



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ONCOLOGIA E CIÊNCIAS MÉDICAS

**O PAPEL PROTETOR DE EXERCÍCIOS RESPIRATÓRIOS
NA PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS
COM DOENÇA FALCIFORME**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, área de concentração: Ciências Médicas, do Núcleo de Pesquisas em Oncologia da Universidade Federal do Pará como requisito para QualificaçãoDoutorado em Oncologia e Ciências Médicas.

Autora: Roberta Bentes de Melo

Orientador: Prof. Dr. Rommel Mario Rodríguez Burbano.

BELÉM-PA

2024

RESUMO

O PAPEL PROTETOR DE EXERCÍCIOS RESPIRATÓRIOS NA PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

A Doença Falciforme (DF) é o tipo de hemoglobinopatia hereditária mais prevalente na população mundial; trata-se de uma doença autossômica recessiva que decorre de uma mutação no gene da β -globina. A desoxigenação da hemoglobina é evento chave para causar a falcização das hemácias e toda a sintomatologia da DF, podendo desencadear eventos agudos e graves, como crises dolorosas, acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, além de achados que se desenvolvem silenciosamente e gradualmente, como déficit cognitivo, hipertensão pulmonar e necrose óssea avascular. Apesar da existência de diversos estudos sobre os aspectos neurológicos e sobre os aspectos pulmonares de doença falciforme, não existem estudos buscando correlações da influência do tratamento voltado à mecânica ventilatória na prevenção de agravos neurológicos. Desta forma, objetiva-se analisar a influência de exercícios respiratórios como proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em portadores de DF. Será realizado estudo prospectivo, de caráter intervencional e metodologia quantitativa, onde os participantes, crianças com DF de 6 a 14 anos de idade incompletos, serão distribuídos em grupo com e sem a realização de exercícios respiratórios pelo período de 24 meses. Serão avaliados antes, durante e ao final do período a função pulmonar, força muscular respiratória, índice cognitivo e dosagem de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias.

Palavras-chave: Doença falciforme; déficit cognitivo; função pulmonar; espirometria de incentivo.

ABSTRACT

THE PROTECTIVE ROLE OF RESPIRATORY EXERCISES IN THE PREVENTION OF COGNITIVE DEFICIT IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH SICKLE CELL DISEASE

Sickle cell disease (SCD) is the most prevalent type of hereditary hemoglobinopathy in the world population; It is an autosomal recessive disease that results from a mutation in the β -globin gene. Hemoglobin deoxygenation is a key event in causing sickling of red blood cells and all the symptoms of SCD, which can trigger acute and serious events, such as painful crises, cerebrovascular accident, acute chest syndrome, splenic sequestration, in addition to findings that develop silently and gradually, such as cognitive impairment, pulmonary hypertension and avascular bone necrosis. Despite the existence of several studies on the neurological aspects and pulmonary aspects of sickle cell disease, there are no studies seeking correlations, not about the influence of treatment focused on ventilatory mechanics in the prevention of neurological problems. The aim of this study is to analyze the influence of breathing exercises as protection against ischemic cerebral events and cognitive deficits in patients with SCD. A prospective, exploratory interventional study with a quantitative methodology will be conducted. Participants, children and adolescents with SCD aged 6 to just under 14 years, will be divided into groups with and without performing respiratory exercises for a period of 24 months. Lung function, respiratory muscle strength, cognitive index and pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels will be assessed before, during and at the end of the period.

Keywords: Sickle cell disease; cognitive impairment; pulmonary functions; incentive spirometry; inflammatory cytokines.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
1.1	Complicações Pulmonares na Doença Falciforme.....	7
1.2	Aspectos Neurocognitivos da Doença Falciforme.....	9
1.3	Componente Inflamatório da Doença Falciforme.....	11
1.4	Espirometria de Incentivo	14
2	PROBLEMA E HIPÓTESES	16
3	OBJETIVOS	18
3.1	Objetivo Geral.....	18
3.2	Objetivos Específicos.....	18
4	METODOLOGIA	19
4.1	Tipo de Estudo	19
4.2	Aspectos Éticos	19
4.3	Amostra.....	19
4.4	Critérios de Inclusão	20
4.5	Critérios de Exclusão	20
4.6	Local do Estudo.....	20
4.7	Riscos e Benefícios	20
4.7.1	Riscos aos Participantes	20
4.7.2	Benefícios aos Participantes.....	21
4.7.3	Riscos aos Pesquisadores	21
4.7.4	Benefícios aos Pesquisadores.....	22
4.8	COLETA DE DADOS.....	22
4.8.1	Análise de Prontuário	22
4.8.2	Avaliação Fisioterapêutica	22
4.8.3	Espirometria dinâmica.....	23
4.8.4	Manovacuometria	23
4.8.5	Teste de caminhada de seis minutos (TC6).....	24
4.8.6	Avaliação Cognitiva.....	25
4.8.7	Dosagem de Citocinas.....	25
4.8.8	Exercícios Respiratórios.....	26
4.9	Análise Estatística	27
4.10	Infraestrutura Necessária e Custos	27
4.11	Cronograma de Execução	28
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

LISTA DE SIGLAS

25-OHD	25-hidroxivitamina D
AST	Aspartato Aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CaO ₂	Conteúdo Arterial de Oxigênio
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CRF	Capacidade Residual Funcional
CVF	Capacidade Vital Forçada
DF	Doença Falciforme
D-KEFS	Sistema de Funções Executivas Delis–Kaplan
DP	Distância Prevista
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FEF máx	Fluxo Expiratório Forçado Máximo
FEF ₂₅₋₇₅	Fluxo Expiratório Forçado de 25 a 75%
G-CSF	Fator de Crescimento de Colônias de Granulócitos
GM-CSF	Fator de Crescimento de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HU	Hidroxiuréia
ICS	Infartos Cerebrais Silenciosos
IFN- γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
MoCa	Avaliação Cognitiva Montreal
PCR-as	Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
PDGF-BB	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas BB
PEmáx	Pressão Expiratória Máxima
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
PImáx	Pressão Inspiratória Máxima

RMI	Ressonância Magnética por Imagem
RMIq	Ressonância Magnética por Imagem quantitativa
SNC	Sistema Nervoso Central
SpO ²	Saturação de Oxigênio
STA	Síndrome Torácica Aguda
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos
TCD	Ultrassom com Doppler Transcraniano
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pais ou Responsáveis
TCUD	Termo de Compromisso de Utilização e Manuseio de Dados
TGF- β 1	Fator de Crescimento Transformador Beta Tipo 1
TIMP-1	Inibidor Tecidual de Metaloproteinases 1
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
WASI	Escala de Inteligência Wechsler Abreviada
WISC-III	Escala Wechsler de Inteligência para Crianças

1 INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é o tipo de hemoglobinopatia hereditária mais prevalente na população mundial; trata-se de uma doença autossômica recessiva que decorre de uma mutação no gene da β -globina, desencadeando uma substituição no resíduo do ácido glutâmico com uma valina na posição 6 (β -G6V), produzindo uma hemoglobina anormal (hemoglobina S) (BRITTENHAM; SCHECHTER; NOGUCHI, 1985; GLADWIN; KANIAS; KIM-SHAPIRO, 2012).

A incidência média no Brasil foi de 3,78 a cada 10 mil nascidos vivos no período de 2014 a 2020 (FRAZÃO, 2022). No período de 2000 a 2019 houve aumento gradual na taxa de óbitos de pessoas com doença falciforme, acometendo principalmente o sexo masculino e crianças com idade entre 0 e 5 anos, seguido pela faixa etária de 15 a 19 anos (DO NASCIMENTO et al., 2022).

A DF é uma doença hematológica benigna, entretanto, algumas das suas manifestações clínicas como hipóxia, desidratação, acidose, infecções, inflamações crônicas, crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral (AVC), complicações pulmonares e hipertensão pulmonar podem agravar o quadro clínico desses pacientes, causando crises dolorosas, podendo inclusive levar esses pacientes a óbito (DE JESUS; DE ARAÚJO; SILVA, 2021).

A desoxigenação e a decorrente polimerização e agregação dentro das hemácias, levam ao enrijecimento e falcização das mesmas que, por sua vez, se aglomeram e causam vasooclusão, produzindo lesão por isquemia e reperfusão, estresse oxidativo e inflamação. A polimerização também danifica a membrana celular da hemácia e leva à hemólise que, por sua vez, causa disfunção endotelial, proliferação vascular e estresse pró-inflamatório e pró-oxidativo. Todo este quadro desencadeia vasculopatia proliferativa, afetando cérebro, rins e pulmões, podendo levar à hipertensão pulmonar na fase adulta (MACHADO; GLADWIN, 2005).

1.1 Complicações Pulmonares na Doença Falciforme

A doença falciforme cursa com alterações no sistema respiratório desde o início da infância, crianças com DF de 3 a 30 meses de idade podem desenvolver função pulmonar anormal, com Capacidade Residual Funcional (CRF) elevada, fluxo expiratório máximo diminuído, diminuição do tempo para alcançar pico de fluxo expiratório, demonstrando

obstrução de vias aéreas inferiores / insuficiência pulmonar obstrutiva. Tal quadro se apresenta frequentemente antes de quaisquer episódios de Síndrome Torácica Aguda (STA) ou crise vasooclusiva; isto ocorre especialmente em crianças com DF SS (KOUMBOURLIS; HURLET-JENSEN; BYE, 1997).

Ao analisar a função pulmonar de 63 crianças e adolescentes com DF SS na faixa etária de 5 a 18 anos, Koumbourlis et al. (2001) observaram que a obstrução de vias aéreas inferiores é a desordem pulmonar mais prevalente nessa faixa etária, precedendo a doença pulmonar restritiva que ocorre na fase adulta, observaram também que a hiper-reatividade de vias aéreas pode ter papel importante na sua patogênese.

Crianças com DF apresentam declínio da função pulmonar ao longo da infância, com declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF), do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁), do Fluxo Expiratório Forçado de 25 a 75% (FEF₂₅₋₇₅) e da Capacidade Pulmonar Total (CPT) (AL BILTAGI et al., 2020; LUNT et al., 2016; MACLEAN et al., 2008; TAKSANDE et al., 2021).

Mesmo com o uso de hidroxiuréia (HU), crianças e adolescentes com DF apresentam declínio anual da função pulmonar, ocorrendo de forma mais intensa no genótipo HbSS e no sexo masculino, corroborando com os dados referenciados anteriormente (SEIDL et al., 2024).

Episódio de Síndrome Torácica Aguda (STA) implica em função pulmonar pior em relação a crianças sem história de STA de mesma idade, com menores valores de VEF₁/CVF nas crianças com DF com histórico de STA (CABOOT; ALLEN, 2008; LUNT et al., 2016; SYLVESTER et al., 2006). Durante acompanhamento de 2 e de 10 anos feito por Lunt et al. (2016), a presença de distúrbio obstrutivo foi preditiva de episódio de STA.

De et al. (2023), ao acompanhar crianças com DF com e sem histórico de STA, identificou que história de STA implicava em piores resultados em provas de função pulmonar, com diminuição significativa de VEF₁ e FEF_{25-75%} após 2 anos, mesmo sem nenhum novo episódio de STA durante o período; além disso houve redução mais marcante da FEF_{25-75%} nas crianças que tinham histórico de múltiplos episódios de STA.

Ao avaliar a capacidade funcional de crianças e adolescentes brasileiros através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) em corredor de 10 metros, Hostyn et al. (2013), encontraram distância percorrida abaixo dos valores preditos para a idade; além disso, o grupo composto por crianças e adolescentes com HbSS e HbSβ⁰-talassemia apresentou distância percorrida significativamente menor que o grupo com HbSC e HbSβ⁺-talassemia.

Quanto à força muscular respiratória de crianças e adolescentes com DF, tanto a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) como a pressão expiratória máxima (PE_{máx}) apresentaram correlação com a CVF e CPT, a PI_{máx} também apresentou correlação com o VEF₁; PI_{máx} e PE_{máx} não apresentaram correlação com a idade. Ademais observou-se déficit de força muscular expiratória na população estudada (72 ± 26 do valor predito) (ONG et al., 2013).

A saturação de oxigênio (SpO₂) pode estar diminuída de maneira transitória ou persistente nas pessoas com DF; níveis elevados de hematócrito, resultando em hiperviscosidade, podem comprometer o fluxo sanguíneo através de pequenos vasos e causar hipoxemia (ROSSE et al., 2000). Além disso, hemácias falcizadas apresentam menor afinidade ao oxigênio (A MERINGER; SMITH, 2011). GLASSBERG et al., (2006) observaram que a SpO₂ apresentava valores mais baixos durante crises dolorosas que os valores basais em crianças com DF com e sem asma.

Valores baixos de SpO₂ são associados a anormalidades microestruturais da substância branca e ao aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral medido pelo ultrassom com doppler transcraniano (TCD), indicando maior risco de AVC isquêmico (GUILLIAMS; FIELDS; DOWLING, 2019).

Jacob et al., (2010) associaram o número elevado de sintomas respiratórios ao alto número de crises dolorosas acompanhadas de dor torácica, afirmando que a triagem respiratória deve ser realizada regularmente para minimizar a interferência dos sintomas respiratórios recorrentes no sono, exercícios e predisposição à doença pulmonar crônica.

1.2 Aspectos Neurocognitivos da Doença Falciforme

O sistema nervoso central (SNC) é alvo de diversas complicações relacionadas à doença falciforme, tais como acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico, infartos cerebrais silenciosos (ICS) e déficit cognitivo, entre outros. Destaca-se o déficit cognitivo como uma complicação que, apesar de não ser incapacitante como o AVC, causa grande impacto na vida de pessoas com DF (STOTESBURY et al., 2019).

A hipóxia cerebral crônica é tida como fator importante no desenvolvimento de déficit cognitivo desde a infância, ocorrendo mesmo antes do aparecimento de achados em ressonância magnética por imagem (RMI), conforme exposto por Steen et al. (2003), que utilizaram Wechsler test scores para avaliar 49 crianças e adolescentes com doença falciforme SS sem histórico de AVC e compararam com RMI e hematócrito, concluindo que lesão

cerebral difusa não identificável à RMI também pode desencadear prejuízo cognitivo e sugeriram que a hipóxia cerebral crônica constitui parte da fisiopatologia da doença falciforme.

Em 1998, Steen et al. observaram que crianças sem anormalidades em RMI convencional apresentaram desempenho significativamente pior na Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-III) quando comparadas a crianças saudáveis de mesma etnia. Crianças sem AVC prévio, mas com RMI convencional anormal apresentaram resultados ainda piores. Outrossim, os autores encontraram pequenas anormalidades celulares em RMI quantitativa (RMIq) em crianças com DF sem alterações visíveis à RMI convencional.

As crianças e adolescentes com DF sem histórico de infartos cerebrais silenciosos apresentaram maior velocidade de processamento e melhor flexibilidade cognitiva em comparação às que tinham história de ICS. O grupo com DF e histórico de ICS apresentou resultado significativamente inferior a grupo controle saudável nos subtestes Condição de Comutação de Cores e Palavras e Teste de Torre da bateria de avaliação Sistema de Funções Executivas Delis–Kaplan (D-KEFS, Delis–Kaplan Executive Function System) indicando prejuízo considerável da velocidade de processamento e da flexibilidade cognitiva (KELLEHER; KIRKHAM; HOOD, 2023).

Adolescentes com DF tratados com hidroxiuréia apresentaram melhores resultados em testes cognitivos em comparação a grupo não tratado com hidroxiuréia, os dois grupos não apresentaram diferenças quanto ao número de hospitalizações (PARTANEN et al., 2020).

Vichinsky et al.(2010) pesquisaram a função cognitiva de adultos com DF neurologicamente intactos, encontrando pior performance nos testes cognitivos deste grupo em relação ao grupo controle saudável; encontraram também correlação entre anemia e declínio cognitivo associado à idade. Os pesquisadores afirmaram ainda que, apesar de maior quantidade de infartos lacunares no grupo com DF, os achados na RMI não explicam as diferenças de performance e sugerem que a disfunção hipóxica difusa é uma causa plausível do déficit cognitivo na DF e que a hipoxemia é possivelmente reversível.

Em um total de 126 adultos brasileiros com DF, mais de 70% apresentou pontuação abaixo da normalidade no teste de Avaliação Cognitiva Montreal (MoCa, Montreal Cognitive Assessment); não foi encontrada correlação entre histórico de AVC e pontuação no MoCa, exceto naqueles com S β -Talassemia (JUNQUEIRA FLEURY SILVA et al., 2024).

Ao avaliar domínios neurocognitivos em adultos com DF neurologicamente sintomáticos e/ou com múltiplas complicações relacionadas à DF, MARTIN et al. (2020) não

encontraram diferença significativa nos testes cognitivos de pacientes com DF com ou sem histórico de AVC ou infartos cerebrais silenciosos; porém, houve diferença significativa grupo com DF e o grupo controle saudável.

Pessoas com DF apresentam redução sutil do volume de substância branca comparados a pessoas saudáveis de mesmo gênero ao nascimento, idade e volume intracraniano. Baixos níveis de hemoglobina e de conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) são independentemente associados à redução de volume tanto da substância branca como da substância cinzenta cerebral de maneira global, não estando associados a lesões focais. Além disso, o aumento do fluxo sanguíneo cerebral na substância cinzenta implica em redução de volume da substância branca, afetando o lobo da ínsula e núcleos caudado e accumbens direito e esquerdo, tálamo direito e porção anterior do corpo caloso (JONES et al., 2023).

Hardy et al. (2021), através de ensaio com camundongos com DF SS, demonstraram que os déficits cognitivos e neurocomportamentais na DF são associados a mudanças neuroinflamatórias e neuropatológicas; em sua análise imunohistoquímica observou-se que camundongos com DF SS com 13 meses de idade apresentavam evidência de neuroinflamação significativamente maior, com maior número de micróglia ativadas no giro denteado que o grupo controle.

Verifica-se, então, que a doença falciforme causa alterações cerebrais e cognitivas importantes; na medida em que estas impactam significativamente a vida de pessoas com DF, faz-se necessário empreender esforços no sentido de minimizar tais agravos.

1.3 Componente Inflamatório da Doença Falciforme

A doença falciforme cursa com inflamação crônica decorrente de lesão por isquemia-reperusão, alterações na membrana das hemácias, hemólise e estresse oxidativo, que desencadeiam a liberação de sinais pró-inflamatórios que acabam por gerar ciclo vicioso e estado inflamatório crônico (DE ALMEIDA; KATO; CONRAN, 2016).

Na DF há atuação importante de citocinas na vasooclusão, promovendo ativação endotelial, induzindo adesividade de hemácias e neutrófilos ao endotélio, além da ativação plaquetária e produção de endotelina-1 (MARCHESANI et al., 2023).

Pessoas com DF SS apresentam níveis aumentados de biomarcadores de hemólise, leucocitose e inflamação juntamente com níveis reduzidos de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL, *high density lipoprotein*) em relação a pessoas com DF SC e controles saudáveis; apresentando níveis mais altos de Fator de Crescimento Transformador Beta Tipo 1 (TGF- β 1,

transforming growth factor beta) que pessoas com DF SC e estes, por sua vez, níveis mais altos de TGF- β 1 que controles saudáveis. Ademais, nas pessoas com DF SS os níveis de TGF- β 1 tiveram correlação positiva com os níveis de hemácias, hemoglobina, hematócrito, plaquetas e Inibidor Tecidual de Metaloproteinases 1 (TIMP-1, *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1*); enquanto nas pessoas com DF SC, os níveis de TGF- β 1 se correlacionaram positivamente com os níveis de leucócitos, eosinófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, Aspartato Aminotransferase (AST), Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL, *Very-low-density Lipoprotein*), triglicerídeos, heme e TIMP-1 (SANTIAGO et al., 2021).

Ao ser ativado pela interação ou adesão de hemácias falcizadas e leucócitos, o endotélio libera moléculas inflamatórias, tais como interleucina-1 β (IL-1 β), IL-8, IL-6 e IL-1 α . A IL-1 α induz o recrutamento de leucócitos, ativação endotelial e produção de mediadores inflamatórios. Liberação de IL-17 ocorre juntamente à atividade linfocitária aumentada, podendo estimular a produção de citocinas e quimiocinas envolvidas no recrutamento de neutrófilos. Níveis elevados de IL-6 atuam na síntese de proteínas na fase aguda, mas também podem ser benéficos ao inibir a atividade do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α , *Tumor Necrosis Factor alpha*) e suprarregular a IL-10, que é anti-inflamatória (CONRAN; BELCHER, 2018).

Ao se comparar o perfil imunológico de crianças com DF ao de crianças saudáveis, verificou-se que as crianças com DF apresentaram: aumento na contagem total de leucócitos, devido, principalmente, ao aumento de granulócitos; mas também com aumento da contagem de neutrófilos, monócitos e basófilos. Quanto às subpopulações, houve diminuição da expressão de CD62L nos neutrófilos, redução de células CD34⁺, CD4⁺ HLA-DR, iNKT, com aumento de células T auxiliares 1 e 17 (Th1-Th17) tanto em porcentagem como em valor absoluto (MARCHESANI et al., 2023b).

As crianças com DF apresentaram valores normais de linfócitos; porém, quanto às subpopulações, Marchesani et al., (2023b) observaram aumento da porcentagem de CD8⁺ T, redução da porcentagem de linfócitos T CD4⁺, com aumento da porcentagem de CD4⁺ CD45RO e aumento de valores absolutos de células T CD4⁺ CD45RA⁺ efectoras de memória tardia; bem como observaram maiores valores de células Treg CD39⁺ e menores valores de células HLA-DR⁺ e CD39⁻.

Crianças com doença falciforme com histórico de STA apresentaram níveis mais elevados de IL-5 e IL-13 em relação a crianças com DF sem episódio de STA prévio;

además, as crianças com história de STA apresentaram aumento de IL-5, IL-13 e TNF após período de 2 anos mesmo sem a ocorrência de novos episódios de STA (DE et al., 2023).

Adegoke et al. (2018), observaram níveis significativamente mais altos de IL-8 e proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) em crianças com DF com distúrbios na função pulmonar em comparação com crianças com DF e função pulmonar normal. Apesar de mais altos nas crianças com prejuízo da função pulmonar, não houve diferença significativa nos níveis de IL-17 e leucócitos; os valores de IL-1 β , IL-6 e 25-hidroxivitamina D (25-OHD) foram similares entre os dois grupos.

Adultos com DF apresentaram elevação significativa dos níveis de IL-2, IL-7, o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas BB (PDGF-BB, Platelet-Derived Growth Factor), Fator de Crescimento de Colônias de Granulócitos (G-CSF, Granulocyte Colony Growth Factor) e, principalmente, dos níveis de IL-4 e IL-5 durante crises vaso-oclusivas em comparação ao período estacionário; enquanto neste, em que não apresentavam sintomas relacionados a CVOs, mostraram níveis mais elevados de CCL2, IL-1 β , IL-12p70, Interferon gama (IFN- γ), IL-17^a e Fator de Crescimento de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF, Granulocyte-Macrophage Colony Growth Factor) quando comparados a adultos saudáveis, demonstrando perfil pró-inflamatório (SILVA-JUNIOR et al., 2021).

Outro estudo analisou os níveis de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α , Tumor Necrosis Factor alpha), IL-6, IL-8, TGF- β , IL-1 β e IL-17 de adolescentes e adultos com DF em CVO e em estado estacionário, além de grupo controle saudável, encontrando níveis mais elevados de todas as citocinas em pessoas com CVO em comparação às pessoas com DF em estado estacionário, encontrando diferença menos significativa nos níveis de IL-8. Quando comparadas ao grupo controle, as pessoas com DF em CVO apresentaram níveis significativamente mais altos nas dosagens de todas as citocinas exceto IL-1 β (KEIKHAEI et al., 2013).

Ao analisar os níveis de IL-1 β , IL-6 e IL-8 em adultos com DF estacionária por período mínimo de três meses, Domingos et al. (2020) verificaram níveis mais altos de IL-6 naqueles com maior índice de crises vaso-oclusivas por ano, além de outras complicações como AVC, úlceras de perna, STA, priapismo, osteonecrose etc., com níveis de IL-6 ainda mais aumentado na presença de mais de uma complicação. Além disso, níveis mais altos de IL-8 foram encontrados nas pessoas com DF que apresentavam úlcera de perna. Os autores concluíram que níveis elevados de IL-6 em pessoas com DF são preditivos de maior morbidade.

Diante do notável componente inflamatório da doença falciforme, faz-se necessário o acompanhamento e estudo dos níveis de marcadores inflamatórios para prognóstico clínico, bem como para o desenvolvimento de novas terapias.

1.4 Espirometria de Incentivo

Os espirômetro de incentivo são dispositivos utilizados na fisioterapia respiratória para estimular a realização de exercícios respiratórios, facilitando a inspiração máxima sustentada, aumentando o volume corrente e promovendo maior recrutamento alveolar; tais dispositivos podem ser orientados a fluxo ou a volume (RESTREPO et al., 2011; SANKAR GANESH; ABATHSAGAYAM; RAVISANKAR, 2024).

A espirometria de incentivo pode contribuir na diminuição da incidência de STA, na medida em que previne atelectasia e hipoxemia (ALMUSALLY, 2023).

Tomich et al. (2007) compararam três modalidades de exercício respiratório: respiração diafragmática, espirometria de incentivo orientada a fluxo (Triflo II®) e espirometria de incentivo orientada a volume (Voldyne®), verificando que apenas com a espirometria de incentivo a volume houve aumento significativo da relação entre o tempo inspiratório e o tempo total, implicando em fluxo inspiratório laminar. Os autores observaram desempenho similar da espirometria de incentivo orientada a volume em relação a exercícios de respiração diafragmática no que diz respeito a redução da frequência respiratória e aumento do volume corrente.

A espirometria de incentivo a fluxo trouxe desvantagens como aumento do volume minuto decorrente do aumento da frequência respiratória, diminuição do tempo inspiratório, além de maior atividade do músculo esternocleidomastoideo durante a execução do exercício (TOMICH et al., 2007).

Ao realizar estudo controlado e randomizado com 25 adultos com DF, Galvão et al. (2021), observaram aumento significativo da P_{Imáx} e P_{Emáx} tanto em grupo que realizou exercício com dispositivo de fortalecimento inspiratório (PowerBreathe®) com carga por 18 semanas quanto em grupo controle que utilizou o mesmo dispositivo sem carga durante o mesmo período. Não houve alteração significativa nos resultados encontrados na espirometria na avaliação final e inicial em ambos os grupos.

Bellet et al. (1995) verificaram que a espirometria de incentivo a volume tem ação preventiva ao desenvolvimento de complicações pulmonares ao realizarem estudo

prospectivo, randomizado e controlado com pessoas com DF com idade de 8 a 21 anos hospitalizadas por dor torácica aguda ou dorsalgia.

A espirometria de incentivo a fluxo não teve efeito profilático ao desenvolvimento de STA em adultos com DF hospitalizados por CVO em ensaio prospectivo, randomizado e controlado; entretanto, houve heterogeneidade entre os grupos quando ao uso de hidroxiuréia (VAN TUIJN et al., 2020).

Ahmad; Macias; Allen (2011) verificaram que a realização de espirometria de incentivo em crianças com DF hospitalizadas por causas não pulmonares levou à diminuição do índice de necessidade de suplementação de oxigênio e do uso de antibióticos, além de prevenir o desenvolvimento de STA, especialmente nas crianças internadas com dores nas costas.

Quando comparado a controles sem tratamento fisioterapêutico, concluiu-se que a espirometria de incentivo em pessoas com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) pode reduzir a dispneia e aumentar a qualidade de vida, porém não fortalece os músculos respiratórios eficazmente (AMMOUS et al., 2023).

Pessoas que passaram por cirurgia abdominal aberta e fizeram tratamento com espirometria de incentivo a volume tiveram resultados significativamente melhores que pessoas que fizeram exercícios de respiração diafragmática quanto à SpO_2 , $PI_{máx}$, PFE, VEF', CVF, VEF1/CVF e CV (ZHAO; SUN; MAO, 2023).

Mohammed Yusuf et al., (2023) observaram aumento significativo da $PI_{máx}$ e da distância percorrida no TC6 em pessoas com doença de Parkinson após seis semanas de exercícios em grupo que utilizou incentivador respiratório a volume como em grupo que utilizou o dispositivo de fortalecimento Threshold®, sendo que os últimos apresentaram melhores resultados nos dois testes; contudo, os autores não observaram benefícios na prova de função pulmonar em nenhum dos dois grupos.

Apesar das discordâncias encontradas na literatura quanto à espirometria de incentivo a volume, esta modalidade apresenta a vantagem de permitir que exercícios de inspiração profunda sejam realizados por crianças e adolescentes sem incorrência de riscos sem a supervisão de fisioterapeuta, permitindo maior adesão ao exercício, visto que não incidirá em ausências escolares nem em ausências dos responsáveis ao trabalho.

2 PROBLEMA E HIPÓTESES

A desoxigenação da hemoglobina é um evento crucial que desencadeia a falcização das hemácias e toda a sintomatologia associada à doença falciforme. Nesse contexto, encontramos eventos agudos e graves, como crises dolorosas, acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico e achados que se desenvolvem silenciosamente e gradualmente, como déficit cognitivo, hipertensão pulmonar e necrose óssea avascular.

Os prejuízos afetando o cérebro e a cognição impactam diretamente na qualidade de vida atual e futura de crianças com DF, prejudicando o desempenho escolar e posterior inserção no mercado de trabalho em funções que requeiram maior qualificação e menor esforço físico, que seriam mais adequadas, considerando que portadores de DF apresentam fadiga crônica e limitações funcionais. Trata-se de considerável problema social, pois a maioria dos portadores de DF no Brasil possui baixa renda.

Dentro desse contexto, são utilizadas série de medidas para prevenção e tratamento dos agravos, como tratamento medicamentoso com hidroxiuréia e novos fármacos, além de regime de hipertransfusão crônica, quando necessário. Porém, pouca atenção é dada à mecânica ventilatória, a qual tem importante influência na hematose e consequentemente na oxigenação tecidual.

Apesar da existência de diversos estudos sobre os aspectos neurológicos e sobre os aspectos pulmonares de doença falciforme, não existem estudos buscando correlações, tampouco sobre a influência do tratamento voltado à mecânica ventilatória na prevenção de agravos neurológicos.

Desta forma, considerando a relevância epidemiológica da doença falciforme e as complicações decorrentes da doença falciforme como desoxigenação, vaso-oclusão, lesão por isquemia e reperfusão, estresse oxidativo e inflamação que podem contribuir para complicações neurológicas e déficit cognitivo, há necessidade de buscar novas alternativas terapêuticas e investigar a influência do tratamento voltado à mecânica ventilatória na prevenção de agravos em crianças com DF.

Considerando que grande parte dos portadores de DF não tem acesso a tratamento fisioterapêutico e que o comparecimento regular e frequente a centros de tratamento interfere no processo escolar e necessita do acompanhamento de responsáveis, tornando a adesão a longo prazo ainda mais difícil, a execução de exercícios domiciliares e o autogerenciamento da saúde se torna alternativa mais viável.

Desta forma, questiona-se: A realização regular de exercícios respiratórios exerce proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em portadores de doença falciforme?

Hipótese Nula H0. A realização regular de exercícios respiratórios não influencia no desenvolvimento eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças e adolescentes com Doença Falciforme.

Hipótese alternativa H1. A realização regular de exercícios respiratórios exerce proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças e adolescentes com Doença Falciforme.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a influência de exercícios respiratórios como proteção contra déficits cognitivos e declínio da função pulmonar em crianças e adolescentes com DF.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os resultados obtidos com a execução de exercícios respiratórios regulares na função pulmonar, força muscular respiratória e capacidade funcional de crianças e adolescentes com DF;
- Avaliar a possível correlação entre função pulmonar, nível de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias e taxa de crises vaso-oclusivas e déficits cognitivos na DF;
- Avaliar a influência dos exercícios respiratórios na expressão de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias;
- Verificar correlação entre a realização ou não de exercícios respiratórios em médio e longo prazo com resultados obtidos em testes cognitivos;
- Verificar a influência dos exercícios respiratórios e dos valores basais de SpO² no desenvolvimento de CVOs, síndrome torácica aguda e outros agravos da DF.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Realizar-se-á estudo prospectivo, de caráter intervencional, controlado e randomizado.

4.2 Aspectos Éticos

Projeto aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos sob o CAAE 64560222.9.0000.5634 (Anexo 1). Durante toda a execução do projeto, serão respeitadas as normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 466/12) e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

Será aplicado o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice A) às crianças e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pais ou Responsáveis (TCLE) (Apêndice B); serão esclarecidas todas as dúvidas antes da assinatura dos termos em 02 (duas) vias cada, sendo 01 via destinada aos participantes/responsáveis e 01 via aos pesquisadores. Os participantes terão total liberdade para sair do estudo a qualquer momento, caso desejem, sem que isso acarrete qualquer tipo de prejuízo ao acompanhamento realizado na Fundação Hemopa.

4.3 Amostra

ou presencial e Pretende-se incluir em média 40 (quarenta) participantes, visando atingir 16% do total de 250 crianças de 06 a 14 anos incompletos com doença falciforme com cadastro ativo na Fundação Hemopa.

Após a triagem e inclusão, os participantes serão randomizados e distribuídos em dois grupos: com e sem a realização de exercícios respiratórios (grupo exercício e grupo controle), a randomização ocorrerá através de sorteio realizado logo após a assinatura do TCLE e do TALE.

A participação no grupo exercício ou grupo controle não impactará em alteração em nenhum tipo de tratamento realizado no Fundação Hemopa, inclusive tratamento fisioterapêutico.

4.4 Critérios de Inclusão

Serão elegíveis crianças de ambos os sexos com diagnóstico confirmado de DF através de eletroforese de hemoglobinas; com idade entre 06 anos e 13 anos 11 meses e 29 dias, que assentirem e cujos representantes legais consentirem livremente na participação, após totalmente esclarecidos quanto ao projeto.

4.5 Critérios de Exclusão

Serão excluídas do estudo as crianças com doenças associadas que também afetem os pulmões e possam causar viés nos resultados, tais quais fibrose cística ou esclerose sistêmica, entre outras; além de crianças e adolescentes com sequelas neurológicas graves que impossibilitem a realização dos exercícios propostos. Em caso de síndrome torácica aguda (STA) recente, a inclusão no estudo será postergada para três meses após o evento.

4.6 Local do Estudo

A pesquisa será realizada na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (Anexo 2), utilizando o Setor de Fisioterapia (vinculado à Gerência de Hematologia Clínica) para execução das avaliações fisioterapêuticas e sessão(ões) iniciais para aprendizado do protocolo pelos participantes; serão utilizados os seguintes equipamentos constantes no setor de Fisioterapia: espirômetro de fluxo, manovacuômetro, oxímetro de pulso.

4.7 Riscos e Benefícios

4.7.1 Riscos aos Participantes

Procedimentos realizados durante a avaliação, como o teste de caminhada de 6 minutos, expõem os participantes a cansaço e risco de desenvolver crise vaso oclusiva; tal risco será minimizado através do contínuo monitoramento da saturação de O₂ e dos sinais de cansaço. Serão realizadas pausas para repouso entre os testes, a fim de não fatigar os participantes.

Em virtude do acesso ao prontuário médico e das avaliações, há risco de vazamento de informações; tal risco será minimizado com a identificação de cada participante por códigos, não expondo seus nomes nas fichas de avaliação e tabulação dos dados; quando da

publicação, os dados serão divulgados de maneira agrupada, impedindo a identificação de participantes. Ademais, todos os pesquisadores assinarão o Termo de Compromisso de Utilização e Manuseio de Dados (TCUD) (Apêndice C).

4.7.2 Benefícios aos Participantes

Os participantes da pesquisa obterão acesso à avaliação cognitiva considerada padrão ouro para detecção de déficits cognitivos benefícios promovidos pelos exercícios respiratórios, como melhora da ventilação e oxigenação, já bem descritos na literatura; além de benefícios potenciais em aspectos neurocognitivos, ainda a serem pesquisados.

Caso a hipótese nula deste estudo seja rejeitada e se verifique que exercícios respiratórios exercem proteção contra o declínio anual da função pulmonar que ocorre na DF e contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças e adolescentes portadores de DF, os participantes do grupo controle também receberão gratuitamente o dispositivo incentivador respiratório a volume.

Além disso, os participantes da pesquisa contribuirão para que futuramente um número maior de portadores de DF apresentem menor índice de eventos cerebrais isquêmicos e déficit cognitivo e que apresentem redução do declínio anual da função pulmonar.

4.7.3 Riscos aos Pesquisadores

Ao se tratar de um estudo intervencional envolvendo seres humanos, há o risco de não alcançar o tamanho amostral pretendido, além do risco da não adesão dos participantes ao tratamento proposto e não comparecimento às reavaliações agendadas. Ademais, existe o risco de execução do protocolo de exercícios de maneira incorreta, trazendo viés aos resultados obtidos.

Visando minimizar tais riscos, os pesquisadores farão busca ativa de participantes através de contato telefônico, além de buscar parceria da equipe multiprofissional para reforçar a importância da pesquisa junto aos portadores de DF. Além disso, será mantido contato constante com os pais ou responsáveis dos participantes para verificar se estes estão realizando os exercícios propostos regularmente e se há dúvidas ou desconforto durante a execução.

4.7.4 Benefícios aos Pesquisadores

Os resultados observados ao final do estudo trarão importante contribuição no conhecimento necessário para o tratamento fisioterapêutico de pessoas com DF e no planejamento das intervenções fisioterapêuticas para tratamento de pessoas com doença falciforme.

4.8 COLETA DE DADOS

4.8.1 Análise de Prontuário

Após assinatura do TCLE e TALE e durante todo o período de participação no estudo, serão consultados os prontuários médicos para obtenção dos seguintes dados: genótipo, haplótipo, tratamentos em curso (medicamentoso, hipertransfusão, fisioterapia), número de crises vaso oclusivas/dolorosas, hospitalizações, transfusões sanguíneas e outros eventos relacionados à DF no ano prévio à avaliação inicial e nos últimos 6 meses a cada reavaliação, histórico de síndrome torácica aguda, úlcera de perna, osteonecrose avascular e hipertensão pulmonar, resultados dos exames laboratoriais mais recentes no momento da avaliação e dos realizados no período do estudo. Os dados obtidos em prontuário serão registrados na Ficha de Coleta de Dados de Prontuário (Apêndice D).

4.8.2 Avaliação Fisioterapêutica

A avaliação completa de cada um dos participantes será realizada após a assinatura do TCLE e TALE; será realizada reavaliação a cada 6 meses, com avaliação final após completar 24 meses da inclusão no projeto. As avaliações serão realizadas no Setor de Fisioterapia da Fundação HEMOPA.

No momento da avaliação os participantes deverão estar com a doença falciforme em estado estacionário, sem CVOs ou complicações agudas relacionadas à DF no mês anterior à avaliação e sem sintomas gripais.

A avaliação fisioterapêutica inicial e as demais reavaliações serão realizadas utilizando a Ficha de Avaliação Fisioterapêutica (Apêndice E) criada para avaliar o nível de atividade da criança/adolescente, presença de dor, cansaço e dispneia, além de registro do teste de caminhada de 6 min, manovacuometria e espirometria de fluxo.

4.8.3 Espirometria dinâmica

Para avaliação da função pulmonar, incluindo a medida de volumes, capacidades e fluxos aéreos, será realizada espirometria dinâmica utilizando o Espirômetro de Fluxo Spirobank II Basic, com turbina reutilizável, bocal descartável, suporte de filtro e filtro descartável. A mensuração e interpretação dos resultados será realizada conforme determinado pelo Consenso Brasileiro de Espirometria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (RODRIGUES et al., 2002); os valores preditos serão calculados conforme QUANJER et al., (2012).

Serão avaliados os seguintes parâmetros: Capacidade Vital Forçada (CVF), que é o volume máximo de ar que pode ser expirado de maneira forçada após uma inspiração máxima; Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF 1), que é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF; Razão VEF 1 /CVF, sendo o VEF 1 em relação à CVF, que representa distúrbio obstrutivo caso abaixo do limite inferior de normalidade; Fluxo Expiratório Forçado 25%-75% (FEF 25-75%), que é o fluxo médio de ar que ocorre no intervalo entre 25% e 75% da CVF; Fluxo Expiratório Forçado Máximo (FEF máx), também chamado de pico de fluxo expiratório (PFE), representando o fluxo máximo de ar durante a manobra de capacidade vital forçada (RODRIGUES et al., 2002).

Primeiramente, será explicado à criança/adolescente o objetivo e como é realizado o exame, sendo demonstrado pelo investigador; então, a criança/adolescente realizará o teste em posição sentada, com a cabeça em posição neutra, fazendo inspiração profunda até a capacidade pulmonar total e em seguida soprando com esforço máximo no bocal até o volume residual, mantendo a expiração por 06 segundos; devem ser realizadas no máximo 08 tentativas para obtenção de 03 testes aceitáveis e 02 reprodutíveis com valores semelhantes. O espirômetro será utilizado conectado a computador, com o software MIR Spiro Versão 1.1.16 (Gold Edition) com visualização de incentivos para todos os participantes independente da idade.

4.8.4 Manovacuometria

A avaliação da força muscular respiratória será realizada utilizando manovacuômetro digital de acordo com as recomendações da Sociedade Respiratória Europeia (AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2002) para mensuração da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{máx}) e Pressão Expiratória Máxima (PE_{máx}).

O teste será realizado com a criança/adolescente em posição sentada, o bocal deve ser posicionado na boca de forma que os lábios vedem completamente o vazamento de ar ao redor do bocal, o objetivo e manobra do teste devem ser explicados previamente e deve-se ter fala encorajadora durante a execução da manobra. Para mensuração da P_{Imáx}, deve-se realizar expiração completa até o volume residual e em seguida, através do bocal, realizar inspiração forçada; para obtenção da P_{Emáx}, deve-se realizar inspiração até a capacidade pulmonar total seguida de expiração forçada apoiando-se as bochechas. Devem ser registradas 03 manobras corretas, com variação máxima de 20% entre os valores obtidos, sendo utilizado para análise o maior valor (AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2002).

Os valores previstos serão calculados utilizando as equações propostas por LANZA et al., (2015):

Idades de 6 a 11 anos:

$$P_{Imáx}: 37,458 - 0,559 + (idade * 3,253) + (IMC * 0,843) + (idade * sexo * 0,985) \quad (1)$$

$$P_{Emáx}: 38,556 + 15,892 + (idade * 3,023) + (IMC * 0,579) + idade * sexo * 0,881 \quad (2)$$

Idades de 12 a 18 anos:

$$P_{Imáx}: 92,472 + (sexo * 9,894) + 7,103 \quad (3)$$

$$P_{Emáx}: 68,113 + (sexo * 17,022) + 6,46 + (IMC * 0,927) \quad (4)$$

*IMC: índice de massa corporal

4.8.5 Teste de caminhada de seis minutos (TC6)

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) será utilizado conforme preconizado pela Sociedade Torácica Americana (CRAPO; ENRIGHT; ZEBALLOS, 2002) para avaliação da capacidade funcional verificando a distância percorrida em 06 minutos.

A criança/adolescente permanecerá sentado em repouso por ao menos 10 minutos antes de realizar o teste, enquanto os investigadores informam o objetivo e explicam e demonstram como o teste será realizado, além de apresentada e explicada a Escala de Borg Modificada. Antes e imediatamente após o teste serão mensurados SpO₂, PAS, FC e aplicada Escala de Borg Modificada (Apêndice F), que será impressa em papel tamanho A4 com gramatura de 180g. O teste será realizado em corredor de 10 m de comprimento, com cones demarcando o início e o final e pequenas marcações no chão a cada metro. Durante o teste, a cada minuto decorrido, o fisioterapeuta falará as frases padrão predeterminadas “Você está

indo bem. Faltam X minutos para terminar”. O teste será realizado apenas uma vez para evitar desgaste excessivo e o desenvolvimento de CVO secundária ao teste pelos participantes.

A equação utilizada para cálculo da distância prevista (DP) será a proposta por Geiger et al. (2007):

$$\text{Sexo masculino: } DP = 196.72 + (39.81 \cdot \text{idade}) - (1.36 \cdot \text{idade}^2) + (132.28 \cdot \text{altura}) \quad (5)$$

$$\text{Sexo feminino: } DP = 188.61 + (51.50 \cdot \text{idade}) - (1.86 \cdot \text{idade}^2) + (86.10 \cdot \text{altura}) \quad (6)$$

4.8.6 Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva será realizada através da Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI) ou Wechsler Intelligence Scale for Children (Anexo 3). Tal avaliação será realizada após assinatura do TCLE e TALE e ao final do período de 24 meses, por psicólogos e acadêmicos de psicologia integrantes do grupo de pesquisa e extensão do Laboratório de Avaliação Cognitiva da Faculdade de Psicologia da Universidade Federal do Pará.

A avaliação cognitiva será realizada na Fundação HEMOPA em consultório fechado, climatizado e silencioso para permitir maior atenção e concentração. A avaliação cognitiva será realizada sempre antes ou em data diferente da avaliação fisioterapêutica para evitar que possível cansaço físico ou respiratório interfira nos resultados do teste. Os fisioterapeutas serão cegos em relação aos resultados avaliação cognitiva até o final da pesquisa.

4.8.7 Dosagem de Citocinas

As citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α , IL-17, IL-12p70, IFN- γ , G-CSF, PDGF-BB, CCL2 e GM-CSF serão dosadas no momento da avaliação inicial e a cada 06 meses, juntamente com as reavaliações; para tal, será coletada amostra de saliva do meio oral com rolo de algodão, as amostras serão colocadas em tubo Falcon estéril descartável e centrifugadas a 100 rpm a 4°C. Em seguida, os rolos de algodão serão retirados com pinça cheron estéril descartável e micropipeta e as amostras serão homogeneizadas em um vórtex. As amostras serão congeladas a -80° C em alíquotas de 200 μ L e posteriormente encaminhadas ao Laboratório de Biologia Molecular do Hospital Ophir Loyola para dosagem de citocinas utilizando citometria de fluxo. A centrifugação, homogeneização em vórtex e congelamento a -80°C serão realizados no Laboratório de Imunogenética da Fundação Hemopa.

4.8.8 Exercícios Respiratórios

Os participantes do grupo exercício respiratório receberão o espirômetro de incentivo a volume Voldyne Pediátrico 2500 mL Medline Hudson®, de uso individual. Tal espirômetro de incentivo será utilizado para maior motivação dos participantes e devido à segurança e maior facilidade de execução correta do exercício respiratório.

Não serão realizadas sessões de exercícios globais de fortalecimento muscular e condicionamento cardiorrespiratório devido a faixa etária da amostra, que exigiria sessões presenciais e acompanhamento direto do fisioterapeuta para maior segurança no sentido de evitar dores e CVOs, o que é impossibilitado pelo fato de parte da amostra residir no interior do Pará. Os participantes do grupo exercício farão uma sessão de exercícios respiratórios com o Voldyne na presença do responsável, quando será ensinada a utilização, manuseio e higienização do incentivador; no momento, será verificada a execução correta e sanadas as dúvidas, ficando os pesquisadores fisioterapeutas disponíveis para sanar dúvidas e verificar correta execução a partir de mensagens, chamada de vídeo ou presencialmente.

Será utilizado protocolo de 3 (três) séries de 10 (dez) repetições; caso observado no momento da sessão que o protocolo é inadequado para a criança em questão, será definido número de séries e repetições específico para a criança, que posteriormente progredirá para o protocolo almejado.

Os participantes do grupo exercício receberão um diário de exercícios para registrar os exercícios realizados e possíveis observações (Apêndice G). Estes deverão realizar os exercícios 3 vezes por semana, preferencialmente em dias alternados.

Os participantes que não realizarem os exercícios prescritos por período superior a 20 (vinte) dias serão excluídos do estudo.

A ocorrência de síndrome torácica aguda não implicará na exclusão do estudo, devido se tratar de um dos objetivos do estudo verificar a possível influência dos exercícios respiratórios na incidência de tal agravo; neste caso, serão agendadas sessões presenciais para avaliação e devido tratamento fisioterapêutico do quadro (também disponibilizado ao grupo controle, caso necessário) e reinício do protocolo de exercícios respiratórios com intensidade e progressão adaptados ao quadro.

4.9 Análise Estatística

A análise descritiva dos dados será realizada por meio de médias, desvios-padrão, números absolutos e porcentagens; o teste de Shapiro-Wilk será utilizado para verificar a normalidade dos dados, os testes t de Student pareado e Wilcoxon serão utilizados na comparação dos valores, considerando-se nível de significância $p0,05$. Utilizar-se-á o software estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

4.10 Infraestrutura Necessária e Custos

Utilizar-se-ão os seguintes equipamentos constantes no setor de Fisioterapia: espirômetro de fluxo e manovacuômetro portátil. Os demais itens serão custeados pela pesquisadora: incentivadores respiratórios Voldyne, oxímetro de dedo pediátrico e bocais descartáveis para o espirômetro de fluxo. As impressões e cópias que se fizerem necessárias também serão custeadas pela pesquisadora.

A pesquisa não trará custos para a Fundação Hemopa, todos os insumos necessários serão custeados pela pesquisadora. Será utilizada a infraestrutura do Serviço de Fisioterapia e Laboratório de Imunogenética sem gerar nenhum custo adicional aos setores.

Item	Preço Unitário	Quantidade	Custo Total
Espirômetro de fluxo Spirobank II Basic	R\$ 9.500,00	1	R\$ 9.500,00
Turbina reutilizável para Espirômetro de fluxo Spirobank II Basic	R\$ 3.900,00	1	R\$ 3.900,00
Manovacuômetro Portátil Escala - 1999 a 1999 Mmca Digital	R\$ 1.600,00	1	R\$ 1.600,00
Oxímetro de dedo pediátrico	R\$ 250,00	1	R\$ 250,00
Voldyne Medline Hudson RCI® 2500 ou 4000 mL	R\$ 279,00	20	R\$ 4.980,00
Bocal descartável para espirômetro (pacote com 100 unid.)	R\$ 120,00	2	R\$ 240,00

Impressora Multifuncional Epson EcoTank L3250	R\$ 1.260	1	R\$ 1.260,00
Kit c/ 4 Refil de Tinta Epson	R\$ 115	2	R\$ 230,00
Resma de papel A4 75g com 500 folhas	R\$ 30,00	4	R\$ 120,00
Tubo Falcon estéril de 50 ml (25 unidades)	R\$ 54,50	10	R\$ 545,00
Rolo de algodão (500 unidades)	R\$ 80,00	1	R\$ 80,00
Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI) - Formulários	R\$ 143,00	80	R\$ 11.400,00
Total			R\$ 34.105,00

4.11 Cronograma de Execução

ATIVIDADE	1º sem 2022	2º sem 2022	1º sem 2023	2º sem 2023	1º sem 2024	2º sem 2024	1º sem 2025
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X
Envio do projeto de pesquisa ao CEP		X					
Coleta de dados			X	X	X	X	X
Análise de dados					X	X	X
Publicação do artigo							X
Defesa da tese							X
Conclusão da pesquisa							X
Envio de relatório ao CEP				X	X	X	X

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEGOKE, S. A. et al. Acute chest syndrome in sickle cell anaemia: higher serum levels of interleukin-8 and highly sensitive C-reactive proteins are associated with impaired lung function. **Paediatrics and International Child Health**, v. 38, n. 4, p. 244–250, 2 out. 2018.

AHMAD, F. A.; MACIAS, C. G.; ALLEN, J. Y. **The Use of Incentive Spirometry in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease to Reduce the Incidence of Acute Chest Syndrome**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.jpho-online.com>.

AL BILTAGI, M. et al. Pulmonary functions in children and adolescents with sickle cell disease. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 8, p. 2055–2063, 1 ago. 2020.

ALMUSALLY, R. M. Early recognition of pulmonary complications of sickle cell disease. **Saudi Medical Journal**, v. 44, n. 1, p. 10–18, 1 jan. 2023.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 4, p. 518–624, 2002.

AMERINGER, S.; SMITH, W. R. Emerging biobehavioral factors of fatigue in sickle cell disease. **Journal of Nursing Scholarship**, v. 43, n. 1, p. 22–29, mar. 2011.

AMMOUS, O. et al. **Inspiratory muscle training, with or without concomitant pulmonary rehabilitation, for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**. **Cochrane Database of Systematic Reviews** John Wiley and Sons Ltd, , 6 jan. 2023.

BELLET, P. et al. **INCENTIVE SPIROMETRY TO PREVENT ACUTE PULMONARY COMPLICATIONS IN SICKLE CELL DISEASES**INCENTIVE SPIROMETRY FOR PULMONARY COMPLICATIONS IN SICKLE CELL DISEASES. [s.l.: s.n.].

BRITTENHAM, G. M.; SCHECHTER, A. N.; NOGUCHI, C. T. **Hemoglobin S Polymerization: Primary Determinant of the Hemolytic and Clinical Severity of the Sickling Syndromes**. *Blood*, v. 65, n. 1, p. 183-189. Cleveland: 1985.

CABOOT, J. B.; ALLEN, J. L. **Pulmonary complications of sickle cell disease in children**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://journals.lww.com/co-pediatrics/abstract/2008/06000/pulmonary_complications_of_sickle_cell_disease_in.9.aspx>. Acesso em: 21 maio. 2024.

CONRAN, N.; BELCHER, J. D. Inflammation in sickle cell disease. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 68, n. 2–3, p. 263–299, 2018.

CRAPO, R.; ENRIGHT, P.; ZEBALLOS, R. J. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, p. 111–117, 2002.

DE, A. et al. Acute chest syndrome, airway inflammation and lung function in sickle cell disease. **PLoS ONE**, v. 18, n. 3 March, 1 mar. 2023.

DE ALMEIDA, C. B.; KATO, G. J.; CONRAN, N. Inflammation and sickle cell anemia. Em: **Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice**. [s.l.] Springer International Publishing, 2016. p. 177–212.

DE JESUS, G. K. G.; DE ARAÚJO, L. T.; SILVA, M. B. DA. Aumento dos fatores de risco e suscetibilidade para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos em indivíduos portadores de doença falciforme infectados pela Covid-19: uma revisão integrativa. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 20, n. 1, p. 125, 5 maio 2021.

DO NASCIMENTO, M. I. et al. Mortality attributed to sickle cell disease in children and adolescents in Brazil, 2000–2019. **Revista de Saude Publica**, v. 56, 2022.

DOMINGOS, I. F. et al. High levels of proinflammatory cytokines IL-6 and IL-8 are associated with a poor clinical outcome in sickle cell anemia. **Annals of Hematology**, v. 99, n. 5, p. 947–953, 1 maio 2020.

FRAZÃO, G. Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme. **Ministério da Saúde**, 3 nov. 2022.

GALVÃO, F. et al. Effects of home-based inspiratory muscle training on sickle cell disease (SCD) patients. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, n. 4, p. 443–452, 1 out. 2021.

GEIGER, R. et al. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. **Journal of Pediatrics**, v. 150, n. 4, 2007.

GLADWIN, M. T.; KANIAS, T.; KIM-SHAPIRO, D. B. Hemolysis and cell-free hemoglobin drive an intrinsic mechanism for human disease. **Journal of Clinical Investigation**, 2 abr. 2012.

GLASSBERG, J. et al. Painful episodes in children with sickle cell disease and asthma are temporally associated with respiratory. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 28, n. 8, p. 481–485, ago. 2006.

GUILLIAMS, K. P.; FIELDS, M. E.; DOWLING, M. M. Advances in Understanding Ischemic Stroke Physiology and the Impact of Vasculopathy in Children with Sickle Cell Disease. **Stroke**, v. 50, n. 2, p. 266–273, 2019.

HARDY, R. A. et al. Role of age and neuroinflammation in the mechanism of cognitive deficits in sickle cell disease. **Experimental Biology and Medicine**, v. 246, n. 1, p. 106–120, 1 jan. 2021.

- HOSTYN, S. V. et al. Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle-cell disease through the six-minute walk test. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 6, p. 588–594, nov. 2013.
- JACOB, E. et al. Respiratory symptoms and acute painful episodes in sickle cell disease. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v. 27, n. 1, p. 33–39, jan. 2010.
- JONES, R. S. et al. Silent infarction in sickle cell disease is associated with brain volume loss in excess of infarct volume. **Frontiers in Neurology**, v. 14, 2023.
- JUNQUEIRA FLEURY SILVA, P. et al. Montreal cognitive assessment in Brazilian adults with sickle cell disease: The burdens of poor sociocultural background. **eJHaem**, v. 5, n. 2, p. 308–315, abr. 2024.
- KEIKHAEI, B. et al. Altered levels of pro-inflammatory cytokines in sickle cell disease patients during vaso-occlusive crises and the steady state condition. **European Cytokine Network**, v. 24, n. 1, p. 45–52, mar. 2013.
- KELLEHER, S. C.; KIRKHAM, F. J.; HOOD, A. M. Executive Function and Processing Speed in Children Living with Sickle Cell Anemia. **Children**, v. 10, n. 10, 1 out. 2023.
- KOUMBOURLIS, A. C. et al. Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, v. 138, n. 2, p. 188–192, 2001.
- KOUMBOURLIS, A. C.; HURLET-JENSEN, A.; BYE, M. R. **Lung Function in Infants With Sickle Cell Disease** *Pediatr. Pulmonol.* [s.l: s.n.].
- LANZA, F. C. et al. Reference equation for respiratory pressures in pediatric population: A multicenter study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, 20 ago. 2015.
- LUNT, A. et al. Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease. **Pediatric Pulmonology**, v. 51, n. 7, p. 717–723, 1 jul. 2016.
- MACHADO, R. F.; GLADWIN, M. T. **Chronic sickle cell lung disease: New insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension.** **British Journal of Haematology**, maio 2005.
- MACLEAN, J. E. et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 178, n. 10, p. 1055–1059, 15 nov. 2008.
- MARCHESANI, S. et al. Inflammatory status in pediatric sickle cell disease: Unravelling the role of immune cell subsets. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, 10 jan. 2023a.
- MARCHESANI, S. et al. Inflammatory status in pediatric sickle cell disease: Unravelling the role of immune cell subsets. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, 10 jan. 2023b.

MARTIN, S. et al. Neurocognitive functioning in symptomatic adults with sickle cell disease: A description and comparison with unaffected siblings. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 30, n. 9, p. 1666–1681, 20 out. 2020.

MOHAMMED YUSUF, S. F. et al. Effects of an incentive spirometer versus a threshold inspiratory muscle trainer on lung functions in Parkinson's disease patients: a randomized trial. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

ONG, B. A. et al. Respiratory muscle force and lung volume changes in a population of children with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 163, n. 1, p. 112–117, out. 2013.

PARTANEN, M. et al. Association between hydroxycarbamide exposure and neurocognitive function in adolescents with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 189, n. 6, p. 1192–1203, 1 jun. 2020.

QUANJER, P. H. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. **European Respiratory Journal**, v. 40, n. 6, p. 1324–1343, 1 dez. 2012.

RESTREPO, R. D. et al. **Incentive Spirometry: 2011**. **Respiratory Care**, out. 2011.

RODRIGUES, J. C. et al. **Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes**. Brasília: [s.n.].

ROSSE, W. F. et al. **New Views of Sickle Cell Disease Pathophysiology and Treatment**. [s.l.: s.n.].

SANKAR GANESH, A.; ABATHSAGAYAM, K.; RAVISANKAR, N. P. Impact of Volume-Oriented Incentive Spirometry on Lung Volume and Peak Expiratory Flow Rate in Patients With Tracheostomy. **Cureus**, 24 mar. 2024.

SANTIAGO, R. P. et al. Associations between TGF- β 1 Levels and Markers of Hemolysis, Inflammation, and Tissue Remodeling in Pediatric Sickle Cell Patients. **Mediators of Inflammation**, v. 2021, 2021.

SEIDL, E. et al. **Lung function decline in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea**. **American Journal of Hematology** John Wiley and Sons Inc, , 1 jan. 2024.

SILVA-JUNIOR, A. L. et al. Immunological Hallmarks of Inflammatory Status in Vaso-Occlusive Crisis of Sickle Cell Anemia Patients. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 11 mar. 2021.

STEEN, R. G. et al. **Quantitative MRI of the Brain in I Children with Sickle Cell Disease The FSIQ of 71 in patients shown to be abnormal by cMRI was signif-From Lhe Departments of Diagnostic Imaging**. [s.l.: s.n.]. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmri.1880080304?sid=nlm%3Apubmed>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

STOTESBURY, H. et al. Vascular instability and neurological morbidity in sickle cell disease: An integrative framework. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. AUG, 2019.

SYLVESTER, K. P. et al. Impact of acute chest syndrome on lung function of children with sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, v. 149, n. 1, p. 17–22, jul. 2006.

TAKSANDE, A. et al. **Variation in pulmonary function tests among children with sickle cell anemia: A systematic review and meta-analysis**. Pan African Medical Journal African Field Epidemiology Network, , 2021.

TOMICH, G. M. et al. **Breathing exercises** Brazilian Journal of Medical and Biological Research. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.bjournal.com.br>.

VAN TUIJN, C. et al. **Incentive spirometry to prevent acute chest syndrome in adults with sickle cell disease; a randomized controlled trial** American Journal of Hematology. [s.l.] Wiley-Liss Inc., 1 jul. 2020.

VICHINSKY, E. P. et al. **Neuropsychological Dysfunction and Neuroimaging Abnormalities in Neurologically Intact Adults With Sickle Cell Anemia**. JAMA. May 12;303(18):1823-31. 2010. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/>>.

ZHAO, C. H.; SUN, Y. H.; MAO, X. M. Volume Incentive Spirometry Reduces Pulmonary Complications in Patients After Open Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. **International Journal of General Medicine**, v. 16, p. 793–801, 2023.

APÊNDICE A - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA CRIANÇAS (MAIORES DE 6 ANOS E MENORES DE 14 ANOS)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “O PAPEL PROTETOR DE EXERCÍCIOS RESPIRATÓRIOS NA PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME”. Seus pais permitiram que você participe.

Queremos analisar a influência de exercícios respiratórios como proteção contra problemas no cérebro e dificuldade de aprendizado em crianças com doença falciforme e avaliar os resultados de exercícios respiratórios regulares nas capacidades pulmonares e força muscular respiratória.

As crianças que irão participar desta pesquisa têm de 06 a 14 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no Setor de Fisioterapia do HEMOPA, onde as crianças farão avaliação fisioterapêutica e sessão de exercícios de respiração, esses exercícios devem ser feitos em casa 3 vezes por semana. Para isso, será usado o aparelho Voldyne, que é fácil de usar e seguro. Nós olharemos o seu prontuário do Hemopa pra ver dados sobre a sua saúde.

A avaliação fisioterapêutica vai ser feita no início e a cada 6 meses, na avaliação é possível você se sentir cansado ou sentir dor, mas tomaremos todos os cuidados para evitar isso. Caso aconteça algo errado, como mal-estar ou perder alguma peça do aparelho, você pode nos procurar pelos telefones (91) 981435058, 31106620 da pesquisadora Roberta Bentes de Melo.

Mas há coisas boas que podem acontecer como maior disposição, melhora da oxigenação e da função pulmonar, além da possibilidade de diminuir o número de crises dolorosas.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças e adolescentes que participaram. Quando terminarmos a pesquisa, os resultados serão divulgados em forma de artigo em revista científica.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu escrevi os telefones na parte de cima deste texto.

Para qualquer esclarecimento no decorrer da sua participação, estarei disponível através dos telefones: (91) 981435058 (celular) e 31106620. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Núcleo de Pesquisas em Oncologia (NPO) da Universidade Federal do Pará (UFPA), Rua dos Mundurucus, 4487. Hospital Universitário João de Barros Barreto, 2º Piso da UNACON – Guamá. Belém, Pará, Brasil – CEP 66.073.005, para obter informações sobre esta pesquisa e/ou sobre a sua participação, através do telefone (91) 98107-0850. Desde já agradecemos!

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa O PAPEL PROTETOR DE EXERCÍCIOS RESPIRATÓRIOS NA PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar furioso nem vai atrapalhar meu atendimento no HEMOPA.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Belém, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura da pesquisadora

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS
PAIS OU RESPONSÁVEIS (TCLE)

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS OU
RESPONSÁVEIS LEGAIS**

O(A) seu(sua) filho(a) está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “O PAPEL PROTETOR DE EXERCÍCIOS RESPIRATÓRIOS NA PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME”, cuja pesquisadora responsável é Roberta Bentes de Melo. Os objetivos do projeto são: analisar a influência de exercícios respiratórios como proteção contra danos cerebrais e dificuldade de aprendizado em crianças com doença falciforme; avaliar a influência de exercícios respiratórios regulares nas capacidades pulmonares, força muscular respiratória e nos resultados dos exames de sangue; verificar possível correlação entre a realização ou não de exercícios respiratórios com resultados obtidos em testes cognitivos; verificar a influência dos exercícios respiratórios no desenvolvimento de crises vasooclusivas. O(A) seu(sua) filho(a) está sendo convidado por que ele tem idade de 06 a 14 anos, que é uma faixa de idade com grande risco de danos neurológicos causados pela doença falciforme.

O(A) Sr(a). tem de plena liberdade de recusar a participação do seu(sua) filho(a) ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma para o tratamento que ele(a) recebe na Fundação HEMOPA.

Caso aceite participar a participação do seu(sua) filho(a) consiste em realizar avaliação fisioterapêutica e coleta de pequena quantidade de saliva no início da participação no estudo e a cada 6 (seis) meses; realizar fisioterapia respiratória que será presencial sessão inicial para aprendizado dos exercícios e posteriormente seu(sua) filho(a) deve fazer os exercícios em casa 3 (três) vezes por semana; os exercícios são simples e seguros. O programa de exercícios terá duração total de 2 anos (dois anos), para que tenham efeito melhor a longo prazo.

Vamos precisar ter acesso ao prontuário de seu(sua) filho(a), para verificar dados importantes, como resultados de exames, realização de transfusões sanguíneas, tratamentos realizados, mas teremos todos os cuidados para que ninguém veja dados pessoais do seu filho.

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos aos participantes. Nesta pesquisa os riscos para o seu filho(a) são: cansaço e risco de desenvolver crise vaso oclusiva após procedimentos realizados durante a avaliação, como o teste de caminhada de 6 minutos, tal

risco será minimizado através do contínuo monitoramento da saturação de O₂ e dos sinais de cansaço, serão realizadas pausas para repouso entre os testes, a fim de não fatigar os participantes. Em virtude do acesso ao prontuário médico e das avaliações, há risco de vazamento de informações; tal risco será minimizado com a identificação de cada participante por códigos, não expondo seus nomes nas fichas de avaliação e tabulação dos dados; quando da publicação, os dados serão divulgados de maneira agrupada, impedindo a identificação de participantes.

Também são esperados os seguintes benefícios com esta pesquisa: benefícios promovidos pelos exercícios respiratórios, como melhora da ventilação e oxigenação, já bem descritos na literatura; além de benefícios potenciais em aspectos neurocognitivos, ainda a serem pesquisados. Caso se verifique que exercícios respiratórios exercem proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças e adolescentes portadores de DF, os participantes terão tal benefício e contribuirão para que futuramente um número maior de portadores de DF apresentem menor índice de eventos cerebrais isquêmicos e déficit cognitivo.

Se julgar necessário, o(a) Sr(a) dispõe de tempo para que possa refletir sobre a participação do seu filho(a), consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-los na tomada de decisão livre e esclarecida.

Os procedimentos da pesquisa serão realizados em dias em que seu filho(a) já tiver consultas ou outros procedimentos agendados na Fundação Hemopa, não trazendo custos adicionais com transporte e alimentação; caso tenha que comparecer na Fundação exclusivamente para procedimentos da pesquisa, será feito pelos pesquisadores o ressarcimento em dinheiro das despesas como transporte de seu filho(a) e acompanhante até a Fundação HEMOPA.

Também estão assegurados ao(à) Sr(a) o direito a pedir indenizações e cobertura material para reparação a dano comprovadamente causado exclusivamente por procedimentos da pesquisa.

Garantimos ao(à) Sr(a) a manutenção do sigilo e da privacidade da participação do seu filho(a) e de seus dados durante todas as fases da pesquisa e posteriormente na divulgação científica.

O(A) Sr(a). pode entrar em contato com a pesquisadora responsável, Roberta Bentes de Melo, a qualquer tempo para informação adicional no endereço Tv. Padre Eutíquio, 2109, Batista Campos, CEP 66010-100, Belém-PA, telefones 31106620 e 31106534, celular (91) 981435058, e-mail: robentesmelo@gmail.com.

O(A) Sr(a). também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Núcleo de Pesquisas em Oncologia (NPO) da Universidade Federal do Pará (UFPA), Rua dos Mundurucus, 4487. Hospital Universitário João de Barros Barreto, 2º Piso da UNACON – Guamá. Belém, Pará, Brasil – CEP 66.073.005, para obter informações sobre esta pesquisa e/ou sobre a sua participação, através do telefone (91) 98107-0850, e-mail: npo.ufpa@gmail.. O CEP/NPO é um colegiado multi e transdisciplinar, independente, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Este documento (TCLE) será elaborado em duas VIAS, que serão rubricadas em todas as suas páginas, exceto a com as assinaturas, e assinadas ao seu término pelo(a) Sr(a)., e pelo pesquisador responsável, ficando uma via com cada um.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Declaro que concordo que meu(minha) filho(a) _____
_____ (nome completo do menor) participe desta pesquisa.

_____, ____/____/____
Cidade Data

Assinatura do Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador



IMPRESSÃO DACTILOSCÓPICA

APÊNDICE C - TERMO COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO E MANUSEIO DE
DADOS (TCUD)

TERMO COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO E MANUSEIO DE DADOS (TCUD)

Eu, Roberta Bentes de Melo, do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará-Fundação Hemopa, pesquisadora do projeto de pesquisa intitulado “O PAPEL PROTETOR DE EXERCÍCIOS RESPIRATÓRIOS NA PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME”, declaro, para os devidos fins, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Me comprometo com a utilização dos dados contidos no arquivo de prontuários da Instituição do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará-Fundação Hemopa, que serão manuseados somente após receber a aprovação do sistema CEP-CONEP e da instituição detentora.

Me comprometo a manter a confidencialidade e sigilo dos dados contidos nos prontuários, bem como a privacidade de seus conteúdos, mantendo a integridade moral e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Não repassarei os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Também me comprometo com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa, em que necessite coletar informações, será submetida para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa. Os dados obtidos da pesquisa documental serão guardados de forma sigilosa, segura, confidencial e privada, por cinco anos, e depois serão destruídos.

Ao publicar os resultados da pesquisa, mantereí o anonimato das pessoas cujos dados foram pesquisados.

Belém, ____ de _____ de 202_.

APÊNDICE D - FICHA DE COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIO

FICHA DE COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIO

Participante

Nº: _____

Iniciais: _____

Projeto de Pesquisa: O Papel Protetor de Exercícios Respiratórios na Prevenção de Déficit Cognitivo em Crianças com Doença Falciforme

Data da avaliação inicial no projeto: ____/____/____

Medicamentos:		
Hidroxiureia: ()Sim ()Não	Dose:	Data de início:
Outros:		
Hipertransfusão ()Sim ()Não Obs:		
Fisioterapia ()Sim ()Não Periodicidade:		
Histórico		
Síndrome torácica aguda: ()Sim ()Não		
Úlcera de perna: ()Sim ()Não		
Osteonecrose avascular: ()Sim ()Não Articulação:		
Hipertensão pulmonar: ()Sim ()Não Idade ao diagnóstico:		
Asma: ()Sim ()Não		
Sequestro esplênico: ()Sim ()Não		
Cirurgias: ()Sim ()Não Quais: _____ Ano: _____		
_____ Ano: _____		
Covid-19: ()Sim ()Não Quantas vezes:		
Sintomas apresentados:		
Outros relevantes:		
Resultados laboratoriais próximos à data da avaliação inicial do estudo:		
Hemoglobina:	Leucócitos:	
Reticulócitos:	LDH:	
	Últimos 6 meses	De 6 a 12 meses anteriores
Crises dolorosas		
Síndrome torácica aguda		
Transfusões sanguíneas		
AVC		
Sequestro esplênico		
Priapismo		
Número de internações		
Nº total de dias internado		
Outros relevantes:		

Data da coleta: ____/____/____ Assinatura do coletador: _____

6 MESES de acompanhamento no estudo:

Crises dolorosas: ()Sim ()Não Quantas:	
Síndrome torácica aguda: ()Sim ()Não Quantas:	
Transfusões sanguíneas: ()Sim ()Não Quantas:	
AVC: ()Sim ()Não Data:	
Sequestro esplênico: ()Sim ()Não Data:	
Priapismo: ()Sim ()Não Data:	
Internação Hospitalar: ()Sim ()Não Quantas: N° total de dias internado:	
Idas a pronto-atendimento: ()Sim ()Não Quantas:	
Outros relevantes:	
Resultados laboratoriais próximos à data da avaliação:	
Hemoglobina:	Leucócitos:
Reticulócitos:	LDH:
Observações importantes:	

Data da coleta: ____/____/____ Assinatura do coletador: _____

1 ANO de acompanhamento no estudo:

Crises dolorosas: ()Sim ()Não Quantas:	
Síndrome torácica aguda: ()Sim ()Não Quantas:	
Transfusões sanguíneas: ()Sim ()Não Quantas:	
AVC: ()Sim ()Não Data:	
Sequestro esplênico: ()Sim ()Não Data:	
Priapismo: ()Sim ()Não Data:	
Internação Hospitalar: ()Sim ()Não Quantas: N° total de dias internado:	
Idas a pronto-atendimento: ()Sim ()Não Quantas:	
Outros relevantes:	
Resultados laboratoriais próximos à data da avaliação:	
Hemoglobina:	Leucócitos:
Reticulócitos:	LDH:
Observações importantes:	

Data da coleta: ____/____/____ Assinatura do coletador: _____

1,5 ANO de acompanhamento no estudo:

Crises dolorosas: ()Sim ()Não Quantas:	
Síndrome torácica aguda: ()Sim ()Não Quantas:	
Transfusões sanguíneas: ()Sim ()Não Quantas:	
AVC: ()Sim ()Não Data:	
Sequestro esplênico: ()Sim ()Não Data:	
Priapismo: ()Sim ()Não Data:	
Internação Hospitalar: ()Sim ()Não Quantas: N° total de dias internado:	
Idas a pronto-atendimento: ()Sim ()Não Quantas:	
Outros relevantes:	
Resultados laboratoriais próximos à data da avaliação:	
Hemoglobina:	Leucócitos:
Reticulócitos:	LDH:
Observações importantes:	

Data da coleta: ____/____/____ Assinatura do coletador: _____

2 ANOS de acompanhamento no estudo:

Crises dolorosas: ()Sim ()Não Quantas:	
Síndrome torácica aguda: ()Sim ()Não Quantas:	
Transfusões sanguíneas: ()Sim ()Não Quantas:	
AVC: ()Sim ()Não Data:	
Sequestro esplênico: ()Sim ()Não Data:	
Priapismo: ()Sim ()Não Data:	
Internação Hospitalar: ()Sim ()Não Quantas: N° total de dias internado:	
Idas a pronto-atendimento: ()Sim ()Não Quantas:	
Outros relevantes:	
Resultados laboratoriais próximos à data da avaliação:	
Hemoglobina:	Leucócitos:
Reticulócitos:	LDH:
Observações importantes:	

Data da coleta: ____/____/____ Assinatura do coletador: _____

APÊNDICE E – FICHA DE AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

FICHA DE AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

Participante

Nº: _____

Iniciais: _____

Data da avaliação: ____/____/____ () 1ª Avaliação () Reavaliação ____ meses

Projeto de Pesquisa: O Papel Protetor de Exercícios Respiratórios na Prevenção de Déficit Cognitivo em Crianças com Doença Falciforme

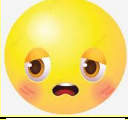
Sinais Vitais: FC: _____ bpm PA: _____ mmHg FR: _____ irpm SpO ₂ : _____ % AP: _____		Peso: _____ kg Altura: _____ m Idade: _____
Queixas Respiratórias: Cansaço: () Nega () Pequenos esforços () Médios esforços () Grandes esforços Dispneia: () Nega () Pequenos esforços () Médios esforços () Grandes esforços 		
Covid: () Não () Sim () nº de vezes Vacina: () Não () Sim Pneumonia: () Não () Sim () nº de vezes Asma: () Não () Sim () Leve () Moderada () Grave Última crise: _____ Outros: _____		
DOR: () Não () Sim () EVA 		
Atividade física: Brinca: () Não () Sim _____ Frequência: () Diariamente () x/semana () Dificuldade () Dor () Cansaço () Dispneia Educação Física: () Não () Sim Frequência: () Diariamente () x/semana () Dificuldade () Dor () Cansaço () Dispneia Esporte: () Não () Sim _____ Frequência: () Diariamente () x/semana () Dificuldade () Dor () Cansaço () Dispneia		

Manovacuometria:																																										
	1ª mensuração	2ª mensuração	3ª mensuração																																							
PI_{max}:																																										
PE_{max}:																																										
Espirometria: VEF1: _____ % CVF: _____ % FEV1/CVF: _____ %																																										
Teste de caminhada de 6 minutos:																																										
Parâmetros	Antes do teste	Após o teste																																								
PA (mmHg)																																										
FC (bpm)																																										
SpO2 (%)																																										
Escala de Borg																																										
Contagem de voltas (Corredor: 10 m, Volta Completa: 20 m): Nº de voltas _____ + _____ m																																										
Distância percorrida: _____ m Percentil da distância prevista: _____ % Concluiu o teste sem interromper? () Sim () Não Motivo: _____																																										
Observações importantes: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3"><i>Como está o cansaço?</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Nenhum</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>Muito, muito leve</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Muito leve</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Leve</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Moderado</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Um pouco forte</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Forte</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Muito forte</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>Muito, muito forte</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>Máximo</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				<i>Como está o cansaço?</i>			0	Nenhum		0,5	Muito, muito leve		1	Muito leve		2	Leve		3	Moderado		4	Um pouco forte		5	Forte		6			7	Muito forte		8			9	Muito, muito forte		10	Máximo	
<i>Como está o cansaço?</i>																																										
0	Nenhum																																									
0,5	Muito, muito leve																																									
1	Muito leve																																									
2	Leve																																									
3	Moderado																																									
4	Um pouco forte																																									
5	Forte																																									
6																																										
7	Muito forte																																									
8																																										
9	Muito, muito forte																																									
10	Máximo																																									

Assinatura do avaliador: _____

APÊNDICE F – ESCALA DE BORG MODIFICADA

Como está o cansaço?

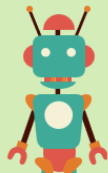
0	Nenhum	
0,5	Muito, muito leve	
1	Muito leve	
2	Leve	
3	Moderado	
4	Um pouco forte	
5	Forte	
6		
7	Muito forte	
8		
9	Muito, muito forte	
10	Máximo	

APÊNDICE G – DIÁRIOS DE EXERCÍCIOS

Meus exercícios

Mês:






Dom.	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb.
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Marque os dias em que você fez seus exercícios
Se tiver dúvidas, me telefone - Roberta: (91)981435850

Meus exercícios

Mês:






Dom.	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb.
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Marque os dias em que você fez seus exercícios
Se tiver dúvidas, me telefone - Roberta: (91)981435850

Meus exercícios



Dom.	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb.
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Marque os dias em que você fez seus exercícios
Se tiver dúvidas, me telefone - Roberta: (91)981435850

ANEXO 1 – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPA - NÚCLEO DE PESQUISA
EM ONCOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O PAPEL PROTETOR DE EXERCÍCIOS RESPIRATÓRIOS NA PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

Pesquisador: Roberta Bentes de Melo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64560222.9.0000.5634

Instituição Proponente: Núcleo de Pesquisa em Oncologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.908.489

Apresentação do Projeto:

A pesquisa se propõe em realizar estudo prospectivo, de caráter intervencional e metodologia quantitativa, para analisar a influência de exercícios respiratórios como proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças com doença falciforme (DF) assistidos em um serviço público de saúde de referência de Belém do Pará.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

- Analisar a influência de exercícios respiratórios como proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças com DF.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar os resultados obtidos com a execução de exercícios respiratórios regulares nas capacidades pulmonares e força muscular respiratória;
- Avaliar a influência dos exercícios respiratórios na expressão de citocinas antiinflamatórias e pró-inflamatórias, interleucina inflamatória, eritropoietina, reticulócitos, D-dímero;
- Correlacionar os volumes e capacidades pulmonares com o desempenho em testes cognitivos;
- Verificar correlação entre a realização ou não de exercícios respiratórios em médio e longo prazo com resultados obtidos em testes cognitivos;
- Verificar a influência dos exercícios respiratórios e dos valores basais de SpO2 no

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Hospital Universitário João de Barros Barreto, 2º piso da UNACON
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-005
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)98107-0858 **E-mail:** cep.npo@gmail.com

**UFPA - NÚCLEO DE PESQUISA
EM ONCOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 5.908.489

desenvolvimento de crises vasooclusivas, síndrome torácica aguda e outros agravos da DF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa oferece riscos para os voluntários. Durante a avaliação, como o teste de caminhada de 6 minutos, expõem os participantes a cansaço e risco de desenvolver crise vasooclusiva; tal risco será minimizado através do contínuo monitoramento da saturação de O₂ e dos sinais de cansaço. Serão realizadas pausas para repouso entre os testes, a fim de não fatigar os participantes. Além disso, em virtude do acesso ao prontuário médico e das avaliações, há risco de vazamento de informações; tal risco será minimizado com a identificação de cada participante por códigos, não expondo seus nomes nas fichas de avaliação e tabulação dos dados; quando da publicação, os dados serão divulgados de maneira agrupada, impedindo a identificação de participantes.

Entre os benefícios da pesquisa, para os participantes, os benefícios serão promovidos pelos exercícios respiratórios, como melhora da ventilação e oxigenação, já bem descritos na literatura; além de benefícios potenciais em aspectos neurocognitivos, ainda a serem pesquisados. Caso a hipótese nula deste estudo seja rejeitada e se verifique que exercícios respiratórios exercem proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças e adolescentes portadores de DF, os participantes terão tal benefício e contribuirão para que futuramente um número maior de portadores de DF apresentem menor índice de eventos cerebrais isquêmicos e déficit cognitivo. Para os pesquisadores, os resultados observados ao final do estudo trarão importante contribuição no conhecimento necessário para o tratamento fisioterapêutico de pessoas com DF e no planejamento das intervenções fisioterapêuticas no tratamento de pessoas com doença falciforme.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta-se convergente com seus objetivos. Sua proposta inclui aprendizagem, expansão e aplicação de conhecimento sobre a influência de exercícios respiratórios como meio de proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças com DF. Isso mostra-se relevante, uma vez que a desoxigenação da hemoglobina é evento chave para causar a falcização das hemácias e toda a sintomatologia da DF, onde encontramos eventos agudos e graves, como crises dolorosas, AVC, STA, sequestro esplênico, e achados que se desenvolvem silenciosamente e gradualmente, como déficit cognitivo, hipertensão pulmonar e necrose óssea avascular. E que considerando que grande parte dos portadores de DF não tem acesso a

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Hospital Universitário João de Barros Barreto, 2º piso da UNACON		
Bairro: GUAMA		CEP: 66.073-005
UF: PA	Município: BELEM	
Telefone: (91)98107-0858		E-mail: cep.npo@gmail.com

**UFPA - NÚCLEO DE PESQUISA
EM ONCOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 5.908.489

tratamento fisioterapêutico e que o comparecimento regular e frequente a centros de tratamento interfere no processo escolar e necessita do acompanhamento de responsáveis, tornando a adesão a longo prazo ainda mais difícil, a execução de exercícios domiciliares e o autogerenciamento da saúde se torna alternativa mais viável.

No entanto, no que diz respeito ao cronograma necessitam de ajustes.

• Ajustar o cronograma exposto no PROJETO, para início da coleta de dados e todas as demais etapas seguintes após a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou os termos de apresentação obrigatórios.

Recomendações:

Recomendamos aos pesquisadores que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto. Deverá também ser informado ao CEP:

- Envio de Relatório de Cancelamento;
- Envio de Relatório de Suspensão de projeto;
- Comunicação de Término do projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Res. 466/2012 manifesta-se APROVAÇÃO do protocolo de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução CNS nº466/2012 e suas complementares. Ainda em atendimento a Res. 466/2012 esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

Cabe ainda ao pesquisador:

1. Desenvolver o projeto conforme delineado;
2. Encaminhar relatório semestral e, ao final, elaborar um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após encerrar o estudo;
3. Apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento;
4. Manter sob sua guarda os dados da pesquisa em arquivo em arquivo físico ou digital, por um período de 5 (cinco) anos após o término do estudo;

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Hospital Universitário João de Barros Barreto, 2º piso da UNACON
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-005
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)98107-0858 **E-mail:** cep.npo@gmail.com

**UFPA - NÚCLEO DE PESQUISA
EM ONCOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 5.908.489

5. Justificar, a eventual interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2027574.pdf	25/10/2022 13:34:31		Aceito
Outros	tcud_Saude.pdf	25/10/2022 13:32:54	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Outros	TCUD_Prof_Rommel.pdf	25/10/2022 13:31:54	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doenca_falciforme_roberta_melo_tale_alterado.pdf	25/10/2022 13:31:07	Roberta Bentes de Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento_corrigido.pdf	25/10/2022 13:29:50	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	25/10/2022 13:28:17	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Outros	tcud.pdf	06/10/2022 17:10:52	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Outros	aceite_hemopa.pdf	06/10/2022 17:05:02	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Outros	ficha_coleta_de_dados_de_prontuario.pdf	06/10/2022 17:02:15	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	06/10/2022 17:01:02	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Outros	ficha_de_avaliacao_fisioterapeutica.pdf	06/10/2022 16:59:54	Roberta Bentes de Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_pais_responsaveis.pdf	06/10/2022 16:55:42	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Outros	diario_de_exercicios.pdf	06/10/2022 16:48:20	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	06/10/2022 16:44:30	Roberta Bentes de Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doenca_falciforme_roberta_melo.pdf	06/10/2022 16:43:46	Roberta Bentes de Melo	Aceito

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Hospital Universitário João de Barros Barreto, 2º piso da UNACON
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-005
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)98107-0858 **E-mail:** cep.npo@gmail.com

UFPA - NÚCLEO DE PESQUISA
EM ONCOLOGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 5.908.489

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 24 de Fevereiro de 2023

Assinado por:

Bruna Cláudia Meireles Khayat
(Coordenador(a))

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Hospital Universitário João de Barros Barreto, 2º piso da UNACON
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-005
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)98107-0858 **E-mail:** cep.npo@gmail.com

ANEXO 2 – TERMO DE ACEITE INSTITUCIONAL – FUNDAÇÃO HEMOPA



FUNDAÇÃO HEMOPA
ACEITE INSTITUCIONAL DE PROJETO DE PESQUISA

Belém, 03 de outubro de 2022.

À Pesquisadora: Roberta Bentes de Melo Paz

Assunto: Aceite Institucional da Fundação HEMOPA a projeto de pesquisa.

Ilma Pesquisadora,

Informamos que recebemos a solicitação feita à Fundação HEMOPA, no sentido de viabilizar a pesquisa, cujo título é “O PAPEL PROTETOR DE EXERCÍCIOS RESPIRATÓRIOS NA PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME”, que tem como objetivo analisar a influência de exercícios respiratórios como proteção contra eventos cerebrais isquêmicos e déficits cognitivos em crianças com doença falciforme. Para tanto a pesquisadora precisará recrutar cerca de 40 crianças (entre 6 e 14 anos incompletos), as quais serão randomizados através de sorteio simples em 2 grupos (grupo exercício e grupo controle), com e sem a realização de exercícios respiratórios pelo período de 30 meses.

Por ser o referido projeto de relevância e interesse para a Fundação HEMOPA e para a sociedade, merece o nosso apoio e que como regra estabelecida pelo Núcleo de Ensino e Pesquisa - NEPES, em qualquer situação de publicação ou apresentação dos dados, parciais ou finais deste projeto, sempre deve ser feita menção à Instituição de onde foram obtidos estes dados, citando formalmente a Fundação HEMOPA, bem como os dados devem ser encaminhados anteriormente a sua publicação / divulgação para avaliação e aprovação da Fundação HEMOPA.

Tendo em vista que o trabalho em questão se insere nas normas para o registro de pesquisas envolvendo seres humanos do Ministério da Saúde, o mesmo deverá ser registrado na Plataforma Brasil para análise do sistema CEP/CONEP, e a comprovação da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa deverá ser entregue junto ao NEPES/HEMOPA, para que sejam iniciadas as atividades do referido projeto.

Informamos ainda, que o pesquisador deverá assinar termo de compromisso da Fundação HEMOPA onde anui que, que encaminhará para aprovação da Fundação HEMOPA os resultados da pesquisa para autorização antes de publicação e/ou divulgação de qualquer natureza e que ao concluir o trabalho, irá disponibilizar a esta Fundação o produto final do projeto, o qual, a critério desta Fundação, poderá ser por esta utilizada, visando, com isto, contribuir para melhorias do serviço que é de importante contribuição para a saúde pública.

Atenciosamente,


Renata Bezerra Hermes de Castro
 Assessora Técnica do Núcleo de Ensino e Pesquisa
 Fundação HEMOPA


Paulo André Castelo Branco Bezerra
 Presidente da Fundação HEMOPA

Paulo Bezerra
 Presidente
 Fundação HEMOPA

NEPES RGT 037 ACEITE INSTITUCIONAL DE PROJETO DE PESQUISA rev.1

Renata B. Hermes de Castro
 Assessora Técnica do Núcleo de Ensino e Pesquisa
 Fundação HEMOPA

Página 1 de 1

ANEXO 3 - ESCALA DE INTELIGÊNCIA WECHSLER ABREVIADA (WASI)



ESCALA WECHSLER ABREVIADA
DE INTELIGÊNCIA™

Protocolo de Registro

Nome: _____ ID: _____

Instituição: _____ () Pública () Privada

Ano Escolar/ Nível de Escolaridade: _____ Aplicador: _____

	Ano	Mês	Dia
Data de Aplicação			
Data de Nascimento			
Idade			

Escores dos Subtestes

Subtestes	Pontos Brutos	Escore T
Vocabulário (VC)		
Cubos (CB)		
Semelhanças (SM)		
Raciocínio Matricial (RM)		

Soma dos Escores T

Verbal

4-Subtestes

Execução

2-Subtestes

Escala Total

Perfil dos Subtestes dos Escores T

	Verbal		Execução	
	VC	SM	CB	RM
80				
75				
70				
65				
60				
55				
50				
45				
40				
35				
30				
25				
20				

Perfil dos Escores de QI

	QIV	QIE	QIT
160			
155			
150			
145			
140			
135			
130			
125			
120			
115			
110			
105			
100			
95			
90			
85			
80			
75			
70			
65			
60			
55			
50			

Escores de QI WASI

	Soma dos Escores T	QI	Percentil	Intervalo de Confiança	Intervalos de Predição			
					WISC-IV		WAIS-III	
				90%	68%	90%	68%	
Verbal (QIV)								
Execução (QIE)								
Escala Total-4 (QIT-4)								

Escala Total-2 (QIT-2)

 © 2014 Casapeli Livraria e Editora Ltda

É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
Avenida Francisco Mateus, 1500 - Conjunto 51
Edifício New York - Centro Empresarial Água Branca
Barra Funda - São Paulo/SP - CEP 05001-100
Tel. Fax: (11) 3672-1240 - www.casadopsicologo.com.br

PEARSON

WASI Copyright © 1999 by NCS Pearson, Inc. Brazilian adaptation Copyright © 2014 NCS Pearson, Inc.
Adapted and reproduced by Casa do Psicólogo under license from NCS Pearson, Inc.
www.casadopsicologo.com.br

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from NCS Pearson, Inc.

Fonte: PSICOVITA. Pearson Clinical Brasil - Casa do Psicólogo Editora. WASI - Escala Wechsler Abreviada de Inteligência - Protocolo de Registro. Disponível em: <https://www.psicovita.com.br/loja/wasi-escala-wechsler-abreviada-de-inteligencia-protocolo-de-registro>