

# COMPARAÇÃO DOS VALORES PREVISTOS E ENCONTRADOS NA FUNÇÃO PULMONAR E NO DESEMPENHO FUNCIONAL EM PESSOAS COM DF

## *DUENSITY COMPARISON OF PREDICTED AND ACTUAL PULMONARY FUNCTION AND FUNCTIONAL PERFORMANCE IN PEOPLE WITH SICKLE CELL DISEASE*

Vitória Cristina de Souza Bitencourt<sup>1</sup>, Juliana Guimarães Santos<sup>2</sup>, Cristiane Maria Costa Dias<sup>3</sup>

1. Acadêmico do curso de fisioterapia da Bahiana– Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil. Integrante do programa institucional iniciação científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. ORCID 0009-0005-0844-2887
2. Fisioterapeuta, Mestre em Tecnologias em Saúde pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil. ORCID 0000-0002-9093-459X
3. Fisioterapeuta, Doutora em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil. ORCID 0000-0003-1944-3154

Autor para correspondência: [vitoriabitencourt21.1@bahiana.edu.br](mailto:vitoriabitencourt21.1@bahiana.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** A Doença Falciforme (DF) pode provocar complicações pulmonares e redução do desempenho funcional. Contudo, a associação entre os valores previstos e esperados da função pulmonar e o desempenho funcional em pessoas com DF ainda não foi claramente evidenciada na literatura. **Objetivo:** Comparar os valores previstos e encontrados da função pulmonar e desempenho funcional em pessoas com DF. **Métodos:** Estudo de corte transversal, realizado na clínica de Fisioterapia Bahiana Saúde, em pessoas com DF. Incluídas: Pessoas com diagnóstico de DF diagnosticada por sequência de DNA e eletroforese de Hb e exame PCR comprobatório. Excluídas: síndromes genéticas associadas, eventos agudos há menos de 1 mês, com asma brônquica e fibrose cística. A avaliação da força muscular respiratória foi realizada através da manovacomетria; função pulmonar através da espirometria; desempenho funcional através da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6min). As variáveis contínuas (idade, CVF, VEF1, CVF/VEF1, PIMAX, PEMAX, distância percorrida no TC6M) foram representadas por mediana e intervalo interquartil. Para verificar as comparações entre as variáveis numéricas (CVF, VEF1, CVF/VEF1, PIMAX, PEMAX, distância percorrida no TC6M) foi utilizado o teste de Wilcoxon. O nível de significância estatística em todos os testes foi fixado em  $p \leq 0,05$ . **Resultados:** A amostra foi composta por 35 participantes com uma mediana de 35 anos de idade, maior frequência do fenótipo HbSS com 68%, na espirometria os valores são sugestivos de um padrão obstrutivo. A força muscular inspiratória e expiratória atingiram 60% e 61% do previsto, respectivamente. No TC6M foi encontrado uma distância percorrida abaixo do valor previsto. **Conclusão:** Foi encontrado que os valores previstos, quando comparados aos observados, apresentaram-se reduzidos tanto na função pulmonar quanto no desempenho funcional de indivíduos com Doença Falciforme.

**Palavras-chave:** DF; teste de função respiratória; desempenho funcional

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Sickle cell disease (SCD) can cause pulmonary complications and reduced functional performance. However, the association between predicted and expected lung function values and functional performance in people with SCD has not yet been clearly demonstrated in the literature. **Objective:** To compare the predicted and found values of lung function and functional performance in people with SCD. **carried out at the Bahiana Saúde Physiotherapy clinic on people with SCD. Included:** People diagnosed with Sickle Cell Disease by DNA sequencing and Hb electrophoresis and a confirmatory PCR test. **Excluded:** associated genetic syndromes, acute events less than 1 month previously, bronchial asthma and cystic fibrosis. Respiratory muscle strength was assessed using manovacuometry; lung function using spirometry; functional performance using the distance covered in the six-minute walk test (6MWT). The continuous variables (age, FVC, FEV1, FVC/FVC1, PIMAX, PEMAX, distance walked in the 6MWT) were represented by median and interquartile range. The Wilcoxon test was used to verify comparisons between the numerical variables (FVC, FEV1, FVC/FVC1, PIMAX, PEMAX, distance covered in the 6MWT). The level of statistical significance for all tests was set at  $p \leq 0.05$ . **Results:** The sample consisted of 35 participants with a median age of 35 years, a higher frequency of the HbSS phenotype with 68%, in spirometry the values are suggestive of an obstructive pattern. Inspiratory and expiratory muscle strength reached 60% and 61% of predicted, respectively. The 6MWT found a distance covered below the predicted value. **Conclusion:** It was found that the predicted values, when compared to the observed values, were reduced in both lung function and functional performance in individuals with Sickle Cell Disease.

**Keywords:** Sickle cell disease; respiratory function test; functional performance

## INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) possui caráter sanguíneo, recessiva e hereditária, responsável por atingir milhares de pessoas no mundo. Está concentrada majoritariamente nos continentes da África, Ásia e na América do Sul <sup>1</sup>. No Brasil é uma doença com alta prevalência, principalmente, no estado da Bahia com uma proporção de 1:650 nascidos vivos/ano <sup>1,2</sup>. Nesta doença ocorre um defeito na cadeia da beta-globina da molécula de hemoglobina, por meio da alteração na conversão do ácido glutâmico em um códon de valina. Este processo ocorre durante a desoxigenação e contribui para a falcização das hemácias, que passam do formato original discoide para a forma de foice. Além disso, devido a arquitetura da valina ser hidrofóbica, haverá a polimerização da hemoglobina e com o formato de foice da hemácia, ocorre um evento chamado de vaso-oclusão<sup>3</sup>.

Devido ao processo de polimerização da hemoglobina S (HbS), desencadeia eventos de isquemia, inflamação e estresse oxidativo. Esse processo pode resultar em alterações do padrão pulmonar, caracterizadas por manifestações mista, obstrutiva ou restritiva<sup>4</sup>. Estudos indicam que o padrão restritivo é mais acentuado em adultos, enquanto o padrão obstrutivo ocorre com maior frequência em crianças<sup>5,6</sup>. No entanto, ainda há congruências na literatura quanto ao padrão da função pulmonar predominante em adultos com DF. Outro fator que pode comprometer a função pulmonar em indivíduos com DF (DF) é a redução dos fluxos e volumes pulmonares, associada a estresse oxidativo, lesão endotelial e eventos vaso-oclusivos. Esses processos contribuem para a diminuição da força muscular respiratória e do desempenho funcional<sup>7,8,9</sup>.

No Brasil, especialmente no estado da Bahia, apresenta uma alta prevalência de adultos com Doença Falciforme. Apesar do conhecimento científico das alterações pulmonares e do desempenho funcional nesta doença, ainda não foi esclarecido a comparação entre os valores previstos e observados da função pulmonar e o desempenho funcional, nesta população. Desse modo o objetivo da pesquisa foi comparar os valores previstos e encontrados da função pulmonar e desempenho funcional em pessoas com Doença Falciforme.

## **MÉTODOS**

Estudo transversal realizado na clínica de Fisioterapia Bahiana Saúde, com a proposta de caracterizar a função pulmonar e o desempenho funcional em pessoas com DF. Os participantes entraram no estudo através do método *snowball*<sup>0</sup>. Foram incluídos no estudo participantes com idade maior de 18 anos e menor ou igual a 64 anos, HbS diagnosticado por sequência de DNA e eletroforese de Hb. Foram excluídas pessoas com síndromes genéticas associadas, terem realizado transfusão sanguínea nas últimas 24h, que manifestavam eventos agudos há menos de 1 mês da inclusão do estudo, asma brônquica, fibrose cística, incapacidade para caminhar ou realizar os exames previstos, e dificuldade de compreensão para realização dos testes.

As avaliações foram iniciadas com aplicação do questionário padrão: Coletados os dados sociodemográficos (nome, idade, telefone, e-mail), clínicos (como o tempo de diagnóstico, manifestações agudas da doença: crises vasclusivas (CVO), síndrome torácica aguda, infecções, internamentos, transfusões sanguíneas, priapismo, acidente vascular cerebral. Posteriormente, os dados antropométricos como a altura dos participantes foram medidos através do estadiômetro e o peso em balança digital previamente calibrada para garantir a confiabilidade dos dados. A percepção do esforço respiratório foi aplicada no final de cada teste, através da escala subjetiva de Borg modificada<sup>21</sup>. O participante descansava entre os testes por cinco minutos e posteriormente eram submetidos a avaliação da função pulmonar e a realização do TC6M. Durante esse momento de descanso, o oxímetro G-TEC foi utilizado com a finalidade de verificar a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) e a frequência cardíaca (FC); pressão arterial (PA) e a escala de subjetiva de percepção de esforço - Borg de 0 a 10. Os testes foram conduzidos por um único avaliador treinado, com instruções verbais padronizadas, sempre no mesmo período do dia (vespertino) e no local, seguindo o Protocolo do TC6M<sup>11</sup>.

A avaliação dos valores espirométricos foi realizada conforme os critérios da American Thoracic Society (ATS), por um fisioterapeuta treinado<sup>12</sup>. Foi utilizado o espirômetro MR modelo *Spirobank II*, os parâmetros analisados foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo

(VEF1) e a relação CVF/VEF1 - Índice de *Tiffeneau-Pinelli*, os valores foram apresentados em percentual previsto para o sexo, idade e altura. No que diz respeito, a avaliação da força muscular respiratória foi avaliada através do manovacuômetro *Sport*, utilizado a equação de referência Neder JA. et al. (1999): PImáx (CmH<sub>2</sub>O): Homens = -0,80 (idade) + 155,3, SEE = 17,3; Mulheres = -0,49 (idade) + 110,4, SEE = 9,1. PEmáx (CmH<sub>2</sub>O): Homens = -0,81 (idade) + 165,3, SEE = 15,6; Mulheres = -0,61 (idade) + 115,6, SEE = 11,2<sup>13</sup>.

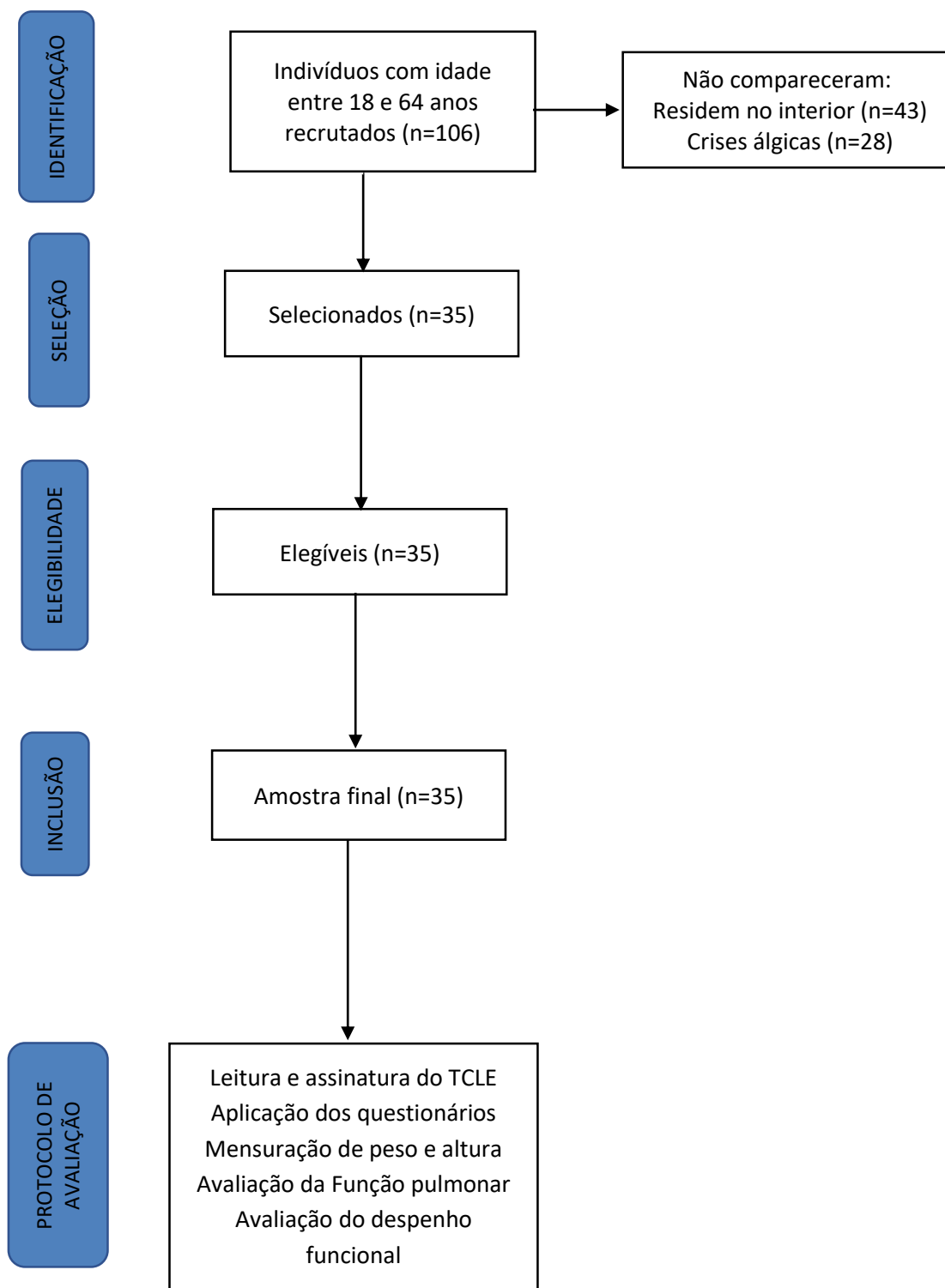
Referente ao TC6M foi aplicado conforme o protocolo da ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test – 2002<sup>11</sup>. O teste se iniciava e finalizava com a aferição da PA, SpO<sub>2</sub>, FC e percepção de esforço ao exercício - Borg em sedestração. Foi utilizada a fórmula prevista para população brasileira saudável TC6M, equação de referência Brito Raquel R. et al. (2013) Distância prevista = 890,46 - (6,11 x idade) + (0,0345 x idade<sup>2</sup>) + (48,87 x sexo) - (4,87 x IMC)<sup>14</sup>.

A análise do banco de dados foi através do *Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 14.0 for Windows. Inicialmente foi confirmada a distribuição dos dados através da análise descritiva. Para a análise descritivas, as variáveis categóricas: sexo, cor, método de diagnóstico, fenótipo da DF (HbSS, HbS-betaTalassemia, HbSC e HbSD), eventos agudos a menos de um mês foram apresentadas em valores absolutos e percentuais. As variáveis contínuas (idade, CVF, VEF1, CVF/VEF1, PIMAX, PEMAX e distância percorrida do TC6M) foram relatadas por mediana e intervalo interquartil. Para verificar as comparações entre as variáveis numéricas (CVF, VEF1, CVF/VEF1, PIMAX, PEMAX e distância percorrida no TC6M), foi utilizado o teste de associação Wilcoxon. O nível de significância estatística foi fixado em  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

A amostra foi constituída por 35 participantes conforme os critérios de elegibilidade, no período entre outubro de 2021 a setembro de 2024, Figura 4.

Figura 4 – Fluxograma do recrutamento dos participantes da pesquisa de acordo com modelo sugerido no STROBE <sup>15</sup>.



No que concerne a amostral total, foi verificado uma frequência maior do sexo feminino 54,3%. A idade variou entre 29 e 40 anos. A maioria da população com 71,4% autorreferida cor preta. A tabela 1 apresenta os dados sociodemográficos dos participantes da pesquisa.

**Tabela 1** – Características sociodemográficas das pessoas com Doença Falciforme. Salvador, BA, 2021-2024. (n=35)

<b>Variáveis</b>	
<b>Idade (anos)</b>	35,46 (29 – 40)
<b>Peso (kg)</b>	65,03 (56,7 – 70)
<b>Altura (cm)</b>	167 (159 – 175)
<b>IMC</b>	23,38 (19,6 – 26,27)
<b>Sexo</b>	
Feminino	19 (54,3)
Masculino	16 (45,7)
<b>Cor autorreferida</b>	
Preto	25 (71,4)
Não preta	10 (28,6)
<b>Escolaridade</b>	
Ensino fundamental completo >8 anos	5 (14,0)
Ensino fundamental completo (11 anos)	14 (37,0)
Ensino médio completo	15 (46,1)
Pós-graduação	1 (2,9)
<b>Ocupação</b>	
Ativo	11 (31,6)
Desempregado	12 (34,2)
Aposentado	12 (34,2)
<b>Renda principal da casa</b>	
Sim	16 (45,7)
Não	19 (54,3)
<b>Renda familiar</b>	
Até 2 salários-mínimos	30 (85,7)
2 a 4 salários-mínimos	5 (14,3)

Variáveis qualitativas foram expressas em n = frequência absoluta e relativa (%). Variáveis quantitativas foram expressas em mediana e intervalo interquartil. IMC = índice de massa corporal.

Em relação aos aspectos clínicos dos participantes 77,1% tiveram o diagnóstico através da eletroforese de Hb, 68,6% tinham HbSS. Relataram ausência de eventos agudos no último mês 62,9%; fazem uso da hidroxiuréia 48,6%; não fazem tratamento fisioterapêutico 88,6%.

**Tabela 2** – Características clínicas das pessoas com Doença Falciforme. Salvador, BA, 2021-2024. (n=35)

<b>Variáveis</b>	
<b>Métodos de diagnóstico</b>	
Eletroforese de Hb	27 (77,1)
Outro	8 (22,9)
<b>Tipo da DF</b>	
HbSS	24 (68,6)
S Talssemia	1 (2,8)
HbSC	10 (28,6)
<b>Eventos agudos no último mês</b>	
Sim	13 (37,1)
Não	22 (62,9)
<b>Qual Evento</b>	
Crise álgica	10 (28,6)
Osteonecrose da cabeça do fêmur	2 (5,7)
<b>Tratamento com hidroxiureia</b>	
Sim	17 (48,6)
Não	15 (42,8)
Já fez	3 (8,6)
<b>Realiza fisioterapia</b>	
Não	31 (88,6)
Sim	4 (11,4)

Variáveis qualitativas foram expressas em n = frequência absoluta e %.



A tabela 3 revela os valores previstos e encontrados da função pulmonar e força muscular respiratória. Todas as variáveis da espirometria (CVF, VEF1 e VEF1/CVF); força muscular inspiratória (Pimáx) e expiratória (Pemáx); e a distância percorrida no TC6M apresentaram valores abaixo do previsto, com significância estatística ( $p= 0,001$ ).

**Tabela 3** – Comparação entre os valores previstos e encontrados das variáveis da função pulmonar e desempenho funcional em pessoas com Doença Falciforme, Salvador – Bahia, 2021-2024. (n=35)

<b>Variáveis</b>	<b>Valores previstos</b>	<b>Valores encontrados</b>	<b>p</b>
<b>Pimáx (cmH2O)</b>	- 99 (91,62 – 127,3)	-70 (50 - 70)	0,001
<b>Pemáx (cmH2O)</b>	102, 18 (92,4 – 136,9)	65 (50 – 90)	0,001
<b>CVF (L)</b>	3,91 (3,24 – 4,90)	3,32 (2,73 – 3,85)	0,001
<b>VEF1 (L/s)</b>	3,44 (2,76 – 4,01)	2,53 (2,34 – 2,88)	0,001
<b>VEF1/CVF (%)</b>	105,82 (96,5 – 112,1)	80 (73,8 – 87,6)	0,001
<b>TC6M (metros)</b>	676,32 (579,8 – 745,9)	430 (391 – 471)	0,001

Variáveis quantitativas foram expressas em mediana e intervalo interquartil. Teste Wilcoxon entre os valores previstos. Pimáx: pressão inspiratória máxima; Pemáx pressão inspiratória máxima; CVF: Capacidade Vital Funcional; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

A tabela 4 mostra a porcentagem (%) dos valores previstos em relação aos valores encontrados das variáveis da função pulmonar, os participantes alcançaram 80% da CVF e VEF1/CVF, 77% do VEF1. No que diz respeito à força muscular respiratória: Pimáx 61,94% do previsto; Pemáx: 60,19%; Distância Percorrida no TC6M: 62,77% do previsto.

**Tabela 4** – Porcentagem dos valores previstos em relação aos encontrados das variáveis função pulmonar e desempenho funcional em pessoas com DF, Salvador – Bahia, 2023.

<b>Variáveis</b>	<b>Valores encontrados</b>
% da CVF (L)	80,0 (70,0 – 88,0)
% do VEF1 (L/s)	77 (65,0 – 83,0)
% VEF1/CVF	80,0 (73,8 – 87,6)
% Pimáx (cmH <sub>2</sub> O)	61,94 (47,3 – 100,0)
% Pemáx (cmH <sub>2</sub> O)	60,19 (41,3 – 78,6)
% TC6min (m)	62,77 (55,4 – 76,31)

Variáveis quantitativas foram expressas em mediana e intervalo interquartil. Pimáx: pressão inspiratória máxima; Pemáx pressão inspiratória máxima; CVF: Capacidade Vital Funcional; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

## DISCUSSÃO

Este estudo teve como proposta de realizar a comparação dos valores previstos e encontrados da função pulmonar e do desempenho funcional em pessoas com DF. Foi encontrado valores significativos entre previstos e encontrados nas variáveis da espirometria, da força muscular respiratória e distância percorrida no TC6M. Os resultados demonstraram um padrão indicativo de obstrução, redução da força muscular respiratória e do desempenho funcional em pessoas com DF.

Neste estudo identificamos na espirometria valores de VEF1 correspondentes a 77% do valor previsto, enquanto a CVF e VEF1/CVF apresentaram valores abaixo dos previstos, ambos em torno de 80% do esperado, o que sugere um padrão indicativo de obstrução. Estes achados divergem do estudo de Sen et al., que avaliaram 66 adultos com média de idade de  $27,48 \pm 7,05$  anos, fenótipo mais frequente HbSb (70%), e um grupo controle composto por indivíduos saudáveis. Através do teste de provocação com metacolina, foi identificado um padrão restritivo em 48% da amostra analisada<sup>4</sup>. Outro estudo analisou 310 participantes com idade média  $30.72 \pm 10.34$  anos, predominantemente o fenótipo HbSS 60%, com padrão restritivo<sup>16</sup>. Uma possível hipótese aos achados discordantes observados no nosso estudo foi a predominância de pacientes com o genótipo HbSS (68%), considerado a forma mais grave da DF. Este genótipo está associado a uma maior vulnerabilidade e complicações severas, como eventos vaso-oclusivos agudos e dolorosos, disfunção esplênica com maior suscetibilidade a infecções, anemia hemolítica, disfunção orgânica crônica, acidente vascular cerebral e mortalidade precoce. Esses fatores amplificam as repercussões sistêmicas da doença e impacto significativo nos desfechos clínicos e funcionais, observados nestes pacientes<sup>17</sup>. Destaco a limitação do nosso estudo a ausência da realização da prova de broncodilatador e número pequeno da amostra analisada, o que representa fragilidades metodológicas. Provavelmente, essa limitação influenciou a não detecção de padrões respiratórios reversíveis e uma caracterização mais precisa do padrão pulmonar. Entretanto, já é sabido que não há um padrão pulmonar claramente definido e amplamente aceito em pessoas com Doença Falciforme<sup>16</sup>.

Outra explicação plausível para estes achados são os mecanismos fisiopatológicos associados às manifestações clínicas e complicações pulmonares como a Síndrome Torácica Aguda. Esses achados destacam as heterogeneidades dessas alterações pulmonares e funcionais<sup>6,8</sup> nas pessoas com Doença Falciforme. Os autores sugerem nova pesquisa com o intuito de preencher esta lacuna e elucidar um entendimento mais robusto sobre o padrão pulmonar em pacientes com DF.

No que se refere à força muscular respiratória observou-se uma redução tanto na pressão inspiratória máxima (PIMAX) quanto na pressão expiratória máxima (PEMAX), em ambos os sexos o que indica uma fraqueza muscular respiratória. Estes achados estão consistentes com os resultados de Ohrana, que buscou avaliar uma população com média de idade de  $29 \pm 6$  anos, composta por pessoas com o fenótipo HbSS (23%), e destacou uma redução nas medidas de PIMAX e PEMAX em comparação aos valores previstos<sup>18</sup>. Apesar dos avanços na pesquisa sobre a DF, a investigação da força muscular respiratória ainda é limitada. Esse panorama ressalta a importância de estudos adicionais que visem validar e aprofundar a compreensão da ocorrência de fraqueza muscular respiratória associada a essa condição. Pesquisas futuras podem contribuir para estratégias de intervenção mais eficazes, melhorando a performance respiratória.

Referente ao desempenho funcional observou-se que os participantes alcançaram 62,77% dos valores esperados. Logo, demonstra uma redução na distância percorrida durante o TC6M das pessoas com DF, em comparação aos valores previstos para a população saudável, de acordo com a idade e sexo. Estes dados corroboram com os dados de outro estudo com a mesma faixa etária e fenótipo da DF<sup>18</sup>. Ambos os estudos reforçam a evidência de que pessoas com DF tendem a percorrer distâncias menores em testes de desempenho funcional quando comparadas a pessoas sem a doença. Além disso, indicam que o fenótipo HbSS está associado às manifestações mais graves da DF. Uma possível causa para essa limitação funcional é o fato de 88,6% dos participantes não realizarem acompanhamento fisioterapêutico, somado à alta prevalência de crises álgicas (28,6%), e às deficiências nas políticas públicas de saúde. Sendo assim, a redução do desempenho funcional

identificada neste estudo evidencia o papel crucial da fisioterapia na reabilitação de indivíduos com DF. Com o objetivo de atenuar os impactos da fisiopatologia da doença, com ênfase especial na reabilitação das disfunções dos músculos respiratórios, no ganho do desempenho funcional e, conseqüentemente, na qualidade produtiva dessa população<sup>22</sup>. Posto isso, estudos futuros são essenciais para aprofundar o conhecimento sobre as intervenções fisioterapêuticas na Doença Falciforme, e os impactos na qualidade produtiva e de vida dessas pessoas. É relevante destacar que as repercussões, como a fraqueza dos músculos respiratórios e a redução do desempenho funcional, estão diretamente correlacionadas com as características fisiopatológicas da DF. Entre essas características, incluem-se os eventos de vaso-oclusão, lesão do endotélio vascular, inflamação, isquemia e estresse oxidativo, os quais desempenham um papel central na progressão das disfunções sistêmicas observadas nesses pacientes<sup>18</sup>. Destacamos que nesta amostra dois participantes não realizaram o TC6M, devido à presença de úlcera nos membros inferiores e por necrose da cabeça do fêmur. Estas manifestações clínicas são comuns em pessoas com DF e representam causas frequentes de limitação funcional nesses pacientes<sup>19,20</sup>.

Ademais, é importante salientar que na pesquisa não foi avaliado o nível de atividade física e dor, estas variáveis contribuem para uma compreensão mais abrangente da influência desses fatores na função pulmonar e no desempenho funcional das pessoas com DF, evidenciando as limitações do estudo. Dessa forma, torna-se necessário a realização de novos estudos que investiguem associação entre essas variáveis, com o objetivo de compreender os mecanismos envolvidos e seu impacto na saúde dessa população.

## **CONCLUSÃO**

Foi encontrado que os valores previstos, quando comparados aos observados, apresentaram-se reduzidos tanto na função pulmonar quanto no desempenho funcional de indivíduos com Doença Falciforme. Estes achados contribuirão para identificar precocemente as disfunções funcionais e nortear as estratégias fisioterapêuticas individualizadas no cuidado de pessoas com Doença Falciforme.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martins de Souza J, Elan Lemos Rosa P, Lemos Souza R, Pires de Castro G. fisiopatologia da anemia falciforme. 2016; 8th ed.
2. Aragão de Jesus J. A implantação do Programa de DF no Brasil.
3. Piccin A, Murphy C, Eakins E, Rondinelli MB, Daves M, Vecchiato C, et al. Insight into the complex pathophysiology of sickle cell anaemia and possible treatment. *Eur J Haematol.* 2019; 102(4):319–30.
4. Sen, N., Kozanoglu, I., Karatasli, M., Ermis, H., Boga, C., & Eyuboglu, F. O. (2009). Pulmonary function and airway hyperresponsiveness in adults with sickle cell disease. *Lung*, 187(3), 195–200. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9141-y>
5. Ozbek, O. Y., Malbora, B., Sen, N., Yazici, A. C., Ozyurek, E., & Ozbek, N. (2007). Airway hyperreactivity detected by methacholine challenge in children with sickle cell disease. *Pediatric Pulmonology*, 42(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1002/ppul.20716>
6. Anthi, A., Machado, R. F., Jison, M. L., Taveira-DaSilva, A. M., Rubin, L. J., Hunter, L., Hunter, C. J., Coles, W., Nichols, J., Avila, N. A., Sachdev, V., Chen, C. C., & Gladwin, M. T. (2007). Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(12), 1272–1279. <https://doi.org/10.1164/rccm.200610-1498OC>
7. Ong, B. A., Caboot, J., Jawad, A., Mcdonough, J., Jackson, T., Arens, R., Marcus, C. L., Smith-Whitley, K., Mason, T. B. A., Ohene-Frempong, K., & Allen, J. L. (2013). Respiratory muscle force and lung volume changes in a population of children with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 163(1), 112–117. <https://doi.org/10.1111/bjh.12481>
8. Gualandro, S. F. M., Fonseca, G. H. H., & Gualandro, D. M. (2007). Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes Cardiopulmonary complications of sickle cell disease. In *Gualandro SFM Rev. bras. hematol. hemoter* (Vol. 29, Issue 3).
9. Melo, H. N., Stoots, S. J. M., Pool, M. A., Carvalho, V. O., Almeida, L. O. C., Aragão, M. L. D. C., Agyemang, C., & Cipolotti, R. (2017). Physical activity level and performance in the six-minute walk test of children and adolescents with sickle cell anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 39(2), 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.02.009>
10. Vinuto J. a Amostragem Em Bola De Neve Na Pesquisa Qualitativa: Um Debate Em Aberto. *Temáticas.* 2016;22(44):203–20.

11. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002; 166:111–7.
12. Filho GB. Bogliolo - Patologia. (10th edição). Rio de Janeiro – RJ : Grupo GEN; 2021; (5): 66-68.
13. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian J MeD Biol Res.* 1999;32(6):719–27;
14. Pereira MRS e CA de CP. Teste de caminhada de seis minutos – tc6. *J Bras Pneumol.* 2011; 166(5):1–2.
15. STROBE. STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [Internet]. STROBE. 2023. Available from: <https://www.strobe-statement.org/>
16. Klings, E. S., Wyszynski, D. F., Nolan, V. G., & Steinberg, M. H. (2006). Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(11), 1264–1269. <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-125OC>
17. McGann, P. T., & Ware, R. E. (2015). Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 14, Issue 11, pp. 1749–1758). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1088827>
18. Ohara, D. G., Ruas, G., Walsh, I. A. P., Castro, S. S., & Jamami, M. (2014). Função pulmonar e teste de caminhada de seis minutos em pessoas com DF. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 18(1), 79–87. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000139>
19. Monfort, J. B., & Senet, P. (2020). Leg Ulcers in Sickle-Cell Disease: Treatment Update. *Advances in Wound Care*, 9(6), 348–356. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0918>
20. Al-Otaibi, M. L., Waliullah, S., & Kumar, V. (2021). Total Hip Replacement in Sickle Cell Disease Patients with Avascular Necrosis of Head of Femur: A Retrospective Observational Study. *Indian Journal of Orthopaedics*, 55(5), 1225–1231. <https://doi.org/10.1007/s43465-021-00394-6>
21. psychophysical\_bases\_of\_perceived\_exertion.12.en.pt. (n.d.)
22. Mortari, B. R., & Manzano, R. M. (2022). Efetividade de diferentes protocolos e cargas utilizadas no treinamento muscular inspiratório de indivíduos com DPOC: uma revisão sistemática. *Fisioterapia e Pesquisa*, 29(3), 303–310. <https://doi.org/10.1590/1809-2950/22004529032022pt>