



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

CARLOS HENRIQUE STOHLER DE ALMEIDA

**IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS SOBRE A
DISTÂNCIA PERCORRIDA NO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS
MINUTOS, A FORÇA MUSCULAR E A QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

RIO DE JANEIRO

2021

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

Stohler, Carlos Henrique.

Impacto de um programa de exercícios físicos sobre a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, a força muscular e a qualidade de vida em pacientes com anemia falciforme / Carlos Henrique Stohler. – Rio de Janeiro, 2021.

75p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação).

Centro Universitário Augusto Motta, 2021.

1. Anemia falciforme, 2. Reabilitação, 3. Qualidade de vida.

CARLOS HENRIQUE STOHLER DE ALMEIDA

**IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS SOBRE A
DISTÂNCIA PERCORRIDA NO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS
MINUTOS, A FORÇA MUSCULAR E A QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Abordagem Terapêutica em Reabilitação.

Orientador: Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2021

CARLOS HENRIQUE STOHLER DE ALMEIDA

**IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS SOBRE A DISTÂNCIA
PERCORRIDA NO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS, A FORÇA
MUSCULAR E A QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ANEMIA
FALCIFORME**

Examinada em: 26/05/2021



Prof. Dr. Agnaldo José Lopes
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Renato Santos de Almeida
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Igor Ramathur Telles de Jesus
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Profa. Dra. Mônica Maria Pena Quintão
Universidade Federal Fluminense – UFF

RIO DE JANEIRO

2021

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a Deus que me deu ânimo, força e coragem, me impulsionando em momentos que achava não ter mais condições para continuar e que não conseguiria concluir. Obrigado Deus!

Dedico também a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste trabalho. Em especial, ao meu filho Guilherme Stohler Duarte, pela paciência, compreensão e parceria. Filho, meu amor por você é incondicional! À minha família pelo apoio, incentivo e por acreditar em mim, durante toda essa jornada.

AGRADECIMENTOS

Meu maior agradecimento é para o professor Dr. Agnaldo José Lopes. Agradeço o apoio, paciência, comprometimento e incentivo, demonstrados ao longo desses dois anos, contribuindo com todo conhecimento necessário para a conclusão deste trabalho. Professor, obrigado pela brilhante e excelente orientação!

“Você pode sonhar, criar, desenhar, e construir o lugar mais maravilhoso do mundo... Mas é necessário ter pessoas para transformar seu sonho em realidade.”

Walt Disney

Resumo

A expectativa de vida tem aumentado progressivamente em pessoas com anemia falciforme (AF), o que gera a necessidade de empreender estratégias reabilitativas nessa população. Tendo em vista os avanços da reabilitação funcional nas últimas décadas, os exercícios físicos domiciliares orientados por fisioterapeuta (EFDOF) têm sido cada vez mais empregados no campo da Fisioterapia por aumentar a aderência dos pacientes e reduzir os custos ao sistema de saúde. Para investigar os efeitos dos EFDOF sobre a capacidade funcional, a força muscular e a qualidade de vida (QV), 40 adultos com AF submeteram aos EFDOF através de uma cartilha durante 12 semanas. Antes e ao final do treinamento, os participantes submeteram às seguintes avaliações: capacidade funcional através da distância percorrida no teste de caminhada de 6' (DTC6'); medidas de força muscular através de pressão inspiratória máxima (PI_{max}), pressão expiratória máxima (PE_{max}), força de preensão manual (FPM) e força de quadríceps (FQ); e QV usando o componente físico (SF-36CF) e o componente mental (SF-36CM). Após a realização dos EFDOF, foram observados aumentos significantes nas médias dos valores de DTC6', PI_{max}, PE_{max}, FPM, FQ, SF-36CF e SF-36CM. O delta relativo entre pré e pós EFDOF da DTC6' correlacionou significativamente com os deltas relativos de PI_{max} ($r_s = 0,640$, $P < 0,0001$), PE_{max} ($r_s = 0,587$, $P < 0,0001$), FPM ($r_s = 0,360$, $P = 0,022$) e FQ ($r_s = 0,351$, $P = 0,026$). Quando os participantes foram separados em relação ao uso de hidroxiureia, foram observados aumentos significantes nos deltas relativos dos valores de DTC6', PI_{max} e PE_{max}. Assim, os EFDOF aumentam a capacidade funcional, a força muscular e a QV em adultos com AF. Além do mais, há uma relação entre os ganhos na DTC6' com os ganhos na força muscular respiratória e periférica com os EFDOF.

Palavras chaves: Anemia falciforme; Exercício físico; Caminhada; Anormalidades Musculoesqueléticas; Qualidade de vida.

Abstract

Life expectancy has progressively increased in people with sickle cell anemia (SCA), which creates the need to undertake rehabilitation strategies in this population. In view of the advances in functional rehabilitation in recent decades, home physical exercises guided by a physiotherapist (HPEGP) have been increasingly used in the field of Physiotherapy for increasing patient compliance and reducing costs to the health system. To investigate the effects of HPEGP on functional capacity, muscle strength and quality of life (QoL), 40 adults with SCA submitted to HPEGP through a primer for 12 weeks. Before and at the end of the training, the participants underwent the following assessments: functional capacity through the distance covered in the 6' walk test (6MWD); muscle strength measurements through maximal inspiratory pressure (P_Imax), maximal expiratory pressure (P_Emax), handgrip strength (HGS) and quadriceps strength (QS); and QoL using the physical component (SF-36PC) and the mental component (SF-36MC). After performing the HPEGP, significant increases were observed in the mean values of 6MWD, P_Imax, P_Emax, FPM, FQ, SF-36CF and SF-36CM. The relative delta between pre and post HPEGP of the 6MWD 'correlated significantly with the relative delta of P_Imax ($r_s = 0.640$, $P < 0.0001$), P_Emax ($r_s = 0.587$, $P < 0.0001$), HGS ($r_s = 0.360$, $P = 0.022$) and QS ($r_s = 0.351$, $P = 0.026$). When the participants were separated in relation to the use of hydroxyurea, significant increases were observed in the relative deltas of the 6MWD, P_Imax and P_Emax values. Thus, HPEGP increases functional capacity, muscle strength and QoL in adults with SCA. Furthermore, there is a relationship between gains in the 6MWD and gains in respiratory and peripheral muscle strength with HPEGP.

Key words: Sickle cell anemia; Exercise; Functional capacity; Muscle strength; Quality of life.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF	Anemia falciforme
AVC	Acidente vascular cerebral
AVD	Atividade de vida diária
CF	Capacidade funcional
CVO	Crise vaso-oclusiva
DF	Doença falciforme
DTC6'	Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos
EFDOF	Exercícios físicos domiciliares orientados por fisioterapeuta
FMR	Força muscular respiratória
FPP	Força de preensão palmar
FQ	Força de quadríceps
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Hb	Hemoglobina
HbS	Hemoglobina S
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEmax	Pressão expiratória máxima
PImax	Pressão inspiratória máxima
QV	Qualidade de vida
SF-36	<i>Short Form-36</i>
STA	Síndrome torácica aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6'	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta
VO _{2pico}	Consumo oxigênio de pico

Sumário

RESUMO	VIII
ABSTRACT	IIX
<u>CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA</u>	<u>13</u>
1.1 INTRODUÇÃO	13
1.1.1 ANEMIA FALCIFORME: CONCEITOS E EPIDEMIOLOGIA	15
1.1.2 ACHADOS CLÍNICOS DA ANEMIA FALCIFORME	18
1.1.3 ENVOLVIMENTO MUSCULOESQUELÉTICO NA ANEMIA FALCIFORME	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
1.1.4 CAPACIDADE FUNCIONAL NA ANEMIA FALCIFORME	24
1.1.5 REABILITAÇÃO NA ANEMIA FALCIFORME	2ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
1.2 JUSTIFICATIVAS	27
1.2.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	28
1.2.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	29
1.2.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	29
1.3 OBJETIVOS	30
1.3.1 PRIMÁRIO/GERAL	30
1.3.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	30
1.4 HIPÓTESES	30
<u>CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS</u>	<u>31</u>
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	31
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	31
2.3 AMOSTRA	31
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	31
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	32
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	32
2.4.2 FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA	32
2.4.3 FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA	33
2.4.3.1 FORÇA DE PREENSÃO MANUAL	33
2.4.3.2 FORÇA DE QUADRÍCEPS	33
2.4.4 QUALIDADE DE VIDA	33
2.4.5 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS	34
2.5 DESFECHOS	34

2.5.1	DESFECHO PRIMÁRIO	34
2.5.2	DESFECHO SECUNDÁRIO	34
2.6	ANÁLISE DOS DADOS	35
2.6.1	TAMANHO AMOSTRAL	35
2.6.2	VARIÁVEIS DE CONTROLE	35
2.6.3	PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
2.6.4	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	35
2.7	APOIO FINANCEIRO	36
<u>CAPÍTULO 3</u> <u>PRODUÇÃO INTELECTUAL</u>		<u>37</u>
<u>CAPÍTULO 4</u> <u>CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>		<u>61</u>
<u>REFERÊNCIAS</u>		<u>62</u>
<u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>		<u>71</u>
<u>ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP</u>		<u>74</u>
<u>ANEXO 1 – SUBMISSÃO DO MANUSCRITO</u>		<u>75</u>

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Introdução

Historicamente, há relatos da anemia falciforme (AF) de pelo menos 100 mil anos atrás, da época neolítica. No entanto, por muitos anos, a AF foi confundida com outras doenças, e somente na década de 1990 é que alguns pesquisadores conseguiram investigá-la ao ponto de diferenciá-la de outras condições sanguíneas. Desde sua descoberta no mundo, foram feitos inúmeros estudos, pesquisas e levantamentos acerca de se descobrir as particularidades dessa anemia crônica (FARIAS et al., 2020). A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que a AF é um problema de saúde pública mundial. Com rotinas de triagem, diagnóstico precoce e tratamento efetivo, houve uma queda progressiva nas taxas de mortalidade infantil dos portadores da doença e, conseqüentemente, houve um aumento na incidência e prevalência da AF no mundo (PIEL et al., 2013).

Os profissionais de saúde são frequentemente questionados se os pacientes com AF devem praticar esportes ou atividade física extenuante. A principal questão enfrentada pelos profissionais de saúde e fisiologistas do exercício envolvidos no gerenciamento da doença é o nível seguro de atividade física que eles devem recomendar para seus pacientes. Vários estudos examinaram os mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício em pacientes com AF. Vários fatores podem contribuir para essa intolerância: capacidade reduzida de transporte de oxigênio relacionada ao baixo nível de Hb, adaptações cardíacas funcionais e estruturais resultantes de anemia crônica, disfunção do parênquima pulmonar causada por episódios repetidos de síndrome torácica aguda, doença vascular pulmonar, deficiências vasculares periféricas devido à oclusão microvascular frequente e repetida (CONNES et al., 2011). O exercício e a atividade física são conhecidos por induzir alterações metabólicas marcantes, como produção de ácido láctico pelos músculos em atividade. A presença de anemia é responsável por uma transição mais rápida do metabolismo aeróbio para anaeróbio durante o exercício, o que pode estimular a polimerização da HbS “em chumbo” e hemáceas “em foice” e, assim, promover oclusões microvasculares. Uma consideração adicional é a

desidratação ocorrendo durante o exercício, juntamente com os episódios agudos de hipóxia tecidual, que também podem contribuir para a falcização das hemáceas. A exposição a mudanças moderadas de temperatura durante o exercício também pode desencadear crise vaso-oclusiva (CVO). Além disso, embora o exercício regular possa melhorar a função imunológica, ele também pode causar uma disfunção imunológica temporária com aumento transitório em várias citocinas que podem potencialmente desencadear CVO por meio de uma ativação de várias adesões de moléculas e células sanguíneas circulantes que reduzem o fluxo sanguíneo na microcirculação. Muitas vezes pensa-se que o exercício de resistência prolongada é mais estressante do que os de curtos períodos em pacientes com AF, porém os exercícios intensos curtos também podem ser estressantes. Todas essas considerações estimulam o medo dos profissionais de saúde sobre as recomendações de exercícios na AF. No entanto, evidências recentes sugerem que pacientes com AF podem praticar atividades físicas, mesmo que recomendações específicas sobre a duração e a intensidade dos exercícios ainda necessitem de mais estudos (CONNES et al., 2011; LIEM et al., 2017).

Os benefícios microvasculares da atividade física regular também foram observados no traço falciforme, com aumento da rede capilar e tortuosidade em portadores ativos em comparação aos homólogos sedentários (CONNES et al., 2011). A literatura incentiva a fisioterapia como parte integrante de um programa interdisciplinar que oferece atenção adequada e necessária a pacientes com AF (LIEM et al., 2017; GELLEN et al., 2018). Tinti et al. (2010) sugerem que a cinesioterapia, em especial a aquática, em baixa intensidade e em piscinas aquecidas, pode melhorar a força muscular respiratória e a qualidade de vida (QV) e pode diminuir a dor. Merlet et al. (2020) demonstraram que um programa de treinamento de resistência (moderada intensidade) de 8 semanas tem efeitos benéficos sobre a morfologia e a função do músculo esquelético em pacientes com AF sem complicações crônicas graves, além de ter ocorrido melhora da capacidade de trabalho e melhor tolerância ao exercício nos pacientes em treinamento. Estes autores reforçam que a segurança e os benefícios do treinamento de resistência demonstrados no estudo em pacientes com AF sugerem que o treinamento de resistência é uma estratégia potencial de terapia na doença.

Diante do exposto, torna-se importante o desenvolvimento de estudos que envolvam a reabilitação funcional nesta população de pacientes, especialmente no intuito de buscar resultados que possam fortalecer as recomendações.

1.1.1 Anemia falciforme: conceitos e epidemiologia

A AF é uma das enfermidades genéticas e hereditárias mais comuns no mundo. Decorre de uma mutação no gene que produz a hemoglobina (Hb) A, originando outra, mutante, denominada Hb S, de herança recessiva. Existem outras Hb mutantes, como, por exemplo, C, D, E, etc. Em par com a S, integram o grupo denominado doença falciforme (DF). A mais conhecida é a SS, que inicialmente se denominou de AF (SS). Existem ainda a S/ β -talassemia (S/ β tal.), as doenças SC, SD, SE e outras mais raras. Apesar das particularidades que as distinguem, todas essas combinações têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes e, por isso, universalmente as condutas são iguais para todas, levando-se em consideração apenas o curso mais ou menos grave de cada uma delas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A AF ocorre devido a uma mutação genética com substituição da base nitrogenada timina por adenina, que acarreta a substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina, na posição seis da cadeia β no braço curto do cromossomo 11. Essa alteração leva à formação de Hb estruturalmente anormal, denominada HbS (HbS), e, conseqüentemente, à deformação e ao enrijecimento da membrana da hemácia (JESUS et al., 2018). A AF, forma homozigótica da DF, é a forma de maior gravidade. Surge devido a uma mutação pontual missense no gene HBB, que determina uma alteração no sexto cordão do respectivo RNAm, com a conseqüente substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia de β -globina. Perante determinadas condições, especialmente de baixa concentração de oxigênio, poderá ocorrer a indução da polimerização da HbS e conseqüente deformação dos eritrócitos que a contêm, passando estes a adquirir a forma de “foice” e a designar-se por células falciformes. Estas células, por perderem a flexibilidade mais facilmente, obstruem os vasos sanguíneos à medida que por eles passam (vaso-occlusão), levando ao desenvolvimento de manifestações clínicas como as dolorosas CVO e complicações ao nível de vários órgãos, podendo inclusive originar danos

irreversíveis nos mesmos. Por outro lado, a diminuição substancial do tempo de vida dos eritrócitos, devido ao aumento da sua destruição (hemólise), origina uma anemia do tipo hemolítica (GERVÁSIO, 2019).

As formas heterozigóticas compostas da DF, como as hemoglobinopatias SC e S/ β -talassemia, diferem na sua gravidade de indivíduo para indivíduo. A hemoglobinopatia SC, além de apresentar a mesma mutação da AF, combina ainda a mutação, também no nível do gene HBB, responsável pela troca do ácido glutâmico pela lisina. Na hemoglobinopatia S/ β -talassemia, verifica-se a associação entre uma alteração qualitativa das cadeias de β -globina, com formação da Hb S, e uma alteração quantitativa das mesmas, com redução da sua síntese (hemoglobinopatia S/ β^+ -talassemia) ou ausência da mesma (hemoglobinopatia S/ β^0 -talassemia). Estas hemoglobinopatias partilham, embora com variações, a fisiopatologia e algumas das manifestações clínicas presentes na AF. Já o portador de AF, heterozigoto simples, apenas herda a mutação de um dos progenitores, não sendo considerado doente. É frequentemente assintomático embora, perante condições extremas, possa desenvolver a mesma fisiopatologia e as manifestações clínicas da AF (GERVÁSIO, 2019).

A AF é uma das doenças hereditárias mais comuns no mundo. A mutação teve origem no continente africano e pode ser encontrada em populações de diversas partes do planeta, com altas incidências na África, Arábia Saudita e Índia. No Brasil, devido à grande presença de afrodescendentes, que são uma das bases da população do país, a AF constitui um grupo de doenças e agravos relevantes. Por essa razão, foi incluída nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra, do Ministério da Saúde, e está no regulamento do Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC, 2012), nos termos da Portaria nº 2.048, de 3 de setembro de 2009, artigos 187 e 188. Os dois instrumentos definem as Diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Apesar dessa predileção étnica, a AF está presente em todos os continentes, como consequência das migrações populacionais. No Brasil, que reconhecidamente apresenta uma das populações de maior heterogeneidade genética do mundo, a maior prevalência da doença ocorre nas regiões Norte e Nordeste. O reconhecimento de que a DF é uma doença prevalente no Brasil foi determinante na instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF), do Ministério da Saúde.

Estima-se que 4% da população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000 a 50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – AF) ou na condição de heterozigotos compostos ou duplos (SC, SE, SD, SBetaTAL – doença falciforme (CONITEC, 2016).

No Brasil, estima-se que em torno de 3 mil crianças nascem com AF anualmente. O termo “anemia falciforme” (AF) é utilizado para sua forma de homozigotos SS. Na maioria dos casos, as manifestações clínicas da AF iniciam na primeira infância com expressivo impacto nutricional e psicossocial. Os padrões de crescimento e desenvolvimento apresentam diferenças em crianças e adolescentes com e sem AF em todas as faixas etárias. Frequentemente, o peso e a estatura das crianças e dos adolescentes com AF são menores quando comparados com os das crianças e adolescentes sem a enfermidade. Essas diferenças têm sido associadas ao maior gasto energético total, ao menor nível de Hb circulante e à maior frequência de hospitalizações dos pacientes com AF. Assim como em outras doenças crônicas, os baixos níveis socioeconômicos e de escolaridade afetam diretamente a QV dessas crianças e adolescentes com AF. Tais características estão associadas com pior prognóstico da doença, pois seu impacto é multifatorial e interfere diretamente na nutrição e na assistência à saúde (JESUS et al., 2018).

Sabe-se que o indivíduo portador de DF necessita de uma especial atenção à saúde, com procedimentos que vão desde internação hospitalar para cuidados de dores agudas emergenciais, até a necessidade de procedimento cirúrgico. Apresenta, também, vários problemas clínicos que interferem significativamente na QV, dentre eles a CVO, que é a mais frequente, além de outras intercorrências, como a síndrome torácica aguda (STA), as infecções bacterianas, que junto com a CVO levam os pacientes às internações hospitalares e até à morte. Até o momento, não existe nenhum fármaco ou tratamento que cure a AF, sendo utilizados apenas procedimentos que permitem diminuir as complicações da doença e proporcionam maior conforto e melhoram a expectativa de vida do paciente. Nessa perspectiva, alguns autores destacam o uso da transfusão de hemácias, por ser considerada em parte uma intervenção mais segura e capaz de prevenir complicações graves. No entanto, este procedimento não é totalmente vantajoso devido ao risco de sobrecarga de ferro a partir das várias transfusões, que podem inclusive levar a um quadro grave de iatrogenia (MARTINS et al., 2017).

A Divisão de Hematologia do *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, considera prioridade o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento farmacológico da AF, dando-se o *status* de *fast-track* para liberação de novas drogas e possibilitando que diversas destas estejam em fase II ou III nos ensaios clínicos (KATO et al., 2018).

1.1.2 Achados clínicos da anemia falciforme

O diagnóstico precoce, na primeira semana de vida, realizado pelos Serviços de Referência em Triagem Neonatal nos estados do Brasil, é essencial para a identificação, quantificação e acompanhamento de pessoas com AF. O diagnóstico está definido no regulamento do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Portaria do Programa Nacional de Triagem Neonatal MS/GM nº 2.048, de 3 de setembro de 2009, nos artigos 322, 323 e 324. O exame é público e gratuito nas unidades de saúde mais próximas da moradia da criança recém-nascida e deve ser realizado na primeira semana de vida com a metodologia de eletroforese em *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) ou focalização isoelétrica. Na unidade de atenção básica, a eletroforese de Hb comum é utilizada no diagnóstico da AF, a partir dos quatro meses de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

As manifestações clínicas decorrentes da AF são extremamente variáveis entre as pessoas com a doença e na mesma pessoa, ao longo de sua vida. Os sintomas podem começar a aparecer ainda no primeiro ano de vida, mostrando a importância do diagnóstico precoce como principal medida de impacto positivo na assistência de qualidade às pessoas com a doença. O fenômeno de afoiçamento das hemácias é responsável por todo o quadro fisiopatológico. As hemácias, quando assumem essa forma, apresentam maior rigidez e vivem na circulação sanguínea em média 10 dias, muito menos que o tempo médio usual de 120 dias, estando mais susceptíveis à destruição. Isso resulta em anemia crônica intensa. A maioria dos sinais clínicos observados são decorrentes da forma afoiçada das hemácias. Esse formato influencia intensamente no fluxo sanguíneo da microcirculação, pois a irregularidade da superfície de contato das hemácias alteradas permite reações químicas interativas entre estas e as células endoteliais, fazendo-as aderir à parede do vaso sanguíneo. As consequências da aderência são caracterizadas pela vaso-

oclusão, com redução do fluxo sanguíneo nos capilares, causando estase venosa e hipóxia que, por sua vez, acarretam crises agudas intensamente dolorosas e lesão tecidual orgânica crônica e progressiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

As manifestações clínicas que a AF induz ao paciente no decorrer de sua vida devem-se a dois fenômenos principais: 1) a vaso-oclusão causada pelas hemácias falciformes seguida de infarto nos diversos órgãos e tecidos; e 2) a hemólise crônica com seus mecanismos compensadores. Dessa maneira, esses eventos associados resultam em injúria aguda e crônica em órgãos importantes, como pulmões, coração, cérebro, baço, ossos, rins, fígado, retina e pele. Também se incluem nesse contexto, as alterações relacionadas ao crescimento e desenvolvimento do indivíduo (MACHADO, 2010). Basicamente, a AF caracteriza-se por anemia hemolítica crônica e por eventos repetidos de vaso-oclusão que determinam, progressivamente, inúmeras complicações clínicas e elevada mortalidade (ZAGO & PINTO, 2007).

Crises dolorosas são as complicações mais frequentes da AF e comumente a sua primeira manifestação. São causadas pelo dano tissular isquêmico secundário à obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias falcizadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). A redução do fluxo sanguíneo resulta na hipóxia regional e na acidose, que podem exacerbar o processo de falcização, aumentando o dano isquêmico. Essas crises de dor em geral duram de 4 a 6 dias, e podem persistir por semanas. Hipóxia, infecção, febre, acidose, desidratação e exposição ao frio extremo precipitam as crises álgicas. Os mais idosos citam a depressão e exaustão física entre os fatores precipitantes das crises (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A STA caracteriza-se por infiltrado pulmonar “novo”, sintoma ou sinal respiratório (dor torácica, tosse, dispneia, taquipneia, etc), e hipoxemia. A STA é causada por infecção, embolia de medula óssea necrótica, vaso-oclusão pulmonar e sequestro pulmonar. Em crianças, a febre está presente em 85% dos casos. Não é incomum ocorrer hipercapnia. A STA é causada por infecção, embolia de medula óssea necrótica, vaso-oclusão pulmonar ou sequestro pulmonar. Todas as pessoas com DF que apresentem sintomas respiratórios ou pulmonares deverão ser imediatamente examinadas, levando-se em conta os dados basais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Com o passar dos anos, a isquemia e a hemólise crônica promovem lesões progressivas em diversos órgãos e sistemas (REES et al., 2010). Durante a infância,

os pacientes com AF cursam, em alguns casos, com uma clínica branda, onde as lesões só se manifestam na fase adulta e os danos aos órgãos podem ser sintomáticos ou silenciosos, episódicos ou progressivos (QUINN, et al., 2004). Hipertensão pulmonar, osteonecrose, disfunções cognitivas decorrentes de acidente vascular cerebral (AVC) e úlcera de membros inferiores são exemplos de algumas das complicações crônicas graves da AF (STEINBERG, 1999; NOURAIE et al., 2013) Portanto, não há um evento único responsável pelas manifestações clínicas na AF, mas fatores como a hemólise e a vaso-oclusão contribuem para o seu surgimento sendo agravada ainda por fatores externos e alterações genéticas (KATO, et al., 2007; NOURAIE, et al., 2013).

Na AF, o AVC é uma das principais causas de óbito em crianças e adultos. O AVC, isoladamente, é responsável por 20% dos óbitos de crianças com DF entre 5-10 anos; além disso, 70% das crianças que desenvolvem o AVC apresentam déficit motor e significativo déficit cognitivo (OHENE FREMPONG, et al., 1998; ZHOU, et al., 2011; NAIK, et al., 2018). Ademais, crianças portadoras de AF possuem um risco 300 vezes maior de desenvolver um AVC, tornando assim a AF a maior causadora de AVC durante a infância. A recorrência do AVC é frequente e acontece em cerca de 70% destes pacientes, geralmente nos três primeiros anos após o primeiro episódio (HOPPE, et al., 2007; ZHOU, et al., 2011).

Como consequência de processos vaso-oclusivos repetidos no baço, as pessoas com DF têm a função esplênica diminuída (asplenia funcional), o que leva a uma significativa redução na capacidade imunológica de combater infecções por diversos micro-organismos. As crises aplásticas não são muito frequentes. Ocorrem, em geral, após processos infecciosos, mesmo aqueles relativamente insignificantes. Ocorrem, em geral, após processos infecciosos, mesmo aqueles relativamente insignificantes. Dificuldade de opsonização faz com que essas pessoas sejam particularmente susceptíveis às infecções por *Pneumococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Crises aplásticas graves costumam estar relacionadas com infecção pelo Parvovírus B19 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Além das manifestações clínicas, como em outras doenças, os sinais e sintomas da AF causam repercussão em vários aspectos da vida dos pacientes, como a interação social, as relações conjugais e familiares, a educação e o emprego. Embora essas manifestações sejam intensas, podem ser prevenidas e tratadas, garantindo, aos pacientes, longevidade com QV (CONITEC, 2015).

Clinicamente, apresentam-se por sintomas de anemia aguda sem aumento esplênico; em situações mais graves, não são incomuns sinais de choque hipovolêmico. As pessoas com DF podem sofrer repentino acúmulo intra-esplênico de grandes volumes de sangue, que se denomina “crise de sequestração esplênica”. Na AF, tal intercorrência inicia-se a partir dos 5 meses de vida, sendo rara após os 2 anos. Nas pessoas com outras associações falciformes (SC, S β tal) que permaneçam com o baço aumentado, é possível uma crise dessa natureza após a infância. No sequestro, o baço aumenta rapidamente de volume e ocorre queda súbita do nível de Hb, com risco de choque hipovolêmico e morte. Esta crise é uma das principais causas de morte nas crianças com DF e há que diagnosticá-la e tratá-la (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A litíase biliar ocorre em 14% das crianças menores de 10 anos, em 30% dos adolescentes e em 75% dos adultos com AF. Esses percentuais são quase os mesmos para as pessoas com S β talassemia. A frequência para a Hb SC é de 40% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A úlcera de membros inferiores é a complicação cutânea mais frequente na DF, atingindo principalmente a região dos maléolos medial e lateral e a região frontal da perna e calcanhares, e ocorre devido a vaso-oclusão, hipóxia tecidual, hemólise e fatores genéticos, apresentando cicatrização lenta e alta taxa de recorrência (FALCÃO, 2018). Ocorre entre 8% a 10% dos pacientes falciformes, atingindo percentual maior que 50% em pacientes que residem em áreas tropicais. A variabilidade é determinada por diferenças genéticas e condições ambientais e é predominante no sexo masculino acima dos 10 anos de idade (STEINBERG, 2008).

Nos homens de 10 a 62 anos, 42% relatam pelo menos uma crise de priapismo. Em 46% desses casos, ocorre disfunção sexual. O priapismo é a ereção dolorosa do pênis que pode acontecer na forma de episódios breves e recorrentes ou de episódios longos, com risco de impotência sexual. Não é incomum a ocorrência de dor abdominal e perineal, disúria ou retenção urinária. Por vezes, há edema escrotal e aumento de próstata (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Atualmente, a hidroxiuréia, agente quimioterápico leve, inicialmente utilizado nas doenças onco-hematológicas, é a única droga aprovada capaz de modificar o curso clínico da doença, por melhorar os parâmetros hematológicos e diminuir o número de crises dolorosas e hospitalizações dos pacientes com AF (FALCÃO, 2018).

1.1.3 Envolvimento músculo esquelético na anemia falciforme

Com elevada morbidade, indivíduos com DF apresentam internações frequentes, com redução da ingestão energética e de micronutrientes, podendo resultar em repercussões no estado nutricional ainda na infância e efeitos negativos no prognóstico da doença (NOGUEIRA et al., 2014).

A literatura sobre complicações musculares relacionadas à AF é esparsa, mas os raros estudos demonstraram que o músculo esquelético pode sofrer com AF. CVO no músculo esquelético foram documentadas em pacientes, tendo sido demonstrado que vaso-oclusão leva à atrofia muscular, contraturas, fibrose e mionecrose. A mionecrose na DF é geralmente ilustrada por edema muscular proximal simétrico, dor intensa, calor e aumento dos níveis séricos de creatina quinase. Embora a mionecrose tenha sido descrita durante ou após vaso-oclusão, os sinais de mionecrose grave parecem desaparecer à distância da vaso-oclusão. Na verdade, não observaram nenhum marcador importante de dano tecidual ou necrose no músculo esquelético de pacientes estáveis com DF (MERLET, et al., 2018).

Lesão tecidual induzida por isquemia e reperfusão contribui para a morbidade e mortalidade em uma ampla gama de patologias, incluindo a AF. Um desequilíbrio na oferta e demanda metabólica dentro do órgão isquêmico resulta em hipóxia tecidual profunda e disfunção microvascular. A reperfusão subsequente aumenta ainda mais a ativação das respostas imunes inatas e adaptativas e programas de morte celular. Avanços recentes na compreensão das consequências moleculares e imunológicas da isquemia e reperfusão podem levar a estratégias terapêuticas inovadoras para o tratamento de pacientes com isquemia e tecido associado à reperfusão, inflamação e disfunção orgânica (ELTZSCHIG & ECKLE, 2011).

Pessoas com DF apresentam rarefação dos microvasos, ou seja, menor densidade capilar (número de capilares por milímetro quadrado) e menos capilares em contato com as fibras musculares. Esta escassez relativa de microvasos na AF pode ser uma consequência da vaso-oclusão nos menores capilares, levando ao seu posterior desaparecimento. Baixa tortuosidade capilar também foi observada em pacientes com AF. A baixa tortuosidade pode reduzir o risco de aprisionamento de

hemácias na microvasculatura, diminuindo a área de contato entre os miócitos e os capilares adjacentes, sendo prejudicial para a troca de gases e metabólitos (MERLET, et al., 2018).

Pessoas com AF exibem um aumento impressionante do lúmen dentro dos microvasos. Esse alargamento estrutural dos capilares não pode ser explicado apenas pelo desaparecimento dos menores microvasos, uma vez que o processo de remodelação envolve um aumento geral da microvasculatura. No entanto, o aumento do lúmen observado em pacientes com DF não parece ser acompanhado de reforço da parede capilar, sugerindo relativa fragilidade da microvasculatura do músculo esquelético. Porém, o aumento dos microvasos pode facilitar a passagem de eritrócitos contendo HbS menos deformáveis através da rede capilar, contribuindo assim para aliviar, mas não eliminar o risco de bloqueio na microvasculatura. Se o aumento estrutural dos capilares é uma resposta adaptativa para o maior débito cardíaco e fluxo sanguíneo local de pacientes com AF, os distúrbios hemorreológicos e hemodinâmicos relacionados com a AF e disfunção endotelial associada, ou uma combinação dos mesmos, ainda precisa ser investigada (MERLET, et al., 2018).

Do ponto de vista funcional, a densidade capilar reduzida pode, além da já mencionada capacidade degradada de transporte de oxigênio (devido à baixa concentração de Hb e à dessaturação arterial), ser parcialmente responsável por um suprimento de oxigênio prejudicado ao músculo esquelético. No entanto, não se sabe se o aumento dos microvasos contrabalança a menor tortuosidade e densidade da rede capilar para permitir a manutenção do fluxo sanguíneo adequado (MERLET, et al., 2018).

As crianças com DF apresentam atrofia muscular. O estilo de vida mais sedentário, o estado nutricional deficiente, a composição corporal diferente (mais magra e mais leve) e o retardo do crescimento podem, pelo menos parcialmente, ser responsáveis pela atrofia muscular observada. Em adultos com DF também foi observada amiotrofia bem definida. A amiotrofia foi demonstrada diretamente no nível muscular, avaliando a área de superfície de 100 fibras musculares (BOTELHO et al., 2019).

Alguns estudos relataram força muscular prejudicada em pacientes jovens ou adultos com AF, incluindo a redução da força muscular expiratória (STROUSE et al., 2011; ALKAN et al., 2010; MARINHO, 2016). Várias causas foram levantadas para

explicar essa produção de força inferior, incluindo menor massa muscular, um estilo de vida mais sedentário, recrutamento neural prejudicado, lesões repetidas relacionadas com vaso-oclusão e estresse oxidativo. Como a força muscular está intimamente relacionada ao volume muscular, a atrofia muscular pode ser a explicação mais provável para o comprometimento da força muscular. No entanto, com base nas medidas de composição corporal, acredita-se que a força muscular prejudicada não poderia estar totalmente relacionada à redução do volume muscular (MERLET, et al., 2018).

Pacientes com AF apresentam remodelação muscular esquelética significativa e redução da capacidade funcional dos músculos, contribuindo para a intolerância ao exercício e pior QV. Embora o exercício agudo de alta intensidade não seja recomendado para pacientes com AF, porque pode aumentar o risco de falcização, a atividade física regular de intensidade moderada pode ter efeitos benéficos no músculo esquelético e no bem estar dos pacientes (MERLET, et al., 2018; GELLEN et al., 2018).

1.1.4 Capacidade funcional na anemia falciforme

A capacidade funcional (CP) expressa o potencial de desempenhar as atividades de vida diária (AVD) ou de realizar determinada ação (LIMA et al., 2019). No entanto os agravos cardiorrespiratórios e as complicações multissistêmicas podem causar redução na CF em pacientes com AF. Essas alterações são agravadas pela piora na função pulmonar (que leva à dispneia) e pelas recorrentes internações por crises álgicas. Adicionalmente, o receio em fazer exercício ou atividade física faz com que esses pacientes adotem um estilo de vida sedentário, sendo esse comportamento mais comum em pacientes portadores de doenças crônicas, condicionando redução na CF, maior limitação nas AVD e possivelmente piora na QV (SILVA, 2019).

Alguns estudos associam também outros fatores como o metabolismo basal alterado, a própria anemia, doença vascular pulmonar, doença vascular periférica e/ou miopatia à baixa CF (CONNES et al., 2011; SILVA, 2020). A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo também contribui para a redução acentuada da CF. A disfunção diastólica também está associada com a mortalidade na AF, alto

risco de morte súbita e disfunção de órgãos. A elevada velocidade de regurgitação tricúspide pode ser usada como biomarcador já que está associada com a diminuição na CF. O metabolismo basal alterado (acidose metabólica) também pode estar relacionado com a CF reduzida nesses pacientes. Quanto maior o nível de lactato basal, maior é o grau de falcização das hemácias. O estresse oxidativo em associação com elevados marcadores de inflamação mostra que crianças com AF possuem seus gastos energéticos de repouso maiores quando comparados com o grupo de indivíduos saudáveis (LIMA, 2019).

Connes et al. (2011) mostraram que existem benefícios do exercício físico na AF, porém é necessário ter mais conhecimento do tipo de atividade, intensidade e carga de trabalho, para que não haja complicações durante ou após os exercícios. No estudo de Anthi et al. (2007) foi possível identificar que os pacientes com AF apresentam dispneia ao realizar caminhadas, subir rampas, escadas, executar serviços pesados ou caminhar rápido. Esses sintomas indicam prejuízos na CF.

Os testes clínicos de campo, baseados em caminhadas, têm sido amplamente utilizados na prática fisioterapêutica e podem ser realizados nos três níveis de atenção à saúde e em pesquisa, pois são de fácil aplicabilidade e necessitam de equipamentos mínimos para sua realização. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6') é um teste de capacidade funcional simples que avalia a tolerância ao exercício de acordo com a distância percorrida em 6 minutos e com monitorização do comportamento da saturação de oxigênio e pressão arterial. Este teste tem ganhado importância na DF, uma vez que muitos estudos mostraram o impacto da dessaturação basal de oxigênio no desempenho do TC6' em crianças com DF, assim como em adultos (NORVIL, 2017).

1.1.5 Reabilitação na anemia falciforme

Pessoas com AF são frequentemente submetidas à dessaturação arterial e diminuição do fluxo sanguíneo arterial. Anemia, dessaturação arterial e distúrbios do fluxo sanguíneo resultam em hipoxemia, menor suprimento de oxigênio e, potencialmente, hipóxia tecidual. Portanto, o baixo índice de oxigênio do tecido muscular observado em repouso não deve poupar os músculos ativos, onde o oxigênio e as demandas de energia são particularmente elevados durante o

exercício ou a atividade física. Além disso, o músculo esquelético de pacientes com AF desempenha capacidades oxidativas prejudicadas, caracterizadas por baixas quantidades de citrato sintase, β -hidroxiacil-CoA desidrogenase e atividades da oxidase em comparação com pessoas saudáveis. Isso significa que se o suprimento de oxigênio para os músculos esqueléticos ativos for reduzido, a capacidade do músculo de utilizar oxigênio para o metabolismo de energia muscular também será reduzida (MERLET, et al., 2018).

Além disso, essas pessoas têm adaptações fisiológicas anormais relacionadas ao exercício (por exemplo, pressão arterial pulmonar desproporcionalmente elevada), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, dessaturação, diminuição da absorção periférica de oxigênio, fraqueza muscular e acúmulo anormal de lactato no sangue. É importante ressaltar que o acúmulo anormal de lactato no sangue é acompanhado por acidose que, por sua vez, pode promover a polimerização da HbS e aumentar o risco de CVO. Como o exercício extenuante pode desencadear CVO, os pacientes com DF geralmente são orientados a evitar atividades físicas, adotando um estilo de vida sedentário. Essa abordagem pode levar ao descondiçãoamento que, por sua vez, agrava a intolerância ao exercício, resultando em um estilo de vida hipersedentário e piora da QV (GELLEN, et al., 2018).

Muitas doenças crônicas são caracterizadas por CF limitada (como, por exemplo, insuficiência cardíaca e doença pulmonar), para o qual o exercício físico foi historicamente desencorajado por várias décadas. No entanto, com o tempo, o treinamento físico tornou-se a “pedra angular” do manejo clínico e do tratamento de tais condições clínicas. Essa mudança de paradigma foi apoiada por estudos que exploraram questões de segurança e modalidades de treinamento adequadas para cada doença. Para a DF, esta mudança foi iniciada por estudos preliminares em humanos examinando a viabilidade, segurança e benefícios de exercícios repetidos de intensidade moderada (GELLEN, et al., 2018).

Complicações como anemia hemolítica crônica, episódios recorrentes de dor e lesão aguda e crônica de órgãos têm um enorme impacto no funcionamento físico de indivíduos com AF. Dados do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) nesta população também demonstram aptidão cardiopulmonar prejudicada com reduções no consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$) em até 30%, bem como alterações nas trocas gasosas durante o exercício. A preocupação de que exercícios de alta

intensidade possam precipitar complicações da AF, como CVO, representa ainda uma grande barreira para a prescrição de exercícios em pacientes com AF (LIEM, et al., 2017).

O desafio fundamental do exercício físico para pessoas com DF é a prevenção das CVO induzidas pelo exercício, causadas por hipertermia, desidratação e acidose láctica. No entanto, visto que os exercícios de intensidade moderada evitam o acúmulo de lactato no sangue e um programa de treinamento interno baseado em instalações permite o controle da temperatura ambiente, ingestão adequada de líquidos e medição das concentrações de lactato no sangue, um programa de treinamento seguro e potencialmente benéfico de exercícios de resistência de intensidade moderada (doravante referido como treinamento) parece concebível para pacientes com DF (GELLEN, et al., 2018).

1.2 Justificativas

Atualmente há um interesse crescente da comunidade científica em desvendar quais os benefícios que um programa de reabilitação para pacientes com AF poderiam contribuir para um aumento na QV e CF destes pacientes, minimizando assim os riscos de complicações clínicas do paciente portador de AF. Tendo em vista a viabilidade e segurança do treinamento de exercícios e seus benefícios potenciais para pessoas com AF, é importante considerá-lo como uma possível estratégia para neutralizar os defeitos microvasculares da musculatura esquelética nessa população. Considerando os avanços da reabilitação funcional na atualidade, os exercícios físicos domiciliares orientados por fisioterapeuta (EFDOF) têm sido cada vez mais empregados no campo da fisioterapia, visto que ela pode aumentar a aderência dos pacientes, reduzir os custos para o sistema de saúde e, além do mais, seus resultados são comparáveis à abordagem presencial (LIMA et al., 2019; KRAAL et al., 2017). Entretanto, até o presente momento nenhum estudo avaliou os benefícios dos EFDOF sobre a capacidade física em pessoas com AF.

1.2.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Pesquisas em Ciências da Reabilitação contribuirão para um atendimento integral de pacientes com AF, através de teste para avaliação da capacidade funcional e programas de reabilitação domiciliar orientados por fisioterapeuta, ter dados que possam contribuir para o planejamento e acompanhamento da reabilitação física e funcional desses pacientes. Aprofundar pesquisas sobre pacientes com AF capacitará os profissionais de saúde no melhoramento da abordagem dos mesmos através da prática baseada em evidência. Além de contribuir para o conhecimento científico, fomentará outras pesquisas nesta área e formará docentes com um “olhar reabilitador” para esta população.

1.2.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

Segundo o MS, em 2015, a DF já era uma das mais frequentes doenças genéticas no Brasil, atingindo, sobretudo, a população afrodescendente. Estimava-se naquele ano que 25 mil a 50 mil pessoas apresentavam a doença no Brasil. Esta, como dito anteriormente, apresenta alta morbidade e mortalidade precoce (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). As complicações regionais e sistêmicas da DF tornam o indivíduo com AF um doente crônico. Diversos sinais e sintomas dessas complicações se perpetuam ao longo dos anos. Algumas destas disfunções são altamente incapacitantes do ponto de vista funcional, prejudicando o dia-a-dia dos pacientes e a QV. Porém, considerando a cronicidade das comorbidades e as alterações já conhecidas e estudadas na AF, torna-se cada vez mais necessário que comecemos a focar a abordagem no processo de avaliação e prescrição de atividades físicas para estas pessoas. A reabilitação física, o controle dos sintomas e a busca pela melhoria da funcionalidade nestes indivíduos estão em consonância com as estratégias de tratamento não farmacológico das doenças crônicas não transmissíveis, priorizadas pelo MS (BRASIL, 2018). Logo, os resultados do presente estudo poderão impactar numa maior eficiência dos serviços públicos de reabilitação disponíveis para a população brasileira.

1.2.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Sob a ótica financeira, as comorbidades associadas à AF acabam elevando o gasto com a doença por parte de sistemas públicos de saúde, como o SUS e, também, pelos serviços privados de saúde. A importância da AF tem impacto social e peso global pelos custos econômicos e sociais envolvidos na sua detecção, tratamento e reabilitação. Estes indivíduos apresentam deterioração de funções básicas que, quando percebidas, tem impacto negativo na sua QV. Um registro adequado permite uma análise mais adequada dos resultados obtidos na avaliação de QV relacionada à saúde. Salienta-se ainda a importância do diagnóstico precoce da AF, que se relaciona frequentemente com melhores escores e com impacto no decorrer dos anos sobre a QV. Os valores de QV devem ser interpretados à luz das variáveis sociodemográficas e clínicas, para melhor se avaliar a DF numa perspectiva epidemiológica no sentido de melhor compreender o processo saúde-doença (SILVEIRA et al., 2012). No que diz respeito ao custo-benefício, os materiais que serão utilizados são de baixo investimento financeiro e poderá ser reaproveitado para outras pesquisas de avaliação e intervenção em Ciências da Reabilitação.

1.3 Objetivos

1.3.1 Primário/Geral

Avaliar os efeitos de um programa de exercícios físicos domiciliares orientados por fisioterapeuta (EFDOF) sobre a capacidade funcional, a força muscular e a qualidade de vida em adultos com AF.

1.3.2 Secundários/Específicos

1. Avaliar as alterações na capacidade funcional após a instituição dos EFDOF.
2. Avaliar as modificações na função muscular após a instituição dos EFDOF, com ênfase na força de preensão palmar (FPP), na força de quadríceps (FQ) e na força muscular respiratória (FMR).
3. Verificar as modificações na QV após a instituição dos EFDOF.

4. Avaliar as associações entre as alterações de capacidade funcional, força muscular e QV nessa população de pacientes.

1.4 Hipóteses

H0 = Não há melhora da QV, função muscular e CF após os EFDOF em pessoas com AF.

H1 = Há melhora da QV, função muscular e CF após os EFDOF em pessoas com AF.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

O protocolo experimental foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012. O projeto foi aprovado sob o número CAAE No. 56425216.3.0000.5235 (**ANEXO 1**), estando em conformidade com as disposições da Declaração de Helsinki. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após serem informados sobre a natureza do estudo e o protocolo a ser realizado (**APÊNDICE 1**). Este estudo foi registrado em www.clinicaltrials.gov como #NCT04705792.

2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo quase experimental (delineamento de pesquisa que não têm distribuição aleatória dos participantes pelos tratamentos nem grupo-controle) e observacional.

2.2.1 Local de realização do estudo

O presente estudo foi realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), onde foram recrutados os pacientes no Serviço de Hematologia.

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Foram recrutados 40 participantes de 47 elegíveis, que eram acompanhados regularmente no HUPE-UERJ.

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Adultos com AF e com idade \geq 18 anos que eram acompanhados regularmente no HUPE-UERJ.
2. Pacientes com a doença confirmada por eletroforese de Hb, homozigotos e que estavam clinicamente em “estado estacionário”. Este último foi definido como um período sem crise vaso-oclusiva (CVO) ou síndrome torácica aguda (STA) durante 1 mês precedendo o estudo e ausência de transfusão sanguínea durante os 3 meses precedendo o estudo.

2.3.3 Critérios de exclusão

1. História de acidente vascular cerebral.
2. História de necrose avascular.
3. Não aderência ao protocolo de intervenção.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

Os participantes inicialmente preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em seguida, foram coletados os dados demográficos e antropométricos, além dos dados clínicos.

2.4.2 Força muscular respiratória

Esta medida foi feita através de um equipamento HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA). Nele, o participante inspirava maximamente e mantinha a inspiração por 1,5 segundos para a mensuração da pressão inspiratória máxima (PI_{max}). Em seguida, o participante fazia uma inspiração máxima seguida de uma

expiração máxima contra a via aérea ocluída por 1-3 segundos para medida da pressão expiratória máxima (PE_{max}). Eram feitas ao menos 3 manobras de P_{imax} e 3 de PE_{max}, sendo os maiores valores de cada medida escolhidos para análise. Foram utilizados os valores previstos de Neder et al. (1999) para a interpretação dessas medidas.

2.4.3 Força muscular periférica

2.4.3.1 Força de preensão manual

Esta foi aferida através de um dinamômetro hidráulico isométrico (SH5001, Saehan Corporation, Coreia) na mão do lado dominante do corpo, seguindo as recomendações previamente estabelecidas (CROSBY et al., 1994). Com os participantes sentados com o cotovelo fletido a 90° e o antebraço em posição neutra, eles eram solicitados a realizar 3 medidas de esforços máximos com duração de 4-5 segundos e intervalos entre elas de 60 segundos. O maior valor dentre as 3 medidas era escolhido para análise, sendo os valores previstos de Neder et al. (1999) usados para interpretação.

2.4.3.2 Força de quadríceps

Esta foi medida através de um dinamômetro de tração com capacidade do sensor de 200 kg (E-lastc 5.0, E-sporte SE, Brasil). A amplitude de movimento na execução do teste foi determinada em 90°, começando a partir de 90° com o joelho em flexão. A força máxima foi avaliada após uma contração sustentada de 5 segundos na perna dominante. O maior valor de 3 testes com intervalos de 1 min foi considerado para análise (ANDRADE JUNIOR et al., 2020).

2.4.4 Qualidade de vida

O questionário *Short Form-36* (SF-36) em sua versão curta foi usado para avaliar a QV. Este é uma ferramenta multidimensional e auto-aplicativa composta por 36 itens agrupados em 8 dimensões que podem ser divididas em 2 componentes

gerais: o componente físico (SF-36_{CF}) com 21 itens, e o componente mental (SF-36_{CM}) com 14 itens (BRAZIER et al., 1992). Os escores são convertidos em uma escala que vai de 0-100 pontos, onde escores mais altos indicam melhor QV.

2.4.5 Teste de caminhada de seis minutos

Este teste foi realizado em um corredor de 30 m, o qual era marcado a cada 3 metros com fita colorida no chão e com 2 cones para a volta da caminhada de acordo com recomendações prévias (ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002). Antes e ao final do teste, foram mensuradas a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a pressão arterial e o nível de dispneia percebido de acordo com a escala de Borg. Foram realizados 2 testes com um mínimo de intervalo de 30 minutos de descanso para evitar o “efeito de aprendizado e adaptação”, e o teste com a maior distância percorrida (DTC6’) foi utilizado para análise. Os valores de referência utilizados foram aqueles das equações brasileiras de Britto et al. (2013). O TC6’ é um teste comumente usado para a avaliação objetiva da capacidade de exercício para manejo de pacientes com doença pulmonar moderada a grave Agarwala et al., (2020).

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Avaliação da DTC6’, da força muscular e da QV, antes e após um programa de EFDOF.

2.5.2 Desfecho secundário

Avaliação das associações entre as medidas de DTC6’, força muscular e QV, antes e após um programa de EFDOF.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

Utilizou-se uma amostra de conveniência, seguindo-se uma lista de pacientes atendidos no Serviço de Hematologia do HUPE-UERJ.

2.6.2 Variáveis de controle

Gênero, idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e uso de hidroxiureia.

2.6.3 Plano de análise estatística

A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk, e os resultados expressos pelos valores da média \pm SD ou mediana (intervalos interquartis) de acordo com a distribuição Gaussiana ou não de cada variável. A comparação entre as medidas pré- e pós- EFDOF foi avaliada pelo teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. A associação entre os deltas relativos pré- e pós- EFDOF (valor pós-EFDOF - valor pré-EFDOF/valor pré-EFDOF x 100) da DTC6' com as demais medidas foi analisada pelo coeficiente de correlação de Spearman (r_s). A comparação das medidas pré-EFDOF e do delta relativo entre os grupos com e sem hidroxiureia foi avaliada pelo teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney, respectivamente. A análise dos dados foi realizada pelo software SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA). Considerou-se significância estatística se um $P < 0,05$.

2.6.4 Disponibilidade e acesso aos dados

O banco de dados será disponibilizado na íntegra, após o cegamento da identificação dos participantes, via plataformas digitais como material anexo às submissões.

2.7 Apoio financeiro

Segue as especificações abaixo:

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
33.654.83 1/0001-36	CNPq	Auxílio à pesquisa	central.atendimento@faperj.br	(21) 2333- 2000
30.495.39 4/0001-67	FAPERJ	Auxílio à pesquisa	atendimento@cnpq.br	(61) 3211 4000
00.889.83 4/0001-08	CAPES	Bolsa	sic@cnpq.br	0800 616161 Opção 7

Capítulo 3 Produção Intelectual

3.1. Artigo #1

3.1.1. Metadados do artigo #1.

Journal:	Hematology
Two-year Impact Factor (YEAR)⁵:	1,65
Classificação Qualis (ANO)⁶:	A3
Submetido em:	Submetido em março/2021

3.1.2. Contribuição dos autores do artigo #1 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*⁷.

Iniciais dos autores, em ordem:	CHSA	LFRR	LPASN	ARS	MCPM	AJL
Concepção	X			X	X	X
Métodos	X	X	X			X
Programação	X		X	X		X
Validação	X	X				X
Análise formal	X	X			X	X
Investigação	X	X	X	X		X
Recursos	X				X	X
Manejo dos dados	X	X				X
Redação do rascunho	X					X
Revisão e edição	X	X	X	X	X	X
Visualização	X		X			X
Supervisão	X		X			X
Administração do projeto	X					X
Obtenção de financiamento						X

⁵ Disponível para consulta em: www.scimagojr.com

⁶ Disponível para consulta em: www.sucupira.capes.gov.br

⁷ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

Manuscrito submetido na revista *Hematology*

TITLE OF THE ARTICLE:

Therapist-oriented home rehabilitation for adults with sickle cell anemia: effects on muscle strength, functional capacity and quality of life

RUNNING TITLE:

Home rehabilitation in sickle cell anemia

NAMES AND INSTITUTIONAL AFFILIATIONS OF ALL AUTHORS:

Carlos Henrique Stohler de Almeida^a, Luis Felipe da Fonseca Reis^a, Leila Paula Alves da Silva Nascimento^a, Andrea Ribeiro Soares^{b,c}, Maria Christina Paixão Maioli^{b,c}, Aginaldo José Lopes^{a,b}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Disciplina de Hematologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ORCID:

Carlos Henrique Stohler de Almeida: 0000-0002-0365-8508

Luis Felipe da Fonseca Reis: 0000-0002-6812-6553

Leila Paula Alves da Silva Nascimento: 0000-0001-7371-0095

Andrea Ribeiro Soares: 0000-0002-1732-1201

Maria Christina Paixão Maioli: 0000-0001-9803-5778

Agnaldo José Lopes: 0000-0001-8598-4878

CORRESPONDING AUTHOR:

Agnaldo José Lopes. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro/RJ, Brasil. E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

E-MAIL ADDRESS OF EACH LISTED AUTHOR:

Carlos Henrique Stohler de Almeida: henriquefisioterapeuta@hotmail.com

Luis Felipe da Fonseca Reis: luisfelipefreis@gmail.com

Leila Paula Alves da Silva Nascimento: leilapasn@gmail.com

Andrea Ribeiro Soares: andrearsoares@hotmail.com

Maria Christina Paixão Maioli: mcpmaioli@gmail.com

Agnaldo José Lopes: agnaldolopes.uerj@gmail.com

ABSTRACT

Objectives: Considering the advances in functional rehabilitation in recent decades, therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) has been increasingly used in the field of physical therapy because it increases patient compliance and reduces health system costs. The objective of this study was to investigate the effects of TOHR on functional capacity, muscle strength and quality of life (QoL) in adults with sickle cell anemia (SCA).

Methods: Forty adults with SCA underwent manual-guided TOHR for 12 weeks. Before and at the end of training, the participants underwent the following assessments: distance covered in the 6-min walk test (6MWD); maximal inspiratory pressure (MIP); maximal expiratory

pressure (MEP); handgrip strength (HGS); quadriceps strength (QS); and QoL using the Short Form-36 physical component summary (SF-36_{PCS}) and the Short Form-36 mental component summary (SF-36_{MCS}).

Results: After TOHR, significant increases were observed in the mean values of the 6MWD, MIP, MEP, HGS, QS, SF-36_{PCS} and SF-36_{MCS}. The relative delta between the pre- and post-TOHR 6MWD correlated significantly with the relative delta of MIP ($r_s = 0.640$, $p < 0.0001$), MEP ($r_s = 0.587$, $p < 0.0001$), HGS ($r_s = 0.360$, $p = 0.022$) and QS ($r_s = 0.351$, $p = 0.026$). When the participants were separated according to their use of hydroxyurea, significant increases were observed in the relative deltas of the values for the 6MWD, MIP and MEP.

Conclusions: TOHR increases functional capacity, muscle strength and QoL in adults with SCA. There is a relationship between gains in the 6MWD and gains in muscle strength with TOHR.

Keywords: Sickle cell anemia; Exercise; Functional capacity; Muscle strength; Quality of life

Introduction

Sickle cell anemia (SCA) is the life-threatening hereditary hemoglobinopathy that affects the most people worldwide; it is characterized by the polymerization of hemoglobin (Hb) [1]. As a consequence of this process, there is intense sickling of red blood cells and the development of chronic hemolytic anemia, recurrent episodes of vaso-occlusive crisis (VOC) and damage to multiple organs [2]. In SCA, the transport of oxygen to tissues is reduced due to several factors, including chronic anemia, reduced blood flow in the microvasculature and Hb desaturation [2,3]. Collectively, these changes can negatively affect several organs and tissues and reduce the functional capacity and quality of life (QoL) of affected individuals.

Despite the burden of the disease, the life expectancy of people with SCA has increased worldwide as a result of a deeper understanding of its pathophysiology and the frequent improvement of therapeutic approaches [4].

Skeletal muscle is one of the tissues that suffers the most from SCA; it undergoes several structural modifications, such as hypotrophy and extensive local microvascular remodeling [2,5,6]. In SCA, the lower capillary density and reduced capillary tortuosity — which are 2 fundamental determinants of the oxygen supply to muscle tissue — alter the exchange surface area and, therefore, increase the distance for oxygen diffusion [7]. In addition, the skeletal muscles of individuals with SCA have a reduced oxidative capacity, which reduces the oxygen supply to these structures and decreases their ability to use oxygen for energy metabolism [6]. Thus, in addition to anemia and pulmonary and peripheral vascular disease, the myopathy that typically develops in SCA patients may be an important contributor to exercise limitations in this population [3].

Reduced physical capacity is common in people with SCA as a result of anemia and multiple pulmonary, cardiac, endothelial, muscular and metabolic dysfunctions [8–10]. In addition, these individuals have left ventricular diastolic dysfunction, lung parenchyma dysfunction, pulmonary vascular disease, arterial oxygen desaturation, muscle weakness and abnormal accumulation of blood lactate, which together further worsen the functional capacity [3,8]. Thus, complications such as chronic hemolytic anemia, episodes of recurrent pain and acute and chronic injuries of multiple organs have a tremendous impact on the functional capacity of individuals with SCA [11]. The pathophysiological contributors to exercise intolerance in SCA include limitations in oxygen supply, abnormal cardiopulmonary responses, increased

inflammation and endothelial dysfunction [3,12]. Given these concerns, it is important to evaluate the impact of physical training on functional capacity in this population.

In people with SCA, regular exercise may decrease the risk of exercise-related inflammatory reactions and may increase the vasodilator reserve, which in turn may decrease the risk of VOC [13]. Training with resistance exercises seems to be an effective way to improve the supply of oxygen to the muscles by increasing both capillary density and capillary tortuosity in healthy individuals and those with pathophysiological conditions, including SCA [2,6,8,14]. In fact, the hypertrophy and the change in oxidative capacity that occur in people with SCA are at least partially neutralized by the physical training regime [6]. In addition to improving inflammatory markers, there is evidence that aerobic physical training also has a beneficial effect on the immune system in this population [15]. Despite all these benefits, the concern that high-intensity exercise may trigger SCA complications such as VOC still represents a barrier to the prescription of exercise for people with the disease [11].

The metabolic and structural defects observed in the skeletal muscles of individuals with SCA contribute to reduced muscle function, exercise tolerance and QoL. Any intervention that can reverse these structural, metabolic and functional muscle dysfunctions should be considered a potential therapeutic strategy. Given the feasibility and safety of exercise training and its potential benefits for people with SCA, it is important to consider exercise a possible strategy for neutralizing the microvascular defects of skeletal muscles in this population [6,11]. Considering the current advances in functional rehabilitation, therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) has been increasingly used in the field of physical therapy since it can increase patient compliance and reduce health system costs. Moreover, its results are comparable to the face-to-face approach [16,17]. However, to date, no study has

evaluated the beneficial effects of TOHR on physical capacity in people with SCA. Thus, the present study aims to investigate the effects of TOHR on functional capacity, muscle strength and QoL in adults with SCA.

Materials and methods

Setting and study design

Between November 2019 and January 2021, we evaluated 40 adults with SCA (out of 47 eligible adults) who were regularly seen at the Pedro Ernesto University Hospital at the Rio de Janeiro State University (Brazil). The study included only subjects who had homozygous disease confirmed by Hb electrophoresis and who were in steady state. The steady state was defined as a period without VOC or acute chest syndrome (ACS) for 1 month prior to the study and the absence of blood transfusion during the 3 months preceding the study [5,8]. The following exclusion criteria were used: history of stroke, history of avascular necrosis and nonadherence to the intervention protocol. None of the participants began treatment with hydroxyurea or changed their hydroxyurea dose less than 1 month before enrollment or during the study.

The experiment was approved by the Research Ethics Committee of the Augusto Motta University Center (Brazil) under number CAAE-09131519.6.0000.5235 and was compliant with the provisions of the Declaration of Helsinki. All individuals signed an informed consent form. This trial was registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT04705792.

Intervention

The participants underwent a manual-guided exercise program 3 times a week for 12 weeks. Each session included muscle training, aerobic resistance and flexibility exercises and lasted

approximately 60 min. The session began with 5 min of warm-up exercises, followed by 20 min of muscle strengthening and resistance exercises using light weights and functional diagonal movements of both the upper and lower limbs. Subsequently, 10 min of balance training took place using proprioceptive exercises on the ground, followed by 20 min of aerobic training via walking in functional circuits. Lastly, 5 min of global stretching and relaxation exercises were performed using calisthenic exercises for the upper and lower limbs [16,18]. The patients were reassessed 12 weeks after the initial physical therapy evaluation and inclusion in the protocol, at which point the TOHR was completed. The physical therapist contacted the participants on a weekly basis to monitor treatment progress.

Quality of life

The Short Form-36 (SF-36) was used to evaluate QoL. This is a multidimensional self-reported tool composed of 36 items grouped into 8 dimensions that can be divided into 2 general components: the physical component summary (SF-36_{PCS}), with 21 items, and the mental component summary, (SF-36_{MCS}) with 14 items [19]. The scores are converted into a scale ranging from 0-100 points, where higher scores indicate better QoL.

Respiratory muscle strength (RMS)

This measurement was performed using an HD CPL device (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA). For this test, the participant inhaled rapidly and kept inhaling for 1.5 sec to measure the maximal inspiratory pressure (MIP); then, the participant fully inhaled and then exhaled rapidly and completely against the occluded airway for 1-3 sec to measure the maximal expiratory pressure (MEP). Both MIP and MEP were measured at least 3 times, and the highest values for each measure were chosen for analysis. We used the predicted values of Neder et al. [20] for the interpretation of these measures.

Handgrip strength (HGS)

HGS was measured with an isometric hydraulic hand dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) using the dominant hand, following previously established recommendations [21]. The participants were seated with the elbow flexed at 90° and the forearm in the neutral position and were asked to perform 3 maximum effort measurements lasting 4-5 sec, separated by 60-sec intervals. The highest value among the 3 measurements was chosen for the analysis, and the predicted values of Neder et al. [22] were used for interpretation.

Quadriceps strength (QS)

QS was measured using a traction dynamometer with a sensor capacity of 200 kg (E-lastic 5.0, E-sporte SE, Brazil). The range of motion during the test was determined starting at 90° with the knee flexed. Maximum strength was assessed after a 5-sec sustained contraction in the dominant leg. The highest value of 3 tests with 1-min intervals was considered for analysis [23].

6-min walk test (6MWT)

This test was performed in a 30-m hallway, which was marked every 3 m with colored tape on the ground and with 2 cones for walking around, according to previous recommendations [24]. Before and at the end of the test, heart rate, respiratory rate, blood pressure and perceived dyspnea level according to the Borg scale were measured. Two tests were performed with a minimum rest interval of 30 min to avoid learning and adaptation effects, and the test with greatest distance covered was used for the analysis. The reference values used were the Brazilian equations of Britto et al. [25].

Statistical analysis

The normality of the variables was evaluated by the Shapiro-Wilk test, and the results are expressed as the mean \pm SD or median (interquartile ranges) according to the Gaussian or non-Gaussian distribution of each variable. The comparison of the pre- and post-TOHR measurements was evaluated by the Wilcoxon signed-rank test. The association between the pre- and post-TOHR (post-TOHR value - pre-TOHR value/pre-TOHR value \times 100) relative deltas of the distance covered in the 6-min walk test (6MWD) and the other measures was analyzed by the Spearman correlation coefficient (r_s). The comparison of the pre-TOHR measurements and the relative delta between the groups with and without hydroxyurea was evaluated by Student's *t*-test for independent samples and the Mann-Whitney test, respectively. Data analysis was performed using SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Among the 47 adults with SCA who were evaluated for inclusion in the study, 7 were excluded for the following reasons: 4 due to difficulty walking (2 due to sequelae of osteoarticular lesions and 2 due to previous strokes) and 3 due to abandonment of the treatment protocol. Thus, the evaluated sample consisted of 22 women and 18 men, with a mean age of 31.8 ± 14.5 years. The median Hb concentration was 8 ± 0.9 g/dL. The demographic and clinical data at baseline are shown in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical data of the evaluated sample.

Variables	Values
Demographic data	
Gender (female)	22 (55%)
Age (years)	31.8 ± 14.5
Weight (kg)	60.3 ± 8.99
Height (cm)	164 ± 10.1
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 3.11
Clinical characteristics	
Hemoglobin (g/dL)	8 ± 0.9
Frequency of VOC	
≤ 1	23 (57.5%)
≥ 2	17 (42.5%)
History of ACS	
≤ 1	22 (55%)
≥ 2	18 (45%)
Frequency of blood transfusion	
≤ 1	30 (75%)
≥ 2	10 (25%)
Hydroxyurea therapy	24 (60%)

Results expressed as mean ± SD or number (%). BMI: body mass index; VOC: vaso-occlusive crisis; ACS: acute chest syndrome.

After TOHR, improvements were observed in the 6MWD, MIP, MEP, HGS, QS, SF-36_{PCS} and SF-36_{MCS}. The results for functional capacity, RMS, peripheral muscle strength (PMS) and QoL at baseline and after 12 weeks of exercise are shown in Table 2. No patient exhibited any adverse events during or at the end of training, including VOC and ACS.

After TOHR, improvements were observed in the 6MWD, MIP, MEP, HGS, QS, SF-36_{PCS} and SF-36_{MCS}. The results for functional capacity, RMS, peripheral muscle strength (PMS) and QoL at baseline and after 12 weeks of exercise are shown in Table 2. No patient exhibited any adverse events during or at the end of training, including VOC and ACS.

Table 2. Functional capacity, muscle strength, and quality of life assessed pre- e post-therapist-oriented home rehabilitation.

Variables	Pre-TOHR	Post-TOHR	<i>p</i>-value
6-min walk test			
6MWD (m)	505.3 ± 72.6	540.8 ± 77.6	<0.0001
6MWD (% predicted)	69.8 ± 11.2	82.2 ± 12.8	<0.0001
Respiratory muscle strength			
MIP (% predicted)	61.9 ± 15.8	72.6 ± 17.3	<0.0001
MEP (% predicted)	44.6 ± 11.6	50.4 ± 11.4	<0.0001
Peripheral muscle strength			
HGS (kgf)	27.9 ± 10.8	31.3 ± 9.5	<0.0001
QS (kg)	23.4 ± 9.2	34.6 ± 10	<0.0001
Quality of life			
SF-36 _{PCS} (points)	38.5 ± 19.5	45.8 ± 18.1	<0.0001
SF-36 _{MCS} (points)	45.1 ± 15.2	56.8 ± 16.2	<0.0001

Results expressed as mean ± SD. TOHR: therapist-oriented home rehabilitation; 6MWD: 6-minute walking distance; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; HGS: handgrip strength; QS: quadriceps strength; SF-36_{PCS}: Short Form-36 physical component summary; SF-36_{MCS}: Short Form-36 mental component summary.

Additionally, we evaluated the correlations of the relative delta between the pre- and post-TOHR 6MWD with the relative deltas of the other measured variables. In this analysis, the 6MWD correlated positively and significantly with MIP ($r_s = 0.640$, $p < 0.0001$), MEP ($r_s = 0.587$, $p < 0.0001$), HGS ($r_s = 0.360$, $p = 0.022$) and QS ($r_s = 0.351$, $p = 0.026$) (Figure 1). There was no significant correlation between the relative deltas of the pre- and post-TOHR 6MWD and the Hb level obtained at baseline ($r_s = -0.007$, $p = 0.96$).

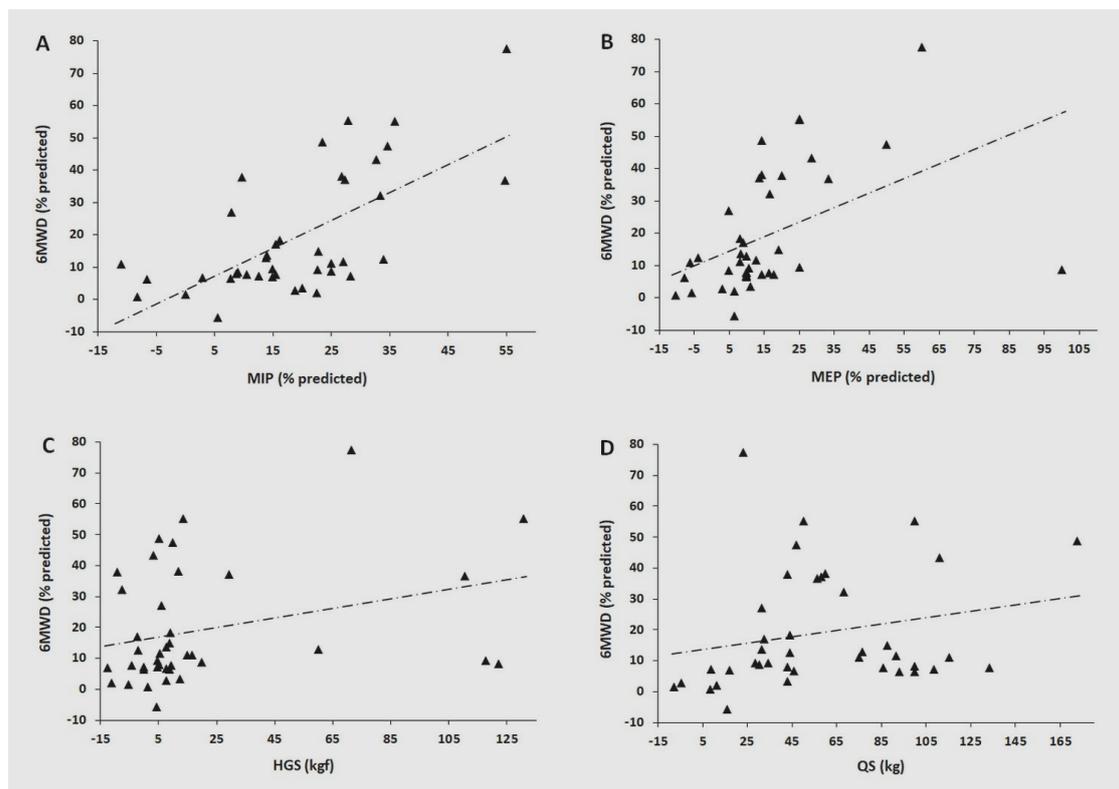


Figure 1. A, Relationship of relative deltas of 6-minute walking distance (6MWD) with the maximal inspiratory pressure (MIP, $r_s = 0.640$, $p < 0.0001$), B, the maximal expiratory pressure (MEP, $r_s = 0.587$, $p < 0.0001$), C, handgrip strength (HGS, $r_s = 0.360$, $p = 0.022$), and D, quadriceps strength (QS, $r_s = 0.351$, $p = 0.026$).

Lastly, we compared pre- and post-TOHR variables according to hydroxyurea use. In this analysis, no significant differences in the pre-TOHR variables were observed between the 2 groups. However, when the pre- and post-TOHR relative deltas for the different variables were compared, we observed significant differences for the following variables: 6MWD, MIP and MEP (Table 3).

Table 3. Comparison between the relative deltas for the measures of functional capacity, muscle strength, and quality of life assessed pre- and post-therapist-oriented home rehabilitation according to the use of hydroxyurea.

Variables	Hydroxyurea group	Non-hydroxyurea group	<i>p</i> -value
6-min walk test			
6MWD (m)	5.8 (3–19)	2.1 (0–3)	0.003
6MWD (% predicted)	15.4 (8–42)	8.3 (4–13)	0.019
Respiratory muscle strength			
MIP (% predicted)	23 (14–31)	13.1 (1–22)	0.015
MEP (% predicted)	13.2 (10–25)	8.1 (-5–17)	0.017
Peripheral muscle strength			
HGS (kgf)	8.5 (3.7–27)	4.5 (0–9)	0.18
QS (kg)	48.4 (31–90)	44.1 (10–92)	0.58
Quality of life			
SF-36 _{PCS} (points)	12.5 (0–55)	11.1 (0–63)	0.64
SF-36 _{MCS} (points)	22.5 (11–59)	14.3 (0–46)	0.12

Results expressed as median (interquartile ranges). 6MWD: 6-minute walking distance; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; HGS: handgrip strength; QS: quadriceps strength; SF-36_{PCS}: Short Form-36 physical component summary; SF-36_{MCS}: Short Form-36 mental component summary.

Discussion

The main findings of the present study were that in adults with SCA, TOHR improves performance on the 6MWT, increases respiratory and peripheral muscle strength and improves QoL. In these patients, HGS, QS and RMS were significantly associated with the 6MWD. In addition, the use of hydroxyurea seems to positively impact the effects of TOHR in this patient population, especially in terms of the distance traveled on the 6MWD and the RMS. Thus, TOHR seems to be an important rehabilitative intervention strategy for improving functional capacity, muscle function and health-related QoL in individuals with SCA, and its incorporation into functional rehabilitation protocols for these individuals should be considered.

For patients with SCA, training, especially at exercise intensities close to those required for daily activities, improves functional capacity by reducing oxidative stress and endothelial activation [8,26]. In fact, we observed an increase in the 6MWD after TOHR in terms of both the absolute value and the percentage of the predicted value. The increase in the mean absolute value of 6MWD was above the minimal clinically important difference (MCID) in adults with pathological conditions proposed in a recent systematic review, which was 30.5 m [27]. Importantly, we also observed that the mean 6MWD value (predicted percentage) was < 80% at baseline and increased to > 80% after TOHR. In contrast, Liem et al [11] evaluated 13 individuals with SCA who underwent 3 exercise sessions/week for 12 weeks on a stationary bicycle at home and did not observe any significant improvement in the peak maximal oxygen consumption or in other exercise parameters at the end of training. According to these authors, a possible explanation for their negative results was reduced adherence to training in the second half of the program.

Exercise training can improve the muscle capillary network and partially reverse the microvascular damage observed in the skeletal muscles of patients with SCA [2]. Similar to the studies by Merlet et al [2] and Camcıoğlu et al [12], we also observed an increase in muscle performance, both respiratory or peripheral, after TOHR. Several factors have been indicated in the increase in muscle function after SCA exercises, including the increase in the number of capillaries around the muscle fiber, the increase in the functional exchange surface between the microvessels and the muscle tissue and the increase in the oxidative capacity of muscle tissue, especially type I fibers [2,12]. Interestingly, we also noted an increase in QoL assessed with the SF-36, with an MCID of at least 7 points between the mean values on the SF-36_{PCS} and SF-36_{MCS} when the pre- and post-TOHR evaluations were compared [28]. Together, these findings suggest that exercise training is extremely important for the functional fitness of individuals with SCA in terms of their daily life, well-being and QoL.

The rearrangement of the microvascular network induced by the capillary growth resulting from training may contribute to the concomitant improvement of functional capacity in people with SCA [2]. In this regard, we observed an association between the 6MWD and muscle strength measurements, although the highest correlations were observed between the 6MWD and MIP and between the 6MWD and MEP. Along the same lines, Camcıoğlu et al [12] previously demonstrated the beneficial effects of inspiratory muscle training on functional capacity during exercise and on RMS in patients with SCA and recurrent ACS. Inspiratory muscle training — which was included in our protocol — improves the metaboreflex of the respiratory muscle by eliciting adequate blood flow to the peripheral muscles, which indicates a close relationship between RMS and PMS [29].

Hydroxyurea has profoundly changed the treatment of individuals with SCA. In addition to increasing the levels of fetal Hb in red blood cells and thus reducing VOCs, pain events and hemolysis, this drug can also improve the deformability of red blood cells and change the biology of the vascular endothelium [3,30]. Although we observed an improvement in all parameters with TOHR in the group that used hydroxyurea compared with the group that did not use it, significant differences were noted only for the 6MWD and RMS. In agreement with our results, Hackney et al [31] observed an improvement in anaerobic performance in patients treated with hydroxyurea: these individuals had a 2-fold increase in maximum anaerobic power compared to individuals who did not use hydroxyurea. These authors also observed that aerobic performance increased in the group treated with hydroxyurea, which showed a decrease in the heart rate response after treatment for a given submaximal exercise intensity.

Lastly, it is noteworthy that none of our patients had any complications during or at the end of training, including VOC or ACS. Using an 8-week moderate-intensity resistance training program on a cycle ergometer in adults with SCA, Gellen et al [8] also found no complications that required hospital admission. These findings are important because, as strenuous exercises can potentially trigger VOCs, many individuals with SCA are often advised to avoid physical activities and thus adopt a sedentary lifestyle. This approach can lead to deconditioning, which in turn aggravates exercise intolerance and results in a sedentary lifestyle and worsening of QoL.

The strength of this study is that it showed the positive results of a home-based, manual-guided physical rehabilitation program for people with SCA, which could increase adherence to treatment. However, some limitations should be noted. First, the small sample size and the

nonrandomized nature of the study may limit the generalizability of our findings. Second, the exercise program was not conducted in person, which makes it supervision of the activities recommended by the protocol difficult. Third, 40% of the patients did not use hydroxyurea, which hinders a more reliable evaluation of the effect of treatment with this drug. Further studies with a larger number of individuals and randomized studies are needed to explore the impact of exercise training at home and the long-term effects among individuals with SCA.

In conclusion, the present study shows that in adults with SCA, TOHR increases functional capacity, muscle strength and QoL. There is a relationship between the distance covered in the 6MWT and muscle strength. In addition, hydroxyurea treatment improves the effects of TOHR in this patient population. Thus, our results support the consideration of home training as a therapeutic strategy for adults with SCA. Since exercise training is a therapeutic option for people with SCA, exercise modalities should also be included in educational programs for this population.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) under Grant numbers #407138/2018-8 and #302215/2019-0, Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) under Grant numbers #E-26/202.679/2018 and #E-26/010.002124/2019, and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) under Grant number Finance Code 001.

Availability of data and materials

The dataset used and analyzed during the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

References

- [1] Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, et al. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311–323.
- [2] Merlet AN, Messonnier LA, Coudy-Gandilhon C, et al. Beneficial effects of endurance exercise training on skeletal muscle microvasculature in sickle cell disease patients. *Blood*. 2019;134(25):2233–2241.
- [3] Connes P, Machado R, Hue O, et al. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1–4):151–163.
- [4] Pecker LH, Lanzkron S. Sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):ITC1–ITC16.
- [5] Gonçalves CEA, Silva PO, Soares MS, et al. Muscle dysfunction is associated with poorer health-related quality of life in adults with sickle cell anaemia. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(1):43–53.
- [6] Merlet AN, Féasson L, Bartolucci P, et al. Muscle structural, energetic and functional benefits of endurance exercise training in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2020;95(11):1257–1268.
- [7] Ravelojaona M, Féasson L, Oyono-Enguélé S, et al. Evidence for a profound remodeling of skeletal muscle and its microvasculature in sickle cell anemia. *Am J Pathol*. 2015;185(5):1448–1456.

- [8] Gellen B, Messonnier LA, Galactéros F, et al. Moderate-intensity endurance exercise training in sickle-cell disease patients without severe chronic complications (EXDRE): a randomized-controlled trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(11):e554–e562.
- [9] Lopes AJ, Marinho CL, Alves UD, et al. Relationship between ventilation heterogeneity and exercise intolerance in adults with sickle cell anemia. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(8):e6512.
- [10] Marinho CL, Maioli MC, Soares AR, et al. Predictive models of six-minute walking distance in adults with sickle cell anemia: implications for rehabilitation. *J Bodyw Mov Ther.* 2016;20(4):824–831.
- [11] Liem RI, Akinosun M, Muntz DS, et al. Feasibility and safety of home exercise training in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12):1–4.
- [12] Camcıoğlu B, Boşnak-Güçlü M, Karadalli MN, et al. 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.
- [13] Barbeau P, Woods KF, Ramsey LT, et al. Exercise in sickle cell anemia: effect on inflammatory and vasoactive mediators, Endothelium. 2001;8(2):147–155.
- [14] Baum O, Gübeli J, Frese S, et al. Angiogenesis-related ultrastructural changes to capillaries in human skeletal muscle in response to endurance exercise. *J Appl Physiol.* 2015;119(10):1118–1126.
- [15] El-Kader SMA, Al-Shreef FM. Impact of aerobic exercises on selected inflammatory markers and immune system response among patients with sickle cell anemia in asymptomatic steady state. *Afr Health Sci.* 2018;18(1):111–119.
- [16] Lima TRL, Kasuki L, Gadelha M, et al. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine.* 2019;66(2):301–309.

- [17] Kraal JJ, Van den Akker-Van Marle ME, Abu-Hanna A, et al. Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared to conventional, centre-based cardiac rehabilitation: results of the FIT@Home study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(12):1260–1273.
- [18] Baltich J, Emery CA, Stefanyshyn D, et al. The effects of isolated ankle strengthening and functional balance training on strength, running mechanics, postural control and injury prevention in novice runners: design of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:407.
- [19] Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992; 305(6846):160–164.
- [20] Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719–727.
- [21] Crosby CA, Wehbe MA, Mawr B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am.* 1994;19(4):665–670.
- [22] Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719–727.
- [23] Andrade Junior AB, Ferreira AS, Assis ACB, et al. Cardiac autonomic control in women with rheumatoid arthritis during the glittre activities of daily living test. *Asian J Sports Med.* 2020;11(2):e101400.
- [24] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111–117.

- [25] Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(6):556–563.
- [26] Charrin E, Aufradet E, Douillard A, et al. Oxidative stress is decreased in physically active sickle cell SAD mice. *Br J Haematol.* 2015;168(5):747–756.
- [27] Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):377–381.
- [28] Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower. *Arthritis Rheum.* 2001;45(4):384–391.
- [29] Waltz X, Hedreville M, Sinnapah S, et al. Delayed beneficial effect of acute exercise on red blood cell aggregate strength in patients with sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;52(1):15–26.
- [30] Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD002202.
- [31] Hackney AC, Hezier W, Gullledge TP, et al. Effects of hydroxyurea administration on the body weight, body composition and exercise performance of patients with sickle-cell anaemia. *Clin Sci.* 1997; 92(5):481–486.

3.2. Participação em Eventos Científicos

3.2.1. Metadados da participação em evento científico.

Natureza do trabalho	Resumo
Título	Força muscular respiratória e periférica aumenta após reabilitação domiciliar em adultos com anemia falciforme
Ano	2021
País	Brasil
Classificação do evento	Internacional
Nome do evento:	1º Congresso Internacional Online de Fisioterapia Musculoesquelética (COFIME)
Cidade do evento:	São Paulo
Título dos anais do evento	-
Volume, Fascículo, Série	-
Página inicial-final	-
Nome da editora:	-
Cidade da editora:	-

FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA AUMENTA APÓS REABILITAÇÃO DOMICILIAR EM ADULTOS COM ANEMIA FALCIFORME

Autores: Carlos Henrique Stohler de Almeida, Leila Paula Alves da Silva Nascimento, Andrea Ribeiro Soares, Maria Christina Paixão Maioli, Aginaldo José Lopes

Instituição: Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

CAAE: 56425216.3.0000.5235

Cidade: Rio de Janeiro

Introdução: A expectativa de vida tem aumentado progressivamente em pessoas com Anemia Falciforme (AF), o que gera a necessidade de empreender estratégias reabilitativas nessa população. Tendo em vista os avanços da reabilitação funcional nas últimas décadas, a Reabilitação Domiciliar Orientada por Fisioterapeuta (RDOF) tem sido cada vez mais empregada no campo da Fisioterapia por aumentar a aderência dos pacientes e reduzir os custos ao sistema de saúde. **Objetivos:** Avaliar o comportamento da capacidade funcional e a recuperação muscular através de um programa de reabilitação domiciliar em adultos com AF. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal com 40 adultos portadores de AF, regularmente atendidos no Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Eles submeteram à RDOF através de uma cartilha durante 12 semanas, no ambiente domiciliar. Antes e ao final do treinamento, foram avaliados os seguintes parâmetros: distância percorrida no teste de caminhada de 6' (DTC6'); pressão inspiratória máxima (PI_{max}); pressão expiratória máxima (PE_{max}); força de preensão manual (FPM); força de quadríceps (FQ); e qualidade de vida usando o SF-36 através de seu componente físico (SF-36CF) e componente mental (SF-36CM). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Augusto Motta, sob o número CAAE: 56425216.3.0000.5235. Este ensaio foi registrado no Clinical Trials sob o número #NCT04705792. **Resultados:** Após realização da RDOF, foram observados aumentos significativos nas médias dos valores de DTC6', PI_{max}, PE_{max}, FPM, FQ, SF-36CF e SF-36CM. O delta relativo entre as medidas pré- e pós-RDOF da DTC6' correlacionou significativamente com os deltas relativos de PI_{max} (rs=0,640, P<0,0001), PE_{max} (rs=0,587, P<0,0001), FPM (rs=0,360, P=0,022) e FQ (rs=0,351, P=0,026). Quando os participantes foram separados em relação ao uso de hidroxiuréia, que é o medicamento mais importante usado no tratamento da AF, foram observados aumentos significativos nos deltas relativos dos valores de DTC6', PI_{max} e PE_{max}. **Conclusão:** A RDOF aumenta a capacidade funcional e a força muscular e melhora a qualidade de vida em adultos com AF. Além do mais, há uma relação entre os ganhos na DTC6' com os ganhos na força muscular respiratória e periférica com a RDOF.

Palavras-chaves: Anemia falciforme; Exercício físico; Caminhada; Anormalidades Musculoesqueléticas; Qualidade de vida

Capítulo 4 Considerações Finais

Entre os vários achados clínicos nos indivíduos com AF, o que me chamou atenção foi o envolvimento músculo esquelético. A literatura é esparsa no que diz respeito as complicações musculares. Porém os poucos estudos, demonstram que o músculo esquelético pode sofrer com a AF, podendo com isso aumentar a morbidade e a mortalidade.

Conseqüentemente, essas alterações músculo esqueléticas, levam a um comprometimento significativo na CF. Adicionalmente, o receio em fazer exercício ou atividade física faz com que esses pacientes adotem um estilo de vida sedentário, sendo esse comportamento mais comum em pacientes portadores de doenças crônicas, condicionando redução na CF, maior limitação nas AVD e possivelmente piora na QV.

No passado, o exercício físico era desencorajado em várias doenças crônicas onde a CF é limitada. Porém hoje sabemos que o exercício físico tornou-se fundamental no manejo clínico e no tratamento dessas condições.

O EFDOF, tem sido cada vez mais empregado no campo da fisioterapia por aumentar a aderência e reduzir os custos ao sistema de saúde. Por esse motivo a importância deste estudo e sua contribuição na prática clínica da AF, pois demonstrou significativamente que após a realização do EFDOF, os indivíduos apresentaram ganhos satisfatórios na CF, força muscular respiratória e periférica e QV.

Com o aumento progressivo da expectativa de vida em indivíduos com AF, a necessidade de novas abordagens reabilitativas faz-se muito necessária nessa população.

Referências

ACHARYA, U. R.; JOSEPH, K. P.; KANNATHAL, N.; MIN LIM, C.; SURI, J. S. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006;44(12):1031-1051.

ADEBIYI, A. A.; OYEBOWALE, O. M.; OLANNIYI, A. J.; FALASE, A. O. Heart rate variability study in adult Nigerian subjects with sickle cell disease during vaso-occlusive crisis. *Niger Postgrad Med J.* 2019;26(1):8-12.

AGARWALA, P.; SALZMAN, H. S. Six-Minute Walk Test Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *CHEST* 2020; 157(3):603-611.

ALKAN, O.; KIZILKILIC, E.; KIZILKILIC, O.; YILDIRIM, T.; KARACA, S.; YERAL, M.; KASAR, M.; OZDOGU, H. Cranial involvement in sickle cell disease. *European Journal of Radiology* 76 (2010) 151–156.

ANTHI, A.; MACHADO, R. F.; JISON, M. L.; TAVEIRA-DA SILVA, A. M.; RUBIN, L. H.; HUNTER, L.; et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1272-1279.

ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de Doenças Falciformes. – Brasília: ANVISA, 2001.

ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-117.

BANDEIRA, F. M. G. C., BEZERRA, M. A. C.; SANTOS, M. N. N.; GOMES, Y. M.; ARAÚJO, A. S., ABATH, F. G. C. Importância dos programas de triagem para o gene hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(2):179-184.

BONDS, D. R. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease clinical phenotype. *Blood* 2005;19(2):99-110.

BOTELHO, E. C.; MATARATZIS, P. S. R.; LINO, D. L.; OLIVEIRA, A. N.; BEZERRA, F. F.; BRITO, F. S. B.; et al. Nutritional status, nutrient intake, and food diversity among children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(3):e141-e145.

BRAZIER, J. E.; HARPER, R.; JONES, N. M.; O'CATHAIN, A.; THOMAS, K. J.; USHERWOOD, T.; et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305:160-164.

BRITTO, R. R.; PROBST, V. S.; DE ANDRADE, A. F.; SAMORA, G. A.; HERNANDES, N. A.; MARINHO, P. E.; et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther* 2013;17:556-563.

CHALACHEVA, P.; KATO, R. M.; SHAH, P.; VELUSWAMY, S.; DENTON, C. C.; SUNWOO, J. et al. Sickle cell disease subjects have a distinct abnormal autonomic phenotype characterized by peripheral vasoconstriction with blunted cardiac response to head-up tilt. *Front Physiol.* 2019;10:381.

CHARLOT, K.; MOECKESCH, B.; JUMET, S.; ROMANA, M.; WALTZ, X.; DIVIALLE-DOUMDO, L. 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):1962-1967.

CONNES, P.; COATES, T. D. Autonomic nervous system dysfunction: implication in sickle cell disease. *C. R. Biologies.* 2013;336(3):142-147.

CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme. Agosto, 2016.

CORRÊA, P. R.; CATAI, A. M.; TAKAKURA, I. T.; MACHADO, M. N.; GODOY, M. F. Heart rate variability and pulmonary infections after myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):448-456.

CROSBY, C. A.; WEHBE, M. A.; MAWR, B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am.* 1994;19(4):665-670.

ELTZSCHIG, H.K.; ECKLE, T. Ischemia and reperfusion: from mechanism to translation. *Nat Med.* 2011;17(11):1391-1401.

FARIAS, C.; GAUGER, L.; AMORIM, J. Intercorrências orais em pacientes portadores de anemia falciforme: revisão de literatura. *Revista Cathedral (ISSN 1808-2289)*, v. 2, n. 3, ano 2020.

FALCÃO, D. A. Marcadores moleculares e sua relevância nas manifestações clínicas de pacientes com anemia falciforme. Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Genética da Universidade Federal de Pernambuco, 2018.

GELLEN, B.; AMESSONNIER, L.; GALACTÉROS, F.; AUDUREAU, E.; MERLET, A.; RUPP, T.; PEYROT, S.; MARTIN, C.; FÉASSON, L.; BARTOLUCCI, P. Treinamento de exercício de resistência de intensidade moderada em pacientes com doença falciforme sem complicações crônicas graves (EXDRE): um ensaio clínico controlado randomizado aberto. *Lancet Haematol* 2018; 5: e554-62.

GERVÁSIO, S. A. C. S. Anemia falciforme e outras síndromes falciformes: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica. Trabalho Final de Mestrado Integrado, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, 2019.

GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V. Cardiovascular Abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):1123-1133.

GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V.; JISON, M. L.; SHIZUKUDA, Y.; PLEHN, J. F.; MINTER, K. et al. Pulmonary hypertension as risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(9):886-895.

GROSSE, S. D.; ODAME, I.; ATRASH, H. K.; AMENDAH, D. D.; PIEL, F. B.; WILLIAMS, T. N. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med.* 2011;41(6 Suppl 4):S398-S405.

HALASA, N. B.; SHANKAR, S. M.; TALBOT, T. R.; ARBOGAST, P. G.; MITCHEL, E. F.; WANG, W. C. et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1428-1433.

HEDREVILLE, M.; CHARLOT, K.; WALTZ, X.; SINNAPAH, S.; ETIENNE-JULAN, M.; SOTER, V. et al. Acute moderate exercise does not further alter the autonomic nervous system activity in patients with sickle cell anemia. *PLoS One* 2014;9(4):1-5.

HOSTYN, S. V.; CARVALHO, W. B.; JOHNSTON, C.; BRAGA, J. A. P. Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle cell disease through the six minute walk test. *J Pediatr.* 2013;89(6):588-594.

JESUS, A. C. S.; KONSTANTYNER, T.; LÕBO, I. K. V.; BRAGA, J. A. P. Características socioecoômicas e nutricionais de crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. 2018.

JESUS, L. E.; DEKERMACHER, S. Priapism in children: review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr.* 2009;85(3):194-200.

KATO, G. J.; PIEL, F.B.; REID, C.D. GASTON, OHENE-FREMPONG, K.; KRISHNAMURTI, L. et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18010 (2018).

KATO, G. J.; STEINBERG, M. H.; GLADWIN, M. T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest.* 127, 750-760 (2017).

KARLOH, M.; KARSTEN, M.; PISSAIA, F. V.; DE ARAUJO, C. L.; MAYER, A. F. Physiological responses to the Glittre-ADL test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Med.* 2014;46(1):88-94.

KNOBEL, E. Monitorização hemodinâmica no paciente grave. Ed. Atheneu. 2013. 1ºed.

KOLO, P. M.; SANYA, E. O.; OLANREWaju, T. O.; FAWIBE, A. E.; SOLADOYE, A. Cardiac autonomic dysfunction in sickle cell anaemia and its correlation with QT parameters. *Niger Med J.* 2013;54(6):382-385.

KRAAL, J. J.; VAN DEN AKKER-VAN MARLE, M. E.; ABU-HANNA, A.; STUT, W.; PEEK, N.; MC KEMPS, H. Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared to conventional, centre-based cardiac rehabilitation: results of the FIT@Home study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(12):1260-1273.

LIEM, R.L.; ANKINOSUM, M.; MUNTZ, S. D. Viabilidade e segurança do treinamento físico em casa em crianças com anemia falciforme. *Pediatric Blood Cancer.* 2017; e26671.

LIMA, K. T. L. L.; PEREIRA, J.O.F.; REIS, P.R.M.; et al. Qualidade de vida dos portadores de doença falciforme. *Revista de enfermagem UFPE on line., Recife,* 13(2):424-30, fev., 2019.

LIMA, T. R. L.; ALMEIDA, V. P.; FERREIRA, A. S.; GUIMARÃES, F. S.; LOPES, A. J. Handgrip strength and pulmonary disease in the elderly: what is the link? *Aging Dis.* 2019;10(5):1109-1129.

MACLEAN, J. E.; ATENAFU, E.; KIRBY-ALLEN, M.; MACCLUSKY, I. B.; STEPHENS, D.; GRASEMANN, H.; et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(10):1055-1059.

MACHADO, R. R. F. Anemia Falciforme: estudo bibliográfico. Academia de Ciência e Tecnologia - AC&T. Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Hematologia Laboratorial São José do Rio Preto, 2010.

MARTINS, M. M. F.; TEIXEIRA, M. C. P. Análise dos gastos das internações hospitalares por anemia falciforme no estado da Bahia. Caderno de Saúde Coletiva. 2017, Rio de Janeiro, 25 (1): 24-30.

MEHARI, A.; KLINGS, E. S. Chronic pulmonary complications of sickle cell disease. Chest 2016;149(50):1313-1324.

MERLET, A. N.; CHATEL, B., HOURDÉ, C., RAVELOJAONA, M., BENDAHAN, D., FÉASSON, L et al. How sickle cell disease impairs skeletal muscle function: Implications in daily life. Med Sci Sports Exerc. 2019;51(1):4-11.

MERLET, A. N.; FÉASSON, L.; BARTOLUCCI, P.; HOURDÉ, C.; SCHWALM, C.; GELLEN, B.; et al. Muscle structural, energetic and functional benefits of endurance exercise training in sickle cell disease. Am J Hematol. 2020;95(11):1257-1268.

MILLER, M. R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A.; et al. Standardization of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-338.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: o que se deve saber sobre herança genética. Brasília: Ministério da Saúde. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020. Acesso ao site em 14/10/2020. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/@@search?SearchableText=anemia+falciforme>.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M. C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. Braz J Med Biol Res. 1999;32(6):719-727.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; PERES, C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32 (6):729-737.

NORVIL, W. Evaluation of 6-minute walk test (6mwt) in adults with sickle cell disease. In: São Paulo/SP. Dissertação de Mestrado. UNIFESP, 2017, 130 p.

OGUANOBI, N. I.; ONWUBERE, B. J.; ANISIUBA, B. C.; IKE, S. O.; EJIM, E. C.; IBEGBULAM, O. G. Clinical findings associated with cardiovascular autonomic dysfunction in adult sickle cell anemia patients. *Acta Cardiol.* 2012;67(2):169-175.

OHARA, D. G.; RUAS, G.; CASTRO, S. S.; MARTINS, P. R. J.; WALSH, I. A. P. Dor osteomuscular, perfil e qualidade de vida de indivíduos com doença falciforme. *Revista Brasileira de Fisioterapia.* 2012.

PEREIRA, C. A. C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406.

PLATT, O. S.; THORINGTON, B. D.; BRAMBILLA, D. J.; MILNER, P. F.; ROSSE, W. F.; VICHINSKY, E. et al. Pain Sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991;325(1):11-16.

PIEL, F. B., HAY, S. I., GUPTA, S., WEATHERALL, D. J.; WILLIAMS, T. N. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med.* 2013;10:e1001484.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; AND REES, D. C. Sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561-1573.

REES, D.C.; WILLIAMS, T. N; GLADWIN, M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376(9757):2018-2031.

REIS, C. M.; KARLOH, M.; FONSECA, F. R.; BISCARO, R. R. M.; MAZO, G. Z.; MAYER, A. F. Avaliação da capacidade funcional: equações de referência para o teste Glittre Activities of Daily Living. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):370-377.

ROGERS, Z. R.; WANG, W. C.; LUO, Z.; IYER, R. V.; SHALABY-RANA, E.; DERTINGER, S. D. et al. Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. *Blood* 2011;117(9):2614-2617.

SANGKATUMYONG, S.; COATES, T. D.; KHOO, M. C. K. Abnormal autonomic cardiac response to transient hypoxia in sickle cell anemia. *Physiol Meas.* 2008; 29(5):655-668.

SKUMLIEN, S.; HAGELUND, T.; BJØRTUFT, O.; RYG, M. S. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med.* 2006;100(2):316-323.

SERJEANT, G. R.; SERJEANT, B. E. Management of sickle cell disease; lessons from the Jamaican Cohort Study. *Blood Rev.* 1993;7(3):137-145.

SHAFFER, F.; GINSBERG J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health* 2017;5:258.

SILVA, A. V. Anemia falciforme. Academia de Ciência e Tecnologia. Curso de Hematologia Essencial e Prática apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia, como parte das exigências para obtenção do certificado de conclusão, 2019.

SILVA, J. L. Avaliação da capacidade funcional e da função pulmonar em crianças e adolescentes com anemia falciforme. Dissertação apresentada à Universidade Nove de Julho. São Paulo. 2020.

STEINBERG, M. H. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11(1):163-184.

STROUSE, J. J.; LANZKRON, S.; URRUTIA, V. The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert Reviews Hematology*. 4(6), 597–606 (2011).

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065.

TINTI, G.; SOMERA JR, R.; VALENTE, F. M.; C. R. B. DOMINGOS. Benefits of kinesiotherapy and aquatic rehabilitation on sickle cell anemia: a case report. *Genet Mol Res*. 2010;9(1):360-364.

VOSKARIDOU, E.; CHRISTOULAS, D.; TEPOS, E. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. *Br J Haematol*. 2012;157(6):664-673.

WEST, M. S.; WETHERS, D.; SMITH, J.; STEINBERG, M. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. The cooperative Study of Sickle cell Disease. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(8):893-909.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hemoter*. 2007;29(3):207-214.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução nº466, de 10 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde)

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo denominado “RECONDICIONAMENTO FÍSICO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: EFEITO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM ADULTOS COM ANEMIA FALCIFORME”, nos quais os objetivos são:

- Avaliar o efeito da reabilitação na qualidade de vida e saúde geral dos pacientes com Anemia Falciforme através do uso de questionários.
- Avaliar as medidas de pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e pressão expiratória máxima (PE_{max}) após a execução do plano de tratamento.
- Avaliar os parâmetros de força e resistência desses pacientes durante a realização do handgrip e da dinamometria isométrica com eletromiografia de superfície após plano de tratamento.
- Avaliar a fadiga geral após a execução do plano de tratamento.
- Avaliar a capacidade funcional através do teste de caminhada de seis minutos e do teste de AVD-Glittre, antes e após a execução do plano de tratamento.

Este estudo justifica-se, pois pacientes com anemia falciforme possuem importantes limitações funcionais que afetam negativamente o desempenho do dia-a-dia e contribuem para a piora da doença, sendo necessário fazer um estudo para propor um tratamento para os problemas causados pela doença.

Sua participação no referido estudo é a de submeter-se a um período de tratamento fisioterapêutico onde você terá que fazer alguns exercícios de alongamento, força, caminhar em uma esteira e exercício de equilíbrio como ficar sobre uma perna. Para avaliar se você está melhorando, você terá que realizar testes físicos para avaliar seu esforço, onde você terá que caminhar em um corredor e sentado fazer força com uma perna. Em todos os exames citados anteriormente haverá a presença de um fisioterapeuta para prestar qualquer suporte que você precisar. Além dos exames, o senhor (a) terá que responder aos questionários apresentados pelo pesquisador.

Através dos resultados dessa pesquisa, o senhor (a) terá alguns benefícios como: tratamento para o seu problema de saúde, informações sobre seu estado de saúde relacionado à capacidade física 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, falta de ar, mas haverá um fisioterapeuta em todo o momento com o senhor (a). Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma identificar-lhe, 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.

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável (Leila Paula Alves da Silva Nascimento) que pode ser encontrada no telefone (21) 98086-8000. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética 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) 3882-9797 ramal: 2015; e-mail: comitedeetica@unisuam.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.

Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada a sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta-corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

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. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente 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

Anexo 1 – Carta de aprovação do CEP

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

- DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Recondicionamento físico em doenças negligenciadas: efeito sobre a qualidade de vida relacionada à saúde em adultos com anemia falciforme
Pesquisador Responsável: LEILA PAULA ALVES DA SILVA NASCIMENTO
Contato Público: LEILA PAULA ALVES DA SILVA NASCIMENTO
Condições de saúde ou problemas estudados: Anemia falciforme
Descritores CID - Gerais: Anemia falciforme sem crise
Descritores CID - Específicos: Anemia falciforme sem crise
Descritores CID - da Intervenção: Falta de exercício físico
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 13/03/2019



- DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA
Cidade: RIO DE JANEIRO

- DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5235 - Centro Universitário Augusto Motta/ UNISUAM
Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)
Telefone: (21)3882-9797
E-mail: comitedeetica@souunisiam.com.br

- CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

- CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

Anexo 1 – Submissão do manuscrito



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Dear Agnaldo José Lopes,

Thank you for your submission. Please see the details below.

Submission ID	215511170
Manuscript Title	Therapist-oriented home rehabilitation for adults with sickle cell anemia: effects on muscle strength, functional capacity and quality of life
Journal	Hematology