assis Carvalho, n.º 34 - Morumbi
São Paulo - SP - CEP : 03614-040 - Fone: (11) 3723 - 3700
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HEDV/SES
hedv-cer@saude.sp.gov.br



EXEQUIBILIDADE DO PROJETO A SER DESENVOLVIDO

Área: Ambulatório de Hematologia

Título do projeto: Avaliação da Capacidade funcional, função pulmonar, força muscular respiratória e qualidade de vida em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Autores: Professora Doutora Fernanda Cordoba Lanza e Jonathan Luiz da Silva

PARECER DO CHEFE DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA:

EXEQUÍVEL () NÃO EXEQUÍVEL

- Há condições para desenvolvimento do projeto conforme detalhamento apresentado
- Anuência.
- Justificativa em caso de não consentimento

Patricia Blum Fonseca
Pediatra / Hematologista
CNS 127418038990018
CRM 83569

Assinatura/Carimbo

Data: 23 / 05 / 18

PARECER DO DIRETORIA DE DIVISÃO MÉDICA:

EXEQUÍVEL () NÃO EXEQUÍVEL

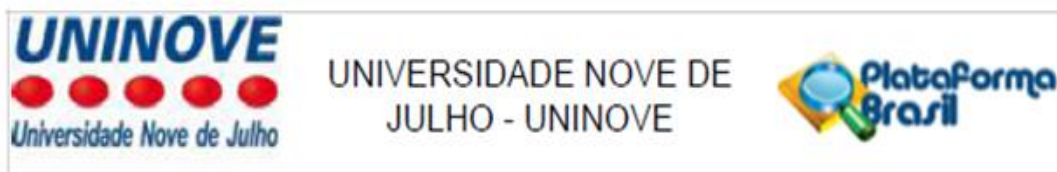
- Análise do orçamento apresentado pelo pesquisador: nº e valor de consultas, exames complementares, diárias hospitalares, medicações durante e após o estudo, seguros, indenizações, consultorias, overhead institucional, imprevistos.

Dra. Helmar Abreu Rocha Veriangeni
Diretor Técnico de Saúde II
UGA III - Hospital Infantil Darcy Vargas

Assinatura/Carimbo do Diretor Técnico de Saúde II

Data: 24 / 05 / 2018

ANEXO 10: Parecer UNINOVE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAR A CAPACIDADE FUNCIONAL, FUNÇÃO PULMONAR, FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA E A QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME.

Pesquisador: JONATHAN LUIZ DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 93972518.0.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.843.860

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos Apresentação do projeto, Objetivo da pesquisa, Avaliação dos riscos e benefícios foram retiradas do documento PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1110295.PDF de 24 de maio de 2018.

Resumo: Anemia Falciforme (AF) é um grupo de distúrbios hereditários em que os glóbulos vermelhos assumem formato de foice, essas células morrem prematuramente ocasionando escassez de glóbulos vermelhos saudáveis, obstrução ao fluxo sanguíneo, crises vaso oclusiva (CVO) e complicações multissistêmicas como: Acidente Vascular Cerebral (AVC), Síndrome Torácica Aguda (STA), Hipertensão Pulmonar (HP), Nefropatias, alterações oculares e outra co-morbidades. Os sintomas são tão significantes que podem atrapalhar a qualidade de vida e serem fatais. A AF é considerada um problema de saúde pública no Brasil especialmente nas regiões Norte, Nordeste.

Hipótese: A hipótese é que AF causa redução na capacidade funcional, piora na função pulmonar, diminuição da força dos músculos respiratórios e declínio na qualidade de vida.

Metodologia Proposta: Será realizado um estudo transversal, em 70 crianças (6 a 12 anos) e adolescentes (13 a 18 anos) com anemia falciforme (AF) em acompanhamento no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas (HIDV) e comparar com grupo controle (GC). Para o GC serão convidados filhos e parentes de funcionários e estudantes da universidade

ANEXO -11**Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica**

Nome do responsável pelo voluntário

.....

Nome do voluntário:

.....

Endereço.....

Cidade.....CEP.....

Telefone ().....

Email.....

As Informações contidas neste prontuário foram fornecidas pela **Prof.^aDr^a Fernanda de Córdoba Lanza** e o aluno **Jonathan Luiz da Silva**, com objetivo de firmar acordo escrito mediante o qual, o responsável pelo participante autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e mínimos riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1-Título do Trabalho Experimental: “Avaliação da capacidade funcional e da função pulmonar em crianças e adolescentes com anemia falciforme.”

2--Objetivo: Avaliar a capacidade funcional, função pulmonar, força muscular respiratória e a qualidade de vida em crianças e adolescentes com anemia falciforme em acompanhamento no ambulatório do Hospital Infantil Darcy Vargas.

3- Justificativa: Ainda não se sabe claramente as diferenças da capacidade funcional e, função pulmonar e da força dos músculos respiratórios em crianças e adolescentes com anemia falciforme quando comparados com crianças e adolescentes sem anemia falciforme

4-Procedimentos da Fase Experimental: As avaliações serão realizadas em uma única visita no ambulatório do hospital infantil Darcy Vargas. Nessa visita ao ambulatório você e seu filho (a) (menor responsável), responderão dois questionários para avaliar a qualidade de vida, esse questionário dura no máximo 15 minutos, depois seu filho (a) (menor responsável) fará o teste do sopro (espirometria), um teste de caminhada num corredor de 10 metros, fará também o teste de sentar e levantar na cadeira por cinco vezes e o teste da força muscular respiratória que consiste em puxar e soltar o ar, esses testes terão duração de no máximo 2 horas.

5- Desconforto ou Riscos Esperados: os riscos são mínimos considerando que os testes executados são atividades corriqueiras aos voluntários, como andar, correr e fazer força com as mãos e para puxar e soltar o ar. O participante poderá sentir cansaço ou dor ao realizar as avaliações, mas o teste será interrompido nessa situação, sendo revertido rapidamente. Caso haja dessaturação (queda de oxigênio no sangue menor que 88%) será ofertado oxigênio terapia para reverter o quadro. Nenhum procedimento invasivo será realizado em seu filho ou participante que você é responsável. **Benefícios:** Ao avaliar os aspectos da capacidade funcional e força muscular dos participantes haverá possibilidade de conhecer o nível do seu limite de realizar exercícios e assim, determinar possíveis intervenções.

6- Informações: O responsável ou o próprio participante terão a garantia de que receberão respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

7- Métodos Alternativos Existentes: não há.

8- Retirada do Consentimento: o responsável ou o próprio participante tem a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

9- Aspecto Legal: Os aspectos legais estão elaborados de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo a Resolução nº 466/2012 aprovada em dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde- Brasília-DF.

10- Garantia do Sigilo: Os pesquisadores asseguram a privacidade dos participantes e seus responsáveis quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

11- Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: Não haverá.

12- Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida no Hospital Infantil Darcy Vargas – localizado na Rua Dr. Seráfico de Assis Carvalho, nº 34- Bairro: Jardim Guedala – CEP 05614-040, São Paulo- SP.

13- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos. Endereço

do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 3º subsolo - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9197 comitedeetica@uninove.br.

14- Nome Completo e telefone do Pesquisador principal (Orientador e Aluno) para Contato: Prof^a. Dr^a. Fernanda de Córdoba Lanza (031) 9934-5002, Jonathan Luiz da Silva (011) 99626-7564 e Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar (011 3385-9226 // 3385-9060 // 3385-9241).

15- Consentimento Pós Informação:

Eu.....responsável pelo participanteApós leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que a participação é voluntária, e que posso retirar o consentimento a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmo que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

* Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

São Paulo, de de 20

Nome (por extenso):

Assinatura:

ANEXO -12-**Termo de Assentimento- Participação em Pesquisa Clínica****(Maiores de 7 anos e menores de 18 anos)**

Participante.....

Responsável.....

Endereço.....

CEP.....Cidade.....Estado.....

Telefone res () Telefone cel ()

E-mail

Título do Trabalho: “Avaliação da capacidade funcional e da função pulmonar em crianças e adolescentes com anemia falciforme”

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa, para avaliar o quanto você consegue, sentar e levantar, andar e correr rápido. Você fará um teste em um aparelho no qual deverá encher o peito de ar e assoprar com força, responderá algumas perguntas que envolvem a sua saúde, não será feito nada doloroso em você, então o desconforto e riscos serão mínimos. Seus pais permitiram que você participasse. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, não terá nenhum problema se desistir. Para todas as avaliações será necessário à sua colaboração em realizar os exercícios propostos. Se tiver alguma dúvida, você pode perguntar ao **Jonathan Luiz da Silvano** número de telefone (011) 99626-7564 ou a pesquisadora **Professora Fernanda de Córdoba Lanza**, número de telefone (031) 9934-5002.



() **SIM**, quero participar. Ouvi tudo o que o responsável leu e explicou, e sei que quando não quiser mais participar é só falar não, em qualquer momento. E recebi uma cópia desse papel.

() **NÃO**, não quero participar

ANEXO -13**Termo de Assentimento Participação em Pesquisa Clínica****(Menores de 7 anos)**

Participante.....

Título do Trabalho: “Avaliação da capacidade funcional e da função pulmonar em crianças e adolescentes com anemia falciforme”.**VOCÊ QUER PARTICIPAR DESSA PESQUISA** SIM NÃO**Teste da caminhada/correr- Shuttle teste modificado****Teste levanta e senta 5 repetições**

ANEXO-14**Escala de BORG**

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouca intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Anexo-15

ARTIGO

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Jonathan Luiz da Silva^a, Jaksoel Cunha Silva^a, Patrícia Belintani Blum^b, Mariana Mazzuca Reimberg^a, Simone Dal Corso^a, Fernanda Cordoba Lanza^{a,c}

^aPrograma de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho, UNINOVE – São Paulo – SP, Brasil.

^bAmbulatório de Hematologia Pediátrica Hospital Infantil Darcy Vargas – HIDV – São Paulo – SP – Brasil.

^cDepartamento de Fisioterapia, EEFFTO, - Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte– MG – Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a capacidade funcional, função pulmonar e a qualidade de vida de crianças e adolescentes com anemia falciforme. **Método:** Estudo transversal em crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos com AF genótipo Hb-SS, pareados em idade e gênero aos seus pares saudáveis grupo controle (GC) Os voluntários foram submetidos ao teste de função pulmonar, questionário de qualidade de vida (Pediatric quality of life- PedsQL), teste levanta e senta cinco repetições (TLS-5rep) e ao shuttle teste modificado (STM) **Resultados:** Foram avaliados 48 voluntários do GF e 48 voluntários do GC, a média da idade foi de 13±3 anos, a função pulmonar do GF foi menor comparada ao GC CVF 92±15 %previsto vs 104±15 %previsto, VEF1 :83 ±15 %previsto vs 101±13 %previsto, VEF1/CVF: 84±8 %previsto vs 90±6 %previsto, e FEF25-75%:82±22%previsto vs: 108 ±22 %previsto respectivamente, p<0,05. Ao ser avaliado a capacidade funcional do GF pelos testes STM e TLS-5rep

obtiveram-se redução na distância total percorrida em metros e maior tempo em segundos dos respectivos testes comparado aos seus pares saudáveis, distancia percorrida no STM: 576(515-672m) vs 1010(887-1219m) e o tempo em segundos do TLS-5rep 8(7,4-8,9 seg) vs 7(7,0-8,08 seg) $p < 0,001$. O GF obteve menores scores do questionário de qualidade de vida, saúde 66(59-74) vs 94(79-97), sentimentos: 65(50-80) vs 75(60-89), social: 80(66-94) vs 95(81-100) e escolar 50(40-70) vs 87(74-91) $p < 0,05$, **Conclusão:** Crianças e adolescentes com AF apresentam capacidade funcional e qualidade de vida reduzida ao serem comparadas aos seus pares controles.

Palavras-chaves: Anemia falciforme, Exercício, Crianças, Adolescentes e capacidade funcional.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the functional capacity, pulmonary function and quality of life of children and adolescents with sickle cell anemia (SCA).

Method: Cross-sectional study in children and adolescents aged 6 to 18 years with genotype Hb-SS (SCA) PA matched in age and gender to their healthy peers. control group (CG). quality of life (Pediatric quality of life-PedsQI), five-seat sit-ups test (TLS-5rep) and modified shuttle test (STM)

Results: 48 SCA volunteers and 48 CG volunteers were evaluated, the mean age was 13 ± 3 years, FG lung function was lower compared to GC FVC $92 \pm 15\%$ predicted vs $104 \pm 15\%$ predicted, FEV1: $83 \pm 15\%$ predicted vs $101 \pm 13\%$ predicted, FEV1 / FVC: $84 \pm 8\%$ predicted vs $90 \pm 6\%$ predicted, and FEF25-75%: $82 \pm 22\%$ predicted vs: $108 \pm 22\%$ predicted respectively, $p < 0.05$. When assessing the functional capacity of the SCA by the STM and TLS-5rep tests, a reduction in the total distance covered in meters was obtained and a longer time in seconds of the respective tests compared to their healthy peers. vs 1010 (887-1219m) and the time in seconds of the TLS-5rep 8 (7.4-8.9 sec) vs 7 (7.0-8.08 sec) $p < 0.001$. The SCA obtained lower scores on the quality of life questionnaire, health 66 (59-74) vs 94 (79-97), feelings: 65 (50-80) vs 75 (60-89), social: 80 (66-94) vs 95 (81-100) and school 50 (40-70) vs 87 (74-

91) $p < 0.05$, **Conclusion:** Children and adolescents with SCA have functional capacity and reduced quality of life when compared from their peers. controls.

Keywords: Sickle cell anemia, Exercise, Children, Adolescents and functional capacity.

Introdução

A Doença Falciforme (DF) é uma das doenças hereditárias mais comuns no mundo, sendo a Anemia Falciforme a principal DF.^{1,2} Em situações de ausência ou diminuição da tensão de oxigênio, ocorre a polimerização, alterando drasticamente a morfologia da célula sanguínea, os eritrócitos falcizados apresentam dificuldade em transitar na circulação sanguínea, provocando fenômenos vaso-oclusivos e infarto na área afetada, essa fisiologia causa isquemia, dor, necrose e disfunções, bem como danos permanentes aos tecidos, órgãos e hemólise crônica.² O sistema respiratório é um dos principais alvos de manifestações agudas e crônicas na AF, refletindo diretamente na função pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida.^{3,4}

Distúrbios ventilatórios em portadores de AF foram descritos em diversos estudos.^{5,6,7,8} A hiperresponsividade brônquica (HRB), que conotam impactos negativos no curso da doença, apresentam maior prevalência em crianças com AF.^{9,10} No estudo de Anthi et al¹⁰ foi possível identificar que os indivíduos com AF apresentam dispneia ao realizar caminhadas, subir rampas, escadas, executar serviços pesados ou caminhar de pressa. Esses dados indicam prejuízos na capacidade funcional. Quando avaliado a Capacidade funcional em diferentes genótipos (HbS-S, Hb-S β^0 -Talassemia, HbS-C e Hb-S β^+ -Talassemia), nota-se pior desempenho no indivíduos mais graves.¹¹

Piora na função pulmonar e recorrentes crises algicas favorecem o estilo de vida sedentário, condicionando redução na capacidade funcional e possivelmente piora na qualidade de vida.¹²

Os estudos citados avaliaram a capacidade funcional pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Ainda não foi descrito a avaliação da

capacidade funcional pelo shuttle teste modificado (STM) nessa população. A característica incremental e cadenciada do STM pode representar melhor sua capacidade de exercício.

Considerando a diferença no perfil dos testes e as alterações presentes na AF, o objetivo do estudo foi avaliar e comparar a capacidade funcional, função pulmonar e a qualidade de vida de crianças e adolescentes com anemia falciforme e seus pares saudáveis e analisar a reprodutibilidade dos testes de capacidade funcional na população com AF.

Material e método

Trata-se de um estudo transversal realizado em indivíduos do sexo masculino e feminino, com idade entre 6 e 18 anos, com diagnóstico de AF genótipos (HbS-S), em acompanhamento no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, Brasil e sem internações há pelo menos quatro semanas. O grupo controle (GC) composto por voluntários saudáveis foi pareado por idade e sexo, os indivíduos foram recrutados de instituições de ensino. O termo de consentimento informado para o estudo foi assinado pelos responsáveis legais. Foram excluídos indivíduos que apresentaram alterações neurológicas, musculoesqueléticas e que não realizaram os testes de maneira aceitável, indivíduos do grupo controle que apresentaram alteração na função pulmonar também foram excluídos. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (2.843.860)

Protocolo

Todas as avaliações foram realizadas no mesmo dia por pesquisadores devidamente treinados. O GF foi avaliado no ambulatório de hematologia do hospital infantil Darcy Vargas, São Paulo – Brasil. Enquanto o GC foi avaliado na instituição de ensino que foram recrutados. A coleta de dados ocorreu entre outubro de 2018 e julho de 2019.

Os dados sobre comorbidades e medicamentos em uso no GF, foram obtidos através de revisão dos prontuários e confirmados na entrevista. Para estimar a hemoglobina basal foram utilizadas as três últimas hemoglobinas coletadas no período inferior a 12 meses. As demais avaliações ocorrem na seguinte ordem: espirometria, questionário

de qualidade de vida PedsQI™4.0, avaliação da força muscular respiratória pela manovacuometria e os testes de capacidade funcional, teste de levanta e senta 5 repetições e o shuttle teste modificado.

Avaliações

Espirometria

O peso foi medido com precisão de 0,1 kg e altura foi medido com precisão de 0,5 cm usando um estadiômetro (Welmy, São Paulo, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso dividido pela altura ao quadrado (kg/m²).

A espirometria foi realizada no aparelho KOKO Sx1000® (n-Spire-Health™, Longmont, -USA) previamente calibrado. Os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados, foram os recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria¹³.

As seguintes variáveis foram registradas: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), relação VEF₁/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF (FEF_{25-75%}) e pico de fluxo expiratório (PFE). Variáveis acima de 80% dos valores previstos brasileiros, foram considerados indicativos de função pulmonar normal¹⁴

Qualidade de vida (QV)

Foi utilizado o questionário PedsQI™4.0 para ambos os grupos. Esse é um instrumento genérico, de fácil aplicabilidade composto de 23 questões que avalia a criança sob os diferentes aspectos do seu desenvolvimento: aspectos físicos, emocional, social e escolar.¹⁵

O questionário foi aplicado conforme faixa etária. Versões para cinco a sete, oito a 12 e 13 a 18 anos de idade e também módulos dirigidos aos pais. É um instrumento validado que facilita a avaliação de risco, status de saúde e resultados de tratamentos em populações pediátricas.^{15,16}

Força Muscular Respiratória (FMR)

Pressão inspiratória máxima (Pimáx) e pressão expiratória máxima (Pemáx) foram mensuradas com manovacuômetro (marca GERAR®, escala entre +120 a -120cmH₂O). Os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados, foram os recomendados pelas diretrizes.¹⁷ As manobras foram realizadas a partir da Capacidade

Residual Funcional (CRF) para Pimáx e a partir da Capacidade Pulmonar Total (CPT) para Pemáx. Foi solicitado ao paciente um esforço inspiratório ou expiratório máximo, com comando verbal para seu incentivo. Sendo repetida a manobra cinco vezes na Pimáx e Pemáx ou até que fossem reprodutíveis as mensurações.

Capacidade Funcional

Teste de Levanta e Senta 5 repetições (TLS- 5rep)

Foram realizados dois TLS- 5rep com intervalo de 15 minutos de repouso, sendo utilizado para fins de análise o teste com o menor tempo para completar cinco repetições do movimento levantar e sentar.¹⁸ A altura da cadeira foi ajustada conforme a presença do ângulo de flexão de quadril e joelhos em 90° e pés apoiados ao chão. Os testes foram iniciados da posição sentada, com os braços cruzados sobre o tórax. A frequência cardíaca (FC), saturação pulso de oxigênio (SpO₂), dispneia e fadiga nas pernas (escala de Borg modificada) foram avaliadas antes e após o teste.²²

Shuttle Teste Modificado (STM)

Foram realizados dois STM com intervalo de 30 minutos de repouso, sendo utilizado o teste com a maior distância percorrida para fins de análise. Os testes foram realizados em um corredor de 10 metros (m), demarcados por dois cones a 0,5m antes de cada extremidade. O paciente caminha de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados. O teste é composto por 15 níveis com duração de um minuto, sendo que o primeiro nível impõe uma velocidade de 1,78km/h que aumenta 0,17m/s a cada minuto.¹⁹ Todos foram orientados que poderiam correr ao longo do teste.²⁰ Um terceiro teste foi realizado quando a diferença entre os dois testes foi maior que 40m.²¹ O STM foi interrompido se o voluntário não conseguisse manter a velocidade necessária devido a dispneia ou fadiga, sendo incapaz de concluir o percurso no tempo permitido pela segunda vez consecutiva ou queda de SpO₂ abaixo de 80%. A frequência cardíaca (FC) e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foram mesuradas continuamente durante o teste. A dispneia e fadiga nas pernas (escala de Borg modificada) foram avaliadas antes e após o teste.²²

Análise estatística

O cálculo amostral foi baseado em um estudo piloto no qual a distância percorrida no STM no grupo anemia falciforme foi de $598 \pm 129\text{m}$ e no grupo controle de $900 \pm 193\text{m}$. Considerando o poder de 95% e alfa de 0,05, o *effect size* foi de 1,8, o N foi de 20, sendo 10 para cada grupo. O cálculo para o TLS baseado no estudo piloto considerou média de tempo de 9 ± 2 segundos para grupo anemia falciforme e de 8 ± 1 segundo, para grupo controle, com poder de 80% e alfa de 0,05, o *effect size* foi de 1,0 e o N de 82 sendo 41 para cada grupo.

A normalidade das variáveis estudadas foi analisada pelo teste de Shapiro Wilk. Os dados paramétricos foram representados por média e desvio padrão, e os dados não paramétricos foram expressos em mediana e intervalo interquartil. Para as comparações entre os grupos foram utilizados os testes t de *student* não pareado ou o teste de Mann-Whitney a depender da normalidade dos dados. Para avaliação da reprodutibilidade da variável distância total percorrida do STM e o tempo em segundos do TLS5-rep, foi utilizado o teste t pareado e o coeficiente de correlação intraclassa (CCI), sendo considerada baixa reprodutibilidade quando CCI menor do que 0,40; moderada reprodutibilidade quando o CCI entre 0,40 e 0,75; forte reprodutibilidade quando entre 0,75 e 0,90 e maior do que 0,90: excelente reprodutibilidade.^{23,24} Adicionalmente fomos realizadas a análise de Bland-Altman. Foi considerada significância estatística $p < 0,05$. O programa utilizado para a análise dos dados foi o SPSS versão 22.

Resultados

Totais de 118 voluntários foram elegíveis para o estudo, sendo 22 excluídos devido à falta de compreensão na execução dos testes. A amostra final foi de 96 voluntários sendo o grupo falciforme (GF) composto por 48 voluntários ($n=26/54\%$ sexo feminino) a média da idade foi de 13 ± 3 anos, o GF foi pareado em idade e gênero ao grupo controle (GC). As características dos indivíduos estão descritas na **(Tabela 1)**. Em relação a força muscular respiratória houve diferença entre os grupos com valor de pressão expiratória máxima (Pemáx) maior no GF vs GC: $p=0,03$, mas sem diferenças na Pimáx **(Tabela-1)** As crianças e os adolescentes foram classificados como

eutróficos segundo o IMC. Os valores espirométricos do GF foram mais baixos quando comparado ao grupo controle $p < 0,05$ (**Tabela-2**) Houve diferença entre os grupos em relação aos desfechos de capacidade funcional, testada pelo shuttle teste modificado (STM) e pelo teste levanta e senta cinco repetições (TLS-5rep) descritos na (**Tabela 2**).

Na (**Figura 1**) é possível observar a comparação entre os grupos GF vs GC distância total percorrida (DTP) em metros do STM: 576(515-672m) vs 1010(887-1219m) $p = < 0,001$. O GF obteve menores scores em todos os domínios do PesdQI quando comparado ao GC, demonstrando pior qualidade de vida, saúde 66(59-74) vs 94(79-97), sentimentos 65(50-80) vs 75(60-89), social 80(66-94) vs 95(81-100) e escolar 50(40-70) vs 87(74-91) $p < 0,05$ respectivamente. Para testar a reprodutibilidade foi realizada a comparação entre os testes de capacidade funcional STM1 e STM2 e TLS5rep-1- e TLS5rep-2, descritas em (**Tabela 3**) demonstraram que não houve diferença de um teste para o outro exceto na FC_{máx} pico do STM1 vs STM2 sendo maior no STM2 (189 ± 10 bpm vs 192 ± 9 bpm) $p = 0,002$ para a distância percorrida entre os dois STM no GF..Os valores do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) foi de 0,99 (0,98-0,99 IC-95%) $p < 0,001$ para a distância percorrida no STM no GF. Na análise de Bland-Altman foi observado bias -1,48 e o (IC95% entre -42m-39m) (**Figura2**). O Tempo de execução dos dois testes de levanta e senta apresentou excelente coeficiente de correlação intraclassa 0,80 (IC95%0,69-0,88) $p < 0,001$. para o GF. Na análise de Bland Altman observou-se bias de 0,36 (IC95%-2,58-3,3) segundos. (**Figura-3**).

Tabela 1. Características basais da amostra

Variáveis	Grupo Falciforme (n=48)	Grupo Controle (n=48)	P
Idade (anos)	13 (9 -15)	13 (10 -15)	0,811
Estatura (cm)	147(132 -158,7)	159 (140 -167)	0,003
Peso (Kg)	37 (28 -51)	47 (35,7 -58,3)	0,012
IMC (Kg/m²)	17 (15,5 -20,1)	19 (16,2 -21,8)	0,086
Hb, - basal, g/dL	8±1	-	-
Uso de Hidroxiuréia n (%)	34(70,8%)	-	-
CVF, L (%prev.)	2,4 ± 0,8 (92 ± 15)	3,3 ± 1,0 (104 ± 15)	<0,001
VEF₁, L (%prev.)	2,0 ± 0,6 (83 ± 15)	2,91 ± 0,9 (101 ± 13)	<0,001
VEF₁/CVF, %	84 ± 8	90 ± 6	<0,001
PFE, L (%prev.)	3,9 ± 1,3 (72 ± 22)	5,7 ± 1,8 (92 ± 18)	<0,001
FEF_{25-75%}, L (%prev.)	2,3 ± 0,7 (82 ± 22)	3,5 ± 1,2 (108 ± 22)	<0,001
PI_{máx}, %prev.	91 (78 -103)	91 (80 -111)	0,205
PE_{máx}, %prev.	87 (71 -107)	96 (87 -108)	0,039

cm: centímetros; Kg: kilograma; Kg/m²: kilograma por metro quadrado; IMC: índice de massa corpórea; Hb: hemoglobina; g/dL: gramas decilitros; VJRT: velocidade de jato regurgitante da tricúspide; m/s: metros por segundos; CVF: Capacidade vital forçada, L: litros; %prev: porcentagem do previsto; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório forçado; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado 25-75 por cento; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima; PE_{máx}: pressão expiratória máxima;

Tabela-2. Comparação dos grupos em relação à capacidade funcional

Variáveis	Grupo Falciforme (n=48)	Grupo Controle (n=48)	<i>p</i>
Distância percorrida, m	576(515-672)	1010(887-1219)	<0,001
Distância percorrida, %prev.	58 (50-64)	101(89-111)	<0,001
FCmáx, pico STM	193(185-199)	200(193-203)	0,058
FCmáx, %prev	96(92-99)	99(97-102)	<0,001
Borg,D pico STM	5(4-7)	5(3-7)	<0,001
Borg,MMII, pico STM	5(3-7)	5(3-7)	0,227
SpO ₂ , % pico STM	91(89-96)	97(96-98)	<0,001
ΔSpO ₂ -STM	2(0-7)	0(-1-1)	<0,001
ΔFC- REC1min-STM	45±15	54±17	0,004
TLS-5rep, segundos	8(7-9)	7(7-8)	<0,001
SpO ₂ , % pico TLS-5rep	93±3	97±1	<0,001
ΔSpO ₂ -TLS-5rep	1(0-2)	0(0-1)	<0,001
FCmáx, pico TLS-5rep	109±13	106±17	0,409
ΔFC-REC1min-TLS-5rep	13±7	14±9	0,435

m: metros; %prev: porcentagem do previsto; FCmáx: frequência cardíaca máxima; bpm: batimentos por minuto; D: dispneia; MMII: membros inferiores; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; STM: shuttle teste modificado; FC: frequência cardíaca; REC1min: recuperação primeiro minuto; TLS-5rep: teste levanta e senta.cinco repetições

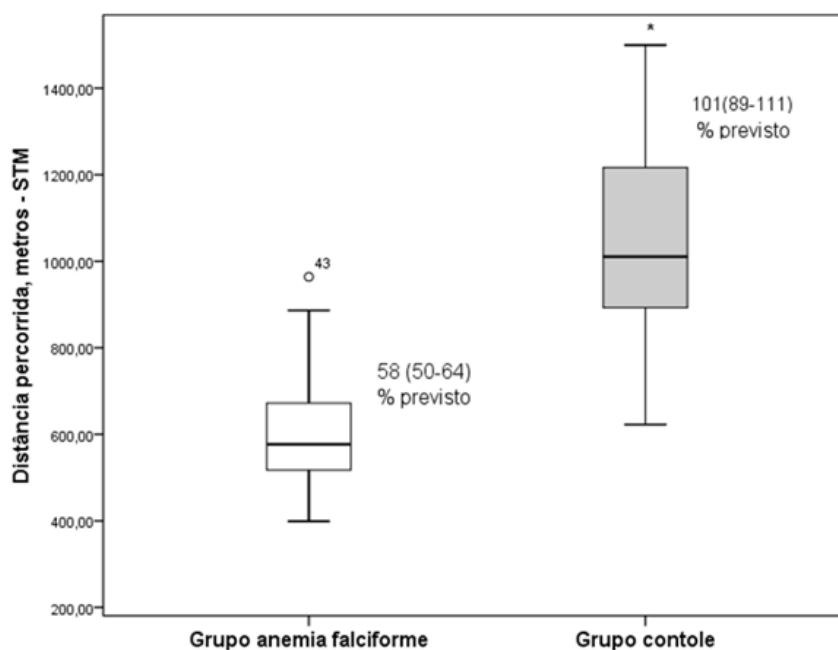


Figura-1. Comparação do grupo falciforme com o grupo controle em relação à distância total percorrida em metros do STM. **p*<0,001.

Tabela-3. Comparação das variáveis do STM1 e STM2 e TLS1 e TLS2 do grupo anemia falciforme

Variáveis	Teste 1 (n=48)	Teste 2 (n=48)	p
Distância percorrida, m	595±123	596±123	0,602
Distância percorrida, %prev.	58±12	58±13	0,723
FC máx, pico STM	189±10	192±9	0,002
Borg,D pico STM	4±2	5±2	0,268
Borg,MMII, pico STM	5±2	5±2	0,887
SpO ₂ , % pico STM	90±6	90±5	0,824
TLS-5rep, segundos	9±1	8±1	0,108
SpO ₂ , % pico TLS-5rep	93±4	93±3	0,573
FC Max, pico TLS-5rep	110±14	109±13	0,268

m: metros; %prev: porcentagem do previsto; FCmáx: frequência cardíaca máxima; bpm: batiment minuto; D: dispneia; MMII: membros inferiores; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; STM: shuttle modificado; FC: frequência cardíaca; REC1min: recuperação primeiro minuto; TLS-5rep: teste lev: senta. cinco repetições

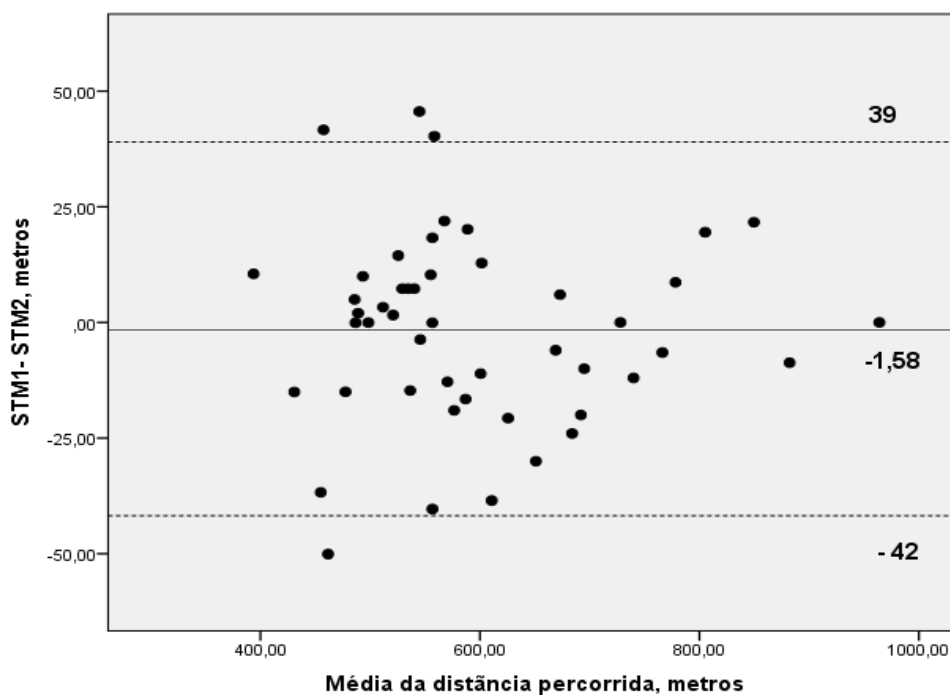


Figura-2 Disposição gráfica de Bland-Altman para distancia em metros do STM1-STM2. A linha continua representa a média das diferenças e as linhas pontilhadas os limites de concordância de 95%.

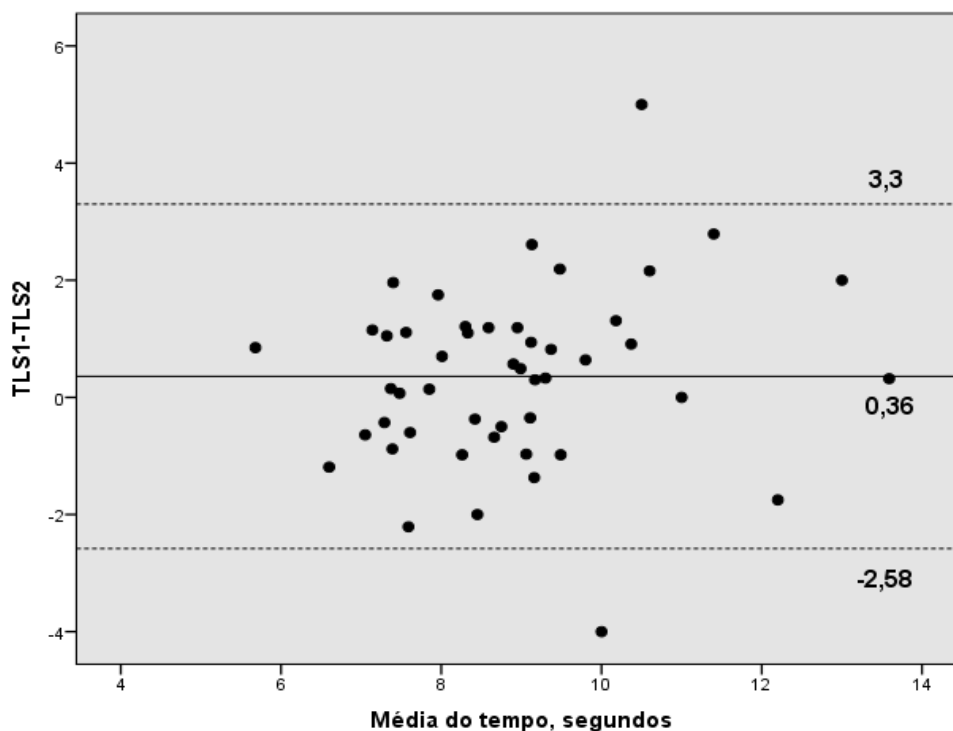


Figura-3-Disposição gráfica de Bland-Altman para o tempo em segundos do TLS1-TLS2. A linha contínua representa a média das diferenças e as linhas pontilhadas os limites de concordância de 95%.

Discussão

No presente estudo identificamos que as crianças e adolescentes com anemia falciforme (AF) desse estudo apresentam redução na capacidade funcional quando comparado aos seus pares saudáveis e redução na qualidade de vida (QV). Adicionalmente os testes clínicos de campo STM e o TLS-5rep mostraram se uma nova forma de avaliar a capacidade funcional, de crianças e adolescentes com AF, sendo os testes reprodutíveis. Sabe-se que as complicações cardiorrespiratórias da AF contribuem para a diminuição da capacidade funcional.^{25,26} O exercício e a atividade física induzem mudanças metabólicas importantes nessa população, à capacidade funcional reduzida estar associada a um metabolismo basal alterado, maior turnover proteico, e desnutrição proteica calórica, o que corrobora com os nossos achados, pois as

variáveis antropométricas como peso e estatura foram menores nos pacientes com AF.²⁶

Diversos estudos^{12, 27}, mostraram que os gastos energéticos de repouso desses pacientes chegam a ser 20% maior quando comparados aos indivíduos saudáveis, isso ocorre devido a eritropoiese, aumento do trabalho cardíaco, hemólise crônica e hipóxia tecidual.²⁸

Estudos^{29,30} já apontaram a relação entre o baixo nível de hemoglobina (Hb) com a diminuição do desempenho no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) na população infantil com AF. O STM por ser tratar de um teste com carga incremental e cadenciado externamente, durante a execução o transporte de hemoglobina (Hb) mais baixo no GF, pode ter ocasionado menor carreamento da molécula de oxigênio (O₂) e ter propiciado pior desempenho durante o teste. Neste estudo, a média Hb do GF foi de 8 ± 1 , este estado de anemia crônica contribui para menor distancia total percorrida (DTP) e maior fadiga. Adicionalmente os pacientes com AF tendem a ser desnutridos e sedentários devido à cronicidade da doença, portanto a importância de avaliar a capacidade funcional desses doentes com testes que representem as atividades de vida diária (AVD)^{31,32}. As complicações multissistêmicas da doença contribuem para a diminuição da capacidade funcional.²⁶ As complicações cardiorrespiratória se dá devido à anemia crônica e os pacientes tendem a apresentar a síndrome de alto débito cardíaco, descrita como a doença que mais aumenta o débito cardíaco (DC) em repouso, contribuindo para o menor desempenho em atividades que requer o uso da FC, como caminhar rápido ou correr e brincar.³³ Em nosso estudo ambos os grupos atingiram mais de 80% da frequência cardíaca máxima (FC_{máx})^{34,35} no pico do STM, entretanto os pacientes do GF atingiam o teto da FC_{máx} muito mais rápido e obtiveram uma recuperação da FC no primeiro minuto (Δ REC-FC1min) mais lenta, tendo reserva cardíaca mais baixa e fisiologia hemorreológica alterada e maiores limitações ao exercício.

O GF foi obteve maior dispneia e maior cansaço em MMII, pela escala de Borg²². Essa relação se dá devido ao declínio da função

pulmonar ao longo do tempo, corroborando com os achados desse estudo, pois ao comparar as variáveis espirométricas entre os grupos, o GF apresentou valores mais baixo, diversos fatores como a inflamação, broncoespasmo, redução na biodisponibilidade do óxido nítrico(NO), disfunção endotelial e o sedentarismo .pioram a sensação de dispneia nesses doentes.^{36,37,38,39}

Essas alterações associado às internações recorrentes por crises vaso oclusivas (CVO) e síndrome torácica aguda (STA) prejudicam a função pulmonar e os pacientes tendem a sofrer em atividades que requer maior consumo de oxigênio refletindo uma percepção subjetiva de esforço (PSE) maior.^{36,38} As complicações pulmonares afetam a complacência pulmonar e a expansibilidade da parede torácica e esses fatores influenciam a força muscular respiratória (FMR). Está explícito nesse estudo que o GF teve valores menores de pressão expiratória máxima (Pemax) conforme descrito no estudo de Bruce⁴² et al que relata que as CVO na parede abdominal podem levar fraqueza da musculatura expiratória, isso por sua vez explica a redução na força dos músculos expiratórios e menor aptidão durante o exercício. Poucos estudos investigaram a FMR na população infantil com AF

A prevalência de episódios de dessaturação de oxigênio é alta entre crianças e adolescentes com AF e a hemólise crônica pode levar a menor oxigenação para os tecidos em que a utilização do oxigênio é aumentada para atender demandas metabólicas.⁴¹ A saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) no pico do STM foi menor no GF, entretanto não observamos dessaturação e sim uma maior variabilidade e oscilação na SpO₂ do GF. As crianças e adolescentes com AF estão expostos a diversos fatores que contribui para a diminuição na QV, tanto no campo físico e em questões sociais, os resultados desse estudo mostraram diferenças significativas em todos os domínios do questionário Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQI).^{15,16}No domínio saúde, diversos estudos^{43,44} relataram que a dor causa maior impacto na QV nos pacientes com AF, apesar de sua intensidade ser variável e depender das características individuais de cada doente, é o principal sintoma que levam as frequentes internações

hospitalares e maior absenteísmo escolar. A dor aguda ou crônica implica o estado funcional, o que predispõem essas crianças e adolescentes a permanecerem mais tempo em repouso, ocasionando redução na força muscular, hipotrofia muscular e disfunção muscular periférica (DMP) que compromete ainda mais a capacidade funcional.^{25,28,45} .

Algumas limitações precisam ser citadas como não ter estratificado os pacientes pela gravidade da doença. Entretanto a escolha foi decorrente do grupo que apresenta maior comprometimento. Sobre a gravidade, a amostra de conveniência do ambulatório em questão nos apresentou essa casuística.

Conclui-se que esta amostra de crianças e adolescentes com AF-genótipo HbS-S, apresentou redução na capacidade quando comparada aos seus pares saudáveis pelo STM e pelo TLS-5rep e pior qualidade de vida quando comparados. O STM e o TLS5-rep se mostraram um testes reprodutíveis para essa população.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Referências

1. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*. 2004; 80(5).
2. Brazil, Ministério da Saúde S de A à S Departamento de Atenção Especializada. Manual da anemia falciforme para a população. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
3. Vieira AK, Alvim CG, Carneiro MCM, Ibiapina C da C, Fundação Hemominas, Brasil, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, et al. Pulmonary function in children and adolescents with sickle cell disease: have we paid proper attention to this problem? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016; 42(6): 409-15.

4. Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, Hutchins GM. The Lung in Sickle Cell Disease. *Chest*. 1982; 81(3): 332-7.

5. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886---95

6. Jaja SI, Opekanwo O, Mojiminiyi FB, Kehinde MO. Lung function, haemoglobin and irreversibly sickled cells in sickle cell patients. *West Afric J Med* 2000;19:225–229.

7. Femi-Pearse D, Gazioglu KM, Yu PN. Pulmonary function studies in sickle cell disease. *J Appl Physiol* 1970;28:574–57

8. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. The impact of recurrent acute chest syndrome on the lung function of young adults with sickle cell disease. *Lung*. 2010;188(6):499-504

9. Souza LC, Viegas CA. Quality of sleep and pulmonary function in clinically stable adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(3): 275-81

10. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1272

11. Hostyn SV, de Carvalho WB, Johnston C, Braga JAP. Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle-cell disease through the six-minute walk test. *Jornal de Pediatria*. 2013;89(6):588-94.

12-. Barbeau P, Woods KF, Ramsey LT, Litaker MS, Pollock DM, Pollock JS, et al. Exercise in Sickle Cell Anemia: Effect on Inflammatory and Vasoactive Mediators. *Endothelium*. 2001;8(2):147-55.

13- Pereira CA. Espirometria. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002;28:S1-S82

14- Polgar G, Promnadh V. Pulmonary Function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971.

15. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the pediatric quality of life inventory™ version 4.0. *J Pediatr (RioJ)* 2008;84(4):308-315.

16- Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37:126-39

17- Lanza FC, de Moraes Santos ML, Selman JPR, Silva JC, Marcolin N, Santos J, et al. Reference Equation for Respiratory Pressures in Pediatric Population: A Multicenter Study. *PloS ONE*. 2015, 10(8): e0135662

18- Moller AB, Bibby BOM, Skjerbaek AG, Jensen E, Sorensen H.; Stenager E, Dalgas U. Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation*. 2012;34(26):2251-2258.

19- Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE, Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019-24

20- Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest*, 2000; 117(6): 1666-71

21- Lanza FC, Zagatto EP, Silva JC, et al. Reference equation for the Incremental Shuttle Walk Test in pediatric population. *Pediatrics*, 2015. Epub ahead of print

22- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Mid Sci Sports Exere* 1982; 14:377-81.

23- Lee KM, Lee J, Chung CY, et al. Pitfalls and important issues in testing reliability using intraclass correlation coefficients in orthopaedic research. *Clin Orthop Surg.* 2012;4(2):149-55.

24- Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther.* 2005;85(3):257-68.

25- Johansen KL. Exercise and Chronic Kidney Disease: Current Recommendations. *Sports Medicine.* 2005;35(6):485-99.

26- Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):151-63

27- Petto J, e Jesus JB, Vasques LMR, et al. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):26-30.

28- Ohara DG, Ruas G, Castro SS, Martins PR, Walsh IA. Musculoskeletal pain, profile and quality of life of individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(5):431-8

29- Campbell A, Minniti CP, Nourai M, Arteta M, Rana S, Onyekwere O, et al. Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol.* 2009;147(3):352-9

30- McConnell ME, Daniels SR, Lobel J, James FW, Kaplan S - Hemodynamic response to exercise in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 141-4

31- Barden, E. M. et al. Total resting energy expenditure in children with sickle cell disease. *J. Pediatr., Rio de Janeiro*, v. 136, n. 1, p. 73-79, 2000

32- Saqladi, A. W. et al. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann. Trop. Paediatr.*, Londron , v. 28, n. 3, p. 165-89, 2008.

33- Martin C, Cobb C, Johnson C, Tatter D, Haywood LJ - Cardiovascular pathology in sickle cell disease. *Clinical Research* 1983; 31: 13A

34-Tanaka H, Monahan KG, Seals DS. Age – predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-6.

35--Machado, F. A.; Denadai, B. S. Validade das equações preditivas da frequência cardíaca máxima para crianças e adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* Vol. 97. p.136-140. 2011.

36-Femi-Pearse D, Gazioglu KM, Yu PN. Pulmonary function studies in sickle cell disease. *J Appl Physiol* 1970;28:574–57

37-Jaja SI, Opekanwo O, Mojiminivi FB, Kehinde MO. Lung function, haemoglobin and irreversibly sickled cells in sickle cell patients. *West Afric J Med* 2000;19:225–229.

38-Vendramini EC, Vianna EO, De Lucena Dngulo I, De Castro FB, Martinez JAB, Terra-Filho J. Lung Function and Airway Hyperresponsiveness in Adult Patients with Sickle Cell Disease. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2006;332(2):68-72

39-Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, Hutchins GM. The Lung in Sickle Cell Disease. *Chest.* 1982; 81(3): 332-7.

40- Ong BA, Caboot J, Jawad A, McDonough J, Jackson T, Arens R, et al. Respiratory muscle force and lung volume changes in a population of children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;163(1):112-7.

41-Waltz X, Romana M, Lalanne Mistrih ML, Machado RF, Lamarre Y, Tarer V, et al. Hematology and Hemorheological determinants of resting and exercise-induced hemoglobin, oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Haematologica,* 2013;.98(7):1039-1044

42. Ong BA, Caboot J, Jawad A, McDonough J, Jackson T, Arens R, et al. Respiratory muscle force and lung volume changes in a population of children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;163(1):112-7.

43-Tostes MA, Braga JA, Len CA, Hilário MO. Avaliação de dor em crianças e adolescentes portadores de doença falciforme. *Rev Cienc Med (Campinas)* 2008;17:141-7

44- Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Loberiza FR, Scott JP. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception. *Br J Haematol* 2005;130:437-44.

45- Buchowski MS, Townsend KM, Williams R, Chen KY. Patterns and energy expenditure of free-living physical activity in adolescents with sickle cell anemia. *The Journal of Pediatrics.* 2002;140(1):86-92.