INFLUÊNCIA DO TIPO DE HEMOGLOBINOPATIA E HIDROXIUREIA SOBRE A APTIDÃO FÍSICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Breno Barbetta Pereira da Silva[1]
Paulo José de Souza Pereira[2]
Amauri Moraes Pereira[3]
Jarlon Conceição da Costa[4]

RESUMO

A doença falciforme (DF) é a condição hereditária hematológica mais prevalente no Brasil. A DF compromete de maneira geral o corpo, incluindo os sistemas neuromuscular, musculoesquelético e cardiopulmonar. Crianças e adolescentes com DF demonstram deficiências e limitações físicas, sendo os genótipos HbSS apresentam maior gravidade. Com o uso da hidroxiuréia espera-se uma melhora do estado clínico. Dada a incerteza da literatura se o melhor prognóstico de saúde do genótipo HbSC e se o uso da hidroxiuréia refletem em melhores desempenhos físicos, propomos aplicação de uma bateria de testes físicos para obtenção dessa resposta. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo determinar a influência do tipo de hemoglobinopatia e do uso da hidroxiuréia sobre a aptidão física neuromotora de crianças e adolescentes com DF. Trata-se de um estudo transversal com 19 crianças e adolescente com DF do Centro de Referência Municipal à Pessoa com Doença Falciforme (CRMPDF) de Feira de Santana-BA. Amostra foi não aleatória de conveniência. Os resultados foram comparados com testes de caminhada de 6 minutos, flexibilidade, salto horizontal, arremesso de medicinebol e agilidade entre os grupos com diferente diagnóstico (HbSS *versus* HbSC) e os grupos com uso ou não de Hidroxiuréia. Com os resultados obtidos não foi possível demonstrar diferenças nos testes físicos entres os grupos de diagnóstico, ocorrendo o mesmo em relação aos grupos com uso ou não de hidroxiuréia. O melhor prognóstico no grupo HbSC, não se traduziu no melhor desempenho físico nos testes motores, assim como, estar usando a medicação hidroxiuréia não contribuiu para melhor desempenho físico. Portanto, mais estudos são necessários para explorar a influência do tipo de diagnóstico de hemoglobinopatia e dos efeitos potenciais da terapia com hidroxiuréia nas deficiências físicas e funcionais em crianças e adolescentes com doença falciforme.

Palavras-chave: Doença Falciforme. Aptidão física. Hidroxiuréia. Crianças. Adolescentes.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is the most prevalent hereditary hematologic condition in Brazil. SCD affects the body as a whole, including the neuromuscular, musculoskeletal, and cardiopulmonary systems. Children and adolescents with SCD demonstrate physical disabilities and limitations, with the HbSS genotypes presenting greater severity. With the use of hydroxyurea, an improvement in clinical status is expected. Given the uncertainty in the literature as to whether the better health prognosis of the HbSC genotype and whether the use of hydroxyurea reflect better physical performance, we propose the application of a battery of physical tests to obtain this answer. Thus, the present study aims to determine the influence of the type of hemoglobinopathy and the use of hydroxyurea on the neuromotor physical fitness of children and adolescents with SCD. This is a cross-sectional study with 19 children and adolescents with SCD from the Municipal Reference Center for People with Sickle Cell Disease (CRMPDF) in Feira de Santana-BA. A non-random convenience sample was used. The results were compared with tests of 6-minute walk, flexibility, horizontal jump, medicine ball throw and agility between the groups with different diagnoses (HbSS versus HbSC) and the groups with or without use of hydroxyurea. With the results obtained, it was not possible to demonstrate differences in the physical

[1] Graduando em Educação Física do Centro Universitário UniFTC - Salvador. E-mail: brenobarbetta@gmail.com
[2] Graduando em Educação Física do Centro Universitário UniFTC - Salvador. E-mail: paulorogacianoneto3@gmail.com
[3] Graduando em Educação Física do Centro Universitário UniFTC - Salvador. E-mail: amauri-82@hotmail.com
[4] Docente do Centro Universitário UniFTC - Salvador. E-mail: jarlon.costa@ftc.edu.br

tests between the diagnostic groups, the same occurring in relation to the groups with or without use of hydroxyurea. The better prognosis in the HbSC group did not translate into better physical performance in the motor tests, just as using the medication hydroxyurea did not contribute to better physical performance. Therefore, further studies are needed to explore the influence of the type of hemoglobinopathy diagnosis and the potential effects of hydroxyurea therapy on physical and functional disabilities in children and adolescents with sickle cell disease.

Keywords: Sickle Cell Disease. Physical fitness. Hydroxyurea. Children. Adolescents.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a doença falciforme (DF) é a condição hereditária hematológica mais prevalente. Estima-se mais de 2 milhões de pessoas com o traço da doença e mais de 8000 com a forma homozigótica (anemia falciforme) com incidência de 700 a 1000 novos casos anuais. Esses números tornam a DF um problema de saúde pública (Alves *et al.*, 2016; Araujo Junior *et al.*, 2021).

A DF compromete de maneira geral o corpo, incluindo os sistemas neuromuscular, musculoesquelético e cardiopulmonar. As consequências como a anemia hemolítica, aderência endotelial, alterações hemodinâmicas e vaso-oclusão atuam em conjunto com uma rarefação da rede microvascular e tecidual que limitam o transporte e entrega de oxigênio nos tecidos. O músculo esquelético, sofre particularmente com esse comprometimento no fornecimento de oxigênio (Mougin *et al.*, 2024).

Uma revisão sistemática realizada por Marchese *et al.* (2022) forneceu evidências de que crianças e adolescentes com DF demonstram deficiências e limitações físicas nos sistemas muscular, ósseo, força muscular, cardiopulmonar, desempenho motor, atividade física e domínios de função física de questionários de qualidade de vida. Os genótipos da DF determinam sua gravidade e a presença ou não de sintomas clínicos, sendo que homozigotos (HbSS) apresentam maior gravidade comparados aos outros tipos (Almeida; Beretta, 2017).

O tratamento é complexo, e dentre as drogas mais efetivas, a hidroxiuréia que é um medicamento antimetabólito, tem a capacidade de aumentar a produção de hemoglobina fetal, diminuindo a falcização dos glóbulos vermelhos. Espera-se uma melhora do estado clínico com o uso dessa medicação que tem se mostrado promissora na redução dos sintomas físicos e das complicações médicas graves da DF (Stockman, 2013).

Na literatura não foi identificado estudos sobre a influência do tipo de hemoglobinopatia (HbSS/HbSC) e do uso de hidroxiuréia sobre aptidão física neuro

motora nessa população. Dada a incerteza se o melhor prognóstico de saúde do grupo HbSC e se o uso da hidroxiuréia refletem em melhor desempenho físico, propõe-se a aplicação de uma bateria de testes físicos (agilidade, salto horizontal, arremesso de medicinebol, caminhada de 6 minutos e flexibilidade) para obtenção dessa resposta.

Sugere-se a hipótese de que crianças e adolescentes com HbSS considerando maior gravidade, apresentam baixo desempenho nos testes físicos. Da mesma forma, considerando os efeitos positivos da hidroxiuréia, hipotetizamos que crianças e adolescentes com DF em uso desta medicação possam apresentar melhor desempenho nos testes. O presente estudo visa verificar a influência do tipo de hemoglobinopatia (HbSS e HbSC) e do uso da hidroxiuréia sobre a aptidão física neuro motora de crianças e adolescentes com DF.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de campo, de corte transversal, com 19 crianças e adolescentes com DF do município de Feira de Santana/Bahia. A amostragem foi de conveniência e não foi realizado cálculo amostral em função do convite para participar do estudo ter sido extensivo a todas as crianças do Centro de Referência Municipal à Pessoa com DF (CRMPDF) onde contamos com o apoio da equipe interprofissional.

As avaliações foram realizadas no Ambulatório Multidisciplinar de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e os testes motores no auditório do Centro Social Urbano (CSU) do município.

Como etapa inicial, foi realizado um período de sensibilização no CRMPDF para convidar pais/responsáveis e jovens assistidos a participarem do estudo. Cada família foi abordada individualmente para apresentação da pesquisa e detalhamento de todas as etapas durante as salas de espera, nos dias de atendimento ambulatorial pediátrico. Um encontro lúdico com rodas de conversa, alongamentos e sessão de desenhos com o tema: “Jogos e brincadeiras que mais gostam”, foi realizado e outubro de 2019 para a aproximação com as crianças e os adolescentes e com intuito de reconhecimento das expectativas sobre a participação na pesquisa.

A coleta de dados ocorreu no período de 17 de outubro a 18 de dezembro de 2019 e não pode prosseguir como previsto no cronograma da pesquisa devido ao início da situação emergencial da pandemia COVID-19.

As famílias assinaram os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Realizou-se anamnese, antropometria e verificação dos parâmetros hemodinâmicos de repouso. Na sequência, foram direcionadas ao auditório do CSU para o início dos testes motores.

A amostra atendeu aos seguintes critérios de inclusão: crianças com idade entre seis a onze anos e adolescentes entre doze e dezoito anos, de acordo com a Lei 8.069/90 que dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, de ambos os sexos, cadastradas no CRMPDF, diagnosticadas com DF sendo hemoglobinopatias HbSS (anemia falciforme), HbSC, HbSD e HbSb talassemia.

Critérios de exclusão: crianças e adolescentes com necrose avascular do fêmur, em crise álgica no período da coleta de dados, priapismo, com histórico ou risco de acidente vascular encefálico (AVE) e sequestro esplênico.

As normas éticas de pesquisa com seres humanos foram seguidas (Brasil, 2012) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UEFS (parecer 5.308.928).

As médias dos valores dos resultados dos testes de caminhada, flexibilidade, salto horizontal, arremesso de medicinebol e agilidade foram comparadas entre os diferentes grupos: separados pelo diagnóstico (HbSS *versus* HbSC). A mesma comparação foi realizada com os testes dos grupos de uso ou não de hidroxiuréia.

Para os dados antropométricos de estatura em metros (m) e massa corporal em quilogramas (kg), utilizamos balança antropométrica digital com estadiômetro da marca *LD 1050*®. O estudo seguiu as normas técnicas de aferição recomendadas na literatura.

O diagnóstico do tipo de hemoglobinopatia (HbSS – anemia falciforme) e HbSC (doença falciforme) foi realizado após coleta de sangue: hemograma completo e dosagem da eletroforese de hemoglobina para confirmação do diagnóstico.

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) foi executado conforme recomendações da *American Thoracic Society* (Crapo *et al.*, 2002) e consistia em caminhar continuamente pelo tempo pré-determinado.

Os testes motores, a avaliação da força explosiva de membros inferiores (MMII) pelo teste de salto horizontal, a força de potência de membros superiores (MMSS) pelo teste de arremesso do medicineball e a avaliação da agilidade pelo teste quadrado, seguiram as recomendações propostas por Gaya e Gaya (2016).

Possíveis vieses devem ser considerados na análise dos resultados. O tempo de uso e a dose diária de hidroxiuréia não foram verificados, assim como o nível de atividade física dos participantes. Deve-se considerar ainda que a amostra foi constituída por um grupo de jovens acompanhados por um serviço de referência especializado em DF do município, possivelmente outros jovens com DF que não têm esse acompanhamento podem apresentar resultados diferentes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o estudo estatístico foi realizada uma análise descritiva, incluindo distribuição de frequência para variáveis qualitativas e cálculo de média e desvio-padrão (DP) para variáveis quantitativas. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$ e os dados apresentados como média ± DP. O *software* utilizado para a análise estatística foi o *Jamovi* versão 2.3.28.0 para MacOS.

As variáveis quantitativas avaliadas nos testes foram descritas como médias, desvios- padrão, mediana e intervalo interquartis. Para avaliar possíveis diferenças dos valores das médias entre os grupos no desempenho dos testes físicos nos diferentes grupos separados pelo diagnóstico (HbSS *versus* HbSC) e uso de Hidroxiuréia (uso *versus* não uso) foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney em função da não normalidade das variáveis verificadas através do teste de Shapiro-Wilk.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da metodologia aplicada para a coleta de dados, os resultados contemplam sobre as características clinicas, sociodemográficas e antropométricas, comparação do desempenho nos testes motores entre grupo HbSS e HbSC e comparação do desempenho nos testes motores entre grupo Hidroxi e Não hidroxi.

As características descritivas, idade, massa corporal, estatura, IMC, sexo, raça/cor, diagnóstico, uso de hidroxiuréia, escolaridade e renda familiar estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas, sociodemográficas e antropométricas

Características	**Resultados n=19**
Idade	9,8 ± 2,5
Peso (kg)	34,7 ± 11,3
Estatura (m)	1,32 ± 0,15
IMC (kg/m^2)	20,5 ± 8,5
Sexo	
Feminino	7,0 (36,8%)
Masculino	12,0 (63,2%)
Raça/cor	
Negro	12,0 (63,2%)
Pardo	7,0 (36,8%)
Diagnóstico	
HbSS	11,0 (57,9%)
HbSC	8,0 (42,1%)
Uso de Hidroxiuréia	
Sim	4,0 (21,1%)
Não	15,0 (78,9%)
Escolaridade	
Não estuda	1,0 (5,3%)
Fundamental 1	13,0 (68,4%)
Fundamental 2	5,0 (26,3%)
Renda familiar	
< 1 salário-mínimo	1,0 (5,3%)
1 salário-mínimo	13,0 (68,4%)
> 1 < 2 salários-mínimos	5,0 (26,3%)
> 2 salários-mínimos	0

Os dados referentes ao desempenho nos testes motores entre os grupos HbSS e HbSc são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação do desempenho nos testes motores entre grupo HbSS e HbSC.

	HbSS n=11		**HbSC n=8**		***p***	**IC 95%**
	Média/DP	**Mediana**	**Média/**	**Mediana**		
*TC 6 min (m)	469 ± 122	456	525 ±54,6	500	0,223	-152 / 50,0
Medicinebol (cm)	188 ± 52,5	204,0	197 ±63,3	199,0	0,836	-71 / 51,0
Salto horizontal (cm)	104 ± 24,2	103,0	108 ±32,1	112,0	0,836	-35,0 /27,0
Agilidade (segundos)	11,8 ± 3,7	10,4	9,6±2,7	8,7	0,173	-1,0 /5,3
Flexibilidade (cm)	24,9 ± 9,4	26,0	25,1±9,27	25,0	1,00	-10,0 /10,0

*TC6 min: grupo HbSS n= 9 e HbSC n=7.

A análise demonstrou a partir do p valor que não há diferença significativa entre os testes envolvendo os grupos HbSS e HbSC ($p > 0,05$). Esses resultados indicam que o tipo de diagnóstico não influenciou o desempenho nos testes, em contraposição a nossa hipótese de que crianças e adolescentes do grupo HbSC poderiam apresentar melhor desempenho físico. Porém, mesmo com resultados estatisticamente não significativos, o grupo HbSC apresentou valores melhores em todos os testes comparados ao grupo HbSS, como demonstra a Tabela 2.

Quando comparados os resultados nos testes em função do uso ou não de hidroxiuréia (Tabela 3), em contraposição a nossa hipótese que as crianças e adolescentes em uso desta medicação poderiam apresentar maior desempenho físico também não foi possível demonstrar diferenças entres os grupos já que os valores para p-valor foram maiores que 0,05. No questionário utilizado com os participantes,

não foram incluídos o tempo de uso e a dosagem da hidroxiuréia o que demonstrou ser uma limitação do estudo.

Tabela 3. Comparação do Desempenho nos testes motores entre grupo Hidroxi e Não hidroxi.

	Hidroxi n=4		**Não Hidroxi n=15**		***p***	**IC 95%**
	Média/DP	**Mediana**	**Média/**	**Mediana**		
TC 6 min (m)	472 ± 97,3	457	501 ± 104	499	0,396	-160 / 118
Medicinebol (cm)	175 ± 52,9	188,0	196 ± 57,4	200,0	0,617	-98 / 55,0
Salto horizontal (cm)	101 ± 9,88	102,0	107 ± 30,2	112,0	0,726	-39,0 /29,5
Agilidade (segundos)	12,9 ± 4,9	11,4	10,3 ± 2,9	9,7	0,368	-3,0 / 9,6
Flexibilidade (cm)	23,5 ± 11,1	25,0	25,3 ± 8,89	25,0	0,802	-16,0 /10,0

TC6 min: grupo Não Hidroxi n= 12 ao invés de 15 como nos demais grupos

Os dados das Tabelas 2 e 3 demonstram que o tipo de diagnóstico de hemoglobinopatia (HbSS/ HbSC)**,** assim como o uso de hidroxiuréia, não exerceram influência sobre o desempenho físico nos testes de caminhada de 6 minutos, agilidade, salto horizontal, arremesso de medicinebol e flexibilidade. Estudos anteriores verificaram um efeito positivo do tratamento com hidroxiuréia sobre a distância percorrida no TC6 por crianças e adolescentes com DF (Dedeken *et al.*, 2014; Vieira *et al.*, 2016; Melo *et al.*, 2017).

Originalmente considerada uma droga antineoplásica, a hidroxiuréia leva à redução da polimerização da Hb S e menores taxas e gravidade de eventos vaso oclusivos e diminuição da hemólise. Esses efeitos resultam do aumento da produção de HbF induzida pela hidroxiuréia, que diminui a falcização das hemácias, consequentemente aumentando sua vida útil e minimizando a hemólise. O mecanismo exato pelo qual a hidroxiuréia aumentou a distância no TC6 não é totalmente

conhecido, mas o aumento das concentrações de HbF foi relatado para aumentar a capacidade física em indivíduos com DF (Garadah *et al.*, 2019).

Ao avaliar os índices de aptidão física de crianças com DF, um estudo demonstrou diminuição de força e flexibilidade no grupo com DF comparado ao grupo de crianças sem a doença (Moheeb *et al.*, 2007). O mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que houve melhora da tolerância ao exercício e da aptidão física em 43 participantes do estudo anterior com o uso de hidroxiuréia por pelo menos 2 anos (Wali; Moheeb, 2011), corroborando com a hipótese do presente estudo.

O grande achado do presente estudo, responde as questões iniciais, já que apesar de expressar possíveis diferenças na gravidade e pior prognóstico da doença, o fato de ser HbSS ou HbSC não influenciou o desempenho nos testes realizados.

O número reduzido de participantes nesse estudo foi uma limitação, o que pode ter dificultado a efetividade dos testes e das análises estatísticas. Outro ponto a ser ressaltado é que o nível de atividade física dos jovens foi verificado através do PAQ-C (*Physical Activity Questionaire- Children*), no entanto, o número de respostas foi insuficiente para a inclusão desses dados na análise estatística, tendo em vista que as famílias e jovens apresentaram baixo nível de escolaridade dificultando a aplicabilidade desse instrumento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do melhor prognóstico de saúde no grupo HbSC, isso não se traduziu no melhor desempenho físico em testes motores, assim como estar fazendo o uso da medicação hidroxiuréia.

Logo, mais estudos são necessários para explorar a influência do tipo de diagnóstico de hemoglobinopatia e dos efeitos potenciais da terapia com hidroxiuréia nas deficiências físicas e funcionais em crianças e adolescentes com doença falciforme, bem como, uma abordagem multidisciplinar para melhorar o suporte as pessoas acometidas.

Devido a pandemia, os acompanhamentos dos jovens participantes da pesquisa foram mantidos pela equipe multiprofissional no CRMPDF, a pesquisa precisou ser descontinuada nesse período. No entanto, após a pandemia, novos

estudos foram realizados com adultos do mesmo centro de referência de Feira de Santana.

INFRAESTRUTURA E FINANCIAMENTO

Este estudo foi realizado em parceria com o Grupo de Pesquisa FIRMINA/UEFS, como um subprojeto da pesquisa intitulada **"AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DA APTIDÃO FÍSICA, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO, INCAPACIDADES E BIOMARCADORES EM PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME",** Resolução CONSEPE/ UEFS 003/2022.

A infraestrutura, os equipamentos e os materiais foram disponibilizados pela instituição de execução do projeto (UEFS) e pelos próprios pesquisadores.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R. A; BERETTA, A. L. Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 02, p. 01 - 01, 2017.

ALVES, R. J. C.; ARAUJO, E. M.; CARVALHO, E. S. S.; SANTOS, D. B.; JUIZ, P. J. L. Aspectos epidemiológicos da doença falciforme no município de Feira de Santana- Bahia. In: **Análise de Problemas Sociais e de Saúde**. Feira de Santana: UEFS Editora, 2016. p. 394.

BRASIL. Resolução 466/2012/CNS/MS/CONEP. **Diário Oficial da União**, *[S. l.]*, v. 12, p. 59, 2012. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf.

CRAPO, R. O.; CASABURI, R.; COATES, A. L.; ENRIGHT, P. L.; et al. **ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.

ARAUJO JUNIOR, J. A.; RIBEIRO, A. C.; AGOSTINHO, D. A.; MILAN-MATTOS, J. C.; CATAI, A. M.; SATO, T. O.; HUEB, J. C.; ZANATI BAZAN, S. G.; HOKAMA, P. O. M.; HOKAMA, N. K. Cardiovascular benefits of a home-based exercise program in patients with sickle cell disease. **PLOS ONE**, v. 16, n. 5, p. e0250128, 12 maio 2021.

DEDEKEN, L.; CHAPUSETTE, R.; LÊ, P. Q.; HEIJMANS, C.; DEVALCK, C.; HUYBRECHTS, S.; ZIEREISEN, F.; HANSSENS, L.; ROZEN, L.; NOUBOUOSSIE, D.; MUJINGA, M. N.; FERSTER, A. Reduction of the Six-Minute Walk Distance in Children with Sickle Cell Disease Is Correlated with Silent Infarct: Results from a

Cross-Sectional Evaluation in a Single Center in Belgium. **PLOS ONE**, v. 9, n. 10, p. e108922, 2 out. 2014.

GARADAH, T.; EL-AKAWI, M. F. M.; AL-HARBI, K. M.; EL-KHALAF, R. A.; EL-GHONEIMY, S. A. The effects of hydroxyurea therapy on the six-minute walk distance in patients with adult sickle cell anemia: an echocardiographic study. **Journal of Blood Medicine**, n. 10, p. 443–452, 2019.

GAYA, A.; GAYA, A. R. **Projeto Esporte Brasil: manual de testes e avaliação versão**, p. 25, 2016.

MOUGIN, L.; BOUDJEMLINE, L.; MANDIN, L.; RABOTEAU, S.; DUFRESNE, M.; CHANOINE, J-M; BÉZIAT, P. Endurance training improves oxygen uptake/demand mismatch, metabolic flexibility and recovery in patients with sickle cell disease. **Haematologica**, 4 abr. 2024.

MARCHESE, V. G.; LUCENA, E. C.; SILVA, P. M.; ALMEIDA, B. N.; SANTOS, C. F.; LIMA, B. F. Physical Impairment and Function in Children and Adolescents With Sickle Cell Disease: A Systematic Review. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 103, n. 6, p. 1144-1167.e2, jun. 2022.

MELO, H. N.; OLIVEIRA, R. F.; CORREIA, D. R.; BEZERRA, P. M.; LIMA, R. C. D.; GONÇALVES, R. M. F. Physical activity level and performance in the six-minute walk test of children and adolescents with sickle cell anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 39, n. 2, p. 133–139, 2017.

MOHEEB, H.; WALI, Y. A.; EL-SAYED, M. S. Physical fitness indices and anthropometrics profiles in schoolchildren with sickle cell trait/disease. **American Journal of Hematology**, v. 82, n. 2, p. 91–97, 2007.

STOCKMAN, J. A. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). **Yearbook of Pediatrics**, v. 2013, p. 68–70, jan. 2013.

VIEIRA, A. K.; ALVIM, C. G.; CARNEIRO, M. C. M.; IBIAPINA, C.C. Pulmonary function in children and adolescents with sickle cell disease: have we paid proper attention to this problem? **Revista Brasileira de Pneumologia**, v. 42, n. 6, p. 409–415, dez. 2016.

WALI, Y. A.; MOHEEB, H. Effect of Hydroxyurea on Physical Fitness Indices in Children with Sickle Cell Anemia. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 28, n. 1, p. 43–50, 17 nov. 2010.