



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Estefania Costa Botelho

**Avaliação da composição corporal e sua correlação com a função pulmonar
em adultos com anemia falciforme**

Rio de Janeiro

2019

Estefania Costa Botelho

**Avaliação da composição corporal e sua correlação com a função pulmonar em
pacientes adultos com anemia falciforme**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de mestre, ao Programa de Pós-
graduação em Ciências Médicas da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Maria Christina Paixão Maioli

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Cláudia dos Santos Cople Rodrigues

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

B748 Botelho, Estefania Costa.

Avaliação da composição corporal e sua correlação com a função pulmonar em adultos com anemia falciforme / Estefania Costa Botelho – 2019.
73 f.

Orientadora: Maria Christina Paixão Maioli.
Coorientadora: Cláudia dos Santos Cople Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Anemia falciforme - Teses. 2. Estado nutricional - Teses. 3. Sarcopenia - Teses. 4. Composição corporal - Teses. 5. Pulmões – Teses. I. Maioli, Maria Christina Paixão. II. Rodrigues, Cláudia dos Santos Cople. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.155.135

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Estefania Costa Botelho

Avaliação da composição corporal e sua correlação com a função pulmonar em adultos com anemia falciforme

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 26 de junho de 2019.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Christina Paixão Maioli

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientadora: Prof.^a Dra. Cláudia dos Santos Cople Rodrigues

Instituto de Nutrição – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Andréa Ribeiro Soares

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Adriana Costa Babelo

Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2019

RESUMO

BOTELHO, Estefania Costa. *Avaliação da composição corporal e sua correlação com a função pulmonar em adultos com anemia falciforme*. 2019. 73 f. Dissertação (Mestrado em ciências médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A anemia falciforme é uma doença hereditária de elevada prevalência no Brasil e no mundo. As complicações agudas e crônicas provocadas pela doença atingem múltiplos órgãos e sistemas, entre eles o pulmão, um dos principais órgãos acometidos. A doença ainda repercute de maneira negativa no estado nutricional e na composição corporal. Supõe-se que as pessoas com anemia falciforme possam desenvolver de forma precoce uma importante alteração da composição corporal denominada sarcopenia. A perda progressiva da massa muscular acompanhada de diminuição da força são características observadas nos quadros de sarcopenia. Esta alteração na composição corporal poderia estar relacionada ao comprometimento da função pulmonar. O objetivo do presente estudo foi investigar a composição corporal, a presença de sarcopenia, e a relação destas com a função pulmonar em adultos com anemia falciforme. Foi realizado estudo transversal com adultos, com anemia falciforme, atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. A massa muscular esquelética e outros parâmetros da composição corporal foram avaliados por bioimpedância elétrica. A força muscular e a capacidade funcional foram avaliadas pela força de preensão palmar e velocidade de marcha. A sarcopenia foi diagnosticada usando a definição e os pontos de corte propostos pelo Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas. Foram realizados os seguintes testes de função pulmonar: espirometria, pletismografia corporal e mensuração da força muscular respiratória. Foram incluídos um total de 46 participantes com a média de idade de $29,5 \pm 10,9$ anos. 21 (45,7%) tinham baixa massa livre de gordura. Sarcopenia foi diagnosticada em 14 (30,4%) participantes: 3 (6,5%) com pré-sarcopenia, 7 (15,2%) com sarcopenia e 4 (8,7%) com sarcopenia grave. Função pulmonar prejudicada esteve presente em 33 (71,7%) participantes. Aqueles com sarcopenia tiveram capacidade pulmonar total significativamente menor ($p = 0,009$), pressão inspiratória máxima ($p = 0,018$) e pressão expiratória máxima ($p = 0,006$). Massa muscular esquelética e massa livre de gordura tiveram correlação positiva alta a moderada com parâmetros de função pulmonar e força muscular respiratória. Somente entre mulheres foi observada correlação entre gordura corporal e parâmetros dos testes de função pulmonar. Entre as mulheres, baixa gordura corporal e baixo índice de massa livre de gordura foram altamente associados ao aumento do risco de baixa capacidade pulmonar total e fluxo expiratório forçado máximo. Conclui-se que nesta amostra de 46 adultos com anemia falciforme, foi alta a prevalência de sarcopenia, bem como a diminuição da massa livre de gordura. As alterações na composição corporal relacionaram-se com prejuízo da função pulmonar, o que foi mais evidente entre as mulheres.

Palavras chave: Composição corporal. Massa muscular. Sarcopenia. Anemia falciforme.

Função pulmonar.

ABSTRACT

BOTELHO, Estefania Costa. Evaluation of body composition and its correlation with pulmonary function in adults with sickle cell anemia. 2019. 73 f. Dissertação (Mestrado em ciências médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Sickle cell anemia is a hereditary disease of high prevalence in Brazil and worldwide. Acute and chronic complications caused by the disease affect multiple organs and systems, including the lung, one of the main organs affected. The disease has also impact in nutritional status and body composition. It is assumed that people with sickle cell anemia may early develop sarcopenia. Progressive loss of muscle mass accompanied by decreased strength are characteristics observed in sarcopenia. This alteration in body composition could be related to impaired pulmonary function. The aim of this study was to investigate body composition, the presence of sarcopenia, and their relationship with lung function in adults with sickle cell anemia. A Cross-sectional study was performed with adults with sickle cell anemia treated at the hematology clinic of the Pedro Ernesto University Hospital. Skeletal muscle mass and other body composition parameters were evaluated by electrical bioimpedance. Muscle strength and functional capacity were assessed by grip strength and usual gait speed. Sarcopenia was diagnosed using the definition and cut-off points proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Elderly People. The following pulmonary function tests were performed: spirometry, body plethysmography and measurement of respiratory muscle strength. The study included a total of 46 participants with a mean age of 29.5 ± 10.9 years. 21 (45.7%) had low fat free mass. Sarcopenia was diagnosed in 14 (30.4%) participants: 3 (6.5%) with pre-sarcopenia, 7 (15.2%) with sarcopenia and 4 (8.7%) with severe sarcopenia. Impaired lung function was present in 33 (71.7%) participants. Those with sarcopenia had significantly lower total lung capacity ($p = 0.009$), maximum inspiratory pressure ($p = 0.018$) and maximum expiratory pressure ($p = 0.006$). Skeletal muscle mass and fat free mass had high to moderate positive correlation with parameters of pulmonary function and respiratory muscle strength. Correlation between body fat and pulmonary function test parameters was observed only in women. Also, among women low body fat and fat free mass index were highly associated with increased risk of low total lung capacity and peak expiratory flow. In conclusion the results showed high prevalence of sarcopenia, as well as decreased fat-free mass in this sample of 46 adults with sickle cell anemia. Abnormalities in body composition were related to impairment of lung function, which was more evident among women.

Keywords: Body composition. Muscle mass. Sarcopenia. Sickle cell anemia. Pulmonary function.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 -	Distribuição percentual por faixa etária do total de óbitos por doença falciforme em dois períodos: 1996 - 2001 e 2011 - 2016, Brasil.....	11
Quadro 1 -	Incidência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em alguns estados que realizam a triagem neonatal.....	13
Quadro 2 -	Complicações agudas e crônicas da anemia falciforme.....	16
Figura 1 -	Relação entre anemia falciforme e sarcopenia.....	21
Figura 2 -	Fluxograma da coleta de dados.....	28
Quadro 3 -	Pontos de corte do índice de massa corporal propostos pela Organização Mundial de Saúde.....	31
Quadro 4 -	Equações utilizadas para cálculo dos parâmetros antropométricos e da composição corporal.....	33
Figura 3 -	Critérios diagnósticos da sarcopenia.....	35
Quadro 5 -	Valores de referência dos exames laboratoriais.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resultados da avaliação antropométrica, de composição corporal e laboratorial de adultos com anemia falciforme atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.....	41
Tabela 2 -	Função pulmonar dos adultos com anemia falciforme atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.....	42
Tabela 3 -	Antropometria, composição corporal, ângulo de fase, função respiratória e exames laboratoriais de adultos com anemia falciforme de acordo com a presença ou não de sarcopenia.....	43
Tabela 4 -	Classificação dos parâmetros de função pulmonar em adultos com anemia falciforme com e sem sarcopenia.....	44
Tabela 5 -	Matriz de correlação entre composição corporal, força de preensão palmar e parâmetros do teste de função pulmonar.....	45
Tabela 6 -	Área sob a curva ROC das variáveis de composição corporal na discriminação de CPT e FEFmax alteradas em adultos com anemia falciforme.....	46
Tabela 7 -	Acurácia dos pontos de corte ideais para gordura corporal, índice de massa livre de gordura e índice de massa muscular esquelética para discriminar CPT e FEFmax baixos em mulheres.....	47
Tabela 8 -	Regressão logística univariada da associação entre composição corporal e baixa CPT e FEFmax.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia falciforme
AMB	Área muscular do braço
BIA	Bioimpedância elétrica
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DCT	Dobra cutânea tricípital
DF	Doença falciforme
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FEFmax	Fluxo expiratório forçado máximo
GC	Gordura corporal
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
Hb	Hemoglobina
IC	Intervalo de confiança
IMLG	Índice de massa livre de gordura
IMC	Índice de massa corporal
IMME	Índice de massa muscular esquelética
LDH	Desidrogenase láctica
MLG	Massa livre de gordura
MME	Massa muscular esquelética
NUTRIFAL	Centro de Referência de Nutrição à Pessoa com Doença Falciforme
PB	Perímetro do braço
PEmax	Pressão expiratória máxima
PImax	Pressão inspiratória máxima
PMB	Perímetro muscular do braço
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFP	Teste de função pulmonar

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	10
1	REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
1.1	Anemia Falciforme.....	13
1.1.1	<u>Epidemiologia</u>	13
1.1.2	<u>Etiologia e fisiopatologia</u>	14
1.1.3	<u>Manifestações clínicas</u>	15
1.1.4	<u>Repercussões da anemia falciforme no aparelho respiratório</u>	17
1.1.5	<u>Aspectos nutricionais relacionados a anemia falciforme</u>	18
1.1.6	<u>Repercussões da anemia falciforme no tecido muscular esquelético</u>	19
1.2	Sarcopenia.....	20
1.2.1	<u>Opções terapêuticas</u>	22
2	JUSTIFICATIVA.....	24
3	OBJETIVO.....	25
3.1	Objetivo geral.....	25
3.2	Objetivos específicos.....	25
4	MÉTODOS.....	26
4.1	Aspectos éticos.....	26
4.2	Desenho do estudo.....	26
4.3	CrITÉrios de Seleção dos participantes.....	26
4.4	Fluxograma da coleta de dados.....	27
4.5	Avaliação nutricional.....	29
4.5.1	<u>Avaliação antropométrica</u>	29
4.5.1.1	Massa corporal.....	29
4.5.1.2	Estatura.....	29
4.5.1.3	Perímetro do braço (PB)	30
4.5.1.4	Dobra cutânea tricipital (DCT)	30
4.5.1.5	Perímetro muscular do braço (PMB).....	31
4.5.1.6	Área muscular do braço (AMB).....	31
4.4.1.7	Índice de massa corporal (IMC)	31
4.5.2	<u>Composição corporal</u>	32
4.5.3	<u>Força e desempenho físico</u>	33

4.5.3.1	Dinamometria manual.....	33
4.5.3.2	Velocidade de marcha.....	34
4.5.4	<u>Classificação da sarcopenia</u>	34
4.5.5	<u>Avaliação laboratorial</u>	36
4.5	Testes de função pulmonar (TFP)	37
4.6	Análises estatísticas	38
5	RESULTADOS	39
5.1	Caracterização da amostra	39
5.2	Estado nutricional, composição corporal e exames laboratoriais	39
5.3	Função pulmonar	40
5.4	Sarcopenia e sua relação com a função pulmonar	40
6	DISCUSSÃO	48
	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	68
	ANEXO – Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	70

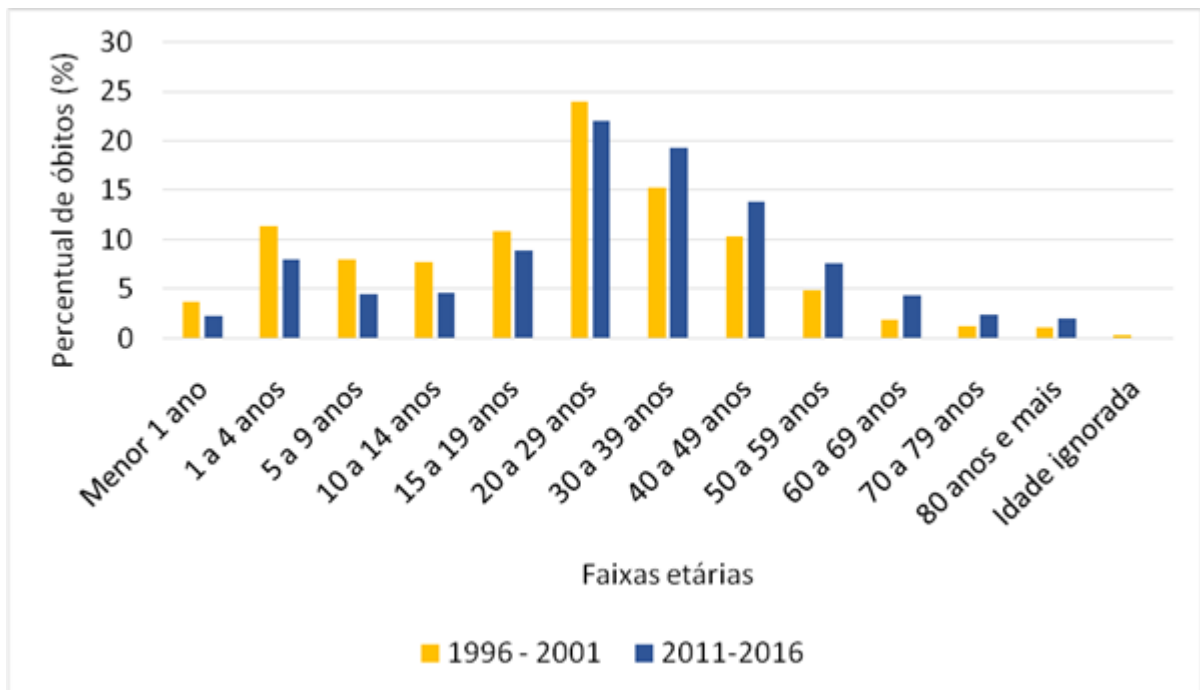
INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma doença hereditária, de elevada morbimortalidade e de alta prevalência no Brasil e no mundo (1–4). A terminologia doença falciforme se refere a um variado número de genótipos caracterizados pela presença do gene da hemoglobina S (Hb S) que pode ocorrer em heterozigose com outros genes de hemoglobinas anormais tais como Hb C, Hb D_{Punjab}, e as interações com as talassemias (2,5–7). A forma homozigótica (Hb SS) e a S β^0 talassemia, são denominadas anemia falciforme (AF), e geralmente apresentam um fenótipo clinicamente mais grave (5,6,8). A associação da hemoglobina normal (Hb A) com a Hb S constitui o traço falciforme (Hb AS), que não necessita de tratamento específico (2,9).

Nas primeiras décadas após sua descrição na literatura médica, a baixa expectativa de vida era marcante, cerca de metade dos indivíduos morriam antes de atingir a idade adulta (10). A mudança deste panorama ocorreu a partir do aumento do conhecimento da doença e seus mecanismos fisiopatológicos, sendo a partir disso possível a instituição do diagnóstico neonatal, a melhora dos cuidados relacionados às complicações da AF comuns na infância (infecções, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, acidentes vasculares cerebrais, entre outros), da educação e informação em saúde, o treinamento dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado destas pessoas, e o emprego da terapia com hidroxiuréia (11–14). Desta forma, nas últimas décadas houve um aumento da sobrevida, permitindo que algumas pessoas com a doença sobrevivam terceira ou quarta década de vida (15–19).

No Brasil ocorreu uma diminuição do percentual de mortes de crianças e de adolescentes, e um aumento de mortes na faixa etária adulta a partir dos 30 anos (Gráfico 1). Para esta mudança na história natural da DF foi fundamental a movimentação dos segmentos sociais, organizações de pacientes e o movimento negro que reivindicaram maior atenção à doença culminando na inclusão da DF e outras hemoglobinopatias na triagem neonatal, na instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e na melhor organização da rede de assistência à saúde (9,20).

Gráfico 1 - Distribuição percentual por faixa etária do total de óbitos por doença falciforme em dois períodos: 1996 - 2001 e 2011 - 2016, Brasil



Fonte: Adaptado de sistema de informações sobre mortalidade (21).

Com o aumento da sobrevida as complicações crônicas da AF, passaram a ser mais prevalentes, uma vez que um maior número de indivíduos chegam a idade adulta e acumulam lesões em múltiplos órgãos e sistemas (22–26), tais como cardiopulmonar (27–30), renal (31), musculoesquelético (32), hepatobiliar (33,34), entre outros, aumentando a morbimortalidade (24,31,34–37) e comprometendo a qualidade de vida destes indivíduos (38). Dentre as sequelas crônicas comuns na AF, aquelas que comprometem o pulmão são altamente incidentes e uma importante causa de morte (24,39). Estudos da função pulmonar de pessoas com DF tem demonstrado a alta prevalência de anormalidades respiratórias, entre 60% a 90%, predominando os fenômenos restritivos (27,40–42) e diminuição da força muscular respiratória (40,43).

Além da lesão crônica de órgãos, também é frequente a alteração do estado nutricional (44). Os requerimentos nutricionais destes indivíduos tendem a ser maiores que daqueles sem a doença, e frequentemente as necessidades energético-proteica, e de micronutrientes podem não ser atingidas pelo consumo alimentar tornando-os mais vulneráveis à desnutrição (45–47). Atribui-se isto à presença da hiporexia associada a inflamação (45,48–50) e a situação de vulnerabilidade social e insegurança alimentar (51–53) que pode dificultar a aquisição de alimentos.

A partir do conhecimento do risco de comprometimento do estado nutricional e da complexidade fisiopatológica da doença, supõe-se que as pessoas com AF possam desenvolver de forma precoce uma importante alteração da composição corporal denominada sarcopenia, uma síndrome caracterizada por diminuição progressiva da massa muscular acompanhada de redução da força muscular (54). A ocorrência de sarcopenia em pessoas com AF ainda é desconhecida, contudo, estudo anterior (55) observou alterações na arquitetura muscular e no metabolismo energético das fibras musculares em homens adultos com AF sinalizando o impacto da doença na musculatura. As alterações musculares poderiam, em parte, explicar a redução funcional encontradas em diversos estudos como a diminuição da tolerância ao exercício (56,57), e da máxima força de preensão palmar (58).

As anormalidades na musculatura poderiam também interferir negativamente na função pulmonar (59), que nestes indivíduos frequentemente já se encontra comprometida pelos recorrentes eventos vaso-oclusivos e infecciosos (27). A hipótese do estudo é que as alterações na composição corporal, particularmente a diminuição da massa muscular e conseqüentemente da força, possam estar relacionadas ao desenvolvimento e/ou ao agravamento das anormalidades respiratórias. Pelo exposto, o presente estudo visa investigar a composição corporal, a presença de sarcopenia, e a relação destas com a função pulmonar em adultos com anemia falciforme.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Anemia falciforme

1.1.1 Epidemiologia

A doença falciforme (DF) compreende um grupo de anemias hemolíticas hereditárias autossômicas recessivas, sendo a anormalidade monogênica mais frequente no Brasil e no mundo. Estima-se o nascimento de 14.242.000 crianças afetadas pela doença no mundo, entre os anos de 2010 e 2050 (60). No Brasil nascem anualmente aproximadamente 3.000 crianças com DF (incluindo as formas heterozigóticas e AF) e 200.000 com traço falciforme sendo o estado do Rio de Janeiro o segundo com maior incidência da doença (quadro 1) (2).

Quadro 1 - Incidência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em alguns estados que realizam a triagem neonatal.

Estados brasileiros	Incidência
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1300
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais, Goiás	1:1400
Espírito Santo	1:1800
São Paulo	1:4000
Rio Grande do Sul	1:11000
Santa Catarina e Paraná	1:13500

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 2012, f. 9 (2).

1.1.2 Etiologia e fisiopatologia

A mudança de uma base nitrogenada (Adenina por Timina), no gene da cadeia beta da hemoglobina, é responsável pela substituição do ácido glutâmico, que possui carga negativa, por valina, aminoácido apolar e hidrofóbico (7,61,62). Desta alteração resulta a hemoglobina S (HbS - Hb $\alpha_2\beta_2^S$), menos solúvel e com mais carga positiva, características bastante diferenciadas da hemoglobina A (HbA) normalmente presente nos indivíduos adultos saudáveis (62–64).

Devido a formação de ligações hidrofóbicas entre as cadeias beta das moléculas de hemoglobina adjacentes, a HbS forma polímeros rígidos quando desoxigenada, causando a distorção da hemácia da forma discóide para o formato em foice, que é característico da doença (61,63). As hemácias afoiçadas tornam-se mais rígidas, com menor capacidade de deformação e sofrem hemólise (65,66).

Além da mudança estrutural, a presença deste polímero provoca outras alterações nas hemácias, como o aumento da adesão entre a membrana celular e o endotélio vascular, devido a exposição da fosfatidilserina que ao interagir com as células do endotélio estimula a liberação de moléculas de adesão (6,67,68). As hemácias mais rígidas e mais aderentes acabam enclausuradas na microcirculação provocando os eventos de vaso-oclusão e dano tecidual por hipóxia (5,6,69). Nesse processo são liberados mediadores pró-inflamatórios que mobilizam leucócitos (granulócitos, monócitos) e plaquetas contribuindo para promover a trombose e a inflamação (6,67,69,70).

A hemólise libera micropartículas que são pequenas vesículas formadas pela membrana celular das hemácias contendo heme e fosfatidilserina, entre outras moléculas encontradas nas hemácias originais (71). Estas micropartículas migram pela circulação sanguínea do local onde ocorreu a vaso-oclusão para outros sítios, interagindo com o endotélio à distância propagando a inflamação (71–73).

A AF também é marcada pelo estresse oxidativo (74). Diferentes mecanismos contribuem para o desequilíbrio entre os antioxidantes e as espécies reativas, entre eles a redução da disponibilidade de óxido nítrico e a intensa produção de oxidantes quando é reestabelecida a perfusão após um evento vaso-oclusivo (74–76).

1.1.3 Manifestações clínicas

A AF manifesta-se sistemicamente por meio de complicações agudas e crônicas. As manifestações agudas requerem manejo clínico imediato (77), como as crises de dor, infecções, sequestro esplênico (78), e as crônicas são resultantes da evolução das complicações agudas (79), suas sequelas, e do dano tecidual cumulativo provocado pelas alterações vasculares (80,81). O quadro 2 apresenta uma síntese das complicações sistêmicas da AF. Estas manifestações variam em incidência, algumas são altamente frequentes como o acometimento da vesícula biliar e da necrose avascular (24,82), e outras são raras (83,84).

Quadro 2 - Complicações agudas e crônicas da anemia falciforme

	Complicações agudas	Complicações crônicas
Neurológicas (85–89)	Infarto cerebral silencioso	Déficit cognitivo
	Acidente vascular encefálico	Aneurisma
	Meningite	
Cardiopulmonares (30,40,90–93)	Síndrome torácica aguda	Asma
	Pneumonia	Cardiomegalia
	Infarto do miocárdio	Disfunção diastólica
		Hipertensão sistêmica
		Hipertensão pulmonar
Gastrointestinais/ esplênicas e Hepatobiliares (33,34,84,94,95)		Arritmia
	Infarto mesentérico	Colelitíase
	Colestase intra-hepática	Cirrose
	Sequestro hepático e esplênico	Asplenia funcional
Genitourinárias (31,96–98)	Vaso-oclusão intra-hepática	hiperbilirrubinemia
	Priapismo	Disfunção erétil
	Insuficiência renal aguda	Insuficiência renal crônica
		Disfunção tubular renal
Endócrinometabólicas (81,99–101)		Hematúria
		Sobrecarga de ferro
		Atraso puberal
		Hipogonadismo
Musculoesqueléticas (32,102)		Insuficiência adrenal
	Osteomielite	Osteomalácia
	Mionecrose	Infarto medular
		Necrose avascular
	Úlceras de perna	

Fonte: Adaptado de Kato et al 2018 (76).

1.1.4 Repercussões da anemia falciforme no aparelho respiratório

Determinadas características da circulação pulmonar a tornam propícia a ocorrência de vaso-oclusão: o fato de as hemácias não circularem em fila, a localização das arteríolas e vênulas no septo alveolar, a resposta vasoconstritora da microcirculação pulmonar à hipóxia, que ainda provoca aumento da liberação local de citocinas e endotelina 1, e conseqüentemente da adesão endotelial (103–105). Bennowitz *et al* (2017) (106) demonstraram a formação de agregados de neutrófilos e de plaquetas em modelo experimental com camundongos transgênicos com DF, e em experimento *in vitro* com sangue humano de pessoas com DF. Estes agregados são capazes de ocluir a circulação no pequeno diâmetro da junção de arteríolas e de capilares pulmonares (106). Estes aspectos anatômicos e celulares contribuem para que o pulmão seja um dos principais sítios onde as complicações crônicas e agudas da AF, se manifestam (27,77,90,91,105).

Uma complicação pulmonar aguda com alta taxa de mortalidade é a síndrome torácica aguda, uma condição que pode ter início a partir de uma pneumonia, embolia, ou crise vaso-oclusiva (107). Tem como sinais característicos a presença de infiltrado pulmonar recente, de febre e de sintomas respiratórios como tosse, dispneia e dor torácica (90,107,108).

A recorrência dos episódios infecciosos e de síndrome torácica aguda, associado aos eventos vaso-oclusivos silenciosos, resultam com o tempo em remodelamento da rede vascular e lesões fibróticas no parênquima, levando a doença pulmonar crônica (41,109,110). As complicações respiratórias crônicas vêm sendo demonstradas em estudos que tem evidenciado alta prevalência de anormalidades em testes de função pulmonar, distúrbio principalmente restritivo e redução da força muscular respiratória em adultos com AF (27,40,109,111). Além das alterações no próprio pulmão, outros acometimentos extrapulmonares também contribuem no desenvolvimento de distúrbio ventilatório restritivo, como os infartos ósseos, a osteomalácia, a dor torácica, e a fraqueza dos músculos respiratórios que limitam a inspiração e/ou expansão da caixa torácica (43,91,112).

1.1.5 Aspectos nutricionais relacionados à anemia falciforme

As alterações metabólicas presentes na anemia falciforme repercutem de maneira negativa no estado nutricional. (45) O elevado débito cardíaco, para compensar a baixa oxigenação tecidual; o maior *turnover* proteico, em virtude da eritropoiese acelerada; o estado inflamatório crônico e o estresse oxidativo (45,113,114) elevam o gasto energético de repouso, as necessidades de proteínas, de vitaminas e de minerais em pessoas com AF (113–115). As frequentes crises de dor, as hospitalizações recorrentes e a presença de outras complicações agudas podem reduzir o apetite e contribuir para que o consumo alimentar destes indivíduos seja insuficiente (46,50). Além disso, a situação de insegurança alimentar pode prejudicar o acesso a alimentos em quantidade e qualidade adequadas (53).

Os indivíduos com AF podem ter deficiência de diversos micronutrientes (46), como de zinco (116), de magnésio (117), das vitaminas E, A, C (118) e D (119) além disso, tendem a ter menor peso, menor índice de massa corporal, menor massa livre de gordura e massa gordurosa do que as pessoas sem a doença (44,115,120,121). Infelizmente a maior parte dos estudos realizados até o momento se restringem as crianças e adolescentes sendo poucos os voltados para a avaliação do estado nutricional e da composição corporal de adultos com AF (44).

Por outro lado, acompanhando a tendência global, a prevalência de sobrepeso e de obesidade vem aumentando entre pessoas com AF (122). Tanto a desnutrição quanto o excesso de peso podem potencialmente agravar a doença, no primeiro caso ao elevar o risco de infecção e de hospitalização (47,114), e no segundo por aumentar o risco de hipertensão arterial sistêmica e outras doenças crônicas não transmissíveis (122,123), além de estar relacionado a comorbidades como apneia obstrutiva do sono e outras desordens respiratórias (124,125), osteoartrite e doenças da vesícula biliar (126). Desta forma, é fundamental que a educação e a atenção nutricional estejam inseridas nos cuidados fornecidos as pessoas com AF desde o primeiro ano de vida para promover a redução da morbimortalidade, a prevenção de complicações e a melhora na qualidade de vida (4).

1.1.6 Repercussões da anemia falciforme no tecido muscular esquelético

O conhecimento das repercussões da anemia falciforme no músculo esquelético em adultos ainda apresenta lacunas dada a escassez de estudos (83,127). A ocorrência de vaso-occlusão no músculo pode levar a inflamação, abscesso, hematoma, miofibrose e mionecrose no tecido (32,83,102,127,128). Apesar de tais complicações serem incomuns, se não tratadas podem resultar em perda da qualidade de vida (55,83,127). Waltz *et al* (2012) (58) relataram, em um grupo de adultos com AF, o consumo muscular de oxigênio normal mediante o efeito compensatório do fluxo sanguíneo aumentado, apesar da menor oxigenação microvascular e alterações reológicas no sangue. Estes autores descrevem ainda redução da força máxima voluntária em relação a controles saudáveis, o que poderia ser atribuída à redução da musculatura ou do recrutamento neural. Ravelojaona *et al* (2015) (55) relataram remodelamento microvascular e de fibras musculoesqueléticas, com menor densidade e número de capilares em contato com fibras musculares, amioatrofia, alteração do metabolismo energético, maior número de adipócitos intrafascicular e menor proporção de fibras tipo IIa em biópsia muscular de adultos com AF.

Araújo (2009) (44) realizou avaliação antropométrica em trinta e três adultos com AF e encontrou 78,8% dos indivíduos com baixa área muscular do braço corrigida, enquanto no grupo controle composto por vinte e sete pessoas sem a doença, essa frequência foi de 25,9%. Do ponto de vista funcional estas alterações na musculatura podem contribuir para fadiga, redução da tolerância ao exercício e da força máxima na AF (55–58,129).

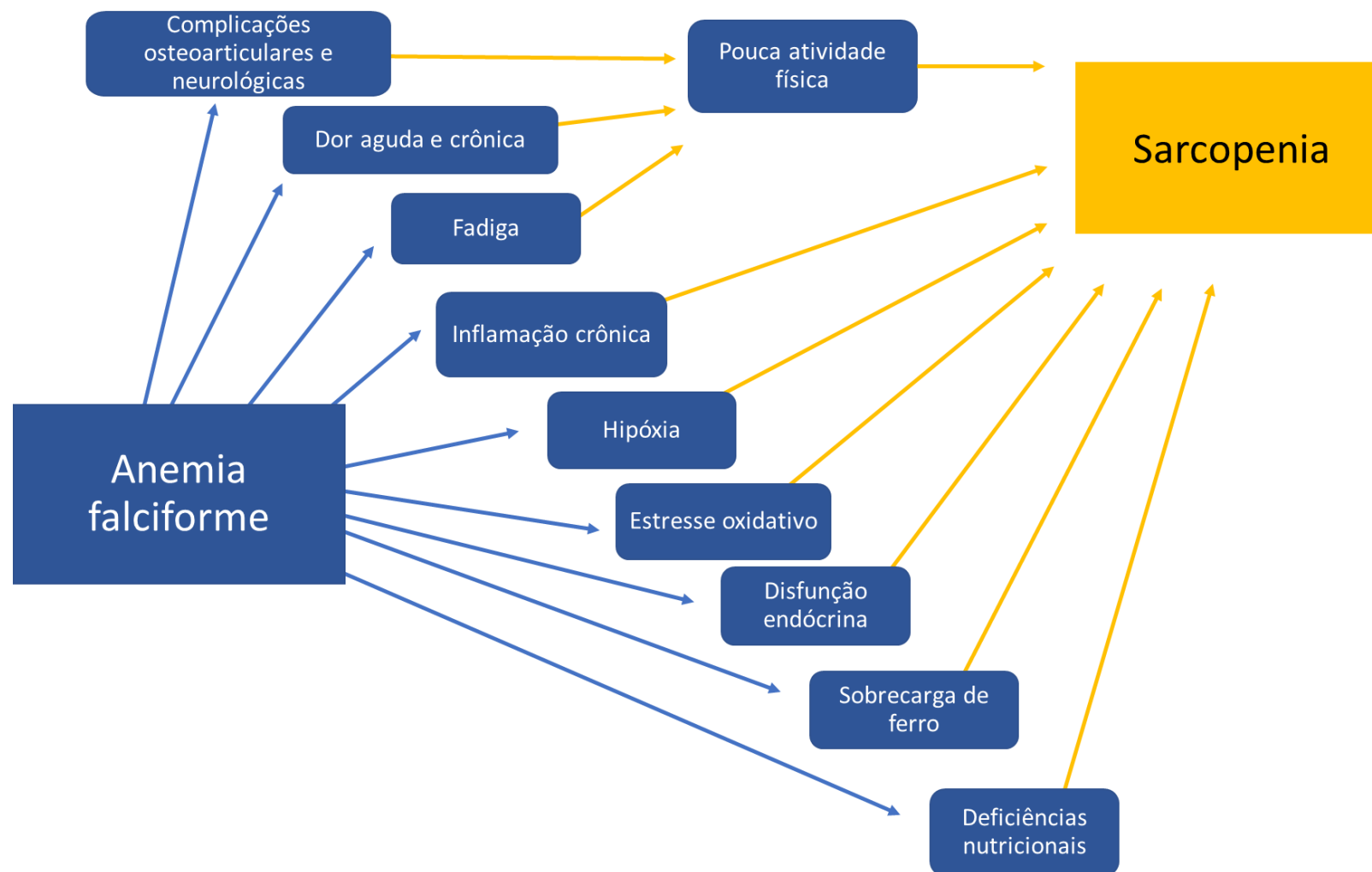
1.2 Sarcopenia

A redução progressiva da massa muscular acompanhada pela diminuição da força e do desempenho da musculatura caracteriza uma condição clínica denominada de sarcopenia (54). A sarcopenia foi relacionada inicialmente ao envelhecimento, porém atualmente sabe-se que pode surgir precocemente nas doenças crônicas, desta forma não é uma condição exclusiva do idoso (54,130–134). Ela pode ser primária quando associada somente ao processo de envelhecimento ou secundária quando relacionada aos demais fatores desencadeantes, como inatividade física que incluem situações de repouso prolongado e estilo de vida sedentário, doenças crônicas e dieta inadequada. (54).

A prevalência de sarcopenia estimada por diferentes estudos apresenta uma variação muito grande, de 1,4% até 54,4%, em função de fatores como: o critério de diagnóstico utilizado, os métodos empregados para analisar a composição corporal, a idade e etnia do grupo avaliado e a doença de base (131,132,135–139). Sua etiologia, no envelhecimento e nas doenças crônicas, é multifatorial e inclui o consumo energético-proteico insuficiente, a inflamação, o estresse oxidativo, a inatividade física, e as causas endócrinas como a resistência à insulina e a deficiência de testosterona (54,130,134,140,141). Todos esses mecanismos atuam de maneira conjunta provocando a diminuição da massa muscular e as alterações morfológicas da musculatura esquelética, como infiltração de tecidos conectivo e adiposo, além de hipoplasia das fibras musculares (140).

Muitos fatores etiológicos da sarcopenia estão presentes na AF, como as deficiências nutricionais (46), a inflamação e o estresse oxidativo (72,74), a sobrecarga de ferro (100), a disfunção endócrina (81), o que possibilitaria o surgimento precoce desta síndrome. A figura 2 apresenta os mecanismos precursores da sarcopenia na pessoa com AF. Contudo até o presente momento, desconhece-se a existência de estudos sobre esta condição em pessoas com anemia falciforme.

Figura 1 - Relação entre anemia falciforme e sarcopenia



Fonte: A autora, 2019.

1.2.1 Opções terapêuticas

Atualmente as principais opções terapêuticas para minimizar, reverter ou prevenir a perda de massa muscular são as medidas não farmacológicas: o aporte nutricional adequado e o exercício físico (142). Ensaios clínicos sobre a abordagem nutricional da sarcopenia tem se concentrado na suplementação proteica, e alguns investigaram o papel de aminoácidos específicos como a leucina (143,144). Outros estudos buscaram elucidar os efeitos dos demais nutrientes e fitoquímicos sob a massa muscular e a capacidade funcional, como o ômega 3 (145), a vitamina D (146), e as catequinas presentes no chá verde (147). No entanto, os resultados são conflitantes, uma vez que os protocolos de intervenção diferem quanto a variação do tempo de intervenção, na população estudada, no tipo e quantidade do suplemento, e nos critérios adotados para definir a sarcopenia (148–154). Há ainda o desconhecimento quanto aos efeitos da intervenção a longo prazo, desta maneira não há um consenso estabelecido sobre as recomendações nutricionais para promover o ganho de massa muscular, a força e a capacidade funcional em pessoas com sarcopenia (154,155).

Morley *et al* (2010) (156) realizou uma revisão da literatura sobre o tema para estabelecer estas recomendações. Os autores indicam a ingestão de 1,0 a 1,5 g de proteína/kg de peso corporal/dia para prevenir a perda de massa muscular e a manutenção do nível de 25(OH) vitamina D maior que 100 nmol/L como terapia adjuvante. Paddon-Jones e Rasmussen (2009) (157) sugerem a ingestão de 25 a 30g de proteína de alto valor biológico, por refeição, para manutenção da massa muscular esquelética em idosos. Ressalta-se que estas recomendações, além de, como dito anteriormente, carecerem de maiores evidências científicas, são direcionadas para a população idosa, que difere metabolicamente de adultos jovens (158).

Quanto aos exercícios físicos, os treinos de resistência demonstraram ser capazes de aumentar a massa muscular, a força e o desempenho físico (142,155,159–162). Os exercícios compostos que combinam as diferentes modalidades (aeróbicos, resistência, de flexibilidade e equilíbrio) também demonstraram bons resultados na prevenção da perda de força muscular e do aumento de tecido adiposo intermuscular (163), no aumento da massa muscular apendicular e na melhora funcional da musculatura esquelética e equilíbrio (164). Iolascon *et al* (2014) (160) estabeleceram algumas recomendações de intensidade, de frequência, de duração e tipo de atividade para a orientação da prática do exercício físico por idosos com

sarcopenia. São necessários estudos adicionais com outras populações para estabelecer as recomendações que se apliquem as suas especificidades (155).

A melhor opção para o tratamento e/ou prevenção da sarcopenia parece ser a combinação das estratégias nutricionais com a prática de exercícios físicos orientados devido a combinação sinérgica do efeito de cada intervenção (142,147,154,165–167).

2 JUSTIFICATIVA

As pessoas com AF sofrem ao longo da vida com diversas complicações agudas e crônicas. A sarcopenia constituiria mais um agravante com repercussões na qualidade de vida, na capacidade de executar atividades do dia a dia e na mortalidade. A confirmação do desenvolvimento precoce de sarcopenia na população com AF, a elucidação das alterações da composição corporal que podem acompanhar a doença e de seu impacto na função pulmonar poderá motivar a inclusão de estratégias preventivas na rotina de cuidados e possivelmente contribuir para a melhoria da qualidade de vida e da sobrevida destes indivíduos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre a composição corporal, a sarcopenia e a função pulmonar em adultos com anemia falciforme.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Analisar a composição corporal;
- b) Avaliar a presença de sarcopenia;
- c) Comparar a função pulmonar de adultos com AF com e sem sarcopenia;
- d) Descrever a relação entre a composição corporal e a função pulmonar.

4 MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/RJ) sendo parte integrante da pesquisa intitulada "Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua comparação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme" (número do parecer: 1.718.917; CAAE: 53571416.0.0000.5259). Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1). Nenhum efeito adverso referente aos procedimentos realizados na pesquisa foi relatado durante seu transcurso e não há nenhum conflito de interesse a declarar.

4.2 Desenho do Estudo

Estudo transversal com adultos com diagnóstico confirmado de anemia falciforme atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

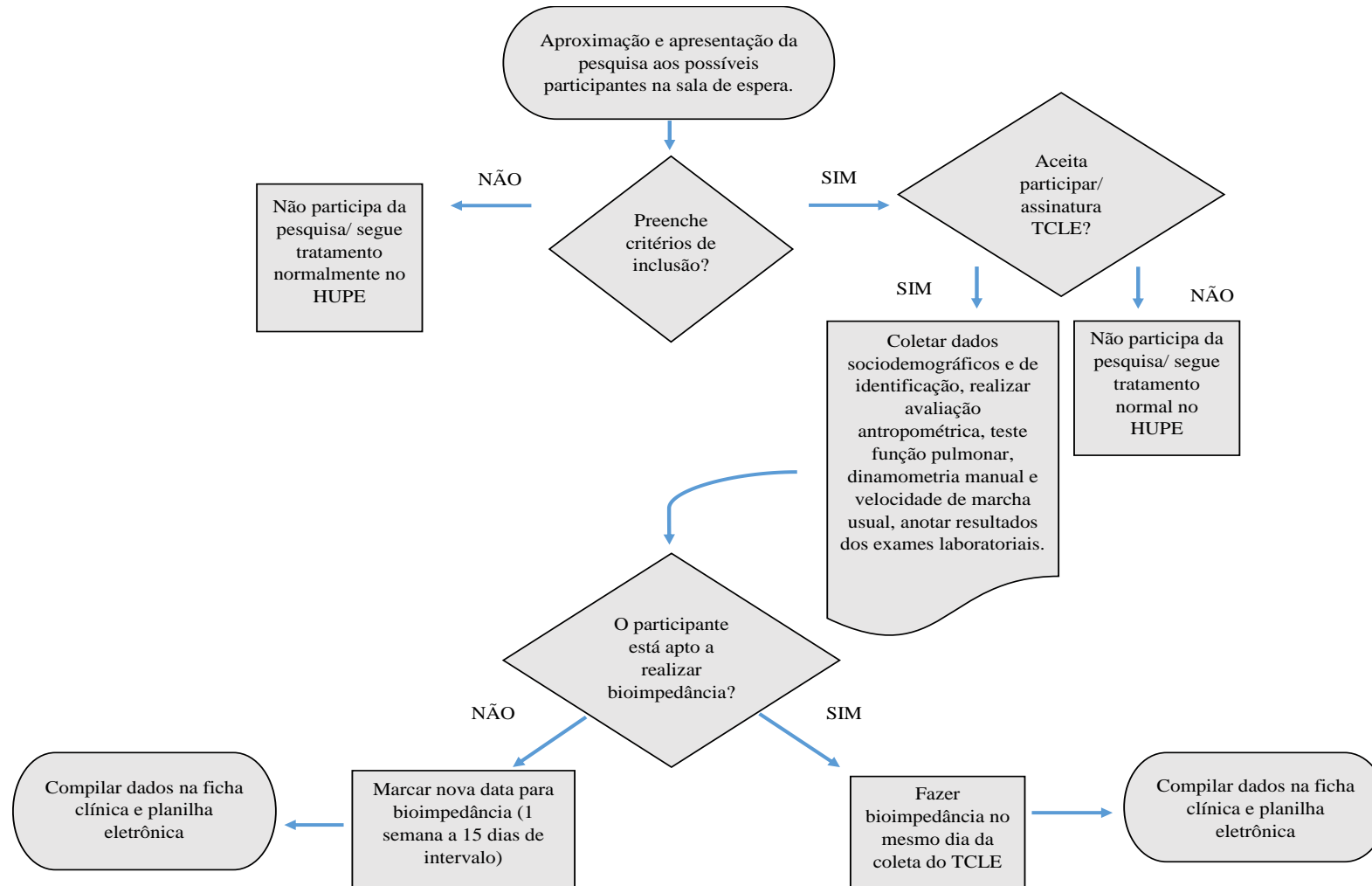
4.3 Critérios de seleção dos participantes

Foram elegíveis, para compor este grupo, pessoas com idade acima de 18 anos e menor que 60 anos, ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de anemia falciforme. Não foram incluídos indivíduos com patologias pleurais, malformações ósseas que prejudicassem a avaliação nutricional, doença pulmonar crônica não relacionada a AF, doença do colágeno, doença renal crônica, infecção por vírus da imunodeficiência humana, doenças valvulares cardíacas, fumantes, gestantes, história de evento agudo, internação hospitalar ou transfusão sanguínea no último mês e aqueles em treinamento esportivo para competição. Foram excluídos aqueles que porventura apresentassem alguma das patologias anteriormente citadas ou que não comparecessem para completar a coleta de dados.

4.4 Fluxograma da coleta de dados

Os participantes foram convidados a participar da pesquisa enquanto aguardavam na sala de espera no ambulatório de hematologia do HUPE. A coleta dos dados seguiu o processo descrito no fluxograma da figura 2.

Figura 2 – Fluxograma da coleta de dados



Fonte: A autora, 2019.

4.5 Avaliação nutricional

4.5.1 Avaliação Antropométrica

4.5.1.1 Massa corporal

A massa corporal foi obtida pelos métodos descritos por Lohman, Roche e Martorell (1988). Foi solicitado que o participante permanecesse em pé, no centro da balança, sem sapatos e com roupas leves. Foi utilizada balança digital do tipo plataforma Filizola W200® (Filizola Balanças Industriais S/A, Santana de Parnaíba, SP, Brasil), calibrada e com capacidade máxima de 200 kg e precisão de 50g.

4.5.1.2 Estatura

A estatura foi medida utilizando estadiômetro Torelli® modelo E150A afixado em parede (Tonelli equipamentos médicos Ltda, Siderópolis, SC, Brasil) com o indivíduo em pé, descalço e sem adornos na cabeça. A obtenção da estatura seguiu o protocolo descrito por Lohman, Roche e Martorell (1988). (168) O participante foi posicionado a frente do estadiômetro, com os calcanhares, costas, nádegas, ombros e cabeça tocando a parede. A cabeça foi posicionada no plano horizontal de Frankfurt, com o indivíduo olhando para um ponto fixo na altura dos olhos. O participante foi instruído a manter o peso corporal distribuído igualmente entre ambos os pés, os braços livremente soltos ao longo do tronco, com as palmas voltadas para as coxas. A medida foi obtida após o participante realizar uma inspiração profunda e manter a posição ereta. O cursor do aparelho foi colocado sobre o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo e a medida registrada com uma precisão de 0,1 cm.

4.5.1.3 Perímetro do braço (PB)

A medição do PB foi feita de acordo com Lohman, Roche e Martorell (1988) (168). Primeiramente foi realizada a marcação na pele do participante do ponto médio da distância entre o acrômio e o olécrano utilizando fita métrica inextensível. Para a obtenção desse ponto o indivíduo permaneceu de pé, com o braço flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°. Em seguida o braço foi contornado com a fita no ponto marcado, de forma ajustada, porém evitando a compressão da pele. A medida foi realizada no braço não dominante relaxado.

Os valores foram comparados com os percentis propostos por Frisancho (1990) (169) e considerado adequado o percentual de adequação de $\geq 90\%$ e $\leq 110\%$.

4.5.1.4 Dobra cutânea tricipital (DCT)

A DCT foi obtida utilizando adipômetro da marca Lange® (Beta Technology Inc, Santa Cruz, CA, USA) calibrado em um ponto localizado paralelamente ao eixo longitudinal do braço, na face posterior, no ponto equidistante da distância entre o acrômio e o olecrano, seguindo a mesma técnica descrita para medida do PB sendo registrada em milímetros. Para a medição, o participante manteve o braço relaxado ao longo do corpo e o tecido gorduroso foi levemente desprendido do tecido muscular e pinçado com o calibrador formando um ângulo reto exatamente no local marcado (168). Os valores foram comparados com aqueles propostos por Frisancho (1990) (169) e foi considerado adequado o percentual de adequação de $\geq 90\%$ e $\leq 110\%$ (170).

4.5.1.5 Perímetro muscular do braço (PMB)

Utilizando os dados de PB e DCT, foi calculada a PMB de acordo com a fórmula de Frisancho (1974) (171), apresentada na quadro 4. Os valores obtidos foram comparados com os percentis propostos por Frisancho (1981) (172) e foi considerado adequado o percentual de adequação de $\geq 90\%$ (170).

4.5.1.6 Área muscular do braço (AMB)

A AMB foi calculada pela fórmula de Frisancho (1974) (171), apresentada no quadro 4. Os valores obtidos foram comparados com os percentis propostos por Frisancho (1981) (172) e foi considerado adequado o percentual de adequação de $\geq 90\%$ (170).

4.5.1.7 Índice de massa corporal (IMC)

O IMC é um índice antropométrico obtido por meio da divisão da massa corporal total (em quilogramas) pelo quadrado da estatura (em metros). A classificação do estado nutricional pelo IMC foi realizada utilizando os valores de referência propostos pela Organização Mundial da Saúde (173), como visualizado no Quadro 3.

Quadro 3. Pontos de corte do índice de massa corporal propostos pela Organização Mundial de Saúde, 1995.

Classificação	IMC (kg/m²)
Baixo Peso	< 18,50
Adequado	18,50 – 24,99
Sobrepeso	25,00 – 29,99
Obesidade	$\geq 30,00$

Fonte: OMS, 1995 (173).

4.5.2 Composição corporal

A composição corporal foi determinada utilizando bioimpedância (BIA), da marca Biodynamics® 310 (Biodynamics Corporation, Shoreline, WA, USA). Foram determinados os valores de Resistência (R) e Reactância (Xc). O primeiro está relacionado à oposição à passagem da corrente elétrica emitida pelo aparelho através do corpo, e o segundo relaciona-se com a capacidade das membranas celulares armazenarem temporariamente uma pequena parte da corrente elétrica (174). Utilizando estes valores de R e Xc, foram obtidos os valores de massa livre de gordura em quilogramas (MLG); o índice de massa livre de gordura (IMLG) (kg/m^2) dividindo MLG pela estatura ao quadrado; a gordura corporal (GC) em quilogramas e em percentual. A MLG corresponde a soma das massas: muscular esquelética e lisa, dos órgãos, dos tecidos conectivos e a massa óssea, ou seja toda a massa corporal que não é gordura (175). A GC corresponde a massa de tecido adiposo (175). Também foi avaliado o valor do ângulo de fase (em graus) e comparado com os valores de referência propostos por Barbosa-Silva *et al* (2005) de acordo com sexo e idade (174). O ângulo de fase é uma medida obtida da relação da resistência e reactância (quadro 4) e tem importante valor prognóstico por ser um indicador de integridade das membranas celulares (174,176).

Para a realização do exame foi solicitado que a pessoa evitasse a prática de exercícios físicos no dia anterior, bem como o consumo de caféina, e que permanecesse em jejum de no mínimo 4 horas. Antes da avaliação, o participante primeiramente esvaziou a bexiga e retirou os objetos de metal como brincos, piercings, cordões, entre outros (177).

O participante foi instruído a deitar-se em uma maca, com mãos abertas, braços afastados do corpo cerca de 30° e pernas afastadas 45° uma da outra. Os eletrodos foram posicionados mantendo o cuidado de deixá-los afastados pelo menos 5 cm um do outro, conforme instruções do fabricante do aparelho.

Com os valores de R e Xc foram calculados os compartimentos corporais empregando-se a equação de Sun *et al* (quadro 4). Já a massa muscular esquelética (MME) foi estimada pela equação proposta por Janssen *et al* (2000) (178) (quadro 4).

Quadro 4 - Equações utilizadas para cálculo dos parâmetros antropométricos e da composição corporal

Parâmetro	Homem	Mulher
Perímetro muscular do braço (cm)	$PB (cm) - \pi * (DCT (mm) / 10)$	
Área muscular do braço (mm ²) ^a	$(PB (mm) - \pi * DCT (mm))^2 / 4\pi$	
Massa livre de gordura (kg)	$- 10.68 + 0.65 * \text{estatura (cm)}^2/R + 0.26 * \text{peso (kg)} + 0.02 * R$	$- 9.53 + 0.69 \text{estatura (cm)}^2/R + 0.17 * \text{peso (kg)} + 0.02 * R$
Gordura corporal (kg)	Peso corporal – MLG	
Massa muscular esquelética (kg)	$[(\text{estatura (cm)}^2/R * 0,401) + (1*3,825) + (\text{idade (anos)} * - 0,071)] + 5,102$	$[(\text{estatura (cm)}^2/R * 0,401) + (0*3,825) + (\text{idade (anos)} * - 0,071)] + 5,102$
Ângulo de fase	$\text{Arco tangente } Xc/R * 180^\circ / \pi$	

Legendas: PB: Perímetro do braço; DCT: Dobra cutânea tricipital; R: Resistência; Xc: Reactância; ^aposteriormente convertido e expresso em cm²;

Fonte: Frisancho, 1974 (171); Barbosa-Silva *et al*, 2005 (174); Sun *et al*, 2003 (179); Janssen *et al*, 2000 (178).

Foram considerados os valores <15 kg/m² para as mulheres e <17kg/m² para os homens no diagnóstico do baixo IMLG (180). Para %GC foram considerados para mulheres ≥ 32% e para homens ≥ 25% como obesidade, e ≤8% e ≤5% como desnutrição, novamente para mulheres e homens respectivamente (181).

4.5.3 Força e desempenho físico

4.5.3.1 Dinamometria manual

Foi utilizado o dinamômetro Jamar® (Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, Illinois, USA) ajustado na segunda posição para medir a força de preensão palmar, utilizando metodologia descrita por Fess e Moran (1981) (182). Para realização da medida o participante se manteve sentado em cadeira sem suporte para os braços, com os pés completamente apoiados no chão, com joelhos e quadril formando ângulo de 90°. Foram mantidos durante a avaliação os ombros em adução, os cotovelos flexionados em ângulo de 90° e os antebraços em posição neutra. Foram feitas três medições no braço dominante, com repouso de 15 segundos entre cada uma, e para fins de análise foi considerada a maior medida dentre as três.

4.5.3.2 Velocidade de marcha

Realizou-se a medida da velocidade de marcha de acordo com Guralnik *et al* (1994) (183). Foi solicitado ao participante que caminhasse um trecho de 4 metros previamente demarcado no chão em sua velocidade usual de caminhada. O tempo do percurso foi registrado em segundos para obter a velocidade média de marcha do indivíduo.

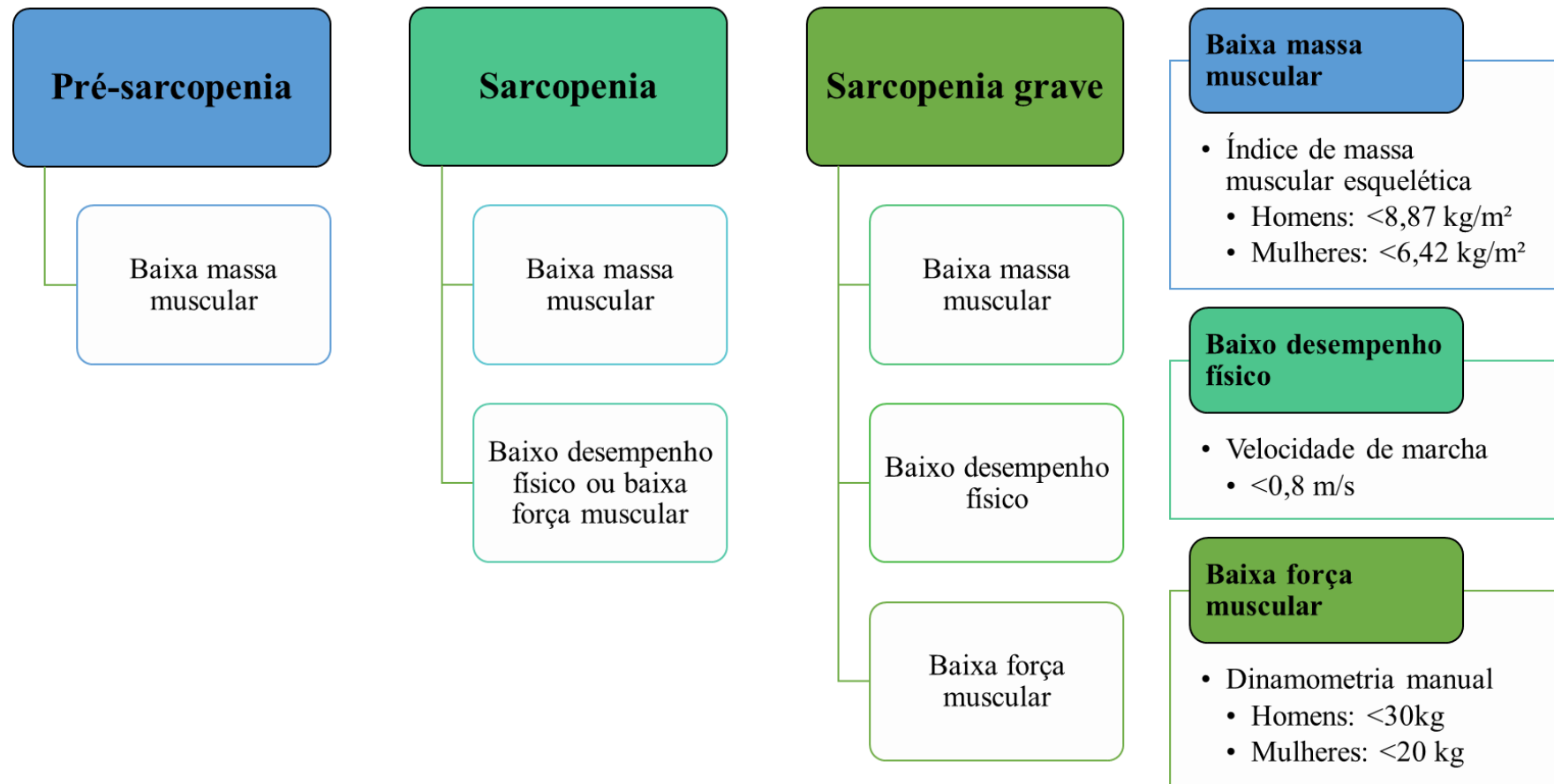
4.5.4 Classificação da sarcopenia

Os participantes foram classificados quanto a presença de sarcopenia seguindo os critérios estabelecidos pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP, em português, Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Idosos) (54). Este consenso classifica a sarcopenia em três estágios considerando como critérios de diagnóstico a baixa massa muscular, a diminuição da força muscular e/ou do desempenho físico (figura 3).

O consenso do EWGSOP é mais utilizado em publicações para a definição e o diagnóstico da sarcopenia, o que facilita a comparação entre os estudos (184), e além disso, alguns autores que utilizaram os critérios proposto pelo EWGSOP demonstraram que este foi capaz de prever o risco de quedas, de hospitalização e de mortalidade (185–187).

A massa muscular foi avaliada pelo Índice de Massa Muscular Esquelética (IMME). o IMME foi obtido por meio da divisão da MME pela estatura em metros elevada ao quadrado (54).

Figura 3 – Critérios de diagnósticos da sarcopenia



Fonte: Adaptado de Cruz-Jentoft *et al*, 2010 (54).

4.5.5 Avaliação laboratorial

Com o intuito de verificar se aqueles com sarcopenia apresentariam pior resultado em exames bioquímicos e hematológico, foi realizada avaliação laboratorial no laboratório central do Hospital Universitário Pedro Ernesto. As coletas de sangue ocorreram com os participantes em jejum de 12 horas. Foram analisados o hemograma completo utilizando analisador hematológico automático (Sysmex® XE e Sysmex® XN - Sysmex do Brasil Indústria e Comércio Ltda, Curitiba, PR, Brasil), a desidrogenase láctica (LDH) por metodologia cinética (redução do piruvato a lactato) e proteínas totais e albumina por método colorimétrico (Cobas Integra® 400 Plus e Cobas® 6000 – Roche diagnóstica Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil). Os valores de referência dos exames laboratoriais do estudo foram fornecidos pelo Laboratório Central do HUPE, que utiliza a padronização dos fabricantes dos reagentes e equipamentos (Quadro 5).

Quadro 5 - Valores de referência dos exames laboratoriais

Exame	Homens	Mulheres
Hemácias (milhões/mm ³)	4,5 a 6,0	4,0 a 5,4
Hemoglobina (g/dl)	13 a 18	12,0 a 16,0
Hematócrito (%)	40 a 54	36 a 48
Leucócitos totais (mil/mm ³)	4 a 11 mil	
Desidrogenase láctica (LDH) (UI/L)	135 a 225	
Proteínas totais (g/dL)	6,6 a 8,7	
Albumina (g/dL)	3,4 a 4,8	

Fonte: Laboratório Central do HUPE (188).

4.5 Testes de função pulmonar (TFP)

O teste de função pulmonar (TFP) foi constituído de exames de espirometria, de pletismografia de corpo inteiro e de força muscular respiratória, realizados no setor de testes de função pulmonar do HUPE/UERJ, utilizando o equipamento HD CPL® (*nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA*). Os exames adotaram os critérios de aceitação e de

reprodutibilidade da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (112,189) e os valores de referência foram obtidos pelas equações propostas por Neder *et al* (1999) (190) e Pereira *et al* (2007) (191). Os testes foram interpretados de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (192). Foram avaliadas as seguintes variáveis:

a) Pletismografia de corpo inteiro:

- Capacidade Pulmonar Total (CPT): é a medida do volume total de gás nos pulmões após a inspiração máxima. É resultante da relação entre a força inspiratória e a complacência do sistema respiratório (112).

b) Espirometria:

- Capacidade Vital Forçada (CVF): volume de ar exalado com máximo esforço (112);
- Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1): volume de ar exalado com máximo esforço no primeiro segundo durante manobra de CVF (112);
- Fluxo Expiratório Forçado Máximo (FEFmax): também denominado pico de fluxo expiratório. É o fluxo máximo de ar durante a manobra de CVF. O EWG-SOP recomenda a medida deste parâmetro como forma de avaliação complementar da capacidade funcional da musculatura já que sua redução tende a se relacionar com diminuição da força muscular respiratória (54,193,194).

c) Força muscular respiratória:

- Pressão Inspiratória e Expiratória Máximas (PI_{max} e PE_{max}): refletem a pressão gerada pela musculatura respiratória (195). São os testes mais utilizados para avaliação da força dos músculos respiratórios (189).

Os valores foram expressos como percentuais em relação aos valores preditos, e considerados baixos os valores de CPT, CVF, VEF₁ menores que 80%, e os valores menores ou iguais a 70% para PI_{max} e PE_{max} em relação ao predito pelas referências (27).

4.6 Análises estatísticas

Considerando a hipótese de que a função pulmonar está relacionada a composição corporal, estimamos uma amostra de 37 pessoas, com um coeficiente de correlação de 0,45, poder do teste 80% e nível de significância de 5%. Este coeficiente é relatado por Vanderjagt *et al* (2008) na correlação da MLG e FEFmax em mulheres nigerianas com DF (120). Para verificar a normalidade das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk juntamente com a análise gráfica dos histogramas.

Os dados numéricos com distribuição normal foram expressos pela média \pm desvio padrão e os sem distribuição normal foram expressos pela mediana e intervalo interquartil (Q1-Q3). Para comparação das variáveis numéricas entre os subgrupos foi realizado teste *t* de Student para amostras independentes com distribuição normal, e teste de Mann-Whitney para dados sem distribuição normal. Teste de qui-quadrado ou exato de Fisher foram realizados para comparação de variáveis categóricas. As possíveis associações foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson.

As curvas ROC (*receiver operator characteristic*) foram construídas para avaliar a capacidade das variáveis da composição corporal em discriminar a função respiratória e os melhores pontos de corte para identificar função respiratória anormal. A regressão logística binária univariada foi realizada para analisar a força da associação entre os parâmetros de composição corporal diminuídos e os parâmetros de função pulmonar reduzidos.

Foram considerados estatisticamente significantes os valores de $p \leq 0,05$ e o intervalo de confiança de 95%. As análises foram processadas no *software* estatístico SAS[®] System, versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Foram selecionados um total de 59 indivíduos, dos quais, 13 foram excluídos pelas seguintes razões: não retornaram para completar a coleta de dados no segundo encontro (n=10), portador de doença renal crônica (n=1), não era capaz de realizar o TFP (n=1), realizou transfusão sanguínea (n=1). Desta forma 46 indivíduos foram incluídos no estudo, 24 eram homens (52,2%) e 22 mulheres (47,8%), com idade média de $29,5 \pm 10,9$ anos (média \pm DP). A renda média declarada em salários mínimos foi de $2,50 \pm 2,05$ (média \pm DP). As cores da pele (autodeclaradas) mais frequentes foram “preta” (n=24, 52,2%) e “parda” (n=19, 41,3%). Quanto a escolaridade máxima houve predominância do ensino médio (n=16, 34,8%).

O uso de hidroxiuréia foi referido por 76% dos participantes, no entanto na maior parte das vezes foi relatado uso irregular (interrupção do uso nos últimos meses, dose ou frequência inferior a prescrita). Nenhum paciente relatou consumir suplemento alimentar calórico-proteico, e apenas um fazia uso de suplementação de zinco. Somente um dos participantes não fazia uso da suplementação diária de ácido fólico conforme preconiza o Ministério da Saúde do Brasil.

5.2 Estado nutricional, composição corporal e exames laboratoriais

Na tabela 1 são apresentados os resultados da avaliação antropométrica, de composição corporal e laboratoriais dos participantes. O IMC revelou predominância de indivíduos adequados (eutróficos), enquanto o sobrepeso e a obesidade estiveram presentes em 28,3% (tabela 1). A adequação da AMB mostrou-se abaixo do esperado em 58,7 % (n=27) dos participantes (tabela 1), o que não foi verificado na análise do PMB que apresentou média de adequação dentro da faixa de eutrofia (tabela 1). O percentual de participantes com PMB baixo foi de 37,0 % (n=17). Em relação a DCT, que avalia a gordura subcutânea presente na

região do tríceps, 54,3 % (n=25) estavam abaixo dos valores de eutrofia, enquanto 26,1% dos participantes possuíam DCT elevada.

Os resultados da avaliação pela BIA mostraram comprometimento da MLG enquanto a GC estava normal ou elevada (tabela 1). O excesso de adiposidade predominou principalmente entre as mulheres, pois 50% (n=11) apresentaram GC elevada. Destaca-se também o alto percentual de adultos com baixo IMLG, que acometeu 45,8% (n=11) dos homens e 45,4% (n=10) das mulheres, e baixo ângulo de fase (tabela 1). Os exames laboratoriais mostram baixos valores de hemácias, hemoglobina, hematócrito e elevado LDH, além de que 67,4% (n=31) tinham aumento de leucócitos. Todos os participantes que realizaram os exames laboratoriais (n=45) tiveram valores normais de proteínas totais e de albumina.

5.3 Função pulmonar

Houve alta prevalência de comprometimento pulmonar, 71,7% (n=33), com predomínio do distúrbio ventilatório restritivo (tabela 2). Destacam-se também a redução da força muscular respiratória apresentada pela maior parte dos participantes, e as médias de percentual predito de todos os parâmetros do TFP abaixo dos limites normais (tabela 2).

5.4 Sarcopenia e sua relação com a função pulmonar

Sarcopenia em qualquer um dos três estágios foi diagnóstica em 30,4% (n =14) dos participantes dos quais: 6,5% (n=3) com pré-sarcopenia, 15,2% (n=7) com sarcopenia e 8,7% (n=4) com sarcopenia grave. Ao categorizarmos os indivíduos de acordo com a presença ou não de sarcopenia observamos que o grupo com sarcopenia apresentou menores médias nos TFP, sendo estatisticamente significativa a diferença na CPT, PImax e PEmax (tabela 3). Além disto, a frequência de parâmetros abaixo dos limites mínimos foi maior entre os adultos com AF e sarcopenia (tabela 4).

Tabela 1 - Resultados da avaliação antropométrica, de composição corporal e laboratorial de adultos com anemia falciforme atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto

Variáveis	N (%)	Média ± DP ou mediana (IIQ)
Peso (kg)		64,1 ± 14,2
Estatura (m)		1,69 ± 0,10
IMC (kg/m ²)		22,5 ± 4,5
Adequado	24 (52,2%)	
Baixo peso	9 (19,6%)	
Sobrepeso	10 (21,7%)	
Obesidade	3 (6,5%)	
PB (cm)		27,3 ± 4,4
Adequação PB (%)		92,0 ± 14,6
DCT (mm)		15,0 (9,8 - 19,3)
Adequação DCT (%)		87 (63 - 114)
PMB (cm)		22,5 ± 4,0
Adequação PMB (%)		92,1 ± 13,3
AMB (cm ²)		41,6 ± 15,0
Adequação AMB (%)		86,4 ± 24,7
GC (%)		24,0 ± 9,4
Normal	30 (65,2%)	
Elevada	16 (34,8%)	
MLG (kg)		48,1 ± 10,0
IMLG (kg/m ²)		16,8 ± 2,4
Normal	25 (54,3%)	
Baixa	21 (45,7%)	
MME (kg)		24,1 ± 6,4
IMME (kg/m ²)		8,3 ± 1,7
Ângulo de fase		4,99 (4,04 - 6,02)
Normal	9 (19,6%)	
Baixo	37 (80,4%)	
Exames laboratoriais		
Hemácias (milhões/mm ³)		2,4 ± 0,5
Hemoglobina (g/dl)		7,9 ± 1,7
Hematócrito (%)		23,1 ± 4,4
Leucócitos (mil/mm ³)		12661 ± 5027
Proteínas totais (g/dL)		8,2 ± 0,6 ^a
Albumina (g/dL)		4,6 ± 0,4 ^a
LDH (UI/L)		448 (344 - 717) ^a

Legendas: DP: Desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartil (Q1 - Q3); PB: Perímetro do braço; DCT: Dobra cutânea tricipital; PMB: Perímetro muscular do braço; AMB: Área muscular do braço; IMC: Índice de Massa Corporal; GC: Gordura Corporal; MLG: Massa Livre de Gordura; IMLG: Índice de Massa Livre de Gordura; MME: Massa Muscular Esquelética; IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética.; LDH: Desidrogenase Láctica., ^a n=45.

Tabela 2 - Função pulmonar dos adultos com anemia falciforme atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Parâmetro	N (%)	Média ± DP
Padrão ventilatório		
Normal	13 (28,3%)	
Restritivo	25 (54,3%)	
Obstrutivo	4 (8,7%)	
Misto	4 (8,7%)	
Força muscular respiratória reduzida	37 (80,4%)	
PEmax reduzida	8 (17,4%)	
PEmax e PImax reduzidas	29 (63,0%)	
CPT (%)		77,9 ± 11,2
CPT (L,btps)		4,65 ± 1,02
Normal	17 (37,0%)	
Reduzida	29 (63,0%)	
CVF (%)		79,1 ± 13,8
CVF (L,btps)		3,42 ± 0,84
Normal	24 (52,2%)	
Reduzida	22 (47,8%)	
VEF ₁ (%)		76,2 ± 14,9
VEF ₁ (L,btps)		2,77 ± 0,71
Normal	21 (45,7%)	
Reduzida	25 (54,3%)	
FEFmax (%)		78,9 ± 22,1
FEFmax (L/s)		6,21 ± 1,98
Normal	24 (52,2%)	
Reduzida	22 (47,8%)	
PImax (%)		67,7 ± 25,2
PImax (cmH ₂ O)		-73,8 ± 30,2
Normal	17 (37,0%)	
Reduzida	29 (63,0%)	
PEmax (%)		49,7 ± 20,4
PEmax (cmH ₂ O)		96,7 ± 43,6
Normal	9 (19,6%)	
Reduzida	37 (80,4%)	

Legendas: CPT: Capacidade Pulmonar Total; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; FEFmax: Fluxo Expiratório Forçado Máximo; PImax: Pressão Inspiratória Máxima; PEmax: Pressão Expiratória Máxima.

Tabela 3 - Antropometria, composição corporal, ângulo de fase, função respiratória e exames laboratoriais de acordo com a presença ou não de sarcopenia em adultos com anemia falciforme atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto

Variáveis	Com sarcopenia n=14	Sem sarcopenia n=32	P valor
Média ± DV ou Mediana (IIQ)			
Idade (anos)	33,0 ± 14,0	28,0 ± 9,0	0,240
Peso (kg)	55,1 ± 9,6	68,0 ± 14,2	0,003
Estatura (m)	1,68 ± 0,09	1,69 ± 0,10	0,71
IMC (kg/m ²)	19,5 ± 2,9	23,8 ± 4,5	0,002
Composição corporal			
GC (%)	21,5 ± 9,0	25,1 ± 9,4	0,230
MLG (kg)	42,9 ± 7,0	50,4 ± 10,3	0,016
IMLG (kg/m ²)	15,1 ± 1,2	17,5 ± 2,4	< 0,0001
MME (kg) ^a	20,6 ± 5,6	25,6 ± 6,2	0,013
IMME (kg/m ²)	7,2 ± 1,2	8,8 ± 1,6	0,001
Ângulo de fase	5,0 (4,0 – 5,0)	5,0 (4,3 – 6,4)	0,350
Função respiratória			
CPT (%) ^a	72,5 ± 7,2	80,3 ± 11,9	0,009
CPT (L,btps)	4,2 ± 0,9	4,8 ± 1,0	0,068
CVF (%)	76,0 ± 12,9	80,5 ± 14,1	0,320
FVC (L,btps)	3,1 ± 0,8	3,5 ± 0,8	0,130
VEF1(%)	74,0 ± 14,2	77,2 ± 15,3	0,510
VEF1 (L,btps)	2,5 ± 0,6	2,9 ± 0,7	0,150
FEFmax (%)	71,1 ± 18,7	82,4 ± 22,8	0,110
FEFmax (L/s)	5,5 ± 1,9	6,5 ± 2,0	0,099
PImax (cmH2O)	-60,9 ± 29,9	-79,4 ± 29,0	0,054
PImax (%)	54,6 ± 23,6	73,4 ± 24,0	0,018
PEmax (cmH2O)	74,0 ± 37,6	106,6 ± 42,9	0,018
PEmax (%)	37,6 ± 15,6	55,0 ± 20,2	0,006
Exames laboratoriais			
Hemácias (milhões/mm ³)	2,3 ± 0,5	2,4 ± 0,50	0,560
Hemoglobina (g/dl)	7,7 ± 1,6	7,9 ± 1,7	0,750
Hematócrito (%)	22,7 ± 4,2	23,2 ± 4,5	0,710
Leucócitos (mil/mm ³)	11914 ± 4505	12988 ± 5273	0,510
Proteínas totais (g/dL) ^a	8,2 ± 0,7	8,2 ± 0,6	0,880
Albumina (g/dL) ^a	4,6 ± 0,4	4,5 ± 0,4	0,680
LDH (UI/L) ^a	419 (252 – 467)	508 (350 – 741)	0,049

Legendas: DP: Desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico (Q1 – Q3); IMC: Índice de Massa Corporal; GC: Gordura Corporal; MLG: Massa Livre de Gordura; IMLG: Índice de Massa Livre de Gordura; MME: Massa Muscular Esquelética; IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética; CPT: Capacidade Pulmonar Total; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; FEFmax: Fluxo Expiratório Forçado Máximo; PImax: Pressão Inspiratória Máxima; PEmax: Pressão Expiratória Máxima; LDH: Desidrogenase Láctica.; ^an=45.

Tabela 4 - Classificação dos parâmetros de função pulmonar em adultos com anemia falciforme com e sem sarcopenia

Parâmetros		Com Sarcopenia (n = 14)		Sem sarcopenia (n = 32)		p valor ^a
		n	%	n	%	
CPT	Normal	1	7,1	16	50,0	0,006
	Reduzida	13	92,9	16	50,0	
CVF	Normal	6	42,9	18	56,3	0,40
	Reduzida	8	57,1	14	43,8	
VEF1	Normal	6	42,9	15	46,9	0,80
	Reduzida	8	57,1	17	53,1	
FEFmax	Normal	4	28,6	20	62,5	0,034
	Reduzida	10	71,4	12	37,5	
PImax	Normal	2	14,3	15	46,9	0,035
	Reduzida	12	85,7	17	53,1	
PEmax	Normal	1	7,1	8	25,0	0,16
	Reduzida	13	92,9	24	75,0	

Legendas: CPT: Capacidade Pulmonar Total; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; FEFmax: Fluxo Expiratório Forçado Máximo; PImax: Pressão Inspiratória Máxima; PEmax: Pressão Expiratória Máxima; ^aTeste exato de Fisher e qui-quadrado.

A tabela 5 apresenta os resultados das análises de correlação. Observa-se forte correlação entre MLG (kg) e MME (kg) com CPT (L, btps) e CVF (L, btps), e correlação moderada entre MLG, IMLG, MME e IMME com os demais parâmetros do TFP. Da mesma maneira a dinamometria manual apresentou correlação moderada com todos os parâmetros de função respiratória. A GC (kg e %) apresentou correlação positiva com FEFmax (%), CPT (%), CVF (%) e VEF1 (%), porém os valores de r indicam uma relação fraca (tabela 5).

Na análise de correlação separada por sexo a principal diferença encontrada foi a correlação positiva, somente no sexo feminino, entre GC (%) com os seguintes parâmetros: FEFmax (L/s) ($r=0,45$, $p=0,034$), FEFmax (%) ($r = 0,480$, $p = 0,024$), CPT (%) ($r= 0,477$, $p = 0,025$). A GC (kg) além de apresentar correlação positiva com estes parâmetros anteriormente citados, apresentou também com CVF (%) ($r = 0,448$, $p = 0,037$). Entre os homens não houve correlação entre os parâmetros de composição corporal e de força muscular respiratória, enquanto entre as mulheres o IMME apresentou correlação com PEmax (cm H₂O) ($r = 0,505$, $p = 0,017$) e PEmax (%) ($r = 0,456$, $p = 0,033$).

Tabela 5 - Matriz de correlação entre a composição corporal, a força de prensão palmar e os parâmetros do teste de função pulmonar em adultos com anemia falciforme

Variáveis		FEFmax L/s	FEFmax %	CPT L,btps	CPT %	CVF L,btps	CVF %	VEF1 L,btps	VEF1 %	PImax cmH2O	PImax %	PEmax cmH2O	PEmax %
MLG (kg)	r	0,54	0,02	0,78	0,19	0,75	0,07	0,63	0,001	-0,41	0,15	0,42	0,09
	p	0,0001	0,90	< 0,0001	0,20	< 0,0001	0,63	< 0,001	0,99	0,004	0,33	0,003	0,55
IMLG (kg/m ²)	r	0,52	0,25	0,55	0,37	0,54	0,27	0,45	0,17	-0,40	0,25	0,45	0,25
	p	0,0002	0,09	0,0001	0,01	0,0001	0,07	0,002	0,26	0,01	0,10	0,002	0,09
MME (kg)	r	0,52	-0,06	0,77	0,13	0,73	-0,04	0,61	-0,12	-0,49	0,17	0,47	0,10
	p	0,0002	0,70	< 0,0001	0,39	< 0,0001	0,78	< 0,0001	0,43	0,0006	0,25	0,0009	0,52
IMME (kg/m ²)	r	0,51	0,08	0,63	0,23	0,60	0,05	0,49	-0,05	-0,52	0,27	0,53	0,22
	p	0,0003	0,62	< 0,0001	0,13	< 0,0001	0,76	0,0005	0,76	0,0002	0,07	0,0002	0,13
GC (kg)	r	0,17	0,35	0,07	0,34	0,09	0,37	0,11	0,33	0,022	0,14	0,08	0,22
	p	0,25	0,02	0,64	0,02	0,55	0,01	0,47	0,03	0,88	0,37	0,59	0,14
GC (%)	r	-0,06	0,32	-0,20	0,30	-0,18	0,35	-0,13	0,33	0,20	0,07	-0,12	0,15
	p	0,70	0,03	0,18	0,046	0,23	0,02	0,38	0,03	0,19	0,65	0,45	0,31
Ângulo de fase	r	0,08	-0,02	0,06	-0,01	-0,02	-0,17	-0,09	-0,26	-0,15	0,08	0,02	-0,05
	p	0,59	0,92	0,72	0,96	0,89	0,26	0,54	0,08	0,32	0,61	0,87	0,74
Dinamo- metria (kg)	r	0,63	0,22	0,56	0,09	0,68	0,06	0,63	0,05	-0,47	0,24	0,57	0,30
	p	< 0,0001	0,15	< 0,0001	0,54	< 0,0001	0,69	< 0,0001	0,74	0,001	0,11	< 0,0001	0,046

Legendas: FEFmax: Fluxo Expiratório Forçado Máximo; CPT: Capacidade Pulmonar Total; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; PImax: Pressão Inspiratória Máxima; PEmax: Pressão Expiratória Máxima; MLG: Massa Livre de Gordura; IMLG: Índice de Massa Livre de Gordura; MME: Massa Muscular Esquelética; IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética; GC: Gordura Corporal.

Em relação a área sob a curva ROC (tabela 6), verifica-se que para as mulheres, GC (%), IMLG e IMME foram as variáveis que apresentaram melhor poder para discriminar a CPT e FEFmax baixa ou normal. Isso não foi observado entre os homens (tabela 6). Foram determinados os pontos de corte ótimos e acurácia destas variáveis na discriminação da alteração da CPT e FEFmax para as mulheres (tabela 7).

Tabela 6. Área sob a curva ROC das variáveis de composição corporal na discriminação de CPT e FEFmax alteradas em adultos com anemia falciforme

		Sexo	Área sob a curva ROC	P valor	IC 95%
CPT	GC (%)	Homem	0,50	0,98	0,27 - 0,74
		Mulher	0,83	0,01	0,66 - 1,00
	IMLG (Kg/m ²)	Homem	0,66	0,20	0,44 - 0,88
		Mulher	0,99	0,0002	0,95 - 1,00
	IMME (kg/m ²)	Homem	0,71	0,09	0,49 - 0,93
		Mulher	0,94	0,001	0,84 - 1,00
FEFmax	GC (%)	Homem	0,53	0,77	0,29 - 0,78
		Mulher	0,76	0,04	0,55 - 0,97
	IMLG (Kg/m ²)	Homem	0,61	0,34	0,39 - 0,84
		Mulher	0,91	0,001	0,77 - 1,00
	IMME (kg/m ²)	Homem	0,66	0,17	0,43 - 0,90
		Mulher	0,83	0,01	0,64 - 1,00

Legendas: GC: Gordura Corporal; IMLG: Índice de Massa Livre de Gordura; IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética; CPT: Capacidade Pulmonar Total; FEFmax: Fluxo Expiratório Forçado Máximo; IC: Intervalo de confiança.

Tabela 7 - Acurácia dos pontos de corte ideais para gordura corporal, índice de massa livre de gordura e índice de massa muscular esquelética para discriminar CPT e FEFmax baixos em mulheres

		Pontos de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
CPT reduzida	GC (%)	31,00	0,75	0,79
	IMLG (kg/m ²)	16,85	0,88	0,29
	IMME (kg/m ²)	7,10	0,88	0,79
FEFmax reduzido	GC (%)	31,00	0,67	0,70
	IMLG (kg/m ²)	15,95	0,83	0,90
	IMME (kg/m ²)	6,40	0,83	0,50

Legendas: GC: Gordura Corporal; IMLG: Índice de Massa Livre de Gordura; IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética; CPT: Capacidade Pulmonar Total; FEFmax: Fluxo Expiratório Forçado Máximo

A análise de regressão logística binária (tabela 8) mostrou associação dos pontos de corte encontrados para GC (%) e IMLG com aumento do risco de baixa CPT e baixa FEFmax em mulheres.

Tabela 8 - Regressão logística univariada da associação entre composição corporal e baixa CPT e FEFmax.

		Pontos de corte	RC	P valor	IC 95%
Baixa CPT	GC (%)	31,00	12,66	0,02	1,34 -23,02
	IMLG (kg/m ²)	16,85	4,81	0,02	1,33 -17,41
	IMME (kg/m ²)	7,1	4,58	0,07	0,88 -23,98
Baixo FEFmax	GC (%)	31,00	3,80	0,057	0,87 -16,55
	IMLG (kg/m ²)	15,95	6,08	0,04	1,12 -33,10
	IMME (kg/m ²)	6,40	5,00	0,11	0,70 -35,50

Legendas: GC: Gordura Corporal; IMLG: Índice de Massa Livre de Gordura; IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética; CPT: Capacidade Pulmonar Total; FEFmax: Fluxo Expiratório Forçado Máximo; RC: Razão de chance; IC: Intervalo de confiança.

6 DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que nesta amostra de 46 indivíduos com AF é frequente a alteração da composição corporal, e que este comprometimento afeta predominantemente a MLG e MME, com preservação da GC. A GC (%) foi normal (65,2%) ou elevada (34,8%), nenhum dos participantes apresentou GC (%) baixa, enquanto o IMLG estava reduzido em 45,7% dos participantes. A prevalência de sarcopenia, em qualquer um dos três estágios foi alta (30,4%) considerando que se trata de uma amostra majoritariamente jovem. Embora a massa muscular comece a declinar a partir dos 30 anos a uma taxa de 3% – 8% por década (196), não é esperado que indivíduos jovens desenvolvam sarcopenia a não ser que a presença de uma doença crônica acelere e/ou antecipe a perda muscular (131). Estudos evidenciam que a sarcopenia e as alterações da composição corporal são achados comuns em diversas doenças crônicas (130) como cardiopatias (131), artrite reumatoide (136), lúpus eritematoso sistêmico (197), doença inflamatória intestinal (132) e hepatopatias (138), contudo desconhece-se estudos que tenham investigado a sarcopenia na AF, avaliando conjuntamente a medição da massa muscular e da capacidade funcional.

A prevalência de sarcopenia, em qualquer um de seus três estágios, no presente estudo, foi superior a encontrada por Bryant *et al* (132) na doença inflamatória intestinal (21% apresentavam baixa massa muscular). Pereira *et al* (198) considerou como critério para diagnóstico de sarcopenia, a presença de baixa massa muscular (avaliada por bioimpedância) associada a redução da capacidade funcional (força de preensão palmar) e encontrou prevalência de 5,9% em pessoas com doença renal crônica. Este percentual é inferior aos 15,2% de participantes com sarcopenia sem considerar aqueles no estágio pré - sarcopenia ou sarcopenia grave, encontrados neste estudo. Cabe observar que os diversos métodos para avaliar a composição corporal e ainda uso de pontos de corte diferentes influenciam nas prevalências encontradas (198).

Em relação a função pulmonar esperava-se encontrar alta prevalência de distúrbio e a diminuição da força muscular respiratória conforme evidenciado por estudos realizados anteriormente, o que foi confirmado no presente trabalho (40,43). Comprovando a hipótese inicial, a composição corporal apresentou relação com a função pulmonar. O grupo com sarcopenia apresentou menor CPT, PImax e PEmax, e foi encontrada correlação positiva entre MLG, IMLG, MME e IMME com os parâmetros do TFP. A correlação encontrada vai ao encontro de outros resultados descritos por Jeon *et al* (2015) e Moon *et al* (2015) (59) em

idosos saudáveis com sarcopenia primária. Varderjagt *et al* (2008) (120) investigou composição corporal e relação com função pulmonar em uma população jovem com AF (média de idade 15,4 anos para mulheres e 16,7 anos para homens) e encontrou correlação entre CVF, VEF1 e FEFmax com MLG. No presente estudo a relação entre composição corporal adequada e melhor função pulmonar pode ser explicada pela manutenção da massa muscular respiratória, e consequentemente da força (59). Ou ainda, a correlação poderia ser resultantes de outros fatores como, fenótipo de menor gravidade (77), melhor adesão ao tratamento e alimentação com quantidades adequadas de nutrientes, que influenciam os processos patológicos que provocam tanto as lesões no parênquima pulmonar quanto a diminuição de MLG e MME (91,199–201).

Não foi observada diferença nos exames laboratoriais do grupo com sarcopenia em relação aos que não a tinham, exceto LDH que foi maior no grupo sem sarcopenia. Hajahmadi *et al* (2017) (131) também não encontrou diferença nas medidas de hemoglobina, albumina sérica, proteínas totais, vitamina D3, e perfil lipídico em adultos com cardiomiopatia dilatada e perda de massa muscular. Talvez outros parâmetros bioquímicos como marcadores inflamatórios, de dano oxidativo e nível de antioxidantes (202) representem melhor o estado da massa muscular do que aqueles avaliados no presente estudo. Pelo fato de a AF ser uma doença crônica que cursa com episódios de intensificação da inflamação e da hemólise, possivelmente o LDH aumentado representa uma agudização desses processos, sem relação com a diminuição da musculatura.

Em relação à força muscular respiratória, a PEmax foi mais comprometida que a PImax. É possível inferir que neste grupo valores baixos de PEmax são resultado de um comprometimento muscular generalizado, o que caracteriza a sarcopenia e que também afeta os músculos expiratórios, e que o diafragma, principal músculo responsável pela inspiração, não sofre os efeitos da vaso-oclusão como os demais músculos devido ao seu suprimento sanguíneo privilegiado (203), desta forma a PImax não é tão comprometida.

Foi observado que somente entre as mulheres a GC (%), o IMLG, o IMME apresentou poder para discriminar a baixa CPT e FEFmax. Os pontos de corte encontrados para estas variáveis de composição corporal foram semelhantes às da literatura científica, e se associaram ao aumento do risco de baixa CPT e FEFmax. Além disso, a GC só se correlacionou com os parâmetros de função pulmonar entre as mulheres. Esta diferença relacionada ao sexo também foi observada por Vanderjagt *et al* (2008) (120) e pode ser atribuída a influência dos hormônios esteroides que influenciam o desenvolvimento e a função do pulmão e das vias aéreas (120,204).

A AF é uma doença com grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos (205), e uma condição como a sarcopenia, que pode afetar a execução das atividades diárias e aumentar a dependência, pode piorar ainda mais o quadro (206). De acordo com Powars *et al* (2005) a doença pulmonar crônica na AF é um fator de risco independente para o acidente vascular cerebral, a necrose avascular e a morte. Desta maneira, os resultados do presente estudo reforçam a necessidade de monitorização da composição corporal no cuidado clínico destas pessoas como uma forma de prevenir agravos ainda maiores.

Atualmente não há consenso sobre o tratamento da sarcopenia, sendo necessários mais estudos para determinar o efeito de diferentes nutrientes e compostos bioativos, das recomendações de ingestão proteica, da frequência, da intensidade e dos tipos de exercícios (155). A presença de complicações renais e osteoarticulares poderiam contraindicar o aumento na ingestão de proteínas e a prática de exercícios intensos respectivamente. Além disso, o esforço físico, dependendo de sua intensidade pode desencadear os episódios de crise vaso-oclusiva (207). Diante destas dificuldades para tratar a sarcopenia, o ideal é prevenir que a condição se instale ou ao menos retardá-la. Isto envolve promover precocemente a nutrição adequada e a recomendação da prática de atividade física orientada e adaptada, em intensidade e duração, de acordo com a tolerância individual (154). A avaliação da composição corporal e a avaliação funcional, por exemplo por meio da medida de força de preensão palmar, deveriam ser incluídas na rotina de cuidado integral destas pessoas permitindo o monitoramento, a detecção e a intervenção precoce em caso de perda de força muscular, de MLG e de MME.

As limitações deste estudo incluem o fato de ter sido realizado com uma população restrita em único centro de saúde, a falta de um grupo controle, a ausência de um método padrão ouro para avaliar a composição corporal, e o fato de não podermos avaliar a influência da hidroxúria, uma vez que no momento de realização dos exames a maioria dos participantes apresentava um uso irregular da medicação. Além disso, pela inexistência de equações de MLG, de MME e de pontos de corte específicos validados para população brasileira, foram utilizados aqueles disponíveis na literatura internacional. Apesar destas limitações acredita-se que os resultados aqui apresentados contribuem para compreensão das implicações da AF para a massa muscular e função pulmonar, principalmente por revelarem a presença de uma condição que até então desconhecia-se a presença na AF.

CONCLUSÃO

Conclui-se que no presente estudo com adultos com AF a prevalência de sarcopenia foi alta, bem como a diminuição da MLG. As alterações na composição corporal relacionaram-se com o prejuízo da função pulmonar, o que foi mais evidente entre as mulheres. Estes achados ressaltam a importância de uma composição corporal adequada preservada nestas pessoas e ainda a necessidade de estudos futuros para investigar melhor a sarcopenia, sua prevalência na população com AF, seus fatores condicionantes e possíveis formas de prevenir ou tratar esta condição.

REFERÊNCIAS

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: An increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704–712.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. 1º. Brasília: Editora MS; 2012. 64 p.
3. Martins PRJ, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):378–383.
4. World Health Organization. Sickle cell disease: A strategy for the WHO African Region. Malabo, Equatorial Guinea; 2010.
5. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018–2031.
6. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease : old discoveries , new concepts , and future promise. *J Clin Invest.* 2007;117(4):850–858.
7. Naoum PC. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. *Revi Brasi Hematol e Hemoter.* 2000;22(1):5–22.
8. Singh A, Mora J, Panepinto JA. Identification of patients with hemoglobin SS/S β 0 thalassemia disease and pain crises within electronic health records. *Blood Adv.* 2018;2(11):1172–1179.
9. Brasil. Ministério da saude. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. 1º edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 82 p.
10. Scott RB. Health Care Priority and Sickle Cell Anemia. *JAMA.* 1970;214(4):731–734.
11. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ.* 1995;311:1600–1602.
12. Araujo OMR De, Ivo ML, Ferreira Júnior MA, Pontes ERJC, Bispo IMGP, Oliveira ECL De. Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2015;23(1):67–73.
13. Akinyanju OO, Otaigbe AI, Ibidapo MOO. Outcome of holistic care in Nigerian patients with sickle cell anaemia. *Clin Lab Haem.* 2005;27:195–199.
14. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes : results of results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood.* 2010;115(12):2354–2363.

15. Platt OS, Branbilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639–1644.
16. Wierenga KJJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle- cell disease in Jamaica : a clinic-based population study . *Lancet*. 2001;357:680–683.
17. Lobo CL de C, Nascimento EM do, Jesus LJC de, Freitas TG de, Lugon JR, Ballas SK. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2018;40(1):37–42.
18. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nourai M, et al. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease : a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica*. 2017;102(4): 626–636.
19. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C, Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep* . 2013;128(2):110–116.
20. Jesus JA de. A implantação do programa de doença falciforme no Brasil. *BIS, Bol Inst Saúde*. 2011;13(2):107–113.
21. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Informações e Análises Epidemiológicas. [homepage da Internet]. Sistema de Informações sobre Mortalidade. [Acesso em 09 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
22. Chaturvedi S, Debaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: the last 40 years. *Am J Hematol*. 2016;91(1):5–14.
23. Sandhu MK, Cohen A. Aging in sickle cell disease: co-morbidities and new issues in management. *Hemoglobin*. 2015;39(4):221–4.
24. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):363–376.
25. Bartolucci P, Galactéros F. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(3):149–55.
26. van Tuijn CFJ, Schimmel M, van Beers EJ, Nur E, Biemond BJ. Prospective evaluation of chronic organ damage in adult sickle cell patients: a seven-year follow-up study. *Am J Hematol*. 2017;92(10):E584–90.
27. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1264–1269.

28. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008;359:2254–2265.
29. Vasconcelos MCM, Nunes MCP, Barbosa MM, Fernandes BM, Passaglia LG, Silva CM, et al. Left ventricular remodeling in patients with sickle cell disease: determinants factors and impact on outcome. *Ann Hematol.* 2015;94(10):1621–1629.
30. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010;85(1):36–40.
31. Yeruva SLH, Paul Y, Oneal P, Nourai M. Renal failure in sickle cell disease: prevalence, predictors of disease, mortality and effect on length of hospital stay. *Hemoglobin.* 2016;40(5):295–299.
32. Kosaraju V, Harwani A, Partovi S, Bhojwani N, Garg V, Ayyappan S, et al. Imaging of musculoskeletal manifestations in sickle cell disease patients. *Br J Radiol.* 2017;90(1073):20160130.
33. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: a review. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(3):108.
34. Feld JJ, Kato GJ, Koh C, Shields T, Hildesheim M, Kleiner DE, et al. Liver injury is associated with mortality in sickle cell disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):912–921.
35. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Jama.* 2012;307(12):1254.
36. Knight-Madden JM, Barton-Gooden A, Weaver SR, Reid M, Greenough A. Mortality, asthma, smoking and acute chest syndrome in young adults with sickle cell disease. *Lung.* 2013;191(1):95–100.
37. Cohen RT, Madadi A, Blinder MA, DeBaun MR, Strunk RC, Field JJ. Recurrent, severe wheezing is associated with morbidity and mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2011;86(9):756–761.
38. Andong AM, Ngoudjeu EDT, Bekolo CE, Verla VS, Nebongo D, Mboue-Djieka Y, et al. Chronic complications and quality of life of patients living with sickle cell disease and receiving care in three hospitals in Cameroon: a cross-sectional study. *BMC Hematol.* 2017;17(1):7.
39. Musa BM, Galadanci NA, Rodeghier M, Debaun MR. Higher prevalence of wheezing and lower FEV1 and FVC percent predicted in adults with sickle cell anaemia: A cross-sectional study. *Respirology.* 2017;22(2):284–288.
40. Maioli MCP, Soares AR, Bedirian R, Alves UD, de Lima Marinho C, Lopes AJ. Relationship between pulmonary and cardiac abnormalities in sickle cell disease: implications for the management of patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(1):21–27.

41. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. The impact of recurrent acute chest syndrome on the lung function of young adults with sickle cell disease. *Lung*. 2010;188(6):499–504.
42. Dosunmu AO, Akinola RA, Onakoya JA, Balogunt TM, Adeyeye OO, Akinbami AA, et al. Pattern of chronic lung lesions in adults with sickle cell disease in lagos, nigeria. *Casp J Intern Med*. 2013;4(4):754–758.
43. Ohara DG, Ruas G, Walsh I a P, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Brazilian J Phys Ther*. 2014;18(1):79–87.
44. Araújo A da S. Perfil nutricional de pacientes adultos com anemia falciforme. Salvador. Dissertação [Mestrado em alimentos, nutrição e saúde] - Universidade Federal da Bahia; 2009.
45. Reid M. Nutrition and sickle cell disease. *Comptes Rendus - Biol*. 2013;336(3):159–63.
46. Hyacinth HI, Gee BE, Hibbert JM. The role of nutrition in sickle cell disease. *Nutr Metab Insights*. 2010;3:57–67.
47. Cox SE, Makani J, Fulford AJ, Komba AN, Soka D, Williams TN, et al. Nutritional status, hospitalization and mortality among patients with sickle cell anemia in Tanzania. *Haematologica*. 2011;96(7):948–953.
48. Lanaro C, Franco-Penteado CF, Albuquerque DM, Saad STO, Conran N, Costa FF. Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy. *J Leukoc Biol*. 2009;85:235–242.
49. Roman A, Romanatto T, Cesquini M, Amaral ME, Moraes JC. TNF- α acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient: effects on leptin and insulin signaling pathways. *Peptides*. 2007;28:1050–1058.
50. Braun TP, Marks DL. Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(2):135–145.
51. Fernandes TAA de M, Medeiros TMD de, Alves JJP, Bezerra CM, Fernandes JV, Serafim ÉSS, et al. Socioeconomic and demographic characteristics of sickle cell disease patients from a low-income region of northeastern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(3):172–177.
52. Pereira SADS, Brener S, Cardoso CS, Proietti AB de FC. Sickle Cell Disease: quality of life in patients with hemoglobin SS and SC disorders. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):325–231.
53. Santos IN Dos, Damião J de J, Fonseca M de JM da, Cople-Rodrigues CDS, Aguiar OB de. Food insecurity and social support in families of children with sickle-cell disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(3):306–313.

54. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: european consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423.
55. Ravelojaona M, Féasson L, Oyono-Enguélé S, Vincent L, Djoubairou B, Ewa'Sama Essoue C, et al. Evidence for a profound remodeling of skeletal muscle and its microvasculature in sickle cell anemia. *Am J Pathol*. 2015;185(5):1448–1456.
56. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1309–1316.
57. Van Beers EJ, van der Plas MN, Nur E, Bogaard H-J, van Steenwijk RP, Biemond BJ, et al. Exercise tolerance, lung function abnormalities, anemia, and cardiothoracic ratio in sickle cell patients. *Am J Hematol*. 2014;89(8):819–824.
58. Waltz X, Pichon A, Lemonne N, Mougénel D, Lalanne-Mistrih ML, Lamarre Y, et al. Normal muscle oxygen consumption and fatigability in sickle cell patients despite reduced microvascular oxygenation and hemorheological abnormalities. *PLoS One*. 2012;7(12):e52471.
59. Moon JH, Kong MH, Kim HJ. Implication of sarcopenia and sarcopenic obesity on lung function in healthy elderly: using korean national health and nutrition examination survey. *J Korean Med Sci*. 2015;30(11):1682–1688.
60. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med*. 2013;10(7):e1001484.
61. Ferrone FA. Sickle cell disease: Its molecular mechanism and the one drug that treats it. *Int J Biol Macromol*. 2016;93(Part A):1168–1173.
62. Galiza Neto GC de, Pitombeira M da S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol e Med Lab*. 2003;39(1):51–56.
63. Vekilov PG. Sickle-cell haemoglobin polymerization: Is it the primary pathogenic event of sickle-cell anaemia? *Br J Haematol*. 2007;139(2):173–184.
64. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137(6 SUPPL.):30S–38S.
65. Kuypers FA. Hemoglobin S polymerization and red cell membrane changes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(2):155–179.
66. Li X, Dao M, Lykotrafitis G, Karniadakis GE. Biomechanics and biorheology of red blood cells in sickle cell anemia. *J Biomech*. 2017;50:34–41.
67. Odièvre, MHVE, Silva-Pinto AC, Jacques E. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res*. 2011;134(4):532–537.

68. Marques JS, Gonçalves CC, Luz-Rodrigues H. Drepanocitose : novas perspectivas da abordagem terapêutica. *Bol da SPHM*. 2007;22(4):5–27.
69. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease : pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013;122(24):3892–3898.
70. Pitanga TN, Vilas-Boas W, Cerqueira BAV, Seixas MO, Barbosa CG, Adorno EV, et al. Cytokine profiles in sickle cell anemia: pathways to be unraveled. *Adv Biosci Biotechnol*. 2013;04(07):6–12.
71. Van Beers EJ, Schaap MCL, Berckmans RJ, Nieuwland R, Sturk A, Van Doormaal FF, et al. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica*. 2009;94(11):1513–9.
72. Vilas-Boas W. Sickle cell disease: only one road, but different pathways for inflammation. *Adv Biosci Biotechnol*. 2012;03(04):538–850.
73. Camus SM, De Moraes JA, Blanc-Brude OP. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease. *Blood*. 2015;125(24):3805–3814.
74. Chirico EN, Pialoux V. Role of oxidative stress in the pathogenesis of sickle cell disease. *IUBMB Life*. 2012;64(1):72–80.
75. Gizi A, Papassotiriou I, Apostolakou F, Lazaropoulou C, Papastamataki M, Kanavaki I, et al. Assessment of oxidative stress in patients with sickle cell disease: the glutathione system and the oxidant-antioxidant status. *Blood Cells, Mol Dis*. 2011;46(3):220–225.
76. Nur E, Biemond BJ, Otten HM, Brandjes DP, Schnog JJ, Group CS. Oxidative stress in sickle cell disease: pathophysiology and potential implications for disease management. *Am J Hematol*. 2011;86(6):484–489.
77. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:18010.
78. Brasil. Ministério da saude. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de eventos agudos em doença falciforme. Brasília - DF; 2009. 9-50 p.
79. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033–1048.
80. Kassim AA, DeBaun MR. Sickle cell disease, vasculopathy, and therapeutics. *Annu Rev Med*. 2013;64:451–466.
81. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):102–109.

82. Gardner CS, Boll DT, Bhosale P, Jaffe TA. CT abdominal imaging findings in patients with sickle cell disease: acute vaso-occlusive crisis, complications, and chronic sequelae. *Abdom Radiol.* 2016;41(12):2524–2532.
83. Tageja N, Racovan M, Valent J, Zonder J. Myonecrosis in sickle cell anemia: overlooked and underdiagnosed. *Case Rep Med.* 2010;2010:2–4.
84. Gardner CS, Jaffe TA. Acute gastrointestinal vaso-occlusive ischemia in sickle cell disease: CT imaging features and clinical outcome. *Abdom Radiol.* 2016;41(3):466–475.
85. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI, Weiner MW, Rule RR, Truran D, et al. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *JAMA.* 2010;303(18):1823–1831.
86. DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, Minniti CP, Howard TH, Iyer RV, et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. *Blood.* 2012;119(16):3684–3690.
87. Strouse JJ, Lanzkron S, Urrutia V. The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(6):597–606.
88. Birkeland P, Gardner K, Kesse-Adu R, Davies J, Lauritsen J, Poulsen FR, et al. Intracranial aneurysms in sickle-cell disease are associated with the hemoglobin SS genotype but not with moyamoya syndrome. *Stroke.* 2016;47(7):1710–1713.
89. Kehinde MO, Temiye EO, Danesi MA. Neurological complications of sickle cell anemia in Nigerian Africans: a case-control study. *J Natl Med Assoc.* 2008;100(4):394–399.
90. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(11):1154–1165.
91. Mehari A, Klings ES. Chronic pulmonary complications of sickle cell disease. *Chest.* 2016;149(5):1313–1324.
92. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet.* 2016;387(10037):2565–2575.
93. Makubi A, Mmbando B, Novelli E, Lwakatare J, Soka D, Marik H, et al. Rates and risk factors of hypertension in adolescents and adults with sickle cell anaemia in Tanzania : 10 years ' experience . *Br J Haematol.* 2017;177(6):930–937.
94. Berry PA, Cross TJS, Thein SL, Portmann BC, Wendon JA, Karani JB, et al. Hepatic dysfunction in sickle cell disease: a new system of classification based on global assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1469–1476.
95. Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR. Gallstones in sickle cell disease: observations from the jamaican cohort study. *J Pediatr.* 2000;136(1):80–85.

96. Anele UA, Burnett AL. Erectile dysfunction after sickle cell disease-associated recurrent ischemic priapism: profile and risk factors. *J Sex Med.* 2015;12(3):713–719.
97. Silva Junior GB, Vieira APF, Couto Bem AX, Alves MP, Meneses GC, Martins AMC, et al. Renal tubular dysfunction in sickle cell disease. *Kidney Blood Press Res.* 2013;38(1):1–10.
98. Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(3):161–171.
99. Makino J, Ndzenyue A, Adekolujo S, Tipu A, Dogar UM, Mezher H, et al. High prevalence of adrenal insufficiency in patients with sickle cell disease: results from a community hospital in the U.S. *Exp Clin Endocrinol Diabete.* 2013;121(1):32–6.
100. Pack-Mabien A, Brown B, Herbert DE, Haynes J. Iron overload in adults with sickle cell disease who have received intermittent red blood cell transfusions. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2015;27(10):591–596.
101. Garadah TS, Jaradat AA, Alalawi ME, Hassan AB. Hormonal and echocardiographic abnormalities in adult patients with sickle-cell anemia in Bahrain. *J Blood Med.* 2016;7:283–289.
102. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestations of sickle cell disease. *RadioGraphics.* 2007;27(4):1005–1021.
103. Nagel RL, Platt OS. General pathophysiology of sickle cell anemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, editors. *Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management.* Cambridge University Press; 2001. p. 494–526.
104. Stuart MJ, Setty BNY. Sickle cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood.* 1999;94(5):1555–1561.
105. Gualandro SFM, Fonseca GHH, Gualandro DM. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):291–298.
106. Bennewitz MF, Jimenez MA, Vats R, Tutuncuoglu E, Jonassaint J, Kato GJ, et al. Lung vaso-occlusion in sickle cell disease mediated by arteriolar neutrophil-platelet microemboli. *JCI Insight .* 2017;2(1):1–19.
107. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;169(4):492–505.
108. Martí-carvajal AJ, Conterno LO. Antibiotics for treating community-acquired pneumonia in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11):1–20.

109. Sen N, Kozanoglu I, Karatasli M, Ermis H, Boga C, Eyuboglu FO. Pulmonary function and airway hyperresponsiveness in adults with sickle cell disease. *Lung*. 2009;187(3):195–200.
110. Alves UD, Lopes AJ, Maioli MCP, Soares AR, de Melo PL, Mogami R. Changes seen on computed tomography of the chest in mildly symptomatic adult patients with sickle cell disease. *Radiol Bras*. 2016;49(4):214–219.
111. Lopes AJ, Marinho CL, Alves UD, Gonçalves CEA, Silva PO, Botelho EC, et al. Relationship between ventilation heterogeneity and exercise intolerance in adults with sickle cell anemia. *Brazilian J Med Biol Res*. 2017;50(8):e6512.
112. Pereira CA de C. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;28(supl 3):S1–82.
113. Akohoue SA, Shankar S, Milne GL, Morrow J, Chen KY, Ajayi WU, et al. Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. *Pediatr Res*. 2007;61(2):233–238.
114. Hyacinth HI, Adekeye O a, Yilgwan CS. Malnutrition in sickle cell anemia: Implications for infection, growth, and maturation. *J Soc Behav Heal Sci*. 2013;7(1):1–11.
115. Singhal A, Davies P, Sahota A, Thomas PW, Serjeant GR. Resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 1993;57:32–34.
116. Bao B, Prasad AS, Beck FWJ, Snell D, Suneja A, Sarkar FH, et al. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res*. 2008;152(2):67–80.
117. Zehtabchi S, Sinert R, Rinnert S, Chang B, Heinis C, Altura RA, et al. Serum ionized magnesium levels and ionized calcium-to-magnesium ratios in adult patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2004;77(3):215–22.
118. Hasanato RMW. Zinc and antioxidant vitamin deficiency in patients with severe sickle cell anemia. *Ann Saudi Med*. 2006;26(1):17–21.
119. Boettger PC, Knupp CL, Liles DK, Walker K. Vitamin D deficiency in adult sickle cell patients. *J Natl Med Assoc*. 2017;109(1):36–43.
120. Vanderjagt DJ, Trujillo MR, Jalo I, Bode-Thomas F, Glew RH, Agaba P. Pulmonary function correlates with body composition in Nigerian children and young adults with sickle cell disease. *J Trop Pediatr*. 2008;54(2):87–93.
121. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Jahoor F. In vivo rates of erythrocyte glutathione synthesis in adults with sickle cell disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(1):E73-9.
122. Farooqui MW, Hussain N, Malik J, Rashid Y, Ghouse M, Hamdan J. Prevalence of obesity in sickle cell patients [resumo]. *Blood*. 2014;124(21):4932

123. Halpern AB, Welch JJG, Hirway P, Chawla A. Prevalence and complications of obesity in sickle cell disease [resumo]. *Blood*. 2008;112(11):1434
124. Peppard PE. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015.
125. Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology*. 2015;20(5):715–721.
126. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Scheidt-Nave C. Comorbidity of overweight and obesity in a nationally representative sample of German adults aged 18-79 years. *BMC Public Health*. 2012;12:658.
127. Awotunde TO, Eyesan SU, Adesina SA, Ayandele BO, Edward GHA. Fibrosis of the quadriceps muscles secondary to sickle cell disease: a case report. *Open J Orthop*. 2016;6:326–329.
128. Ganguly A, Boswell W, Aniq H. Musculoskeletal manifestations of sickle cell anaemia: a pictorial review. *Anemia*. 2011;2011:794283.
129. Ameringer S, Smith WR. Emerging biobehavioral factors of fatigue in sickle cell disease. *J Nurs Scholarsh*. 2011;43(1):22–29.
130. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr*. 2014;33(5):737–748.
131. Hajahmadi M, Shemshadi S, Khalilipur E, Amin A, Taghavi S, Maleki M, et al. Muscle wasting in young patients with dilated cardiomyopathy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):542–548.
132. Bryant R V., Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):895–906.
133. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) cachexia-anorexia in chronic wasting diseases and nutrition in geriatrics. *Clin Nutr*. 2010;29(2):154–159.
134. Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev*. 2010;(4):369–383.
135. Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA, Pratt SI, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):974–980.

136. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int* . 2017;37:1015–1020.
137. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes*. 2009;33(8):885–892.
138. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplant*. 2012;18:1209–1216.
139. Hiraoka A, Aibiki T, Okudaira T, Toshimori A, Kawamura T, Nakahara H, et al. Muscle atrophy as pre-sarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease: computed tomography is useful for evaluation. *J Gastroenterol*. 2015;50(12):1206–1213.
140. Narici M V., Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*. 2010;95(1):139–159.
141. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options. *Gerontology*. 2014;60(4):249–305.
142. Montoro MVP, Montilla JAP, Aguilera EL, Checa MA. Intervención en la sarcopenia con entrenamiento de resistencia progresiva y suplementos nutricionales proteicos. *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1481–1490.
143. English KL, Mettler JA, Ellison JB, Mamerow MM, Arentson-Lantz E, Pattarini JM, et al. Leucine partially protects muscle mass and function during bed rest in middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):465–473.
144. Evans M, Guthrie N, Pezzullo J, Sanli T, Fielding RA, Bellamine A. Efficacy of a novel formulation of L- carnitine , creatine , and leucine on lean body mass and functional muscle strength in healthy older adults : a randomized , double-blind placebo-controlled study. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:1–15.
145. Smith GI, Julliand S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil – derived n – 3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:115–22.
146. Beudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4336–4345.
147. Kim H, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kojima N, Kim M, et al. Effects of exercise and tea catechins on muscle mass, strength and walking ability in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: s randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(2):458–465.

148. Dirks ML, Wall BT, Nilwik R, Weerts HJMD, Verdijk LB, van Loon LJC. Skeletal muscle disuse atrophy is not attenuated by dietary protein supplementation in healthy older men. *J Nutr*. 2014;144:1196–1203.
149. Alemán-Mateo H, Macías L, Esparza-Romero J, Astiazaran-García H, Blancas AL. Physiological effects beyond the significant gain in muscle mass in sarcopenic elderly men: evidence from a randomized clinical trial using a protein-rich food. *Clin Interv Aging*. 2012;7:225–234.
150. Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, van der Zwaluw N, Mensink M, van Loon LJC, et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(8):720–726.
151. Børsheim E, Bui Q-UT, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr*. 2008;27(2):189–195.
152. Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Gilkison C, Sanford AP, Casperson SL, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;(5):1630–1637.
153. Vellas B, Fielding R, Bhasin S, Cerreta F, Goodpaster B, Guralnik JM, et al. Sarcopenia trials in sapecific diseases: report by the International conference on frailty and sarcopenia research task force. *J frailty aging*. 2016;5(4):194–200.
154. Denison HJ, Cooper C, Sayer AA, Robinson SM. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:859–869.
155. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. *Age Ageing*. 2014;43(6):48–759.
156. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NEP, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010 Jul;11(6):391–396.
157. Paddon-jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia: protein, amino acid metabolism and therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):86–90.
158. Churchward-Venne TA, Breen L, Phillips SM. Alterations in human muscle protein metabolism with aging: protein and exercise as countermeasures to offset sarcopenia. *BioFactors*. 2014;40(2):199–205.
159. Tsuzuku S, Kajioka T, Sakakibara H, Shimaoka K. Slow movement resistance training using body weight improves muscle mass in the elderly: a randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2018(4):1339–1344.

160. Iolascon G, Di Pietro G, Gimigliano F, Mauro L, et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopedics and Medicine. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):215–21.
161. Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon. PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2011;9(3):226–237.
162. Law TD, Clark LA, Clark BC. Resistance exercise to prevent and manage sarcopenia and dynapenia. *Annu Rev Gerontol Geriatr.* 2016;36(1):205–228.
163. Goodpaster BH, Chomentowski P, Ward BK, Rossi A, Glynn NW, Delmonico MJ, et al. Effects of physical activity on strength and skeletal muscle fat infiltration in older adults: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol.* 2008;105:1498–1503.
164. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases:a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):340–347.
165. Englund DA, Kirn DR, Koochek A, Zhu H, Travison TG, Reid KF, et al. Nutritional supplementation with physical activity improves muscle composition in mobility-limited older adults, the VIVE2 study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;73(1):95–101.
166. Kappus MR, Mendoza MS, Nguyen D, Medici V, McClave SA. Sarcopenia in patients with chronic liver disease: can It be altered by diet and exercise? *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(8):43.
167. Muscaritoli M, Lucia S, Molfino A, Cederholm T, Rossi Fanelli F. Muscle atrophy in aging and chronic diseases: Is it sarcopenia or cachexia? *Intern Emerg Med.* 2013;8(7):553–560.
168. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988. 177 p.
169. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor, MI: The University of Michigan Press; 1990. 189 p
170. Blackburn GL, Thornton PA. Nutrition assessment of the hospitalized patients. *Med Clin North Am.* 1979;(63):1103–1115.
171. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1974;27:1052–1058.
172. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscles areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2540–2545.
173. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO Expert Committee; 1995.WHO Technical report series, 854.

174. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):49–52.
175. Prado CMM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8):940–953.
176. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bopsy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis: clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854–861.
177. Associação Brasileira de Nutrologia. Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. *Proj Diretrizes.* 2009;1–13
178. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000;89(2):465–471.
179. Sun S, Chumlea W, Heymsfield S, Lukaski H, Schoeller D, Friedl K, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiological surveys. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):331–340.
180. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition: an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335–340.
181. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1991. 90 p.
182. Fess EE. Grip strength. In: Casanova JS, editor. *Clinical assessment recommendations.* 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. p. 41–45.
183. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94.
184. Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, Buckinx F, Locquet M, Bruyère O. Prevalence of sarcopenia: the impact of different diagnostic cut-off limits. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014;14(4):425–431.
185. Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio M, Bandinelli S, Savino E, et al. The predictive value of the EWGSOP definition of sarcopenia: results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2016;71(2):259–264.
186. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health outcomes of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169548.

187. Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutierrez-Robledo LM, Perez-Zepeda MU, Cesari M. Mortality as an adverse outcome of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(3):259–62.
188. Laboratório Central do Hupe. Manual de exames SLC. [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por estefania.botelho@gmail.com. Recebida em 01 de março de 2018.
189. Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl 3):155–165.
190. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests: static volumes. *Brazilian J Med Biol Res*. 1999;32(6):703–717.
191. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397–406.
192. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
193. Ritti-Dias RM, Cucato GG, de Mello Franco FG, Cendoroglo MS, Nasri F, Monteiro-Costa ML, et al. Peak expiratory flow mediates the relationship between handgrip strength and timed up and go performance in elderly women, but not men. *Clinics*. 2016;71(9):517–20.
194. Suárez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, Ferreyra G, Capria ME, Mesa L, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(7):506–511.
195. Gibson GJ, Whitelaw W, Siafakas N, Supinski GS, Fitting JW, Bellemare F, et al. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518–624.
196. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(4):405–10.
197. Cerpa-Cruz S, Castañeda-Ureña, M Martínez-Bonilla, G González-Díaz V R, González F, Pérez-Romero, MA, Gutiérrez-Ureña S. Sarcopenia in patients with autoimmune diseases. *Rev Med (Puebla)*. 2016;7(3):136–42.
198. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: Prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(10):1718–25.
199. Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Milenkovic B, Spasic S, Vujic T, Stefanovic A, et al. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respir Med*. 2011;105:S31–7.

200. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):495–500.
201. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Front Pediatr*. 2014;2:33.
202. Cesari M, Fielding RA, Pahor M, Goodpaster B, Hellerstein M, van Kan GA, et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials—recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(3):181–190.
203. Ong BA, Caboot J, Jawad A, McDonough J, Jackson T, Arens R, et al. Respiratory muscle force and lung volume changes in a population of children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;163(1):112–117.
204. Sathish V, Martin YN, Prakash YS. Sex steroid signaling: implications for lung diseases. *Pharmacol Ther*. 2015;150:94–108.
205. Freitas SLF de, Ivo ML, Figueiredo MS, Gerk MA de S, Nunes CB, Monteiro F de F. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(1):195–205.
206. Silva Neto LS, Karnikowski MGO, Osório NB, Pereira LC, Mendes MB, Galato D, et al. Association between sarcopenia and quality of life in quilombola elderly in Brazil. *Int J Gen Med*. 2016;9:89–97.
207. Martin C, Pialoux V, Faes C, Charrin E, Skinner S, Connes P. Does physical activity increase or decrease the risk of sickle cell disease complications? *Br J Sports Med*. 2018;52(4):214–218.

APÊNDICE – Termo de consentimento livre e esclarecido



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Faculdade de Ciências Médicas



ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA (02 vias)

O senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo denominado “Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua comparação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme”, por ser portador de anemia falciforme, atendido no ambulatório do Serviço de Hematologia do HUPE. Queremos examinar o seu diafragma, que é um músculo do nosso corpo que ajuda na respiração para entender o funcionamento dele na sua doença e poder otimizar o seu tratamento. Esse estudo se justifica porque foi observada em pesquisas anteriores a presença de diminuição da força dos músculos respiratórios em pacientes com doença falciforme.

Para verificar se essa alteração é apenas desses músculos ou se afeta os demais músculos do corpo, iremos realizar exames para avaliar seu estado nutricional, como medir a altura; o peso; a circunferência do braço e a dobra cutânea; além de avaliar sua composição corporal por meio de exames que não fúram e nem causam dor, que são a bioimpedância elétrica e o DEXA (absorciometria por dupla emissão de raios-x). Para fazer esses dois exames, o senhor(a) ficará deitado (a) em uma maca e os equipamentos irão dizer quanto de gordura e de músculo você tem. Também deverão evitar o uso de diuréticos um dia antes do exame, jejum de quatro horas antes da bioimpedância, não praticar exercícios físicos 8 horas antes do exame, evitar alimentos ricos em cálcio ou em zinco e nem ingerir suplementos de cálcio. Para realizar o DEXA devem ser utilizadas apenas roupas íntimas, por isso, o exame será feito em uma sala reservada. Também, vamos pedir para o senhor(a) apertar bem forte, na sua mão, um equipamento chamado dinamômetro, para avaliar sua força manual. Por fim, irá realizar outros testes para avaliar a sua função respiratória e a força muscular dos músculos da respiração além da ultrassonografia de abdome superior. As provas de função respiratória são exames não invasivos onde você terá que fazer exercícios respiratórios (soprar, inspirar fundo e prender a respiração) ao comando do examinador e que no máximo poderão causar, em raros casos tonteira e cansaço. O exame de ultrassonografia é o mesmo utilizado para verificar a presença de cálculos na vesícula biliar e, portanto, não causará nenhum dano, fazendo parte dos exames necessários a sua avaliação clínica de rotina, apenas poderá demorar um pouco mais, pois serão acrescentados outros parâmetros.

Durante o tempo de espera para realizar os exames, você precisará responder um questionário a respeito de sua alimentação e estado de saúde, entre outras perguntas (Avaliação Subjetiva Global - anexo III).

Todos os procedimentos serão realizados por profissionais habilitados no Hospital Universitário Pedro Ernesto ou no Instituto de Nutrição que fica no 12º andar do prédio da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e poderão ser agendados para o dia de sua consulta no ambulatório ou de acordo com sua conveniência. Caso seja necessário poderemos fornecer alimentação e passagem para o dia dos exames, quando não forem realizados nos dias da consulta clínica. Os senhores serão acompanhados por um membro da equipe para a realização dos exames e ao final receberão os resultados em uma data previamente agendada.

Os resultados dos exames de laboratório (sangue e urina) serão copiados do seu prontuário entre os exames realizados para seu acompanhamento clínico regular, não sendo necessário colher nenhum outro exame de sangue específico para o estudo.

Portanto, sua participação no referido estudo será a de submeter-se aos exames de ultrassonografia do diafragma, testes de função respiratória, avaliação do estado nutricional e permitir a utilização dos seus dados do prontuário clínico. Esses resultados serão colocados em programas de dados para posterior análise e divulgação no meio científico.

Rubrica
participante

Rubrica
pesquisador



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Faculdade de Ciências Médicas



Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma identifica-lo (a), serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade.

Ao participar desta pesquisa, você poderá nos ajudar a entender melhor as alterações que a anemia falciforme causa no seu organismo, em especial nos pulmões e músculos do seu corpo e assim poderemos definir a melhor forma de tratar a doença.

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.

Para quaisquer esclarecimentos relacionados à pesquisa, o senhor (a) poderá se reportar a Dra. Rachel Zeitoune (Serviço de Radiologia/HUPE- (21) 2868-8346) e a nutricionista Estefania Costa Botelho (Nutrição /UERJ – (21) 2868-3339).

Este projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Caso você queira outras informações: cep-hupe@uerj.br ou no telefone (21) 2868-8253.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

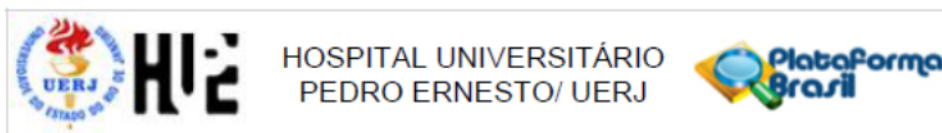
Nome e Assinatura do participante

Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha imparcial (quando pertinente)

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo

ANEXO – Parecer do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Avaliação do diafragma por meio da ultrassonografia e sua comparação com testes de função pulmonar em pacientes com anemia falciforme"

Pesquisador: Rachel Zeitoune

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53571416.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.718.917

Apresentação do Projeto:

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

Recomendações:

Conforme Parecer Substanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.718.917

2016.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às considerações apontadas no Parecer Consubstanciado do CEP-HUPE de número 1.436.471 datado de 3 de Março de 2016.

1) Quanto a Folha de Rosto e Declaração de ciência: o orientador da pesquisadora é quem assina ambos os documentos. Por conflito de interesse, a folha de rosto e a declaração de ciência deverão ser assinadas por substituto direto do responsável pelo serviço de radiologia.

PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA

2) Quanto ao Projeto de Pesquisa:- quanto aos procedimentos de pesquisa: todos os exames que serão realizados são de rotina para os pacientes em acompanhamento para DF? No projeto estão escritos os exames da avaliação funcional pulmonar (espirometria, a pletismografia de corpo inteiro, a medida de força muscular respiratória e a mensuração da capacidade de difusão do monóxido de carbono) e avaliação nutricional completa (avaliação do Estado Nutricional avaliado pelas medidas antropométricas, pela aplicação do questionário de Avaliação Subjetiva Global (ASG) e pela bioimpedância elétrica). Todos os exames são de rotina? Os pacientes terão que fazer visitas extras por causa da pesquisa? O participante não podem pagar para realização da pesquisa, despesas de transporte no caso de visitas extras devem ser previstas.

- onde serão selecionados os participantes do grupo controle?

- no TCLE está escrito "exames laboratoriais" e "questionários". Os questionários devem ser apresentados ao CEP, bem como o esclarecimento de quais exames de sangue, ainda que sejam rotina.

- toda pesquisa implica em riscos. Mesmo que os exames propostos impliquem apenas em desconforto, são intervenções que serão avaliadas para a pesquisa, portanto implicam em risco para o paciente.

PENDÊNCIA ATENDIDA

3) Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

- no TCLE está escrito que apenas os exames laboratoriais são de rotina, e o que participante irá "se submeter à realização de exame de ultrassonografia, testes para avaliar sua função respiratória e avaliação do seu estado nutricional". O TCLE deve conter explicações do que são esses exames, de escrita leiga de forma que o participante compreenda o que será feito. Mesmo que os exames sejam de rotina, eles devem estar descritos no TCLE. Não é suficiente escrever "alguns desconfortos durante realização das provas de função respiratórias como: tonteira e cansaço"

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.718.917

- não há necessidade de colocar o nome de todos pesquisadores envolvidos- TCLE com mais de uma página precisa ter espaço para rubrica do pesquisador e do participante- uma vez que os controles serão saudáveis, é preciso ter TCLE específico para eles, esclarecendo que a realização dos exames é para a pesquisa e não por eles terem alguma necessidade de saúde. Esclarecer igualmente como serão feitos os exames e possíveis desconfortos. O transporte dos controles deverá ser previsto, uma vez que provavelmente os exames e avaliações não serão feitos no mesmo dia e este participante não tem necessidade de visitas ao ambulatório.

PENDÊNCIA ATENDIDA

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA ", clicar na opção da ramificação (pequeno triangulo no entroncamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

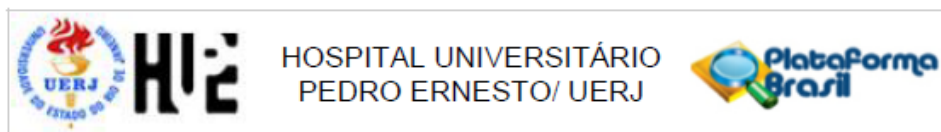
Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_662992.pdf	20/06/2016 16:09:22		Aceito
Outros	Avaliacao_Subjetiva_Global.pdf	20/06/2016 12:02:41	Rachel Zeitoune	Aceito
Projeto Detalhado	Projeto_completo_USG_diafragma.	20/06/2016	Rachel Zeitoune	Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.718.917

/ Brochura Investigador	pdf	11:48:13	Rachel Zeitoune	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcontrole.pdf	20/06/2016 11:46:37	Rachel Zeitoune	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEgrupo_anemia_falciforme.pdf	20/06/2016 11:46:17	Rachel Zeitoune	Aceito
Outros	vinculo.pdf	15/02/2016 19:35:43	Rachel Zeitoune	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	15/02/2016 19:30:11	Rachel Zeitoune	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Setembro de 2016

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br