



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

**FUNÇÃO MUSCULAR RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA EM PORTADORES DE
ANEMIA FALCIFORME**

CARLOS EDUARDO DO AMARAL GONÇALVES

Rio de Janeiro – RJ

2017



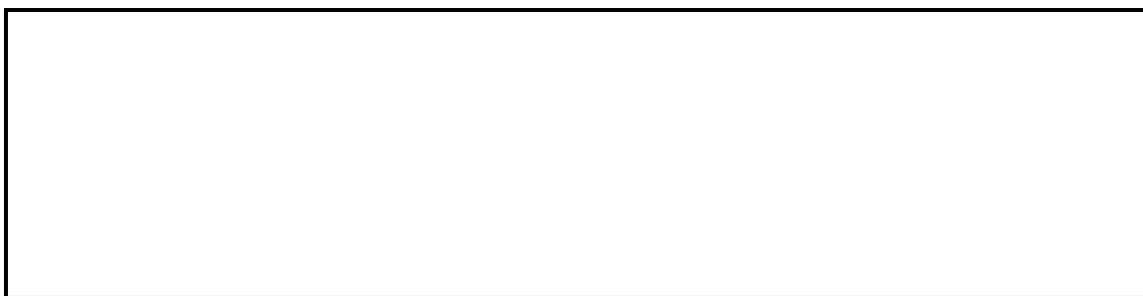
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

**FUNÇÃO MUSCULAR RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA EM PORTADORES DE
ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, na linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Rio de Janeiro – RJ
2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM



FUNÇÃO MUSCULAR RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, na linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Data da aprovação: _____

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: _____

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. FERNANDO SILVA GUIMARÃES
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. ALEX SOUTO MAIOR ALVES
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. ALVARO CAMILO DIAS FARIA
UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os portadores de anemia falciforme, até mesmo, os que possuem o traço falciforme, pois os mesmos poderão gerar descendentes com esta enfermidade e se beneficiar com o conhecimento adquirido através deste estudo. Tais conhecimentos são “pequenos tijolos” dentro do gigante e ainda obscuro muro do conhecimento da Anemia Falciforme – uma doença que foi e ainda é bastante negligenciada em todo o mundo.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me capacitado, fortalecido e me permitir ter resiliência para chegar até o fim. Toda honra e glória ao Senhor! Obrigado Senhor por ter utilizado várias pessoas como veículo de Sua obra.

À Daniel Fernandes Mendes da Silva, que me incentivou inicialmente a entrar no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta.

Aos meus pais, Jose Rezende de Almeida Gonçalves e Selma do Amaral Gonçalves, que sempre me incentivaram e apoiaram nos meus estudos. Desde o início da minha jornada acadêmica.

À minha esposa Juliana Bittencourt Gonçalves, por sempre me apoiar, ajudar e estar ao meu lado em todos os momentos, que por muitas vezes foram cansativos e extenuantes, devido a minha rotina de trabalho e estudos. Obrigado por toda sua compreensão e pelas horas gastas no estudo e diminuídas em nosso lazer e descanso.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, por sua dedicação, competência e presença ao longo desta jornada. Obrigado por me fazer querer seguir adiante!

À todos os meus amigos e companheiros do programa, pois vocês foram fundamentais durante todo o trajeto.

À todos os pacientes que, mesmo sabendo que todo o processo do estudo seria para seu próprio benefício, foram pacientes e solícitos durante todo o período.

RESUMO

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença crônica e sistêmica, sendo um problema de saúde pública em várias partes do mundo. Pode causar um grande impacto social devido a sua crescente progressão, principalmente no Brasil onde a grande miscigenação produziu aumento nas taxas de incidência e prevalência da doença. Pertence ao grupo das doenças falciformes que engloba uma diversidade de afecções que causam disfunção na hemoglobina e alterações na sua síntese ou estrutura produzindo, assim, oclusão na microcirculação e sintomatologia diversa. Na AF, efeitos sistêmicos ocorrem a partir do agravamento da doença, como disfunção muscular respiratória e periférica, crises algicas e enfartamento ou necrose em vários tecidos, órgãos e sistemas, causando um decréscimo na qualidade de vida (QV) e expectativa de vida desses indivíduos. Nestes pacientes, o interesse na avaliação da função muscular respiratória e periférica e nas mensurações de QV está aumentando progressivamente, uma vez que pode direcionar o desenvolvimento de novas estratégias para o seu tratamento. **Objetivos:** Avaliar a função muscular respiratória e periférica em adultos com AF, assim como estudar as correlações entre função muscular respiratória, função muscular periférica e QV desses indivíduos. **Métodos:** Neste estudo transversal, foram incluídos 22 indivíduos com AF em tratamento ambulatorial e 22 voluntários saudáveis pareados que constituíram o grupo controle. Todos os participantes realizaram os testes de força muscular e endurance de quadríceps e isquiotibiais através do dinamômetro isocinético, teste de preensão palmar através do *hand grip* e medida de força muscular respiratória. Além do mais, eles responderam aos seguintes questionários: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36, avaliado separadamente em relação ao Sumário do Componente Físico-SCF e ao Sumário do Componente Mental-SCM) e Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). **Resultados:** Em relação aos controles saudáveis, os adultos com AF mostraram menores valores no SF-36, força muscular respiratória e *hand grip*, mas não no IPAQ. Em relação ao teste isocinético, os adultos com AF mostraram menores valores, principalmente nas variáveis medidas em flexão e na velocidade angular de 240°/s. Houve correlação significativa entre o pico torque (PT) a 240°/s e o SF-36-SCF, tanto em extensão ($r = 0,77$; $p < 0,001$) quanto em flexão ($r = 0,82$; $p < 0,001$). Também foi observada uma correlação significativa entre a relação agonista/antagonista (PT dos isquiotibiais dividido pelo PT do quadríceps) a 240°/s e o SF-36-PCS ($r = 0,50$; $p < 0,001$). Além do mais, o uso de hidroxíureia impactou positivamente em maiores valores de PT. **Conclusões:** Adultos com AF apresentam disfunção muscular, especialmente no endurance da musculatura flexora do joelho. Nesses pacientes, há forte relação da função muscular com a QV, sobretudo quando há um desequilíbrio entre as musculaturas do quadríceps e do isquiotibiais. Além do mais, o uso de hidroxíureia impacta positivamente em uma melhor performance da musculatura periférica desses indivíduos.

Palavras chave: Anemia falciforme; Dinamometria isocinética; Disfunção muscular; Força muscular respiratória; Força muscular periférica.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is a chronic and systemic disease, being a public health problem in many parts of the world. It can cause a huge social impact due to its increasing progression, especially in Brazil where miscegenation produced high rates of incidence and prevalence of this illness. It belongs to the group of the sickle illnesses which include a great diversity of affections that cause dysfunction in hemoglobin and changes in its synthesis or structure producing, thus, occlusion in microcirculation and diverse symptomatology. In SCA, the systemic effects happen since the aggravation of the illness, as a respiratory and peripheral muscle dysfunction, painful crises and infarction or necrosis in many tissues, organs and systems, causing a decrease in quality of life (QoL) and life expectancy of these individuals. In these patients, the interest in the evaluation of the respiratory and peripheral muscle function and in the measurements of QoL is increasing progressively, once it can direct the development of new strategies for their treatment. **Objective:** To evaluate the respiratory and peripheral muscle function in adults with SCA, as well as to study the correlations between respiratory muscle function, peripheral muscle function and QoL from these individuals. **Methods:** In this cross-sectional study, it was included 22 individuals with SCA in outpatient treatment and 22 paired healthy volunteers which constituted the control group. All the participants were subjected to the muscle strength tests and endurance of quadriceps and hamstrings through the isokinetic dynamometer, hand grip strength and measure of respiratory muscle strength. Furthermore, they answered the following questionnaires: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36, separately evaluated in relation to the Physical Component Summary-PCS and the Mental Component Summary-MCS) and International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). **Results:** In relation to the healthy controls, adults with SCA had lower SF-36 scores, respiratory muscle strength and hand grip, but not on IPAQ. Regarding the isokinetic test, adults with SCA showed lower values, especially in the variable measures in flexion and with an angular velocity of 240°/s. There was a significant correlation between the peak torque (PT) at 240°/s and the SF-36-SCF in both extension ($r = 0.77$; $p < 0.001$) and flexion ($r = 0.82$; $p < 0.001$). It was also observed a significant correlation between the agonist/antagonist ratio (PT of hamstrings divided by PT of quadriceps) at 240°/s and the SF-36-PCS ($r = 0.50$; $p < 0.001$). Furthermore, the use of hydroxyurea positively impacted in to higher PT values. **Conclusions:** Adults with SCA have muscular dysfunction, especially in endurance of the knee flexor muscles. In these patients, there is a strong relation between muscle function with the QoL, mainly when there is unbalance between the muscles of quadriceps and hamstrings. Furthermore, the use of hydroxyurea positively impact in better performance in the peripheral muscle of these individuals.

Key-words: Sickle cell anemia; Isokinetic dynamometer; Muscle dysfunction; Respiratory muscle strength; Peripheral muscle strength

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATS	American Thoracic Society
CEFAN	Centro de Educação Física Almirante Adalberto Nunes
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
CVO	Crise vaso-oclusiva
DF	Doença falciforme
FMP	Força muscular periférica
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MD	Mão dominante
MND	Mão não dominante
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PE _{máx}	Pressão expiratória máxima
PI _{máx}	Pressão inspiratória máxima
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde

SF-36	Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey Saint
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Figura 1. Representação de uma hemoglobina normal e uma hemoglobina falcêmica.....	20
Figura 2. Dinamômetro isocinético computadorizado Biodex.....	45
Figura 3. Dinamômetro de preensão manual.....	46
Figura 4. Fluxograma do estudo – exames no CEFAN.....	49

SUMÁRIO

1. FOLHA DE APRESENTAÇÃO	iv
2. DEDICATÓRIA	v
3. AGRADECIMENTOS	vi
4. RESUMO	vii
5. ABSTRACT	viii
6. LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	ix
7. LISTA DE FIGURAS E QUADROS	xi
8. SUMÁRIO	xii
1. NOÇÕES BÁSICAS DE FORÇA MUSCULAR	15
2. ANEMIA FALCIFORME	18
2.1. Aspectos gerais	18
2.2. Aspectos fisiopatológicos	19
2.3. Epidemiologia	20
2.4. Manifestações clínicas	24
3. QUALIDADE DE VIDA NO PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME	26
4. DANO DA FUNÇÃO PULMONAR NO PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME	30
5. DISFUNÇÃO DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA NO PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME	32
6. DISFUNÇÃO DA MUSCULATURA PERIFÉRICA NO PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME	34
7. JUSTIFICATIVA	36
8. HIPÓTESE	37
9. OBJETIVOS	37
9.1. Geral	37
9.2. Específicos	37
10. MATERIAIS E MÉTODOS	38
10.1. Locais do estudo	38
10.2. Tipo de estudo	38

10.3. Caracterização da amostra	38
10.3.1. Participantes	38
10.3.2. Critérios de elegibilidade	38
10.3.3. Critérios de exclusão	38
10.4. Coleta de dados e instrumentos utilizados	39
10.4.1. Exame físico e medidas antropométricas	39
10.4.2. <i>Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)</i>	41
10.4.3. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)	41
10.4.4. Testes de função pulmonar	42
10.4.4.1. Espirometria	42
10.4.4.2. Força muscular respiratória	43
10.4.5. Avaliação da musculatura periférica	43
10.4.5.1. Dinamometria isocinética	43
10.4.5.2. <i>Hand grip</i>	46
11. PROCEDIMENTOS	47
11.1. Amostra	47
11.2. Cálculo do tamanho amostral	47
11.3. Proposta de atividades e trabalho	48
11.4. Riscos	49
11.5. Benefícios	49
11.6. Desfecho primário	50
11.7. Desfecho secundário	50
12. ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
13. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	51
14. CONFIDENCIALIDADE	52
15. REFERÊNCIAS	53
16. PRODUÇÃO	62
17. APÊNDICES	96

APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	96
APÊNDICE 2. FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-FUNCIONAL	98
20. ANEXOS	99
ANEXO 1. Questionário de qualidade de vida SF-36	99
ANEXO 2. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)	103
ANEXO 3. Submissão do manuscrito	105

1. NOÇÕES BÁSICAS DE FORÇA MUSCULAR

Na época primitiva, o homem efetuava suas atividades físicas através de movimentos que geravam força e determinavam sua sobrevivência, praticados através da caça, da pesca e da defesa pessoal.

Os músculos geram força e, portanto, são elementos essenciais para o movimento humano. Além disso, exercem funções como manutenção postural, estabilização de articulações e sustentação de órgãos internos. A força é um dos principais fatores que influenciam na eficiência nas atividades do cotidiano e, portanto, está ligada de maneira implícita na qualidade de vida (QV) do ser humano (HAMILL, 2008).

A perda de força e da eficiência do sistema muscular pode gerar diversos problemas, variando desde a dificuldade de realizar tarefas mais simples, como alcançar um ponto acima da cabeça, até a incapacidade de realizar tarefas que exigem um pouco mais de energia muscular, como a atividade de subir escadas (HAMILL, 2008).

Há algumas definições básicas para o termo “força muscular”. Força é a tensão máxima exercida durante um esforço único máximo (KRAEMER, 2013). Força muscular pode também ser definida como a superação de uma dada resistência pela contração muscular (PRESTES, 2010). A força ainda pode ser definida como a quantidade máxima de um esforço produzido por um músculo ou grupo muscular no local de inserção no esqueleto. Em termos mecânicos, força é igual ao torque isométrico máximo em um ângulo específico (HAMILL, 2008). Segundo Prestes, a força ainda pode se manifestar de três formas: força absoluta,

força máxima e resistência de força. Força absoluta é a máxima quantidade de força que um músculo pode gerar quando todos os mecanismos inibitórios e de defesa são removidos. Já a força máxima é a quantidade máxima de tensão que um músculo ou um grupo muscular pode gerar durante a repetição de um determinado exercício. Finalmente, resistência de força é a habilidade em manter a produção de força por um tempo prolongado ou durante muitas repetições, em determinados exercícios (PRESTES, 2010).

Sendo a força muscular um componente importante do nosso cotidiano e que influencia sobremaneira a QV, se torna necessário criar mecanismos para mensurá-la em determinado músculo ou grupo muscular (DVIR, 2004).

Teste muscular manual é o método mais utilizado na prática clínica para mensuração de força muscular por ser de rápido e fácil execução e não apresentar nenhum custo com instrumentação. Apesar destas vantagens, é um método descritivo e subjetivo, com variações importantes na força muscular e que pode levar à superestimulação da mesma (SOUZA et al, 2013).

Há também algumas técnicas mecânicas para mensuração da força. Dentro desse contexto, os dinamômetros são de grande utilização em pesquisas pelo alto poder de fidedignidade de seus resultados. Há os dinamômetros de preensão manual e para tração lombar com base no princípio da compressão. De forma bem simplista, uma força externa aplicada ao dinamômetro comprime uma mola de aço e movimenta um ponteiro. A força necessária para movimentar o ponteiro por uma determinada distância determina a força externa aplicada ao dinamômetro (MCARDLE, 2011).

Já o dinamômetro isocinético contém um mecanismo controlador da velocidade que acelera até uma velocidade constante e preestabelecida com a aplicação da força. Uma vez alcançada essa velocidade, o mecanismo de carga isocinética ajusta-se automaticamente, de forma a proporcionar uma força contrária às variações nas forças geradas pelo músculo quando o movimento prossegue ao longo de toda a curva de força (MCARDLE, 2011). Ou seja, a resistência do dinamômetro é igual às forças musculares aplicadas em toda a amplitude do movimento. Uma das vantagens da utilização do dinamômetro isocinético é a possibilidade de aferir a força através de um movimento dinâmico, proporcionando excelentes resultados que poderão ser utilizados tanto no ambiente científico, clínico e desportivo (DVIR, 1991).

A dinamometria isocinética vem sendo utilizada amplamente durante os últimos anos, pois possibilita a aferição do valor absoluto de torque, do trabalho e da potência produzidos por grupos musculares, bem como valores relativos como, por exemplo, da relação agonista/antagonista do movimento muscular (PIAZZA, 2012). Com os dados obtidos por este método, pode-se verificar quadros de perda de força muscular de um grupo ou desequilíbrio entre grupos musculares que causam prejuízo à funcionalidade corporal e, conseqüentemente, perda da QV de um indivíduo (CHEUNG et al., 2012). A utilização do dinamômetro se mostra muito interessante, pois possibilita traçar estratégias, protocolos e métodos importantes para o diagnóstico, a reabilitação e o aumento da performance de um indivíduo (DVIR, 2004).

2. ANEMIA FALCIFORME

2.1. Aspectos gerais

A anemia falciforme (AF) pertence ao grupo das doenças falciformes. Esse grupo engloba uma diversidade de doenças relacionadas à disfunção na hemoglobina (Hb) e que cursam com alterações na sua estrutura ou síntese, acarretando quadro clínico e sintomatologias diversas. A AF, que representa especificamente a tipagem da Hb SS, é a forma mais grave, hereditária e homocigótica, resultante de uma mutação genética na cadeia da Hb. Trata-se de uma condição clínica caracterizada por uma mutação genética no DNA da Hb, promovendo sua polimerização em condições de baixa tensão de oxigênio. Isso resulta em rigidez eritrocitária que predispõe à oclusão da microcirculação, episódios de crise álgica, isquemia tecidual e anemia hemolítica crônica (STEINBERG & SEBASTIANI, 2012). Em virtude da alteração na estrutura da hemácia, que passa a apresentar o formato em foice, a AF provoca comprometimento em vários órgãos e sistemas (CANÇADO & JESUS, 2007; PIEL et al., 2013).

Recentemente, a AF foi identificada como pertencente ao grupo das doenças tropicais negligenciadas. Indivíduos portadores dessa doença hemolítica crônica desenvolvem uma série de morbidades e elevado grau de mortalidade precoce. O diagnóstico clínico deve ser realizado o mais precoce possível com o objetivo de minimizar as morbidades e reduzir os índices de mortalidade precoce. A mutação que causa a doença teve origem no continente africano, sendo atualmente encontrada em várias partes do planeta, com altas incidências na

África, Arábia Saudita e Índia. No Brasil, existe uma grande incidência de portadores de AF devido a grande concentração de afrodescendentes, que forma a nossa base populacional (DE JESUS, 2012).

2.2. Aspectos fisiopatológicos

A AF é uma doença de repercussão sistêmica com disfunção em múltiplos órgãos devido ao fenômeno da hemólise crônica, vaso-oclusão, resistência à bioatividade do óxido nítrico, ativação endotelial e anormalidade na reologia sanguínea (HALPHEN et al., 2014; SANDHU & COHEN, 2015).

A AF resulta de uma herança homozigótica onde há mutação genética no gene β -globina, o que leva à substituição do ácido glutâmico pela valina, na posição 6 da β -valina, no tetrâmero da Hb A. Com essa mutação, a Hb torna-se rígida, com meia vida circulante reduzida em torno de 20 dias, quando comparada aos 120 dias de uma hemácia normal. Ocorre também uma conversão do tipo da hemoglobina de uma forma típica chamada Hb A para a forma anormal denominada Hb S. O resultado desse evento é a deformação dessas células, resultando na forma característica em “meia lua” ou de “foice” (Figura 1) (ALEXY et al., 2010; REES et al., 2010).

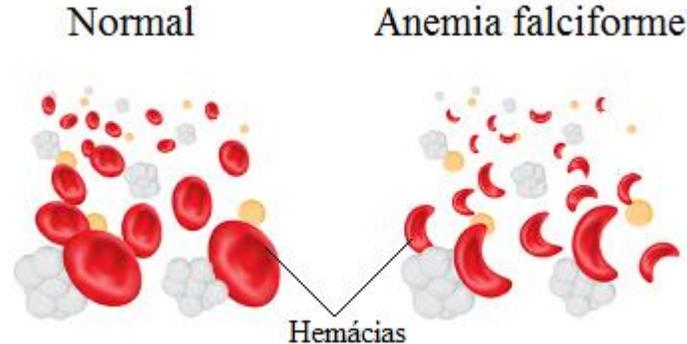


Figura 1 - Representação de uma hemoglobina normal e uma hemoglobina falcêmica.

Em ambientes com menor pressão parcial de oxigênio como, por exemplo, a circulação venosa, a Hb mutada sofre rapidamente um fenômeno de polimerização dos eritrócitos. Essa polimerização propicia o aglomerado celular e a ocorrência dos eventos vaso-oclusivos que resultam nos frequentes episódios de crise álgica por entrada dos eritrócitos e leucócitos na microcirculação. Isso gera oclusão vascular e isquemia tecidual. A obstrução da microcirculação é a resposta da interação dinâmica entre eritrócitos e endotélio vascular, gerando obstrução microvascular e isquemia, seguida de restauração do fluxo sanguíneo. Esse fenômeno – conhecido como “isquemia-reperfusão” – promove a disseminação do processo inflamatório para todo o tecido (REES et al., 2010).

2.3. Epidemiologia

Dados de 2011, publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), afirmam que 300.000 crianças, por ano, nascem com desordens na Hb, incluindo

a doença falciforme e as talassemias (WHO, 2011). Entretanto, estimativas mais recentes mostram que estes números podem ser ainda maiores, podendo chegar a 400.000 nascidos com AF no ano de 2050 (PIEL et al.,2017). Essas doenças são consideradas de maior prevalência entre o grupo das doenças hereditárias existentes.

Mundialmente, dados de 2013 mostram que mais de 80% dos nascimentos de crianças portadoras de hemoglobinopatias apresentam AF. Destas, 212.000 são do Continente Africano, o que corresponde a cerca de 80% dos pacientes com AF nascidos no mundo (PIEL et al., 2013). Porém, os países em desenvolvimento, sobretudo os da África, carecem de adoção de políticas de saúde voltadas para esse perfil de pacientes (REES et al., 2010; WARE et al., 2010). A Índia também apresenta alta incidência desta doença (VERMA et al., 2012). Existem alguns tratamentos que podem minimizar os efeitos nocivos da AF e melhorar a QV dos pacientes, como transfusão sanguínea, uso de hidroxiureia, administração profilática de penicilina em recém-nascidos, transplante de células-tronco, sendo este último o único que, caso bem sucedido (devido aos altos riscos e barreiras de seu uso, principalmente na fase adulta), a esperança de cura da doença (AZAR & WONG, 2017). Porém, estas intervenções são de custo elevado, podendo ser contempladas em larga escala em países desenvolvidos onde os níveis de renda são mais elevados. Em países subdesenvolvidos, as novas intervenções acabam sendo prejudicados devidos aos altos custos para a manutenção dos tratamentos, aumentando assim os índices de mortalidade.

A uma crescente evolução no desenvolvimento das pesquisas visando analisar os genótipos e fenótipos que interferem e interagem com a doença. Os fenótipos, sendo modificadores não genéticos, poderiam ser alternativas de baixo custo e com uma boa eficácia para o tratamento, melhorando a QV e a longevidade dos portadores de AF. Pode se considerar como modificadores não genéticos os fatores climáticos e meteorológicos, a qualidade do ar e o próprio ambiente em que o paciente reside.

Dentre os fatores climáticos e meteorológicos, o primeiro estudo envolvendo análise do frio foi realizado em Nova York, em 1924, relacionando a baixa temperatura com o aumento da dor álgica; porém um grande estudo recente, realizado em Paris, evidenciou que tanto temperaturas altas como baixas foram associadas com dores álgicas (PIEL et al.,2017). A qualidade do ar por muitas vezes mostra posições controversas e com difícil compreensão, pois, apesar da poluição ser um fator pontual para o desenvolvimento de uma série de doenças e complicações na própria AF, houve a observação de que habitantes de áreas urbanas com AF na Europa e Estados Unidos tiveram menor índice de internação e persistência das crises álgicas que em áreas rurais, podendo a exposição ao monóxido de carbono ter um papel terapêutico na diminuição de alguns efeitos nocivos da AF (PIEL et al.,2017).

A AF é também considerada um problema de saúde pública no Brasil. Originada na África, os responsáveis pela introdução do gene da Hb S no Brasil foram os contingentes populacionais africanos, transportados como escravos para o nosso país, a partir do século XVII. Esta doença é mais prevalente na população

negra embora, em virtude da miscigenação, também esteja presente em pardos e brancos (CANÇADO & JESUS, 2007).

Estima-se que 4% da população brasileira têm o traço falciforme e que entre 25.000 e 50.000 pessoas têm a doença em estado homozigótico (SS) ou na condição de heterozigotos compostos (SC, SE, SD, S β -talassemia) (CANÇADO & JESUS, 2007; Ministério da Saúde, 2007). A região com a maior prevalência de indivíduos com a doença é o Nordeste. Dados do Ministério da Saúde afirmam que, na Bahia, há maior prevalência, onde, para cada 650 nascimentos, uma criança nasce com a AF (CANÇADO & JESUS, 2007). Dados divulgados pelo DATASUS sobre o número de internações do grupo de pacientes que pertencem ao grupo de doenças hematológicas, que incluem a AF, mostram um total de 68.305 internações no período entre 2014 e 2015. Em números absolutos, o Sudeste é a região com o maior número de casos notificados (29.430), seguido do Nordeste (17.001). Embora com menor notificação, o Nordeste apresenta um maior número de internações hospitalares pelas complicações da doença (DATASUS, 2015). Se analisar que no Nordeste a taxa de incidência de pacientes é superior a de outras regiões do Brasil e a internação não apresenta os mesmos índices, este achado pode ser justificado pela reduzida notificação dos casos pelos profissionais ou pelo preenchimento inexato da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (LOUREIRO, 2005).

No Estado do Rio de Janeiro, a incidência de AF é 1:1.300 nascidos vivos (DE JESUS, 2012). Levando em consideração que no ano de 2015 tivemos 236.241 nascidos vivos (Programas Estaduais de Triagem Neonatal), pode-se

estimar que, por ano, temos uma média de 180 nascidos vivos portando AF. Isto caracteriza um importante problema de saúde pública em nosso meio.

A expectativa de vida dos portadores de AF é de 42 anos para os homens e 48 anos para as mulheres (PEREIRA et al., 2008). Com os tratamentos mais recentes, incluindo a hidroxiureia, tem se aumentado a expectativa de vida. Devido aos avanços no tratamento, as taxas de mortalidade de pacientes com AF vêm diminuindo significativamente ao longo das últimas décadas. Como consequência, há um crescimento cada vez maior no número de adultos com AF e o aparecimento de complicações tardias (McGann & Ware, 2015).

2.4. Manifestações clínicas

Algumas manifestações clínicas já são presentes a partir dos três meses de idade. Porém, o indivíduo pode se apresentar assintomático até os seis meses de vida, já que é um período onde se possui altos níveis de hemoglobina (DI NUZZO, 2004).

Na AF, os principais sinais e sintomas são anemia crônica, episódios vaso-oclusivos, dor crônica e icterícia. A destruição das células ocasiona anemia hemolítica, produzindo, no portador desta enfermidade, alguns sintomas como fraqueza e mal-estar. A obstrução dos vasos poder acarretar crises álgicas, enfartamento ou necrose em vários tecidos, órgãos e sistemas, como ossos, coração, pulmões e rins, dentre outros. A AF é uma doença crônica incurável, embora tratável (SILVA, 1993).

A evolução da AF é marcada por um amplo espectro de complicações clínicas que atinge a maioria dos órgãos e sistemas. A hemólise é responsável pela anemia, que raramente é sintomática, pois há uma adaptação do organismo aos seus valores basais. As crises vaso-oclusivas são caracterizadas por episódios agudos de dor óssea, torácica ou abdominal como resultado da obstrução da microcirculação causada pelo afoiçamento das hemácias (STETTLER et al., 2015). A dor óssea pode ser muito intensa e progressiva, sendo os ossos mais acometidos o úmero, a tíbia e o fêmur (MARTÍ-CARVAJAL, et al., 2014). O sistema respiratório é um dos mais afetados na AF, sendo que 20 a 30% das mortes em adultos com a doença são devido a manifestações pulmonares (OHARA et al., 2014; ONG et al., 2013).

Os portadores da síndrome, além das manifestações clínicas descritas acima, podem ser acometidos de infecções virais e bacterianas em vários órgãos e sistemas, incluindo infecções no sistema nervoso, trato genitourinário, gastrointestinal e osteoarticular, além de septicemia.

No Brasil, a AF é considerada um problema de saúde pública. Diante disso, o Ministério da Saúde adotou o Programa Nacional de Triagem Neonatal que, através do “teste do pezinho”, tornou possível detectar precocemente a presença desta e de outras doenças importantes nos primeiros dias de vida (ANVISA, 2002). Assim, o diagnóstico de AF pode ser feito bem precoce através do “exame do pezinho”, ainda em recém-nascidos. Vale ressaltar que, quanto mais precoce é feito o diagnóstico, melhor a QV do paciente.

3. QUALIDADE DE VIDA NO PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME

Segundo a OMS, QV refere-se à percepção que o indivíduo tem de si mesmo, no contexto cultural e sistema de valores nos quais ele vive, em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões, preocupações e conceito de saúde. Estes aspectos irão determinar o seu posicionamento em relação à vida (ROBERTI et al., 2010; FERRAND, 2008). Além disso, há o conceito de QVRS, que avalia o impacto da saúde na capacidade do indivíduo viver plenamente (SEIDL & ZANNON, 2004). As doenças crônicas, com seus aspectos apenas tratáveis e não curáveis, de um modo geral, influenciam diretamente na QV dos seus portadores. Devido a sua importância epidemiológica e clínica, a AF tem uma posição significativa dentro das políticas de saúde pública e, assim, necessita de busca constante para uma melhor QV desses pacientes.

Os primeiros casos diagnosticados de AF, no início do século XX, ressaltavam as estreitas relações entre raça e doença, assumindo o caráter de "doença relacionada à raça negra". Entretanto, devido à grande miscigenação existente no Brasil, ela é encontrada em todos os segmentos raciais. Contudo, a discriminação racial associada à doença ainda é um dos aspectos fortes que contribuem para a redução da QV (SANTOS, 2013). Apesar das atuais políticas raciais compensatórias e das mudanças nas relações sociais, frequentemente a AF é vista pelo doente como um estigma (ROBERTI et al., 2010).

Aliada à questão racial, existe a condição de precariedade social e econômica, que é um significativo fator de risco para a depressão. Além disso, fatores pessoais (personalidade, percepção individual sobre a doença, entre

outros) e familiares (coesão e suporte familiar, por exemplo) são fortes aliados para definir uma condição depressiva (SANTOS & GOMES NETO, 2013; ROBERTI et al., 2010).

Em pacientes com AF, as alterações físicas, emocionais e sociais acarretam prejuízos na QV. Essas alterações decorrem das várias complicações que podem surgir ao longo do curso natural da doença, além da diminuição da expectativa de vida do indivíduo (ALVES, 1996). A AF provoca limitações na vida dos pacientes, sendo a dor e as diversas internações, muito provavelmente, responsáveis pela desestabilização física e emocional dos pacientes (ROBERTI et al., 2010).

Outro aspecto a se considerar é o baixo índice de escolaridade, que é responsável por uma remuneração ruim nas atividades exercidas pelos indivíduos. Isto é altamente impactante na QV devido às limitações sociais existentes na obtenção de bens de consumo. Santos e Neto, em 2012, estudando uma amostra de portadores de AF na Bahia, puderam observar que 68,8% dos pacientes estavam desempregados. Em relação à renda *per capita*, 87,5% dos entrevistados possuíam uma renda de até um salário mínimo e meio, se equiparando ao estudo de Silva et al. (1993); curiosamente, com o passar dos anos, pouquíssimas foram as mudanças neste quesito (SANTOS & NETO, 2012). Fazendo um parâmetro entre pacientes da zona rural e urbana, Asnani et al. (2008) relataram que, devido as limitações de preocupações e posicionamento profissional, a vida rural produz um maior índice de QV nos portadores de AF; além disso, também foi registrado que os indivíduos que possuem a forma homozigota da doença se auto-avaliam

com uma QV de menor do que os indivíduos que possuem sua forma heterozigota. Vários estudos apontam alto índice de solteiros nos grupos estudados, podendo ocorrer uma dificuldade no tratamento da AF pois um ambiente familiar favorece de maneira significativa a aderência à terapêutica (ROBERTI et al., 2010).

As dores provenientes do acometimento do sistema osteoarticular é extremamente impactante na QV dos portadores de AF, pois se analisarmos que pode ter profunda influência para os estudos, vida funcional, vida social, vida profissional e emocional teremos noção da mesma na QV do portador de AF. Todos esses problemas podem aparecer no curso natural da doença que, somando-se à redução na expectativa de vida, é extremamente impactante na QV, produzindo uma redução da mesma em pessoas com AF (VILELA, 2012). A depressão e a dor persistente têm alto índice de impacto na QV dos pacientes com AF. Assim, programas mais eficazes de controle destas variáveis poderiam melhorar um pouco o dia-a-dia dos mesmos. Porém, a dor é um fenômeno muito complexo nesta doença, sendo necessários mais estudos que possibilitem um tratamento de maior eficácia (DAMPIER et al., 2011). Dados recolhidos em centros de triagem e tratamento de DF, sendo 85% da amostra de portadores de HbSS, mostraram que a dor é a queixa mais evidente e a incapacitante oriunda desta interfere na QV e, principalmente, nas atividades profissionais, promovendo a desestabilização física e emocional dos pacientes (VILELA et al., 2012). O impacto da DF na QV de adultos pode ser bem maior do que nas crianças. Adultos com DF apresentam múltiplas complicações relacionadas à doença, mas poucos

estudos examinaram as relações entre esses eventos e a QV (DAMPIER et al., 2011; MCCLISH et al., 2005; VILELA et al., 2012). Nessa população, a QV é deteriorada devido à maior susceptibilidade à fadiga e dor, dependência do tratamento médico, número de internações e, finalmente, falência de órgãos (MCCLISH et al., 2005).

Estudo realizado com adultos portadores de AF na Arábia Saudita verificou que indivíduos que tinha uma vida particularmente mais ativa, através de caminhadas ou exercícios regulares, tinham uma resposta mais positiva referente a sua autoavaliação de QV; entretanto, esse estudo aponta a necessidade de estudos de intervenção de pratica de exercícios regulares para verificar seu real impacto na QV dos pacientes. (AHMED et al., 2015). Avaliando a QV em adultos com AF, Dampier et al. (2011) observaram que, dentre as possíveis complicações, apenas crises vaso-oclusivas (CVO), asma ou necrose avascular diminuíram os escores do SF-36, enquanto Ahmed et al. (2015) observaram que febre, vermelhidão da pele, edema ou história de transfusão sanguínea estiveram negativamente associados com os componentes específicos do SF-36; entretanto, ambos os estudos não avaliaram o impacto da doença muscular falciforme sobre a QV desses indivíduos. Muitos indivíduos com AF sofrem com as consequências ao longo prazo de episódios de CVO no sistema musculoesquelético, os quais acarretam um estado de dor crônica, além dos episódios dolorosos mais agudos.

Os novos tratamentos e as estratégias de detecção precoce da disfunção muscular na DF poderão melhorar, de forma substancial e rápida, a QV e reduzir os custos de cuidados de saúde para esses pacientes. Malheiros et al. (2015)

mostraram também que a disfunção do quadril e o trauma anterior do quadril influenciam negativamente a QV, especialmente os domínios de atividade física e psicossociais.

Outro fator relevante para a melhora da QV dos pacientes são as interações farmacológicas da hidroxiureia. O tratamento com hidroxiureia, que é a única terapia farmacológica aprovada para a doença falciforme, está cada vez sendo mais utilizado em adultos e crianças com AF (Piel et al., 2017). As complicações crônicas da AF podem ser atenuadas com cuidados preventivos, como estudos de vigilância de rotina e uso adequado de hidroxiureia. (AZAR & WONG, 2017). Em adultos com AF, a terapia com hidroxiureia melhora significativamente a performance durante o exercício, com aumento do pico de força muscular (Hackney et al., 1997). Além do mais, os pacientes com AF e baixa adesão à hidroxiureia apresentam pior pontuação de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), particularmente fadiga (BADAWY et al., 2017). Alguns fatores atrapalham a utilização deste medicamento, como o esquecimento da utilização e a dificuldade na obtenção dos mesmos (BADAWY et al., 2016).

4. DANO DA FUNÇÃO PULMONAR NO PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME

Os testes tradicionais de função pulmonar permitem estimar se o indivíduo apresenta algum comprometimento no sistema respiratório. Para execução destes exames, é necessário que o paciente compreenda e realize manobras

respiratórias forçadas para a obtenção de resultados confiáveis. No caso particular da AF, a realização destes exames é muito dificultada pela presença de alteração cognitiva ou intelectual devido a suscetibilidade à doenças cerebrovasculares e baixo nível de escolaridade (ALKAN et al., 2010; STROUSE et al, 2011). Isto resulta em um diagnóstico clínico impreciso das alterações pulmonares em tempo hábil, comprometendo assim o adequado acompanhamento e tratamento oferecido a estes pacientes (WARE, 2013).

Estudos anteriores sugerem que a detecção de anormalidades nos testes de função pulmonar é o primeiro sinal objetivo de doença pulmonar crônica falciforme e assim, esses testes poderiam ser úteis no manejo e acompanhamento desses pacientes (KLINGS et al., 2006).

O padrão respiratório comumente descrito em pacientes com AF é o restritivo. A principal causa para essa ocorrência são os episódios repetidos de síndrome torácica aguda, os quais geram prejuízo nas trocas gasosas, espessamento tecidual e dano vascular (MAIOLI et al., 2016). Porém, em estudos prévios, alguns autores citam a presença de distúrbio ventilatório obstrutivo também em pacientes com AF e o parâmetro primordial para a caracterização desse padrão respiratório é a relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) que, no caso, estaria reduzida (KOUIMBOURLIS, 2014; POTHIRAT et al., 2015).

5. DISFUNÇÃO DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA NO PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME

Vários mecanismos estão envolvidos na redução da força muscular respiratória em pacientes com AF, incluindo a respiração superficial resultante da dor torácica, a vaso-oclusão subaguda afetando o desempenho muscular e as deformidades da cavidade torácica causadas pelos sucessivos infartos ósseos, osteoporose e osteomalácia (OHARA et al., 2014; ONG et al., 2013). A oclusão vascular causando crise álgica é um mecanismo já estabelecido na AF, enquanto a mionecrose em adultos com AF já foi previamente descrita (VICARI et al, 2004). Acredita-se que repetidos eventos vaso-oclusivos podem causar isquemia muscular (VICARI et al, 2004). Essas alterações afetam tanto a elasticidade pulmonar como a expansão da parede torácica, que são dois fatores que também podem influenciar a força muscular respiratória (OHARA et al., 2014). Maioli et al. (2016) demonstraram o comprometimento da força dos músculos respiratórios em metade dos adultos com AF, sendo a anormalidade mais comumente observada nos testes de função pulmonar. Já Ohara et al. (2014) também descreveram recentemente a fraqueza da musculatura respiratória em pacientes com AF.

Estudos prévios têm mostrado uma redução mais acentuada da força dos músculos expiratórios em relação aos músculos inspiratórios nos pacientes com AF (ONG et al., 2013; POOLE et al., 1997). A hipótese considerada é que os músculos expiratórios demonstram maior suscetibilidade aos episódios vaso-oclusivos, quando comparados aos músculos inspiratórios, e isso se deve provavelmente ao menor suprimento sanguíneo disponível para o tecido,

favorecendo, assim, a probabilidade de sofrer maior crise vaso-oclusiva em seus capilares, inflamação e mionecrose (HUSSAIN, 1996). O diafragma apresenta uma extensa rede de capilares colaterais que suprem a necessidade de oxigênio, em virtude de seu ininterrupto trabalho muscular. Esse padrão vascular fornece ao diafragma menor probabilidade de sofrer danos resultantes de hipoxemia (HUSSAIN, 1996; POOLE et al., 1997).

A força muscular expiratória é garantida pela ação ativa do músculo reto abdominal, transverso do abdome, oblíquos abdominais, reto abdominal e intercostais internos. Os músculos expiratórios agem passivamente no ato respiratório, porém exerce grande atividade em condições de esforço físico. O suprimento vascular destes músculos é seletivo e não apresenta circulação colateral tão extensa quanto os músculos inspiratórios (POOLE et al., 1997). O fluxo sanguíneo, a cada 100g de tecido muscular dos músculos expiratórios é sete vezes inferior ao fluxo dos músculos inspiratórios no repouso. Este achado pode justificar a diferença apresentada nos resultados quando se compara sujeitos saudáveis com pacientes com AF (POOLE et al., 1997).

Repetidos episódios de crise vaso-oclusiva podem resultar em necrose muscular em pacientes com AF. Alguns autores mencionam que, durante as repetidas crises álgicas, é possível que ocorra paralelamente a destruição das fibras musculares que atuam na expiração de forma mais prevalente, favorecendo seu menor potencial de contração (VICARI et al., 2004; TAGEJA et al., 2010). Atualmente existem poucos estudos relacionando a AF com a força muscular respiratória na literatura (ONG et al., 2013; OHARA et al., 2014).

6. DISFUNÇÃO DA MUSCULATURA PERIFÉRICA NO PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME

A AF pode afetar muitos sistemas orgânicos, incluindo o sistema musculoesquelético. A fraqueza muscular pode ser o resultado da fisiopatologia da AF, em que os pacientes têm frequentes crise vaso-oclusivas devido ao processo de polimerização da HbS, que promove uma maior adesão destas células ao endotélio vascular e podem induzir isquemia, inflamação e estresse oxidativo. Sabe-se que o estresse oxidativo pode danificar a musculatura periférica, acarretando um dano no desempenho desses músculos (MAIOLI et al., 2016). O dano sistêmico causado pela AF também pode levar a um estilo de vida mais sedentário que, por sua vez, pode resultar em perda global da força muscular com consequente redução da capacidade funcional.

As alterações observadas na força muscular periférica podem estar relacionadas com a força e a resistência dos músculos respiratórios. De fato, OHARA et al. (2014) observaram que os valores do *hand grip* estavam abaixo dos valores previstos, tanto para homens (39 kgf) como para mulheres (27 kgf); nesse mesmo estudo, os autores também notaram uma correlação positiva entre o *hand grip* e a pressão inspiratória máxima ($r = 0,70$; $p = 0,001$).

Utilizando o *hand grip* e a potência de pico medida durante um salto com agachamento vertical máximo, Dougherty et al. (2011) identificaram déficits significativos na força muscular máxima periférica em crianças com AF, em comparação com controles saudáveis. Este estudo também revelou fortes correlações da força muscular com a idade e a massa corporal magra nesses

pacientes. Curiosamente, os déficits observados estavam fora de proporção com o efeito esperado dessas variáveis, sugerindo que outros fatores não identificados contribuem para atenuar a força (DOUGHERTY et al, 2011).

As alterações adquiridas no musculo esquelético e o conhecimento do seu real impacto nos portadores de AF ainda é pouco estudado, porém suas consequências, se evidenciadas, podem causar grande dano na qualidade de vida desses pacientes. Em um estudo utilizando crianças portadoras de AF, comparadas com um grupo controle pareado por idade, foi evidenciada alterações tanto da perimetria (diâmetro muscular) como da força de preensão manual e potência através de salto vertical (DOUGHERTY et al., 2012). Em 2017, alguns autores trouxeram novas evidências que podem pontuar o impacto da AF no metabolismo do músculo esquelético e na produção de força muscular. Chatel et al. (2017), através de um ensaio utilizando camundongos portadores de doença falciforme (DF), tanto em sua formação homozigota (HbSS) e suas variações heterozigotas, observaram que, quando comparados aos controles, a sua força muscular e endurance eram prejudicados, principalmente quando sua intensidade e duração eram elevadas. Independente do volume de massa muscular das cobaias pesquisas, as alterações e reações à fadiga eram mais contundentes em exercícios de alta intensidade do que em exercícios moderados (CHATEL et al., 2017). Em outro estudo, este mesmo grupo de pesquisadores, utilizando um único rato portador de DF e através de eletroestimulação de alta e média intensidade, revelaram uma ressíntese mais lenta de fosfocreatina, possibilitando a hipótese de diminuição de força e endurance muscular não somente ao volume muscular, mas

há prováveis alterações metabólicas intracelulares decorrentes da doença que sugestionariam crise vaso-oclusiva muscular em vivo (CHATEL et al., 2017). Também em 2017, Taruga et al. apresentam um estudo de caso onde, onde um paciente com AF apresentou, através de uma crise vaso-oclusiva, mionecrose na face plantar. Esta ocorrência, apesar de rara e pouco documentada, também é uma complicação decorrente da AF.

7. JUSTIFICATIVA

Como toda doença crônica, os estudos em AF são de suma importância para os portadores dessa doença. Além do mais, acrescenta-se o fato da AF apresentar altas taxas mundiais e nacionais de incidência e prevalência, o que impacta na relevância social. Por se tratar de uma afecção que acomete vários órgãos e sistemas, suas repercussões são importantes nas AVD, causando limitações nas atividades do no dia-a-dia desses indivíduos.

Até o presente momento, são poucos os estudos na literatura relacionando a AF com o acometimento da função do músculo esquelético. Pelo nosso conhecimento, não há nenhum trabalho que tenha avaliado a função muscular periférica através da dinamometria isocinética em portadores de AF. Com o conhecimento adquirido neste estudo acerca da atividade muscular e sua correlação com a qualidade de vida em portadores de AF, pretende-se nortear trabalhos futuros de natureza longitudinal, assim como auxiliar na elaboração de programas de condicionamento físico.

8. HIPÓTESE

Há diferenças significativas de força e endurance muscular entre os indivíduos com AF e indivíduos saudáveis. Além do mais, há correlação entre função muscular esquelética e qualidade de vida nesses pacientes.

9. OBJETIVOS

9.1. Geral

- Avaliar a função muscular respiratória e periférica em portadores de AF.

9.2. Específicos

- Verificar as medidas de pressão inspiratória máxima (P_Imax) e pressão expiratória máxima (P_Emax) em portadores de AF.
- Verificar os parâmetros de força e resistência desses pacientes durante a realização do handgrip e da dinamometria isocinética do joelho.
- Correlacionar os valores das medidas de função muscular respiratória e função muscular periférica entre portadores de AF e controles saudáveis.
- Correlacionar os valores de função muscular respiratória com os parâmetros obtidos pelo handgrip e pela dinamometria isocinética do joelho.
- Correlacionar as funções muscular respiratória e periférica com os marcadores de qualidade de vida em portadores de AF.

10. MATERIAIS E MÉTODOS

10.1. Locais de estudo

O estudo foi realizado no Centro de Educação Física Almirante Adalberto Nunes (CEFAN).

10.2. Tipo de estudo

Estudo do tipo transversal, com avaliação quantitativa e qualitativa dos dados amostrais.

10.3. Caracterização da amostra

10.3.1. Participantes

Foram recrutados 22 portadores de AF do Ambulatório de Doenças Falciformes do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Esses pacientes preencheram os seguintes critérios:

10.3.2. Critérios de elegibilidade

- Pacientes com AF, maiores de 18 anos, não praticantes de atividade física regular.

10.3.3. Critérios de exclusão

- Pacientes com AF que possuíam alterações musculoesqueléticas ou outras enfermidades que impossibilitem a realização do teste;

- Pacientes considerados fisicamente muito ativos, segundo o Questionário Internacional de Atividade Física (International Physical Activity Questionnaire - IPAQ).

Também foram recrutados participantes para um grupo controle (22 indivíduos), o qual foi constituído por voluntários saudáveis. Para esse grupo, foram adotados os seguintes critérios:

- Critérios de elegibilidade

- Indivíduos saudáveis, maiores de 18 anos, não praticantes de atividade física regular e que serão pareados por idade, gênero, peso, altura e índice de massa corporal (IMC).

- Critérios de exclusão

- Indivíduos que possuíam alterações musculoesqueléticas ou outras enfermidades que impossibilitem a realização do teste;
- Indivíduos considerados fisicamente muito ativos, segundo o Questionário Internacional de Atividade Física (International Physical Activity Questionnaire - IPAQ).

10.4. Coleta de dados e materiais utilizados

10.4.1. Exame físico e medidas antropométricas

Inicialmente todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, em seguida, foram submetidos a uma avaliação

fisioterapêutica clínico-funcional incluindo medidas antropométricas (massa corporal, estatura e IMC).

Para mensuração da massa corporal total e da estatura foi utilizada uma balança (R110, Welmy, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,1 kg, com um estadiômetro com precisão de 0,005 m acoplado à balança supracitada. O participante usava roupas leves e permanecia descalço sobre a balança, com o dorso voltado para o estadiômetro, pés paralelos, distribuição do peso corporal em ambas as pernas e cabeça posicionada no plano de Frankfurt (alinhar horizontalmente a borda inferior da abertura do orbital com a margem superior do condutor auditivo externo). O cursor foi levemente pressionado sobre a cabeça do participante e a leitura da medida da estatura foi registrada. Mantendo o participante centralizado na plataforma da balança, foi mensurada e registrada a massa corporal (MANUAL DE ANTROPOMETRIA DO IBGE, 2013).

Corroborando com o trabalho de Souza et al (2013), que avaliou 131 idosos através de medidas antropométricas, a avaliação do IMC foi realizada para analisar o estado nutricional dos participantes, sendo obtida através da divisão do peso pela altura ao quadrado. De acordo com a OMS, indivíduos são classificados da seguinte forma: baixo peso, $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$; eutrófico, IMC entre $18,5 \text{ kg/m}^2$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso, IMC entre 25 kg/m^2 e $29,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau I, IMC entre 30 kg/m^2 e $34,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau II, IMC entre 35 kg/m^2 e $39,9 \text{ kg/m}^2$; e obesidade grau III, $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$.

10.4.2. *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)*

Para avaliar a qualidade de vida dos participantes, foi utilizado o questionário genérico SF-36 que é auto-aplicativo, constituído de 36 questões e subdividido em 8 domínios: capacidade funcional, dor corporal, vitalidade, saúde geral, função social, função física e emocional e saúde mental. Esses domínios podem ser agregados em dois grandes grupos: *Physical Component Summary* (PCS, Sumário do Componente Físico) e o *Mental Component Summary* (MCS, Sumário do Componente Mental). O valor varia de 0 a 100, e números maiores representam uma melhor QVRS (BUSS & SILVA, 2009).

Foram encontradas relações entre os domínios do SF-36 com a função pulmonar e a intensidade de dispneia (BUSS & SILVA, 2009), além da função de capacidade funcional e dor corporal, isto demonstra que a avaliação da qualidade de vida, mesmo utilizando um questionário genérico, permite a mensuração dos aspectos subjetivos de percepção relacionados à AF.

10.4.3. Questionário Internacional de atividade física versão curta (IPAQ)

O IPAQ versão curta foi utilizado para verificar o nível de atividade física de cada participante. Permite estimar o tempo semanal gasto na realização de atividades físicas de intensidade moderada a vigorosa e em diferentes contextos da vida (trabalho, tarefas domésticas, transporte e lazer) (COSTA et al, 2012). Pontuações para caminhadas e atividades moderadas e vigorosas são calculadas pela duração e frequência multiplicadas por equivalentes metabólicos conhecidos por atividade. Os resultados são somados para a pontuação total de atividade

física. Um item em relação ao tempo gasto sentado não está incluído na atividade física total e é uma pontuação separada, expressa em minutos (SAGLAM et al., 2015). Os resultados fornecem as seguintes classificações: sedentário, insuficientemente ativo 'A', insuficientemente ativo 'B', ativo e muito ativo (MATSUDO et al., 2001; COSTA et al., 2012).

10.4.4. Testes de função pulmonar

Neste estudo, todos os testes de função pulmonar (espirometria e força muscular respiratória) foram realizados no equipamento *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA).

10.4.4.1. Espirometria

A avaliação espirométrica de boa qualidade é comumente obtida nos serviços de saúde, e é um exame bastante acessível em todo o mundo. A espirometria é um exame utilizado para medir diversos parâmetros relacionados aos volumes e fluxos pulmonares, destacando-se alguns por sua maior aplicabilidade clínica: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e relação VEF_1/CVF , os quais foram analisados na presente pesquisa (PEREIRA, 2002).

A ATS (2005) recomenda que, durante a realização do teste, o indivíduo deve estar estável pelo menos nas três últimas semanas. Além do mais, este não deverá fumar, ingerir álcool ou café nas horas precedentes ao teste e devem evitar a ingestão de refeições volumosas. Nos momentos que antecedem o exame, o

indivíduo deve permanecer em repouso entre 5 e 10 minutos. É fundamental uma explicação detalhada da manobra respiratória (inspiração máxima seguida de expiração rápida e sustentada), utilização do clipe nasal e posicionamento sentado, com a cabeça em posição neutra, para garantir a qualidade do teste.

10.4.4.2. Força muscular respiratória

Para avaliar a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}), o paciente deverá expirar até alcançar o volume residual, adaptar-se à peça bucal e efetuar um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída. No caso da pressão expiratória máxima (PE_{máx}), o paciente vai inspirar até alcançar a capacidade pulmonar total e, em seguida, fará um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída, mantendo essa expiração durante 1-3 segundos. O examinador deve estar atento a possíveis vazamentos na peça bucal ao longo do processo. Recomenda-se no máximo cinco manobras, com pelo menos três aceitáveis (SOUZA, 2002).

10.4.5. Avaliação da musculatura periférica

10.4.5.1. Dinamometria isocinética

Para avaliação da musculatura periférica neste estudo foi utilizado o dinamômetro isocinético, que é o equipamento que permite avaliar a força isocinética de forma válida e confiável e, portanto, é referido como padrão-ouro para tal medida. Além disso, permite a quantificação de parâmetros como capacidade de produção de torque, potência muscular, fadiga e capacidade de

gerar trabalho para diversas musculaturas, utilizando variados posicionamentos articulares e ainda, velocidades angulares diferentes. As informações geradas com estas avaliações são importantes para a conduta de treinamento muscular inserido em programas de reabilitação física.

As variáveis que foram exploradas neste estudo foram provenientes da avaliação dos parâmetros isocinéticos gerados a partir dos músculos quadríceps e isquiotibiais do membro dominante dos pacientes com AF, comparando com as mesmas variáveis de indivíduos saudáveis que formaram o grupo controle, conforme segue:

- pico de torque: ponto de maior torque (força versus distância) na amplitude de movimento;
- coeficiente de variação;
- máxima repetição do trabalho: força muscular total na repetição com a maior produção de trabalho muscular;
- trabalho total: quantidade de trabalho muscular realizada em uma determinada velocidade;
- índice de fadiga: relação do primeiro terço sobre o último terço das repetições realizadas;
- relação agonista/antagonista: calculado dividindo-se o pico de torque dos isquiotibiais pelo do quadríceps durante a mesma velocidade de contração (WALCHAN, 2015).

Foi utilizado o equipamento Biodex System 4 PRO Dynamometer (Biodex Medical System, Shirley, NY, USA) (Figura 1), que está alocado no Centro de

Educação Física Almirante Adalberto Nunes (CEFAN). Toda a execução dos movimentos foi embasada em literaturas previamente validadas. Foram utilizadas duas velocidades angulares para avaliar força e resistência: 75º/segundo com duas séries de cinco repetições e 240º/segundo com duas séries de 15 repetições, respectivamente. estipulado um intervalo de 120 segundos entre cada série de repetições. Foram feitos estímulos verbais ao longo da avaliação, além de uma série de familiarização com o procedimento (WALCHAN, 2015).



Figura 2. Dinamômetro isocinético computadorizado Biodex.

10.4.5.2. *Hand grip*

Através do uso de um dinamômetro de preensão manual (Hydraulic Hand Dynamometer, modelo SH5001, Saehan Corporation, Korea) (Figura 2), foi avaliada a força de preensão manual dos músculos flexores de mão e dedos do membro dominante. A fim de padronizar o teste, o posicionamento dos participantes obedeceu às orientações da American Society of Hand Therapists (ASHT), na qual ele permaneceu sentado confortavelmente, com o ombro levemente aduzido, o cotovelo apoiado e flexionado a 90° e o antebraço e punho em posição neutra. A alça do dinamômetro foi fixada na segunda posição para todos os avaliados (LIMA, 2014).



Figura 3. Dinamômetro de preensão manual.

Foram realizadas três medidas em cada braço, de forma alternada e com duração de contração de 3 s e período de descanso de 60 s entre cada uma. Foi

analisado o melhor dos três resultados. As equações de referência para predição da força muscular periférica (FMP) propostas por Novaes *et al.* (2009) em uma população de brasileiros de meia idade e idosos e apresentadas a seguir, foram utilizadas como comparativo. A equação 1 determina a FMP na mão dominante (MD), enquanto a equação 2 determina a FMP na mão não dominante (MND).

Equação 1: $FMP = 39,996 - (0,382 \times idade) + (0,174 \times peso) + (13,628 \times sexo)$

Equação 2: $FMP = 44,968 - (0,420 \times idade) + (0,110 \times peso) + (9,274 \times sexo)$

Onde: MD e MND em kg/força; idade em anos; peso em kg; sexo: homens = 1 e mulheres = 0 (LIMA, 2014).

11. PROCEDIMENTOS

11.1. Amostra

A amostra foi dividida em dois grupos: pacientes e controle. O grupo dos portadores de AF foi selecionado a partir de uma relação nominal disponibilizada pelo local de acompanhamento dos mesmos. Já a amostra do grupo controle foi selecionada por voluntários saudáveis, pareados por sexo, idade, peso, altura e nível de atividade física.

11.2. Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi feito no software MedCalc 8.2 (MedCalc Software Mariakerke, Bélgica). Considerando que o desfecho principal é a redução de força muscular periférica (pico de torque à 75 graus) em portadores de AF em relação aos controles saudáveis, o valor médio utilizado para

o cálculo foi baseado em estudos anteriores (Dougherty et al., 2011 e Ohara et al., 2014) e assumindo um nível de significância de 5% e poder do teste de 70%. O tamanho da amostra mínimo obtido foi de 40 voluntários em cada grupo. Considerando ainda o desfecho secundário sobre a associação da disfunção muscular respiratória (pressão inspiratória máxima) com a disfunção muscular periférica (pico de torque à 75 graus) em portadores de AF e em controles saudáveis, estimou-se que uma amostra mínima de 40 sujeitos seria necessária para observar uma correlação mínima de 0,30 (fraca ou superior) com o mesmo nível de significância e poder de teste apontados anteriormente. Assim, cada grupo constará de 40 participantes.

11.3. Proposta de atividades e trabalho

Todos os participantes da pesquisa foram orientados a assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1). As atividades foram divididas em dois dias e dois locais, sempre na presença do pesquisador responsável e/ou um médico.

No Centro de Educação Física Almirante Adalberto Nunes (CEFAN), foram realizados os exames de função pulmonar, força muscular de quadríceps e isquiotibiais através do dinamômetro isocinético e teste de preensão palmar através do *hand grip* (Figura 3).

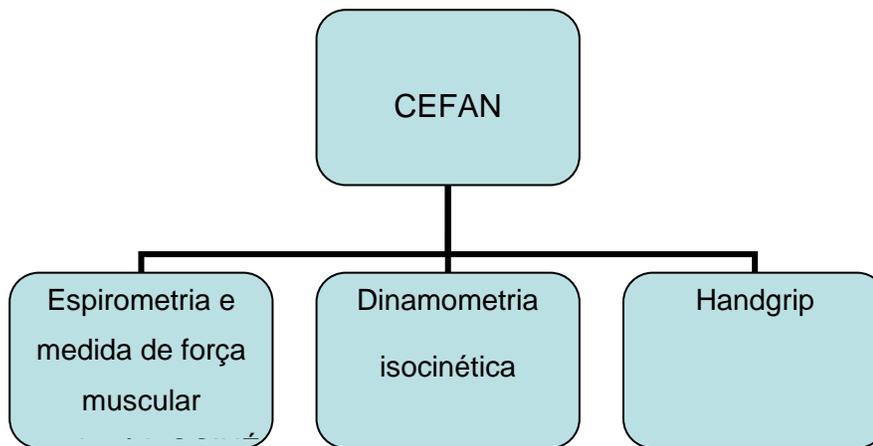


Figura 4. Fluxograma do estudo – exames no CEFAN.

11.4. Riscos

Era possível que ocorressem desconfortos e riscos decorrentes ao estudo, como tonteira, desmaio, palpitação, elevação ou diminuição da pressão arterial e dor muscular decorrentes dos testes de força muscular. Além do mais, poderiam ocorrer dispneia e síncope em virtude dos testes de função pulmonar. Entretanto, todo o processo esteve sob a supervisão do pesquisador responsável e de um médico.

11.5. Benefícios

Foram gerados alguns benefícios aos participantes do estudo, incluindo informações sobre o estado de saúde relacionado à função pulmonar e função da musculatura respiratória e periférica.

11.6. Desfecho primário

- Alteração da função muscular respiratória (Pimax e PEmax, avaliadas pela manovacuometria) e função muscular periférica (pico de torque avaliado pela dinamometria isocinética do joelho e força de preensão manual avaliada pelo handgrip) em portadores de AF, em relação aos controles saudáveis.

11.7. Desfecho secundário

- Alteração da força muscular respiratória (Pimax e PEmax, avaliadas pela manovacuometria) e da força muscular periférica (pico de torque avaliado pela dinamometria isocinética do joelho e força de preensão manual avaliada pelo handgrip) em portadores de AF, em relação aos controles saudáveis.
- Nível de associação entre força muscular respiratória (Pimax e PEmax, avaliadas pela manovacuometria) e força muscular periférica (pico de torque avaliado pela dinamometria isocinética do joelho e força de preensão manual avaliada pelo handgrip) nos portadores de AF.
- Impacto da força muscular respiratória e periférica sobre a qualidade de vida dos portadores de AF avaliada através do SF-36.

12. ANALISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foi verificada a distribuição de normalidade dos dados. Após essa fase, foi aplicado um teste de comparação entre as seguintes variáveis: função pulmonar, força muscular respiratória, handgrip, parâmetros isocinéticos e parâmetros de qualidade de vida. Foi também aplicado um estudo de correlação das variáveis geradas pela avaliação da dinamometria isocinética com todas as demais variáveis. Foram utilizados os testes de correlação (Spearman ou Pearson), que dependeram da distribuição da amostra que foi determinada previamente. Foi utilizada uma margem de segurança de 95% de confiabilidade nos testes de acordo com a amostra e objetivos propostos.

13. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo atende as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012) e segue as diretrizes da Declaração de Helsinki (WMA, 2013), que estabelece os princípios éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos. O projeto foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).

O processo de coleta de dados teve início a partir da aprovação do referido projeto pelo CEP, e todos os participantes foram informados previamente acerca dos objetivos desta pesquisa, dos procedimentos inerentes ao estudo e foram orientados a assinar o TCLE. É válido salientar que todos os participantes tiveram a liberdade para retirar-se do estudo em qualquer momento que desejassem e estavam cientes desta informação desde o início do processo.

14. CONFIDENCIALIDADE

Todas as informações geradas a partir desta pesquisa foram mantidas em sigilo absoluto e os resultados finais foram incluídos na redação da Dissertação, conforme explicitado no TCLE. Aos participantes foram garantidos o anonimato e privacidade ao longo de todo o processo e mesmo ao seu término, já que seus dados pessoais foram excluídos.

15. REFERÊNCIAS

- Alexy T, Sangkatumvong S, Connes P, Pais E, Tripette J, Barthelemy JC, et al. Sick cell disease: selected aspects of pathophysiology. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 44(3): 155-166.
- Alkan O, Kizilkilic E, Kizilkilic O, Yildirim T, Karaca S, Yeral M, et al. Cranial involvement in sickle cell disease. *Eur J Radiol* 2010, 76(2): 151-156.
- Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Inf Epidemiol SUS* 1996; 5(4): 45-53.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciforme. Brasília, 2002.
- Ahmed AE, Alaskar AS, Al-Suliman AM, Jazieh AR, McClish DK, Salamah MA, et al. Health-related quality of life in patients with sickle cell disease in Saudi Arabia. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13:183.
- Asnani MR, Reid ME, Ali SB, Lipps G, Green PW. Quality of life in patients with sickle cell disease in Jamaica: rural-urban differences. *Rural Remote Health* 2008; 8(2): 890.
- Azar S, Wong TE. Sickle cell disease: a brief update. *Med Clin N Am* 2017; 101(2): 375-93.
- Badawy SM, Thompson AA, Lai JS, Penedo FJ, Rychlik K, Liem RI. Health-related quality of life and adherence to hydroxyurea in adolescents and young adults with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(6): e26369
- Buss AS, Silva LMC. Estudo comparativo entre dois questionários de qualidade de vida em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol* 2009; 35(4): 318-324.

- Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29(3): 203-206.
- Chatel B, Hourdé C, Gondin J, Fouré A, Le Fur Y, Vilmen C, et al. Impaired muscle force production and higher fatigability in a mouse model of sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2017; 63: 37-44.
- Cheung RT, Smith AW, Wong DP. H:q ratios and bilateral leg strength in college field and court sports players. *J Hum Kinet* 2012; 33: 63-71.
- Costa CC, Canterle DB, Crippa Junior PR, Lermen C, Colombo C, Souza RM. As repercussões de um programa de reabilitação pulmonar no nível de atividade física em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista Inpirar* 2012; 4(20): 1-5.
- Dampier C, LeBeau P, Rhee S, Lieff S, Kesler K, Ballas S, et al. Health-related quality of Life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. *Am J Hematol* 2011; 86(2): 203–205.
- DATASUS, Brasil. Ministério da Saúde, 2015.
- Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria* 2004; 80(5): 347-354.
- Dvir Z. Clinical applicability of isokinetics: a review. *Clin Biomech* 1991; 6(3):133-144.
- Dvir Z. *Isokinetics: muscle testing, interpretation and clinical applications*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2004.

- Dougherty KA, Schall JI, Rovner AJ, Stallings VA, Zemel BS. Attenuated maximal muscle strength and peak power in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(2): 93-97.
- Ferrand PA. Psicología de la salud: Temas actuales de investigación en latinoamérica. *Interam J Psychol* 2008; 42(1): 181-182.
- Hackney AC1, Hezier W, Gullledge TP, Jones S, Strayhorn D, Busby M, et al. Effects of hydroxyurea administration on the body weight, body composition and exercise performance of patients with sickle-cell anaemia. *Clin Sci (Lond)*. 1997; 92(5): 481-6.
- Halphen I, Elie C, Brousse V, Le Bourgeois M, Allali S, Bonnet D, et al. Severe nocturnal and postexercise hypoxia in children and adolescents with sickle cell disease. *PLoS One* 2014; 9(5): e97462.
- Hamill J, Knutzen KM. Bases biomecânicas do movimento humano. 2ª ed. Barueri, SP: Manole, 2008.
- Hussain SN. Regulation of ventilatory muscle blood flow. *J Appl Physiol* 1996; 81(4): 1455-1468.
- Koumbourlis AC. Lung function in sickle cell disease. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15(1): 33-37.
- 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): 1264-1269.
- Kraemer WJ, Fleck SJ, Deschenes MR. Fisiologia do exercício: teoria e prática. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2013.

- Lima, TRL. Avaliação da função pulmonar, capacidade funcional, equilíbrio e postura em pacientes com esclerodermia. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação), Programa de Pós-graduação do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), 2014.
- Loureiro MARS. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saude Publica* 2005; 39(6): 943-949.
- Maioli MC, Soares AR, Bedirian R, Alves UD, de Lima Marinho C, Lopes AJ. Relationship between pulmonary and cardiac abnormalities in sickle cell disease: implications for the management of patients. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; 38(1): 21-27.
- Malheiros CD, Lisle L, Castelar M, Sá KN, Matos MA. Hip dysfunction and quality of Life in patients with sickle cell disease. *Clinic Pediatr* 2015; 54(14): 1354-1358.
- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst* 2014; 7: CD004344.
- Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Ativ Física & Saúde* 2001; 6(2): 5-18.
- Mcardle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do exercício: nutrição, energia e desempenho humano*, 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

- McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, Roberts JD, Aisiku IP, Levenson JL, et al. Health related quality of life in sickle cell patients: the PISCES project. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 50.
- McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(11): 1749-1758.
- MS, Ministério da Saúde. Manual da anemia falciforme para a população. Editora do Ministério da Saúde, 2007.
- Novaes RD, Miranda ASD, Silva JDO, Tavares BVF, Dourado VZ. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. *Fisioter Pesq* 2009; 16(3): 217-222.
- 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): 112-117.
- Ohara DG, Ruas G, Walsh IA, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther* 2014; 18(1): 79-87.
- Pereira CAC. Espirometria. *J Bras Pneumol* 2002; 28(3): 1-82.
- Pereira SAS, Cardoso CS, Brener S, Proietti ABFC. Doença falciforme e qualidade de vida: um estudo da percepção subjetiva dos pacientes da Fundação Hemominas, Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008; 30(5): 414-416.

- Piazza L, Libardoni TC, Santos GM. Avaliação isocinética da musculatura flexora e extensora do joelho na síndrome da dor patelo-femural: revisão da literatura. *Rev Port Fisioterapia Desporto* 2012; 6(2): 44-50.
- Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013; 381(9861): 142-151.
- Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017; 377(3): 305.
- Poole DC, Sexton WL, Farkas GA, Powers SK, Reid MB. Diaphragm structure and function in health and disease. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29(6): 738-754.
- Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, Liwsrisakun C. Misidentification of airflow obstruction: prevalence and clinical significance in an epidemiological study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 535-540.
- Prestes J, Foschini J, Marchetti P, Charro MA. Prescrição e periodização do treinamento de força em academias. Barueri, SP: Manole, 2010.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376(9757): 2018-2031.
- Roberti MRF, Moreira CLNSO, Tavares RS, Borges Filho HM, Silva AG, Maia CHG, et al. Avaliação da qualidade de vida em portadores de doença falciforme do Hospital das Clínicas de Goiás, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32(6): 449-454.

- Robles PG, Mathur S, Janaudis-Fereira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(1): 11-24
- Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Calik-Kutukcu E, Arikan H, Coplu L. Functional capacity, physical activity, and quality of life in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 423-428.
- Sandhu MK, Cohen A. Aging in sickle cell disease: co-morbidities and new issues in management. *Hemoglobin* 2015; 39(4): 221-224.
- Santos JP, Gomes Neto M. Sociodemographic aspects and quality of life of patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013; 35(4): 242-245.
- Seidl EM, Zannon CM. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saúde Pública* 2004; 20(2): 580-588.
- Silva RBP, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saúde Pública* 1993; 27(1): 54-58.
- Souza LAC, Martins JC, Teixeira-Salmela LF, Godoy MR, Aguiar LT, Faria CDCM. Avaliação da força muscular pelo teste do esfigmomanômetro modificado: uma revisão da literatura. *Fisioter Mov* 2013; 26(2): 437-52.
- Souza R, Fraga JS, Gottschall CBA, Busnello FM, Rabito EI. Avaliação antropométrica em idosos: estimativas de peso e altura e concordância entre classificações de IMC. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2013; 16(1): 81-90.

- Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Pneumol* 2002; 28(Supl 3): S155-S165.
- Steinberg MH, Sebastiani, P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2012; 87(8): 795-803.
- Stettler N, McKiernan CM, Melin CQ, Adejoro OO, Walczak NB. Proportion of adults with sickle cell anemia and pain crises receiving hydroxyurea. *JAMA* 2015; 313(16): 1671-1672.
- Strouse JJ, Lanzkron S, Urrutia V. The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol* 2011; 4(6): 597-606.
- Tageja N, Racovan M, Valent J, Zonder J. Myonecrosis in sickle cell anemia- overlooked and underdiagnosed. *Case Rep Med* 2010; 2010: 659031.
- Turaga LP, Boddu P, Kipferl S, Basu A, Yorath M. Myonecrosis in sickle cell anemia: case study. *Am J Case Rep* 2017; 18: 100-103.
- Verma I, Saxena R, Kohli S. Hemoglobinopathies in India: clinical and laboratory aspects. *Clin Lab Med* 2012; 32(2): 249-262.
- Vilela RQB, Cavalcante JC, Cavalcante BF, Araújo DL, Lôbo MM, Nunes FAT. Quality of life of individuals with sickle cell disease followed at referral centers in Alagoas, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34(6): 442-446.
- Vicari P, Achkar R, Oliveira KR, Miszpupten ML, Fernandes AR, Figueiredo MS, et al. Myonecrosis in sickle cell anemia: case report and review of the literature. *South Med J* 2004; 97(9): 894-896.

Walchan, EM. Avaliação da função muscular de quadríceps e isquiotibiais através da dinamometria isocinética em portadores de acromegalia com doença ativa e controlada. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação), Programa de Pós-graduação do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), 2015.

Ware RE. Is sickle cell anemia a neglected tropical disease? PLoS Negl Trop Dis 2013; 7(5): e2120.

WHO, World Organization Health. Sickle-cell disease and other haemoglobin disorders. World Health Organization, 2011.

16. PRODUÇÃO

MUSCLE DYSFUNCTION IS ASSOCIATED WITH POORER QUALITY OF LIFE IN ADULTS WITH SICKLE CELL ANAEMIA

Running head: Muscle dysfunction and quality of life in sickle cell anemia

ABSTRACT

BACKGROUND: Although sickle cell anaemia (SCA) causes multisystemic changes, its impact on skeletal muscle is still a matter of debate.

OBJECTIVES: To evaluate muscle function in adults with SCA and to study the correlations between muscle function and health-related quality of life (HRQoL).

METHODS: Twenty-two adults with SCA and 20 matched controls were subjected to the Short Form-36 (SF-36), respiratory muscle strength, isometric hand grip strength (iHGS) and knee isokinetic dynamometry.

RESULTS: In relation to their healthy peers, adults with SCA had lower SF-36 scores, respiratory muscle strength and iHGS. Regarding the isokinetic test, adults with SCA showed lower values, especially in the variables measured in flexion and with an angular velocity of 240°/s. There was a significant correlation between the peak torque (PT) at 240°/s and the physical component summary (SF-36_{PCS}) in both extension ($r = 0.77$; $p < 0.001$) and flexion ($r = 0.82$; $p < 0.001$). Significant correlations were also observed between the agonist/antagonist ratio at 240°/s and the SF-36_{PCS} ($r = 0.50$; $p < 0.001$).

CONCLUSIONS: Adults with SCA have muscle dysfunction, especially with regard to endurance of the knee flexor muscles. In these patients, there is a strong relationship between muscle function and HRQoL.

Keywords: sickle cell anemia, muscle strength, isokinetic dynamometry, rehabilitation

1. Introduction

Sickle cell anaemia (SCA) is considered a growing global health problem and is the most common single gene disorder worldwide [1]. It is characterized by a genetic mutation in haemoglobin (Hb) that promotes its polymerization under low oxygen tension conditions. This polymerization results in erythrocyte rigidity, which predisposes to microcirculation occlusion, episodes of pain crisis, tissue ischaemia and chronic haemolytic anaemia [2,3]. Estimates suggest that approximately 300,000 children are born with SCA every year and that this number may increase to 400,000 by 2050 [1]. Due to newborn screening and advances in treatment, SCA mortality rates have been decreasing significantly over the past decades, currently reaching a median survival time of more than 60 years [4]. As a consequence, there is a growing increase in the number of adults with SCA and, in turn, the appearance of late complications [1,5].

Due to changes in the structure of red blood cells, SCA causes a constellation of manifestations in various organs and systems [3]. Repeating episodes of vaso-occlusive crisis (VOC) are the trademark of SCA. Chronic

haemolysis and vaso-occlusion induce innumerable systemic pathological processes, including ischaemia-reperfusion injury, inflammatory responses, coagulation system activation, nitric oxide depletion and endothelial dysfunction, which cumulatively result in a myriad of clinical manifestations in patients with SCA [6]. Although SCA causes multisystem changes, few studies have assessed muscle damage in these patients; therefore, the corresponding impact of sickle Hb (HbS) on muscle is still a matter of debate [7-11].

It is known that repeated microvascular obstruction by sickle cells and oxidative stress can potentially damage the peripheral musculature in SCA, leading to poor performance of these muscles [9,11,12]. Furthermore, the systemic damage caused by SCA can also lead to a more sedentary lifestyle which, in turn, can result in overall loss of muscle strength and a consequent reduction in functional capacity. More recently, Chatel et al. [7] used a mouse model of SCA to demonstrate evidence that not only is muscle strength reduced, but there is also a decrease in fatigue resistance, both of which were independent of muscle mass and central factors. In recent years, isokinetic dynamometry has been increasingly used in the assessment of muscle performance in various illnesses, as it represents the current state-of-the-art test for the measurement of muscle strength and endurance [13]. However, to date, no study has evaluated the peripheral musculature through the isokinetic test in adults with SCA to evaluate both muscle strength and fatigue.

Recently, there has been great interest from the scientific community in the concept of health-related quality of life (HRQoL) and how it relates to other clinical

outcomes. Chronic diseases such as SCA, which can only be treated but not cured, significantly influence the quality of life (QoL) of patients. Adults with SCA have important limitations that accumulate throughout their lifetime, with pain and various hospitalizations very likely being important contributors to physical and emotional destabilization [14,15]. Furthermore, systemic effects occur due to worsening of the disease, such as enlargement or necrosis in various organs and systems, including the musculoskeletal system, causing a significant decrease in HRQoL [16]. It has been increasingly speculated that deterioration in muscle function contributes to poor QoL in subjects with SCA [7]. However, to our knowledge, the effect of muscle dysfunction on HRQoL in adults with SCA has not yet been described.

Muscle disease is often overlooked in patients with SCA and is likely more common than recognized [12,17]. With the progressive increase in the life expectancy of these patients, the interest in assessing muscle function and in measuring QoL is increasing, as this approach may guide the development of new preventive and therapeutic strategies [18]. Thus, the objective of the present study was to evaluate muscle function in adults with SCA and to study the correlations between muscle function and HRQoL.

2. Methods

2.1. Participants

Between October 2016 and August 2017, we performed a cross-sectional study that evaluated 33 patients with SCA, aged ≥ 18 years, seen regularly at

Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro (Brazil). The following exclusion criteria were used: history of VOC or acute chest syndrome (ACS) during the last month preceding the evaluation; report of blood transfusion during the last three months preceding the evaluation; report of prior neuromuscular disease not related to SCA; inability to perform the isokinetic test; and patients considered "very active" according to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [19]. We also evaluated a control group of 20 healthy individuals matched for age, gender, weight, height and body mass index, who had no previous history of neuromuscular disease. To address the issue of potential confounding factors, such as the level of physical activity [7], subjects in the control group also could not be categorized as "very active" by the IPAQ.

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Research Ethics Committee of the Augusto Motta University Center under the number CAAE- 56425216.3.0000.5235, in compliance with the provisions of the Declaration of Helsinki. All individuals signed the consent form.

2.2. Instruments and measurements

2.2.1. Questionnaires

To assess the physical activity level, we used the IPAQ, which estimates the time spent at various levels of physical activity during the previous week. Energy expenditure is calculated considering the minutes per week for each activity, estimated in metabolic equivalent of task (MET). The IPAQ is composed of four domains, each divided into two items. The results of all items are summed to

provide the total physical activity score [20]. We used the IPAQ short version, which had previously been translated and validated for the Portuguese language [19].

The HRQoL was evaluated using the Short Form-36 (SF-36), a multidimensional and self-applied HRQoL instrument composed of 36 items grouped into eight dimensions that can be divided into two general components: the physical component summary (SF-36_{PCS}), with 21 items, and the mental component summary (SF-36_{MCS}), with 14 items [21]. The questionnaire addresses general notions of health that are not specific to age, disease or treatment group. The scores are converted to a scale ranging from 0-100 points, where higher scores indicate better HRQoL. We used the SF-36 that had been previously translated into Portuguese and validated in Brazil [22].

2.2.2. Measurement of respiratory muscle strength

Respiratory muscle strength was measured with an HD CPL device (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA). For maximal inspiratory pressure (MIP) measurement, the individual inspired maximally and held their breath for 1.5 seconds. For the maximal expiratory pressure (MEP) measurement, the subject inspired maximally and then expired maximally against the occluded airway for one to three seconds. Participants were asked to hold their cheeks with their hands to reduce mouth interference. At least three MIP manoeuvres and three MEP manoeuvres were recorded, and the highest values of each variable were chosen

for analysis [23]. Brazilian equations were used to calculate the predicted respiratory muscle strength values [24].

2.2.3. Measurement of isometric hand grip strength

Isometric hand grip strength (IHGS) was measured using an isometric hydraulic dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) on the hand of the dominant side of the body. The dominant hand was determined by asking which hand was used to hold a pencil [8]. The tests followed the standardized procedures of the American Society of Hand Therapists [25]. Briefly, the subject was seated with their elbow bent at 90° and their forearm in a neutral position. The subject was then instructed to perform three maximum effort trials of 4 to 5 seconds with a 60-second interval in between. The highest of the three values was used for analysis.

2.2.4. Measurement of knee isokinetic muscle function

The quadriceps and hamstring muscles of the dominant lower limb were evaluated using the Biodex System 4 PRO dynamometer (Biodex Medical System, Shirley, NY, USA) of the Admiral Adalberto Nunes Physical Education Center (Brazilian Navy), Rio de Janeiro, Brazil. The dominant lower limb was determined by asking which lower limb was used to kick a ball. Briefly, the subjects were positioned seated on the equipment, with the trunk, pelvis and thigh stabilized by belts. The rotation axis of the dynamometer was aligned with the lateral epicondyle of the femur, while the range of motion in the execution of the test was determined by 90°. Before the test, the subject familiarized themselves with the test by

performing three submaximal repetitions [26,27]. After this step, strength was measured through an angular velocity of 75°/s with two sets of five repetitions. Next, the subject underwent endurance evaluation through an angular velocity of 240°/s with two sets of 15 repetitions [28]. A rest period of two minutes was given between the tests. The highest value of the different repetitions of each of the following variables was analysed: peak torque at 75°/s ($PT_{75^\circ/s}$) and at 240°/s ($PT_{240^\circ/s}$), which is the maximum force of a given point of the range of motion; maximum repetition of the total work at 75°/s ($MRTW_{75^\circ/s}$) and at 240°/s ($MRTW_{240^\circ/s}$), which is the total force capable of producing the most muscular work; total work at 75°/s ($TW_{75^\circ/s}$) and at 240°/s ($TW_{240^\circ/s}$), which is the ability to generate muscle force throughout the range of motion; work fatigue to 75°/s ($WF_{75^\circ/s}$) and 240°/s ($WF_{240^\circ/s}$), which is the ratio between the first third and the last third of muscular work; and the agonist/antagonist ratio at 75°/s ($AG/ANT_{75^\circ/s}$) and at 240°/s ($AG/ANT_{240^\circ/s}$), which is the PT of the hamstrings divided by PT of the quadriceps [27–29].

2.3. Statistical analysis

Data analysis was performed using SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The Shapiro-Wilk test was applied to test the normality hypothesis of the variables. Because the data had no Gaussian distribution, the results are expressed as medians and interquartile ranges or as frequencies (percentages). The demographic variables, clinical data and muscle strength values between the two groups were compared using the Mann-Whitney test for numerical data and

the chi-square test or Fisher's exact test for categorical data. The association of the dynamometry variables with the numerical variables was analysed using the Spearman correlation coefficient and with the categorical variables using Kruskal-Wallis ANOVA. The association of the clinical variables and dynamometry variables with the use of hydroxyurea was analysed using the Mann-Whitney test. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

3. Results

Among the 33 patients who were evaluated for inclusion in the study, 11 were excluded for the following reasons: VOC or ACS during the month prior to the evaluation ($n = 6$); blood transfusion during the three months prior to the evaluation ($n = 3$); and inability to perform the isokinetic test ($n = 2$). Thus, the sample evaluated consisted of 14 men and 8 women, with a median age of 26 (20–38) years. The IPAQ classification scores did not differ significantly between the patients and the controls ($p = 0.14$), indicating that the two groups were comparable as to the level of physical activity. In relation to their healthy peers, adults with SCA had lower SF-36 scores, respiratory muscle strength and iHGS. The demographic, clinical, respiratory muscle strength and hand grip strength data of patients and healthy controls are shown in Table 1.

Regarding the isokinetic parameters of the quadriceps and hamstrings, adults with SCA presented lower values than their healthy counterparts for almost all parameters evaluated. However, from the point of view of statistical significance,

adults with SCA had lower values particularly in the variables measured in flexion and when the angular velocity of 240°/s was used (Table 2).

We also assessed the correlations between knee isokinetic dynamometry variables and clinical data, respiratory muscle strength and iHGS (Table 3 and Figs. 1 and 2). The highest number of significant correlations and the strongest of these correlations were observed between the isokinetic parameters and the SF-36_{PCS}, especially at the 240°/s angular velocity. Among the isokinetic parameters, AG/ANT_{240°/s} showed significant and positive correlations with HRQoL and respiratory muscle function, but not with iHGS. Regarding respiratory muscle function, positive and significant correlations were observed with the following SF-36 parameters: MIP with physical functioning ($r = 0.36$; $p = 0.02$) and SF-36_{PCS} ($r = 0.31$; $p = 0.04$); and MEP with physical functioning ($r = 0.50$; $p < 0.001$), SF-36_{PCS} ($r = 0.50$; $p < 0.001$) and SF-36_{MCS} ($r = 0.46$; $p = 0.002$). Regarding iHGS, positive and significant correlations were observed with the following SF-36 parameters: physical functioning ($r = 0.41$; $p = 0.006$), SF-36_{PCS} ($r = 0.62$; $p < 0.001$) and SF-36_{MCS} ($r = 0.39$; $p = 0.009$). In addition, a significant correlation was observed between iHGS and MEP ($r = 0.33$; $p = 0.03$), but not with MIP.

We did not observe any association between the IPAQ and knee isokinetic dynamometry variables. Regarding the use of hydroxyurea, there were no significant differences in respiratory muscle strength and iHGS among the patients who did or did not use the medication. However, the use of hydroxyurea led to higher flexion PT_{75°/s} and extension and higher extension PT_{240°/s} (Table 4).

4. Discussion

The main findings of the present study were that in adults with SCA, there is dysfunction of the knee muscles in relation to their healthy peers, and this dysfunction is more evident when the isokinetic test is performed in flexion at the angular velocity of 240°/s. Adults with SCA also have worse HRQoL, lower respiratory muscle strength and lower hand grip strength. There is an association between HRQoL and isokinetic parameters, especially when endurance is tested. Furthermore, the use of hydroxyurea in adults with SCA is associated with increased knee muscle strength.

In line with our findings, Maioli et al. [11] demonstrated impaired respiratory muscle strength in half of adults with SCA. Several mechanisms are involved in the reduction of respiratory muscle strength in patients with SCA, including superficial respiration resulting from chest pain, subacute vasoconstriction affecting muscle performance and chest cavity deformities caused by successive bone infarctions [9,30]. Similar to our findings, Ohara et al. [9] and Ong et al. [30] also observed that expiratory muscle strength is disproportionately more affected than inspiratory muscle strength in individuals with SCA. The hypothesis considered is that the expiratory muscles are more susceptible to vaso-occlusive episodes, likely due to the lower blood supply available to the tissue, thus favouring the probability of experiencing a greater impact from repeated VOCs [31]. Interestingly, we observed significant associations between respiratory muscle function and SF-36 scores. Thus, it is important to measure respiratory muscle function in adults with SCA

because the beneficial effects of muscle training on respiratory muscle strength and QoL have been previously described [18].

In the present study, we observed reduced iHGS in patients with SCA in relation to their healthy counterparts; this dysfunction was related to decreased MEP. Similar to our findings, Ohara et al. [9] observed that iHGS values were slightly below the predicted values, although they did not evaluate a control group; in this same study, the authors also found positive correlations between iHGS and both MEP and MIP. Using hand grip strength and peak power measured during a maximum vertical squat jump, Dougherty et al. [8] identified deficits in maximal peripheral muscle strength in individuals with SCA. That study also found significant correlations between muscle strength and age and lean body mass in this population; however, these variables had low explanatory power for the strength models, suggesting that other unidentified factors contributed to reduce muscle strength in patients with SCA [8]. It is also worth noting that in our study, we observed significant associations between iHGS measurements and SF-36 scores, suggesting that hand function has an impact on HRQoL in adults with SCA.

Isokinetic dynamometry has been employed as the gold standard method for assessing muscle dysfunction in various clinical conditions [13,26–29]. In our study, adults with SCA had lower values in the isokinetic test than controls, especially at the 240°/s angular velocity. Because low angular velocities show strength performance, whereas high angular velocities show endurance performance [13,26,27], our results suggest that adults with SCA are highly susceptible to muscle fatigue. These findings corroborate the recent finding in

animal models of SCA that have shown a significant decrease in resistance to fatigue [7]. SCA has marked effects on the microvascular, structural and energetic characteristics of skeletal muscle [10]. More recently, in a biopsy study of the vastus lateralis of patients with SCA, Ravelojaona et al. [10] observed the presence of microvessel rarefaction, decreased capillary tortuosity and widened microvessel diameter. These researchers also observed muscle atrophy and changes in the distribution of muscle fibre types, with an increase in the percentage of type I fibres and a reduction in the percentage of type IIa fibres, which explains, at least in part, the greater impact on endurance than on muscle strength because high angular velocities preferentially activate type II fibres, which are associated with muscle resistance. Taken together, amyotrophy and altered oxidative capacity may explain poor muscle function, poor exercise tolerance and, consequently, poor QoL in patients with SCA [10]. Thus, better knowledge of the severity of muscle disease in SCA can lead to more precise treatment and management of these patients.

The impact of SCA on adult HRQoL may be much greater than in children. Adults with SCA have multiple complications related to the disease, and QoL is impaired due to increased susceptibility to pain and fatigue, dependence on medical treatment, frequent hospitalizations and organ failure; however, few studies have examined the relationships between these events and HRQoL [15,32]. The results of our study show a low QoL and the involvement of the different SF-36 domains. There were significant differences in the two components and in the assessed dimension of the SF-36 when the group of patients was

compared with their healthy counterparts; the latter, in turn, had values close to national norms [33]. The SF-36 values of our sample also resembled those described in an adult population with SCA in the United States [32]. Interestingly, McClish et al. [15] compared the SF-36 scores of adults with SCA with several other chronic diseases; these investigators concluded that caregivers of adults with SCA should consider their HRQoL as severely compromised, with scores more similar to those of haemodialysis patients. The deterioration in the QoL of subjects with SCA should be diagnosed as soon as possible because this metric amplifies the capacity to identify patients where the most potent interventions, such as hydroxyurea or bone marrow transplantation, are still justified at an early stage [15]. Thus, although mortality reduction is of paramount importance among adults with SCA, future interventions should consider improvement in HRQoL as a clinical endpoint.

The ability to generate muscle strength/endurance is one of the main factors that influence the efficiency of everyday activities; therefore, it is intrinsically linked to human QoL. Many individuals with SCA suffer from the long-term consequences of VOC episodes on the musculoskeletal system, which lead to a chronic pain condition in addition to the more acute pain episodes. In our study, there was a strong association between the SF-36 domains (especially the SF-36_{PCS}) with the knee isokinetic test parameters. In line with our study, Malheiros et al. [34] showed that hip dysfunction negatively affects QoL, while Ohara et al. [35] observed a significant association between hip/lower limb pain and a greater impairment of QoL on the SF-36 in adults with SCA. These findings explain, at least in part, the

relationships between muscle dysfunction assessed by knee isokinetic testing and the HRQoL scores assessed in our study. Interestingly, Charlot et al. [36] demonstrated that neither regular physical exercise nor autonomic nervous system activity influenced the clinical severity of patients with SCA, which partially explains the lack of correlation between the IPAQ and muscle function observed in our study.

We observed a relationship between knee muscle dysfunction, respiratory muscle dysfunction and reduced iHGS, which suggests that adults with SCA have skeletal musculature dysfunction throughout their entire bodies. General amyotrophy is consistent with the repetitive episodes of vaso-occlusion and ischaemia-reperfusion of the muscles, sometimes silent or subclinical, which occur in subjects with SCA and are known to induce skeletal muscle dysfunction and, eventually, tissue necrosis [10]. Interestingly, we observed strong associations between the AG/ANT ratios at both angular velocities tested with HRQoL, respiratory muscle function and iHGS. This finding also explains the more important reduction in flexor muscle performance when patients were compared with controls. A change in the ratio between the PT of the hamstrings and quadriceps indicates that there are excessive muscle imbalances, which predisposes the knee joint to injury [26,27]. Thus, we hypothesize that effective muscle training aimed at balancing this relationship may positively impact the HRQoL of these individuals.

The chronic complications of SCA can be attenuated with preventive care, such as routine surveillance studies and adequate use of hydroxyurea [16]. In our

study, we observed that the use of hydroxyurea in adults with SCA led to greater strength in the knee musculature. Similarly, Hackney et al. [37] observed that in adults with SCA, hydroxyurea therapy significantly improved performance during exercise, with increased peak muscle power. Thus, we believe that new treatments and strategies for early detection of muscle dysfunction in SCA may substantially improve HRQoL and reduce health care costs for these patients. More effective treatments for sickle cell disease may provide a significant benefit in HRQoL. Further studies may be designed to determine effective types of exercises and rehabilitation programmes that have beneficial effects on muscle dysfunction, functional disability during exercise and poor QoL in adults with SCA.

Some limitations of our study justify discussion. First, because it is an observational study, it only shows correlations, but these correlations do not necessarily imply causality. Second, the number of subjects is relatively small, reflecting the strict inclusion and exclusion criteria adopted in the present study, in addition to the fact that we only evaluated patients with SCA and excluded patients with sickle diseases other than HbS. Third, we did not assess local pain through specific questionnaires, which could have contributed to the interpretation of the associations between the values of the knee isokinetic test and the HRQoL scores of these individuals. Future qualitative and longitudinal studies are needed to investigate the influence of sickle cell disease on HRQoL during sickle cell disease progression.

5. Conclusions

Our findings show that adults with SCA have significant muscle dysfunction, which is most clearly observed in the knee isokinetic test when endurance is evaluated. In these patients, there is a strong relationship between knee musculature dysfunction and poor HRQoL, especially when there is an imbalance between the quadriceps and hamstrings. Moreover, the use of hydroxyurea had a positive impact on the performance of the peripheral musculature. Taken together, our study suggests that more effective management of muscle disease could substantially improve the QoL of many adults with SCA. However, it should be borne in mind that muscle dysfunction is a complex phenomenon in this disorder, and further studies are needed to identify effective management strategies.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ).

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to report.

References

- [1] Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(16): 1561-73.

- [2] Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2012; 87(8):795-803.
- [3] Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013; 381(9861): 142-51.
- [4] Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood.* 2016; 128(10): 1436-8.
- [5] McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14(11): 1749-58.
- [6] Hebbel RP, Vercellotti G, Nath KA. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemoprophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2009; 9(4):271-92.
- [7] Chatel B, Hourdé C, Gondin J, Fouré A, Le Fur Y, Vilmen C, et al. Impaired muscle force production and higher fatigability in a mouse model of sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2017; 63: 37-44.
- [8] Dougherty KA, Schall JI, Rovner AJ, Stallings VA, Zemel BS. Attenuated maximal muscle strength and peak power in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33(2): 93-7.
- [9] Ohara DG, Ruas G, Walsh IA, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther.* 2014; 18(1): 79-87.

- [10] Ravelojaona M, Féasson L, Oyono-Enguélé S, Vincent L, Djoubairou B, Ewa'Sama Essoue C, et al. Evidence for a profound remodeling of skeletal muscle and its microvasculature in sickle cell anemia. *Am J Pathol.* 2015; 185(5): 1448-56.
- [11] Maioli MC, Soares AR, Bedirian R, Alves UD, de Lima Marinho C, Lopes AJ. Relationship between pulmonary and cardiac abnormalities in sickle cell disease: implications for the management of patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016; 38(1): 21-7.
- [12] Rubio MÁ, Díez L, Álvarez N, Munteis E. Muscle involvement in sickle cell disease. *Med Clin (Barc).* 2015; 145(9): 413-4.
- [13] Manca A, Solinas G, Dragone D, Dvir Z, Deriu F. Characterization of ankle dorsiflexors performance in healthy subjects following maximal-intensity isokinetic resistance training. *J Electromyogr Kinesiol.* 2015; 25(5): 773-81.
- [14] Adams-Graves P, Bronte-Jordan L. Recent treatment guidelines for managing adult patients with sickle cell disease: challenges in access to care, social issues, and adherence. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(6): 541-52.
- [15] McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, Roberts JD, Aisiku IP, Levenson JL, et al. Health related quality of life in sickle cell patients: the PiSCES project. *Health Qual Life Outcomes.* 2005; 3: 50.
- [16] Azar S, Wong TE. Sickle cell disease: a brief update. *Med Clin North Am.* 2017; 101(2): 375-93.

- [17] Turaga LP, Boddu P, Kipferl S, Basu A, Yorath M. Myonecrosis in sickle cell anemia: case study. *Am J Case Rep.* 2017;18: 100-3.
- [18] Camcioğlu B, Boşnak-Güçlü M, Karadallı MN, Akı ŞZ, Türköz-Sucak G. The Role of inspiratory muscle training in sickle cell anemia related pulmonary damage due to recurrent acute chest syndrome attacks. *Case Rep Hematol.* 2015; 2015: 780159.
- [19] Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Atividade Física & Saúde.* 2001; 6(2): 5-18.
- [20] Craig CL, Marshall, AL, Sjöström, M, Bauman, AE, Booth, ML, Ainsworth, BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8): 1381-95.
- [21] Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992; 305(6846): 160-4.
- [22] Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36: a reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol.* 1999; 39(2): 143-50.
- [23] American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(4): 518-624.

- [24] Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32(6): 719-27.
- [25] Crosby CA, Wehbe MA, Mawr B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am.* 1994; 19(4): 665-70.
- [26] Walchan EM, Guimarães FS, Soares MS, Pinho LKJ, Gadelha MR, Lopes AJ. Parameters of knee isokinetic dynamometry in individuals with acromegaly: association with growth hormone levels and general fatigue. *Isokinet Exerc Sci.* 2016; 24(4): 331-40.
- [27] Lopes AJ, Ferreira AS, Walchan EM, Soares MS, Bunn PS, Guimarães FS. Explanatory models of muscle performance in acromegaly patients evaluated by knee isokinetic dynamometry: Implications for rehabilitation. *Hum Mov Sci.* 2016; 49: 160-9.
- [28] Justo AC, Guimarães FS, Ferreira AS, Soares MS, Bunn PS, Lopes AJ. Muscle function in women with systemic sclerosis: Association with fatigue and general physical function. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2017; 47: 33-9.
- [29] Homem TS, Guimarães FS, Soares MS, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. *J Aging Phys Act.* 2017; 25(2): 218-27.
- [30] 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.

- [31] Poole DC, Sexton WL, Farkas GA, Powers SK, Reid MB. Diaphragm structure and function in health and disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; 29(6): 738-754.
- [32] Dampier C, LeBeau P, Rhee S, Lieff S, Kesler K, Ballas S, Rogers Z, et al. Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. *Am J Hematol.* 2011; 86(2): 203-5.
- [33] Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najjar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol.* 2013; 16(4): 889-97.
- [34] Malheiros CD, Lisle L, Castelar M, Sá KN, Matos MA. Hip dysfunction and quality of life in patients with sickle cell disease. *Clin Pediatr (Phila).* 2015; 54(14): 1354-8.
- [35] 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.
- [36] Charlot K, Moeckesch B, Jumet S, Romana M, Waltz X, Divialle-Doumbo L, Hardy-Dessources MD, et al. Physical activity level is not a determinant of autonomic nervous system activity and clinical severity in children/adolescents with sickle cell anemia: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62(11): 1962-7.
- [37] Hackney AC, Hezier W, Gullledge TP, Jones S, Strayhorn D, Busby M, et al. Effects of hydroxyurea administration on the body weight, body

composition and exercise performance of patients with sickle-cell anaemia.

Clin Sci (Lond). 1997; 92(5): 481-6.

Table 1

Demographic, clinical data, respiratory muscle strength and hand grip strength data of the studied sample

Variable	Sickle cell anemia group (n = 22)	Control group (n = 20)	p value
Demographic data			
Gender (male/female)	14/8	13/7	0.93
Age (years)	26 (20–38)	27 (24–30)	0.57
Body mass (kg)	62 (58–77)	71 (69–81)	0.07
Body height (cm)	167 (163–173)	170 (164–175)	0.29
BMI (kg/m ²)	23 (21–26)	25 (23–26)	0.08
Clinical characteristics			
History of VOC	17 (77.3)	-	-
Arthralgias	8 (36.4)	-	-
Use of hydroxyurea	16 (72.3)	-	-
IPAQ			
Sedentary	11 (50)	6 (30)	0.14
Irregularly active	10 (45.5)	9 (45)	
Active	1 (4.5)	5 (25)	
Short Form-36			
Physical functioning	50 (33–60)	78 (66–84)	< 0.0001

(points)			
SF-36 _{PCS} (points)	38 (15–51)	65 (55–90)	< 0.0001
SF-36 _{MCS} (points)	43 (34–60)	68 (55–74)	0.0001
Respiratory muscle strength			
MIP (% predicted)	68 (52–90)	99 (90–102)	0.001
MEP (% predicted)	59 (38–73)	93 (86–101)	< 0.0001
iHGS (kgf)	30 (22–37)	32 (30–42)	0.02

Values are median (IQR range) or *n* (%).

List of abbreviations: BMI – body mass index, VOC – vaso-occlusive crisis, IPAQ – International Physical Activity Questionnaire, SF-36_{PCS} – Short Form-36 physical component summary, SF-36_{MCS} – Short Form-36 mental component summary, MIP – maximal inspiratory pressure, MEP – maximal expiratory pressure, iHGS – Isometric hand grip strength.

Table 2

Knee isokinetic dynamometry variables according to group

Variable	Sickle cell anemia group (n = 22)	Control group (n = 20)	p value
Extension PT _{75°/s} (Nm)	148 (124–182)	164 (133–187)	0.26
Flexion PT _{75°/s} (Nm)	75 (57–88)	105 (77–128)	0.006
Extension MRTW _{75°/s} (J)	154 (142–230)	192 (154–216)	0.44
Flexion MRTW _{75°/s} (J)	87 (66–111)	115 (99–168)	0.007
Extension TW _{75°/s} (J)	716 (619–1033)	886 (699–1031)	0.42
Flexion TW _{75°/s} (J)	390 (298–507)	547 (461–775)	0.004
Extension WF _{75°/s} (%)	20 (14–25)	24 (19–32)	0.09
Flexion WF _{75°/s} (%)	22 (13–25)	20 (20–27)	0.38
AG/ANT _{75°/s} (%)	49 (45–57)	68 (62–69)	< 0.001
Extension PT _{240°/s} (Nm)	81 (67–97)	99 (70–105)	0.08
Flexion PT _{240°/s} (Nm)	45 (32–62)	66 (57–88)	< 0.001
Extension MRTW _{240°/s} (J)	98 (77–134)	104 (84–134)	0.69
Flexion MRTW _{240°/s} (J)	46 (36–74)	73 (64–121)	0.002
Extension TW _{240°/s} (J)	1079 (893–1421)	1280 (1018–1644)	0.27
Flexion TW _{240°/s} (J)	555 (428–883)	959 (801–1370)	< 0.001
Extension WF _{240°/s} (%)	34 (22–42)	35 (31–41)	0.42

Flexion WF _{240°/s} (%)	26 (21–47)	33 (29–39)	0.25
AG/ANT _{240°/s} (%)	50 (44–58)	82 (75–88)	< 0.001

Values are median (IQR range) or *n* (%).

List of abbreviations: PT_{75°/s} – peak torque at 75°/s, MRTW_{75°/s} – maximum repetition of the total work at 75°/s, TW_{75°/s} – total work at 75°/s, WF_{75°/s} – work fatigue at 75°/s, PT_{240°/s} – peak torque at 240°/s, MRTW_{240°/s} – maximum repetition of the total work at 240°/s, TW_{240°/s} – total work at 240°/s, WF_{240°/s} – work fatigue at 75°/s, AG/ANT_{75°/s} – agonist/antagonist ratio at 75°/s, AG/ANT_{75°/s} – agonist/antagonist ratio at 75°/s.

Table 3

Spearman's correlation coefficients between knee isokinetic dynamometry, clinical, respiratory muscle strength and hand grip strength data

Variable	Physical functioning	SF-36_{PCS}	SF-36_{MCS}	MIP	MEP	iHGS
Extension PT _{75°/s} (Nm)	0.28	0.71****	-0.02	0.08	0.03	0.55****
Flexion PT _{75°/s} (Nm)	0.46***	0.81****	0.29	0.23	0.31*	0.65****
Extension MRTW _{75°/s} (J)	0.27	0.66****	-0.10	0.12	0.08	0.56****
Flexion MRTW _{75°/s} (J)	0.47***	0.79****	0.21	0.21	0.31*	0.62***
Extension TW _{75°/s} (J)	0.27	0.67****	-0.07	0.11	0.08	0.57****
Flexion TW _{75°/s} (J)	0.50****	0.81****	0.24	0.24	0.34*	0.60****
Extension WF _{75°/s} (%)	0.23	0.09	0.21	0.20	0.07	0.18
Flexion WF _{75°/s} (%)	0.03	-0.04	0.12	-0.09	-0.10	0.01
AG/ANT _{75°/s} (%)	0.38*	0.46***	0.57****	0.34*	0.64****	0.36*
Extension PT _{240°/s} (Nm)	0.38*	0.77****	0.13	0.08	0.15	0.49****
Flexion PT _{240°/s} (Nm)	0.59****	0.82****	0.43**	0.38*	0.49****	0.55****
Extension MRTW _{240°/s} (J)	0.27	0.62****	-0.04	0.15	0.09	0.51****
Flexion MRTW _{240°/s} (J)	0.53****	0.77****	0.36*	0.41**	0.50****	0.53****
Extension TW _{240°/s} (J)	0.23	0.59****	0.06	0.04	0.21	0.45***

Flexion TW _{240°/s} (J)	0.53 ^{****}	0.78 ^{****}	0.38 [*]	0.36 [*]	0.51 ^{****}	0.51 ^{****}
Extension WF _{240°/s} (%)	0.21	0.01	0.04	0.12	0.22	0.09
Flexion WF _{240°/s} (%)	0.03	-0.05	0.12	0.05	0.03	0.07
AG/ANT _{240°/s} (%)	0.38 [*]	0.50 ^{****}	0.59 ^{****}	0.49 ^{***}	0.63 ^{****}	0.35

List of abbreviations: SF-36_{PCS} – Short Form-36 physical component summary, SF-36_{MCS} – Short Form-36 mental component summary, MIP – maximal inspiratory pressure, MEP – maximal expiratory pressure, iHGS – isometric hand grip strength, PT_{75°/s} – peak torque at 75°/s, MRTW_{75°/s} – maximum repetition of the total work at 75°/s, TW_{75°/s} – total work at 75°/s, WF_{75°/s} – work fatigue at 75°/s, AG/ANT_{75°/s} – agonist/antagonist ratio at 75°/s, PT_{240°/s} – peak torque at 240°/s, MRTW_{240°/s} – maximum repetition of the total work at 240°/s, TW_{240°/s} – total work at 240°/s, WF_{240°/s} – work fatigue at 240°/s, AG/ANT_{240°/s} – agonist/antagonist ratio at 240°/s.

The values in bold refer to significant differences.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.005$

**** $p < 0.001$

Table 4

Association between the use of hydroxyurea and the parameters provided by knee isokinetic dynamometry

Variables	Use of hydroxyurea (n = 16)	No use of hydroxyurea (n = 6)	p value
Extension PT _{75°/s} (Nm)	158 (128–202)	112 (90–148)	0.01
Flexion PT _{75°/s} (Nm)	82 (62–89)	56 (43–76)	0.03
Extension MRTW _{75°/s} (J)	154 (147–266)	142 (117–170)	0.21
Flexion MRTW _{75°/s} (J)	89 (68–113)	73 (53–94)	0.12
Extension TW _{75°/s} (J)	739 (675–1172)	609 (544–798)	0.08
Flexion TW _{75°/s} (J)	414 (314–528)	286 (241–433)	0.06
Extension WF _{75°/s} (%)	20 (13–26)	20 (15–21)	0.68
Flexion WF _{75°/s} (%)	22 (12–25)	23 (12–28)	0.56
AG/ANT _{75°/s} (%)	49 (45–55)	51 (41–71)	0.82
Extension PT _{240°/s} (Nm)	85 (76–105)	57 (53–86)	0.03
Flexion PT _{240°/s} (Nm)	51 (38–63)	32 (28–48)	0.10
Extension MRTW _{240°/s} (J)	107 (85–145)	77 (62–105)	0.10
Flexion MRTW _{240°/s} (J)	48 (40–76)	37 (32–52)	0.16
Extension TW _{240°/s} (J)	1097 (921–1395)	983 (870–1468)	0.66
Flexion TW _{240°/s} (J)	596 (477–897)	432 (335–638)	0.12
Extension WF _{240°/s} (%)	34 (19–40)	34 (23–44)	0.71

Flexion $WF_{240^\circ/s}$ (%)	46 (34–52)	23 (20–37)	0.02
AG/ANT $_{240^\circ/s}$ (%)	51 (44–57)	50 (41–72)	0.91

List of abbreviations: $PT_{75^\circ/s}$ – peak torque at $75^\circ/s$, $MRTW_{75^\circ/s}$ – maximum repetition of the total work at $75^\circ/s$, $TW_{75^\circ/s}$ – total work at $75^\circ/s$, $WF_{75^\circ/s}$ – work fatigue at $75^\circ/s$, AG/ANT $_{75^\circ/s}$ – agonist/antagonist ratio at $75^\circ/s$, $PT_{240^\circ/s}$ – peak torque at $240^\circ/s$, $MRTW_{240^\circ/s}$ – maximum repetition of the total work at $240^\circ/s$, $TW_{240^\circ/s}$ – total work at $240^\circ/s$, $WF_{240^\circ/s}$ – work fatigue at $240^\circ/s$, AG/ANT $_{240^\circ/s}$ – agonist/antagonist ratio at $240^\circ/s$.

FIGURE CAPTIONS

Fig. 1. Relationship between the peak torque at 240°/s ($PT_{240^\circ/s}$) and the Short Form-36 physical component summary ($SF-36_{PCS}$) in both extension ($r = 0.77$; $p < 0.001$) **(a)** and flexion ($r = 0.82$; $p < 0.001$) **(b)**.

Fig. 2. Relationship of the agonist/antagonist ratio at 240°/s ($AG/ANT_{240^\circ/s}$) with the Short Form-36 physical component summary ($SF-36_{PCS}$) ($r = 0.50$; $p < 0.001$) and the mental component summary ($SF-36_{MCS}$) ($r = 0.59$; $p < 0.001$) **(b)**.

Fig. 1(a)

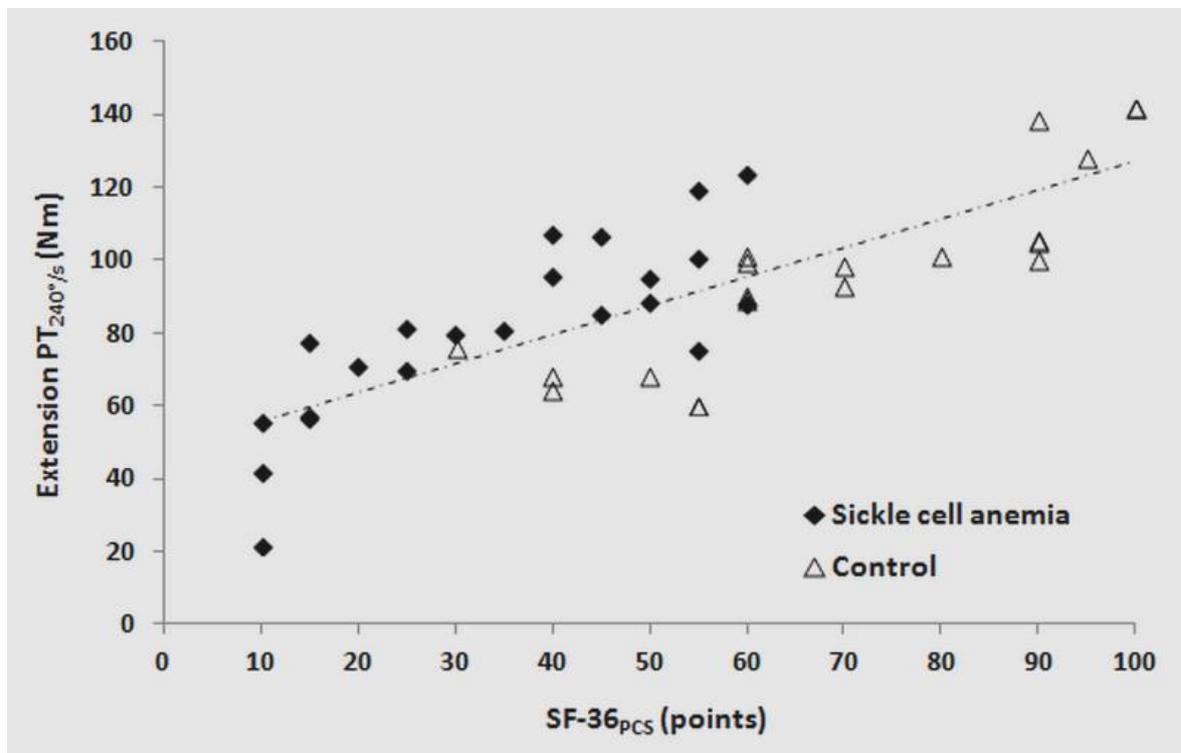


Fig. 1(b)

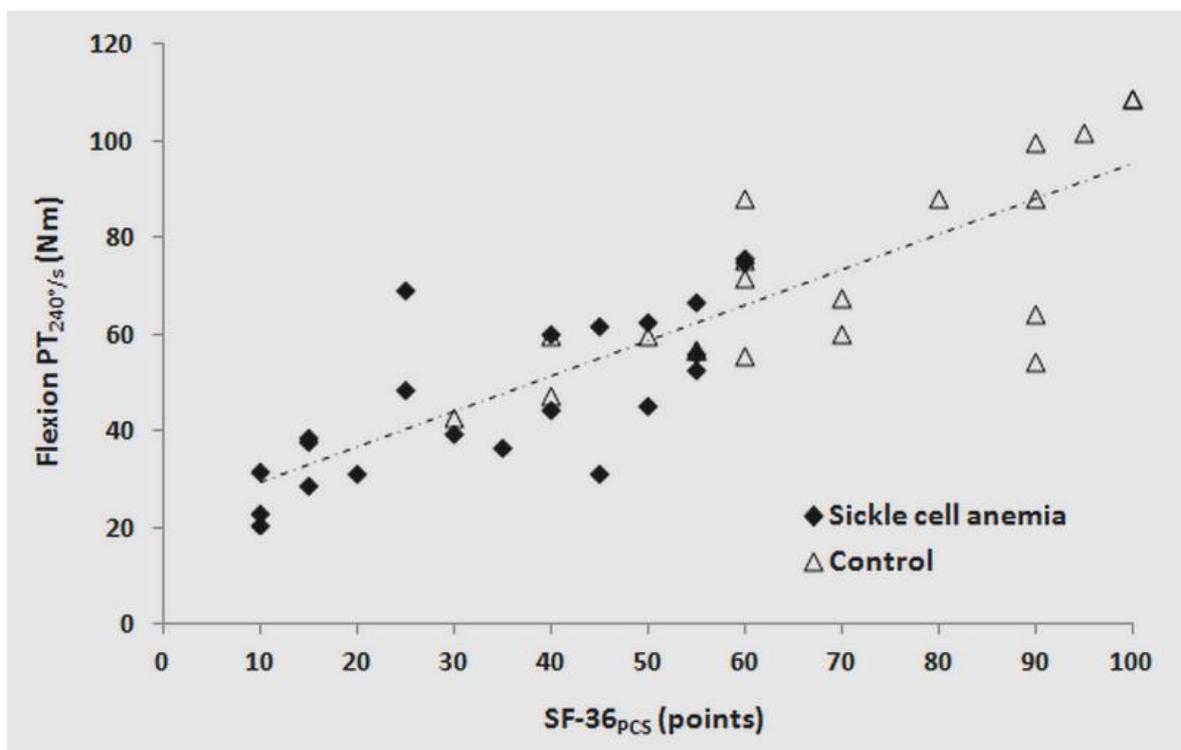


Fig. 2(a)

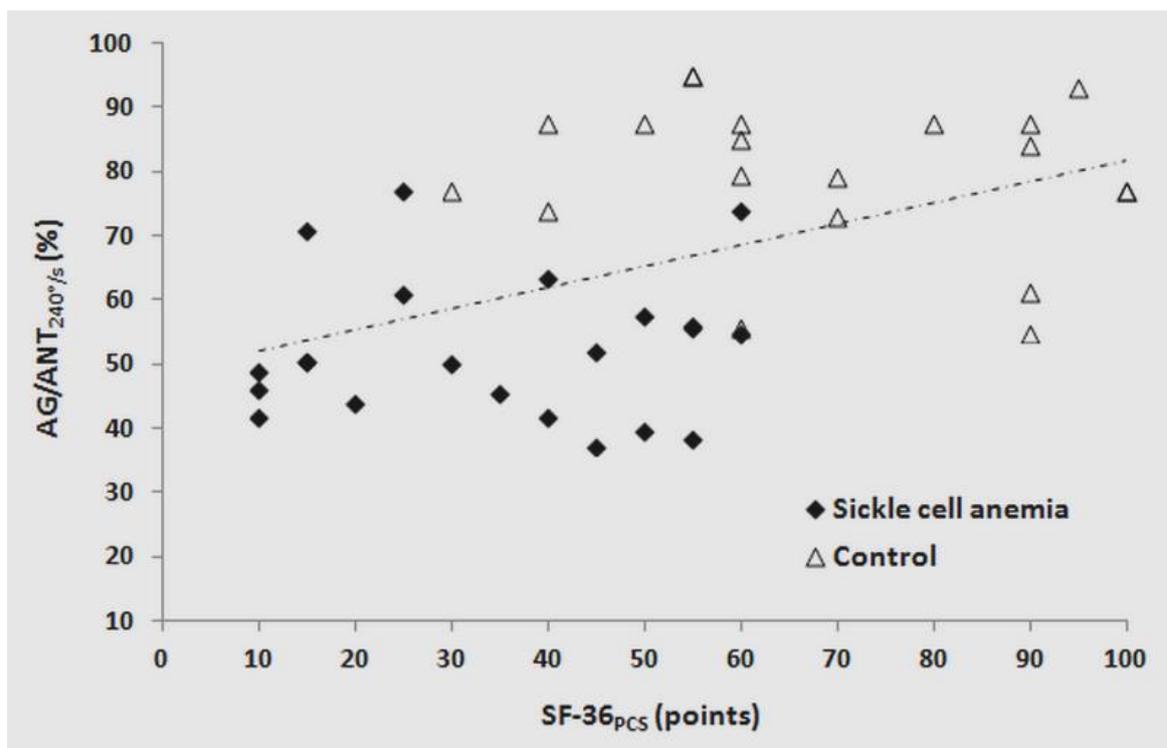


Fig. 2(b)

17. APÊNDICES

APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MUSCULAR RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

(Resolução nº466, de 12 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde)

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, do estudo intitulado **Avaliação da função muscular respiratória e periférica em portadores de anemia falciforme**, conduzido pelo pesquisador **Carlos Eduardo do Amaral Gonçalves**. Este estudo tem como objetivo verificar a associação da disfunção muscular respiratória e periférica com os níveis de qualidade de vida em pacientes com anemia falciforme, e justifica-se, pois, a análise das variáveis inerentes ao estudo é de grande interesse no campo das ciências da reabilitação, uma vez que pode direcionar o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento dos pacientes com anemia falciforme.

Sua participação no estudo será submeter-se a alguns testes para avaliar vários aspectos do seu estado de saúde. Será feito um teste para medir a força muscular de uma de suas pernas e de uma de suas mãos; o (a) sr (a) responderá a 2 questionários para avaliar sua qualidade de vida; e vai soprar com força, em um equipamento especializado a medir sua capacidade respiratória. Durante estes testes, sempre haverá um médico, além do pesquisador responsável, garantindo a supervisão de todos os procedimentos.

Através dos resultados dessa pesquisa, o senhor (a) terá alguns benefícios como: informações sobre seu estado de saúde relacionado ao funcionamento dos músculos respiratórios e dos braços e pernas (periféricos) e verificação do adequado andamento do seu tratamento clínico nos últimos meses. Esses dados serão divulgados em meio científico.

Poderão existir desconfortos e riscos decorrentes do estudo, entre eles: tonteira, desmaio, palpitação, elevação ou diminuição da pressão arterial, dor muscular após algumas horas dos testes de força e falta de ar nos testes de sopro.

Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados do estudo. Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Este estudo não deve lhe gerar despesas pessoais, nem compensação financeira relacionada a sua participação. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta-corrente ou cheque ou dinheiro. Em caso de dano

pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao pesquisador responsável (Carlos Eduardo do Amaral Gonçalves) que pode ser encontrado nos telefones (21) 99796-1112 ou (21) 3281-1968. Se tiver alguma observação ou dúvida sobre a conduta da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9702, e-mail: comitedeeticaunisiam@unisiam.edu.br. É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, o (a) Sr. (a) poderá declarar seu livre consentimento em participar, demonstrando estar ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

APÊNDICE 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-FUNCIONAL

Data de Nascimento: ___/___/___ Registro: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Idade: _____

Sexo: _____

Raça: _____

Peso: _____

Altura: _____

IMC: _____

Estado civil: _____

Profissão: _____

Fumante atual: SIM () NÃO () Se sim, quantos cigarros por dia? _____

Ex-fumante? Há quanto tempo? _____

HDA: _____

HPP: _____

Medicações em uso: _____

FC: _____

PA: _____

SpO₂: _____

IPAQ: _____

20. ANEXOS:**ANEXO 1. Questionário de qualidade de vida SF-36****VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA - SF-36**

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3

j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3
-----------------------------	---	---	---

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6

i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6
--	---	---	---	---	---	---

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 2. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ – versão curta)



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

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

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL – CELAFISCS -
INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br
Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

ANEXO 3. Submissão do manuscrito

Manuscript 17-1027



Entrada x



h.watson@rrd.nl por mstracker.com

25 de set

para mim ▾



inglês ▾



português ▾

[Traduzir mensagem](#)

Dear Dr. Agnaldo Lopes,

Thank you for your recent submission of the manuscript entitled
"MUSCLE DYSFUNCTION IS ASSOCIATED WITH POORER QUALITY OF LIFE IN
ADULTS WITH SICKLE CELL ANAEMIA."

It has been assigned tracking number 17-1027.

To obtain the history and current status of your manuscript, visit the
address presented below and enter your last name as username and the
tracking number as password.

Publication Fee

From 1 March 2015, when an article is accepted for publication,
authors are required to pay a publication fee of €300 for full length
papers and €150 for short papers.

Kind regards,

Mrs. Hester Watson
Editorial Assistant

Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation
Editorial Office

<http://msTracker.com/history1.php?ic=bmr>