

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**MAX LUAN DE CARVALHO ARAGÃO**

**NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E DESEMPENHO FÍSICO NO  
TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

**ARACAJU-SE  
2017**

**MAX LUAN DE CARVALHO ARAGÃO**

**NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E DESEMPENHO FÍSICO NO  
TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como pré-requisito obrigatório para obtenção de título de bacharel em Medicina.

**Orientadora:** Prof. Dra. Rosana Cipolotti

**ARACAJU-SE**

**2017**

**MAX LUAN DE CARVALHO ARAGÃO**

**NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E DESEMPENHO FÍSICO NO  
TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada ao Departamento de  
Medicina da Universidade Federal de Sergipe  
como pré-requisito obrigatório para obtenção  
de título de bacharel em Medicina.

---

Max Luan de Carvalho Aragão  
Graduando

---

Prof. Dra. Rosana Cipolotti  
Orientadora

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Prof. Dra. Simone Santana Viana  
Examinadora

*"A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê."*

*(Arthur Schopenhauer)*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, fonte inesgotável de força que me capacitou na profissão a qual fui destinado.

A minha família, alicerce onde edifiquei o meu sonho, foi com o apoio incondicional de vocês onde encontrei um porto seguro para os momentos de aflição, sem a presença constante de vocês eu não teria chegado até aqui.

Agradeço imensamente a minha professora e orientadora Dra. Rosana Cipolotti, fonte inspiradora na busca do saber, obrigado pelos ensinamentos e paciência mestre. O convívio com a senhora durante o curso e principalmente na realização deste trabalho foi um presente divino.

A turma da Hematopediatria: Dr. Osvaldo, Dra. Simone e Dra. Priscila, o amor envolvido nos ambulatórios é contagiante, o trabalho em grupo realizado por vocês é inspirador.

Ao amigo Hugo, que nos momentos de dúvidas e incertezas sempre esteve ao meu lado, você foi fundamental!

Por fim, agradeço aos pacientes e seus responsáveis que confiaram no projeto e participaram de forma voluntária, contribuindo diretamente para o enriquecimento científico.

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO CIENTÍFICO

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS E CLÍNICAS OBTIDAS NO TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS (TC6) DOS PACIENTES E CONTROLES E DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES.....61

TABELA 2 – COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA NAS DIFERENTES CATEGORIAS AVALIADAS PELO PAQ-C ENTRE PACIENTES E CONTROLES.....64

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO CIENTÍFICO

FIGURA 1 - PACIENTES INCLUIDOS NO ESTUDO.....	61
FIGURA 2 – COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DAS DISTÂNCIAS MÁXIMAS PERCORRIDAS NO TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS NOS GRUPOS DE PACIENTES E CONTROLES (TESTE DE MANN-WHITNEY).....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AF</b>	Anemia falciforme
<b>AS</b>	Indivíduo heterozigoto (traço falciforme)
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>CF</b>	Capacidade funcional
<b>CHCM</b>	Concentração de hemoglobina corpuscular média
<b>CSSCD</b>	<i>Cooperative Study of Sickle Cell Disease</i>
<b>DF</b>	Doença falciforme
<b>DTC6</b>	Distância percorrida no teste da caminhada de 6 minutos
<b>EIHOD</b>	Dessaturação de oxigênio da hemoglobina induzida pelo exercício
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>Hm</b>	Hemácias
<b>HbA</b>	Hemoglobina A
<b>HbF</b>	Hemoglobina F
<b>HbS</b>	Hemoglobina S
<b>HbAA</b>	Forma homozigota da HbA (Indivíduo normal)
<b>HbSC</b>	Forma heterozigota (hemoglobinopatia SC)
<b>HbSD</b>	Forma heterozigota (hemoglobinopatia SD)
<b>HbSS</b>	Forma homozigota da HbS (indivíduo com anemia falciforme)
<b>HPLC</b>	Cromatografia líquida de elevado desempenho automatizada
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>LDH</b>	Lactato desidrogenase
<b>MIF</b>	Medida de independência funcional
<b>NAF</b>	Nível de atividade física

<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>PAQ-C</b>	<i>Physical Activity Questionnaire for Older children and adolescents</i>
<b>PAPm</b>	Pressão arterial pulmonar média
<b>SS</b>	Indivíduo homozigoto (anemia falciforme)
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação periférica de oxigênio
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>TC6</b>	Teste da caminhada de 6 minutos
<b>TE</b>	Teste ergométrico
<b>TS</b>	Teste de Shuttle
<b>TUG</b>	Timed Up and Go Test
<b>VCM</b>	Volume corpuscular médio
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
1.1 Epidemiologia da Anemia Falciforme.....	11
1.2 Fisiopatologia.....	13
1.2.1 Molecular e celular.....	13
1.2.2 Tecido e órgãos.....	15
1.2.3 Organismo (paciente).....	17
1.2.3.1 Anemia.....	17
1.2.3.2 Dor.....	18
1.2.3.3 Insuficiência de múltiplos órgãos.....	19
1.3 Repercussões sobre o Sistema Cardiovascular.....	20
1.4 Repercussões sobre o Desempenho Físico.....	22
1.5 Ferramentas para avaliação do desempenho físico.....	25
1.6 Referências.....	29
<b>2. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>3. ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>52</b>
<b>4. APÊNDICES.....</b>	<b>71</b>
<b>5. ANEXOS.....</b>	<b>76</b>

# REVISÃO DE LITERATURA

---

---

## 1.1 Epidemiologia da Anemia Falciforme

A doença falciforme (DF) representa a doença hereditária mais prevalente no mundo (WHO, 1985). A cada ano, no mundo, nascem cerca de 300.000 crianças com hemoglobinopatia, sendo que 200.000 são crianças africanas com Anemia Falciforme (AF) (OMS, 2005). Estudo baseado em dados de 2010 já apontou cerca de 312.000 recém-nascidos SS e 5.476.000 recém-nascidos AS (PIEL, 2013).

Acredita-se que 270 milhões de pessoas no mundo tenham genes que determinam a presença de hemoglobinas (Hb) anormais (WEATHERALL, 2001). A DF tem uma alta prevalência entre as regiões da África Subsaariana, o Oriente Médio e Índia (SARAF, 2014). Em muitos países do continente africano, de 10% a 40% da população transporta o gene da Anemia Falciforme (AF) resultando assim, em 2% da população geral de portadores da doença. (OMS, 2005). Nos Estados Unidos, na América Latina e no Caribe estima-se que 8% dos negros possuam o gene da HbS. (WANG, 2004). Na Europa e na América do Norte a prevalência do alelo mutante varia de 0-3% (REES, 2010).

Seguindo a prevalência mundial, a AF também é a doença hereditária mais comum no Brasil (ARAUJO, 2010). Isso se deve ao fato de o país ter recebido um grande contingente de africanos e por apresentar alto grau de miscigenação de raças (BRASIL, 2007). Em nosso país, a entrada da hemoglobina S, responsável pela anemia falciforme, deu-se em 1550 através do tráfico de escravos de tribos africanas. Eles chegaram ao país para trabalhar na indústria da cana-de-açúcar do Nordeste e, em seguida para lavra do couro e extração de metais preciosos em Minas Gerais. Depois da abolição da escravatura (1850), o fluxo migratório se expandiu por várias regiões e iniciou-se a miscigenação racial, que hoje é uma característica do Brasil (RUIZ, 2007).

Segundo Zago (2001), apesar de a doença ser predominante em negros e pardos, ela também ocorre em brancos. Na região sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos (portadores) é de 2%, valor que sobe a cerca de 6-10% entre negros. De acordo com os dados de prevalência pode-se estimar a existência de mais de dois milhões de portadores do gene da HbS no Brasil. Destes, mais de 8.000 pessoas apresentam a forma homozigótica (HbSS). Estima-se o nascimento

de 700-1.000 novos casos por ano de doenças falciformes no país. Portanto, a DF é considerada um problema de saúde pública (ZAGO, 2001).

O Ministério da Saúde, pela portaria ministerial n.822, de junho de 2001, tornou obrigatória a Triagem Neonatal para HbS em todo o território brasileiro. Esse exame é realizado em sangue total colhido no período neonatal pelo “teste do pezinho” (fase II), realizada juntamente com a triagem para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito (fase I) e para fibrose cística (fase III) do programa de triagem neonatal. (BOTLER, 2010; ARAÚJO, 2010).

Os dados obtidos através desse programa estimam a existência de 20 a 30 mil brasileiros portadores da DF (BRASIL, 2007). Nota-se também que há uma diferença na distribuição desses pacientes no território brasileiro. No Rio de Janeiro a proporção é de 1: 1300 para a doença e 1: 20 de traço e em Minas Gerais, de 1: 1400 e 1:30 respectivamente. Com base nesses dados calcula-se que nasçam, por ano, no país em torno de 3.500 crianças com DF e 200.000 com o traço falciforme (BRASIL, 2007). O Nordeste apresenta maior prevalência de anemia falciforme do que a região Sul mesmo sabendo que apresenta a menor cobertura de triagem (LERVOLINO, 2011). No estado da Bahia a incidência da DF é de 1: 650, enquanto a do traço falciforme é de 1:17, entre os nascidos vivos. Este foi considerado o estado com a incidência mais elevada em âmbito nacional (BRASIL, 2007). Neste estado foi estimada uma frequência de 5,5% de portadores do traço falciforme na população geral, chegando a 6,3% nos afrodescendentes (ALVARES, 1995). Estudo realizado no estado de Sergipe mostra que 5,6% dos doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe são portadores assintomáticos de genes associados a hemoglobinopatias (VIVAS, 2006).

Em pacientes com AF menores de cinco anos de idade, a mortalidade gira em torno de 25 a 30%, sendo a maioria secundária a infecções graves, sequestro esplênico ou crises aplásticas (NUZZO, 2004). Sendo assim, a expectativa de vida é baixa e difere em relação ao sexo como pode ser constatado em um estudo Norte Americano multicêntrico denominado de *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) realizado em 1994. Os autores concluíram que a sobrevida mediana dos homens com DF era de 42 anos e a das mulheres, de 48 anos (CHARACHE, 1995). O mesmo estudo observou que a taxa de hemoglobina F (HbF) também influenciava

na expectativa de vida, ou seja, as pessoas com DF com valores de HbF superiores a 8% sobreviviam mais do que aquelas com um valor abaixo desse ponto de corte (PLATT, 1994). Recentemente um estudo mostrou que a mortalidade em crianças com DF nos primeiros 10 anos de vida diminuiu o que pode ser notada no aumento da expectativa de vida. Uma criança homocigota para HbS apresenta atualmente 85% de chance de sobreviver aos 20 anos (GOMES, 2011).

Um estudo recente que faz uma estimativa do ano de 2050, mostra a importância de determinadas estratégias para redução da mortalidade (PIEL, 2013). A implementação de ações básicas de saúde como, por exemplo, o diagnóstico pré-natal, a profilaxia da penicilina, e vacinação para pacientes com AF, em 2015, levando a reduções significativas em excesso de mortalidade entre menores de cinco anos, poderia, em 2050, prolongar a vida de 5.302.900 recém-nascidos com anemia falciforme. O estudo também aponta que a realização de uma triagem universal em grande escala poderia salvar a vida de até 9.806.000 recém-nascidos com anemia falciforme no mundo sendo 85% de quem vai nascer na África subsaariana (PIEL, 2013).

## **1.2 Fisiopatologia**

As alterações fisiopatológicas devem ser consideradas em três diferentes níveis: molecular e celular, tecidos e órgãos, e organismo (ZAGO, 2007).

### **1.2.1 Molecular e celular**

A DF é uma alteração genética, caracterizada por um tipo de hemoglobina mutante designada por HbS que leva a mudanças nos eritrócitos deixando-os com o aspecto de “foice” (BRASIL, 2006). A DF engloba as hemoglobinopatias nas quais pelo menos uma das hemoglobinas mutantes é a HbS como, por exemplo, a anemia falciforme (ou HbSS), a S talassemia ou microdrepanocitose e as duplas heterocigotes HbSC e HbSD (BRASIL, 2006).

Segundo Lobo, os pais na AF (homocigose ou SS), em geral, possuem apenas um gene alterado (AS), e esse é transmitido para a criança. Esta é uma alteração mendeliana clássica e, a cada gestação, a possibilidade de um casal AS

seria de ter filhos com hemoglobina normal é de 25%; traço falciforme é de 50% e anemia falciforme seria de 25%. A doença pode surgir também quando um dos pais é doente (SS, SD, SC) e o outro é portador assintomático do traço ou ainda quando ambos, pai e mãe, apresentam a doença. No primeiro caso há 50% de chance de nascimento de indivíduo com a doença, no segundo exemplo essa chance é de 100% (LOBO, 2009).

A HbS é formada devido à troca de apenas um par de bases nitrogenadas. A mudança de timina para adenina ocorre no 6<sup>a</sup> códon do gene da beta-globina e tem como consequência a síntese de valina ao invés de glutamina (DEBAUN, 2009). Apesar de representar uma pequena modificação estrutural, a molécula de Hb no estado desoxigenado apresenta enormes alterações nas propriedades físico-químicas (GUALANDRO, 2001).

Estas alterações acabam fazendo com que hemácia adquira uma forma de foice. Esse evento é conhecido como falcização e resulta em alterações da reologia dos eritrócitos e de suas membranas. O processo primário deste evento é a polimerização ou gelificação da desoxi-HbS (GUALANDRO, 2001). As moléculas de HbS em condições de desoxigenação, devido à presença da valina na posição 6, acabam adquirindo a capacidade de formar longos polímeros de filamentos duplos, que por sua vez se associam em feixes com um duplo filamento central rodeado de seis filamentos duplos de polímeros. Isso não ocorre nem com a hemoglobina A (HbA) e nem com a HbF (mesmo em concentrações elevadas) (GUALANDRO, 2001; ZAGO, 2007). Enquanto a saturação de oxigênio estiver diminuindo, a polimerização continua progressivamente com a adição de moléculas de HbS (GUALANDRO, 2001).

A falcização dos eritrócitos ocorre pela polimerização reversível da HbS dentro da célula, sob condições de desoxigenação (HORIUCHI, 1988). Essas alterações morfológicas são reversíveis num primeiro momento, porém, produzem células com densidade e deformabilidade diferentes de acordo com o estágio de degradação de cada célula (LOBO, 2009). À medida que o processo continua progressivamente, as células não conseguem mais reverter as alterações morfológicas iniciais e se tornam irreversivelmente deformadas. As mudanças na membrana celular já podem ser notadas a partir desse momento (LOBO, 2009). Dentre essas mudanças, as principais são o efluxo de potássio, o aumento do cálcio intracelular e da membrana, a formação de polímeros da Hb com proteínas da membrana, a exposição de

moléculas da membrana celular como fosfatidil-serina (PS) e CD36. Essas modificações têm conseqüências que as amplificam, levando às manifestações clínicas (ZAGO, 2007).

Vários fatores influenciam o grau de polimerização da desoxi-HbS nas células vermelhas: a porcentagem de HbS intracelular, o grau de desidratação celular, a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos na microcirculação, a composição das hemoglobinas dentro das células (% de HbS e % de Hb não-S), o pH, entre outros (EATON, 1987 e 1990; NOGUCHI, 1984; STUART, 2004). Como consequência da polimerização da HbS, do aumento da CHCM e das mudanças ocorridas na membrana celular, os eritrócitos são sequestrados e prematuramente destruídos pelo sistema monocítico fagocitário (GUALANDRO, 2001). A destruição aumentada desses eritrócitos leva a anemia hemolítica crônica que é bastante característica e considerada uma manifestação clínica importante das DF (GUALANDRO, 2001).

### **1.2.2 Tecidos e órgãos**

Apesar de se caracterizar uma hemoglobinopatia, todas as células sanguíneas estão implicadas nesta patologia (ODIÈVRE, 2011). Isso pode ser observado principalmente nos componentes dos três mecanismos responsáveis pela grande parte do quadro clínico do paciente. Estes são representados pela adesão de eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas ao endotélio vascular; fenômenos inflamatórios crônicos; produção de intermediários inflamatórios, como citocinas e alterações do metabolismo de NO (ZAGO, 2007).

A adesão de eritrócitos ao endotélio vascular é provavelmente o mecanismo primário pelo qual as alterações moleculares que ocorrem na hemácia são transmitidas aos tecidos. Esse mecanismo pode ser responsável por desencadear tanto a obstrução e hipóxia local como também os fenômenos inflamatórios, que serão mais intensos se houver necrose de tecidos. Essa maior adesividade apresentada pelos eritrócitos falciformes em relação aos normais pode ser pela expressão de um maior número de moléculas de adesão na superfície externa da membrana. Devido a isso, essas moléculas favorecem a interação com o endotélio e também com outras células, propagando o processo de vaso-oclusão (ZAGO, 2007).

Nesse processo, os reticulócitos têm um papel muito importante. Isso se deve ao fato deles estarem presentes em maior número nesses pacientes e que algumas das moléculas de adesão como, por exemplo, o CD36 e o Cd49d são expressas somente neles (ZAGO, 2007). A elevada adesividade do eritrócito falcêmico ao endotélio vascular leva a situação de hipóxia tecidual devido à estase venosa provocada pelo processo. Isso tem como resultado um agravamento da situação circulatória, já que mais moléculas de HbS vão passar para o estado de desoxi-HbS. Os tecidos mal perfundidos sofrem infartos, com necrose e formação de fibrose. Os principais órgãos afetados são baço, medula óssea e placenta (ATAGA, 2003). As lesões teciduais agudas provocadas por todos esses eventos desencadeiam as crises de dores e também as lesões crônicas e progressivas de órgãos (STEINBERG, 2006; VILLAGRA, 2007).

Ao mesmo tempo em que ocorre a adesão dos eritrócitos ao endotélio vascular, também ocorrem alterações de coagulação e mobilização de células inflamatórias agudas (granulócitos) e crônicas (monócitos) (ZAGO, 2007). Os neutrófilos ativados expressam CD64, integrinas ( $\alpha$ L $\beta$ 2 e  $\alpha$ M $\beta$ 2), receptor da trombospondina (CD36), moléculas de adesão leucócito-endotélio (L-selectinas) e leucócitos-plaquetas [ligante da P-selectina (PSGL-1)], que favorecem a adesão ao endotélio, recrutam plaquetas e outros neutrófilos para o sítio de inflamação, além de secretarem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que lesa o endotélio vascular (OKPALA, 2004). As plaquetas ativadas dos pacientes com doença falciforme expressam maior quantidade de P-selectina (CD62p), que favorece a ligação com o endotélio e com neutrófilos via PSGL-1 e de  $\alpha$ v $\beta$ 3 (CD61), receptor de vitronectina. As células endoteliais ativadas expressam moléculas como VCAM-1 e ICAM-1, que facilitam a adesão de células sanguíneas ao endotélio (SOLOVEY, 2001).

Nos pacientes falciformes o endotélio vascular constitui um componente importante no processo inflamatório e no fenômeno de vaso-oclusão (ZAGO, 2007). As hemácias falciformes sofrem o processo de hemólise crônica e tem como produtos a hemoglobina livre e arginase. Esta é uma enzima que utiliza o substrato usado para a produção de NO, comprometendo assim o metabolismo do óxido nítrico e ocasiona vasculopatia proliferativa (HEBBEL, 2004; KATO, 2007; WOOD, 2007; ZAGO, 2007). A depleção de substrato e o sequestro de NO causam redução local desta substância e vasoconstrição. Em consequência dessa reação de vasoconstrição, o fluxo sanguíneo fica lentificado favorecendo assim o fenômeno de

falcização das hemácias (ZAGO, 2007). Portanto, pode-se considerar que redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) na doença falciforme é um componente crítico nessa anormalidade (GLADWIN, 2004; MACK, 2006).

Além de produzir NO, as células endoteliais também são responsáveis pela liberação de um peptídeo pró-inflamatório e potente vasoconstritor de artérias e veias denominado de endotelina-1. Essa também tem como função aumentar as concentrações de VCAM-1 e ICAM-1 solúveis e estimular os monócitos a secretarem citocinas inflamatórias e substâncias que aumentam a produção de superóxidos pelos neutrófilos. Dentre as citocinas inflamatórias secretadas as principais são IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GC-SF. Essas irão ativar tanto plaquetas quanto neutrófilos promovendo assim o aumento da adesão ao endotélio vascular e levando a progressão dos fenômenos vaso-oclusivos (ZAGO, 2007).

Diante de tudo que foi exposto, fica claro que a fisiopatologia da DF é diversa e envolve muitos eventos como, por exemplo, a participação direta do endotélio vascular, interações celulares complexas e múltiplas, ativação celular inflamatória global e episódios vaso-oclusivos (ODIÈVRE, 2011).

### **1.2.3 Organismo (paciente)**

#### **1.2.3.1 Anemia**

Os pacientes com essa doença apresentam um tipo de anemia denominada de anemia hemolítica. Essa anemia tem como principal causa o menor tempo de vida das hemácias. Apresenta-se com aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritroide da medula óssea e elevação dos reticulócitos (ZAGO, 2007). O percentual de reticulócitos em torno 10% reflete justamente a hiperplasia da medula óssea aliada com hemólise crônica (HAYES, 1985).

O organismo do paciente com AF geralmente está adaptado a seus valores basais e por isso raramente há sintomas característicos (LOBO, 2009). Uma dessas adaptações ocorre devido ao aumento da concentração intracelular de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) que facilita a liberação de O<sub>2</sub> nos tecidos fazendo com que os sintomas se tornem pouco pronunciados (ZAGO, 2007). Devido a essas adaptações, muitos pacientes toleram níveis de hemoglobina entre 5 e 7g/dL. A

transfusão sanguínea deve ser feita apenas quando ocorrer queda de mais de 20% do valor do hematócrito basal do paciente (LOBO, 2009).

Quando se ultrapassa o nível basal de hemoglobina e ocorre exacerbação da sintomatologia anêmica, a principal hipótese diagnóstica seria a crise aplástica, de sequestração (frequentemente esplênica) ou de infecção. Essas crises são consequência da supressão da eritropoiese, geralmente causada por processo infeccioso cujo principal agente etiológico seria o parvovírus B19 (VAN-DUNEM, 2004).

Principalmente nos homozigotos, podem-se observar consequências da anemia durante a evolução das DF como, por exemplo, retardo da maturação sexual, sobrecarga cardíaca com insuficiência cardíaca na terceira década de vida e contribuição para a gênese das úlceras de perna (ZAGO, 2007).

### **1.2.3.2 Dor**

As crises dolorosas são fortes características da doença falciforme sendo considerada uma das complicações mais frequentes além de geralmente ser sua primeira manifestação. Essas crises têm sua gênese na obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias falciformes levando ao dano tissular isquêmico (ARAÚJO, 2010).

A redução do fluxo sanguíneo causa hipóxia regional e acidose, que podem exacerbar o processo de falcização aumentando o dano isquêmico (ARAÚJO, 2010). Sendo assim, diversos fatores podem precipitar as crises dolorosas como, por exemplo, hipóxia, infecção, febre, acidose, desidratação, exposição ao frio extremo, altitude, sono, apneia, stress e fatores psicológicos. No entanto, a maior parte dos casos não se consegue identificar o fator responsável pelo desencadeamento da crise algica. A incidência e a prevalência variam de acordo com a faixa etária, sexo, genótipo e alterações laboratoriais (SHAPIRO, 1989; SERJEANT, 1992; PLATT, 1995; ARAÚJO, 2010).

A severidade da dor varia muito e engloba desde episódios moderados com duração em torno de 5 a 10 minutos, até episódios generalizados, cuja duração pode ser mais prolongada (dias ou semanas), necessitando de internação hospitalar (SHAPIRO, 1989; SERJEANT, 1992). As internações são mais comuns em pacientes adultos SS e talassemia  $S\beta^0$  chegando a representar até 90% dos casos.

Estudos mostram que 39% dos pacientes não apresentam crise dolorosa; porém 1% dos pacientes que apresentam as crises dolorosas chegam a ter uma frequência de crises por ano maior do que seis (LOBO, 2009).

A dor pode ocorrer em qualquer parte do corpo, mas geralmente ocorre no tórax, abdome ou membros e é tida como um desconforto persistente (DEBAUN, 2009). Úmero, tíbia e fêmur são os ossos mais frequentemente acometidos (LOBO, 2009). Pode ocorrer o acometimento de mais de um local simultaneamente. A dor bilateral e simétrica representa 60% dos casos (SERJEANT, 1992; PLATT, 1995).

Na maioria dos episódios de dor, os pacientes apresentam poucas alterações. Geralmente ocorre uma discreta elevação da temperatura, dos batimentos cardíacos, da pressão arterial e da contagem leucocitária e não há sinais locais (SHAPIRO, 1989; PLATT, 1995). Porém existem casos mais complexos como, por exemplo, a síndrome torácica aguda que é caracterizada como uma dor em região torácica acompanhada de febre, dispneia e hipoxemia. É considerada a complicação aguda com maior índice de mortalidade na doença falciforme (ZAGO, 2007).

Até o momento não existe tratamento específico dirigido contra os agentes fisiopatológicos dos episódios dolorosos. A conduta é baseada no tratamento de suporte. Portanto deve-se tratar a dor e os possíveis desencadeantes das crises como, por exemplo, hipóxia e infecção (SHAPIRO, 1989; SERJEANT, 1992; PLATT, 1995). Também é essencial para uma estratégia de tratamento clínico bem-sucedida, a confiança entre o paciente e seu médico já que não há qualquer parâmetro objetivo laboratorial ou clínico associado à dor que seja confiável (DEBAUN, 2009).

### **1.2.3.3 Insuficiência de múltiplos órgãos**

Por muito tempo a DF ficou caracterizada por ser uma doença de jovens. Porém, o que hoje se observa é um aumento na população de adultos com a doença, já que houve um aumento na expectativa de vida em relação à doença (LOBO, 2009).

Os episódios recorrentes de vasclusão, que resultam em ativação da inflamação, causam dano progressivo para a maioria dos órgãos, incluindo cérebro, rins, pulmões, ossos e sistema cardiovascular, o que se evidencia com o aumento da idade (REES, 2010). As complicações decorrentes da evolução da DF podem

tanto afetar apenas a qualidade de vida da pessoa como também causar sérios riscos de vida. Esses riscos decorrem do fato destas comprometerem diretamente a função de órgãos considerados vitais para o ser humano. Dentre essas complicações, as principais são as infecções, as complicações cardiorrespiratórias, a insuficiência renal e os acidentes vasculares cerebrais (ZAGO, 2007).

Estudos mostram que aproximadamente 20% dos adultos com AF morrem como consequência da falência de órgãos, sendo a insuficiência renal o principal. Também foi demonstrado em um estudo que 33% dos pacientes que morreram não tinham insuficiência de órgão, mas morreram durante uma crise falciforme sendo que em 78% dos casos foram crise de dor, síndromes torácicas ou ambas, enquanto 22% tiveram um AVC (PLATT, 1994; LOBO, 2009). Dentre as complicações que não reduzem a expectativa de vida do paciente, embora possam comprometer consideravelmente a qualidade de vida podem-se citar como principais as úlceras de pernas, retinopatia, necrose óssea e cálculos de vesícula (ZAGO, 2007).

### **1.3 Repercussões sobre o Sistema Cardiovascular**

Ainda não se pode afirmar que exista uma cardiomiopatia específica na AF (COVITZ, 1995). Porém, as alterações do sistema cardiovascular estão presentes na maioria dos pacientes com essa doença (LINDSAY, 1974; FALK, 1982). Sendo a doença cardiovascular, portanto, uma manifestação clínica frequente da AF (SOUZA JUNIOR, 2007). Ocorre devido principalmente a adaptação ao quadro de anemia crônica e dos danos no aparelho cardiovascular próprios da AF (SIMÕES, 2001).

A AF é uma anemia crônica e por isso tem como efeito no sistema cardiovascular a síndrome de alto débito cardíaco (MARTINS, 1998, SIMÕES, 2001). Ela é considerada a doença que mais frequentemente aumenta o débito cardíaco em repouso. Pode-se observar essa alteração até quando os níveis de HbS estão entre 9 e 10g/dL, o que nas outras anemias crônicas não é comum. Estas geralmente apresentam alto débito cardíaco quando os níveis de HbS são menores que 7g/dL (MARTINS, 1998).

O estado de alto débito cardíaco caracteriza-se por um estado hipercinético que é desencadeado pelo processo de hipóxia tissular (SIMÕES, 2001). A hipóxia, devido ao metabolismo anaeróbico ativado, leva à acidose láctica, à liberação de bradicinina e adenosina e, conseqüentemente, à vasodilatação (MARTINS, 1998). A

consequência disso é o aumento do fluxo sanguíneo que concorre para reequilibrar a oferta de oxigênio. Também acaba levando ao aumento do retorno venoso para as cavidades cardíacas, elevando assim a pré-carga dos ventrículos e conseqüentemente a força de contração miocárdica (SIMÕES, 2001). O aumento da viscosidade sanguínea está especificamente relacionado à AF (SIDDIQUI, 2003). Isso ocorre devido à presença das células falcizadas. A viscosidade elevada característica dessa doença acarreta em um fator de desgaste cardíaco que necessita sustentar um débito elevado sem a compensação da queda da viscosidade (SIMÕES, 2001).

Devido aos processos adaptativos mencionados, o sistema cardiovascular consegue por muito tempo contornar os efeitos causados pela sobrecarga de trabalho advinda da anemia crônica (SIMÕES, 2001). Estudos apontam que já na infância, todos os pacientes com anemia falciforme desenvolvem a hipertrofia cardíaca e também inicia progressivamente dilatação das quatro câmaras cardíacas, principalmente ventrículo esquerdo (VE) (MARTINS, 1999; LAMERS, 2006).

O aumento progressivo da massa cardíaca e a dilatação das quatro câmaras cardíacas na evolução da AF é muitas vezes acompanhada de disfunção diastólica do VE (GLADWIN, 2012). O volume sistólico do VE aumenta com dilatação importante desse ventrículo (VARAT, 1972). Essa alteração está associada principalmente com a severidade da anemia (LESTER, 1990). A hipertrofia excêntrica surge pela tentativa do VE dilatado se adaptar ao aumento da tensão na parede do miocárdio (GROSSMAN, 1975). Como consequência, consegue-se manter inicialmente, a complacência diastólica e a pressão arterial (GLADWIN, 2012). Alguns estudos têm mostrado que a presença de disfunção diastólica é comum em crianças (CALDAS, 2008; JOHNSON, 2010; HANKINS, 2010) e também está sendo cada vez mais identificada em pacientes com hipertensão pulmonar e cor pulmonale (KLINGS, 2006), além de estar associada com a mortalidade na doença falciforme (QUINONES, 2002). Esta aumenta quando associado disfunção diastólica e hipertensão pulmonar (GLADWIN, 2012).

No exame físico de um paciente portador de AF pode-se notar geralmente a presença de pulsos amplos e céleres. Também se costuma perceber a presença de terceira bulha (ritmo em três tempos) além de detectar ainda aumento da intensidade da segunda bulha no foco pulmonar (SIMÕES, 2001). O sopro sistólico é o achado mais frequente no exame cardiovascular de um paciente falcêmico

(SIMMONS, 1988). Ele é melhor audível ao longo da borda esternal esquerda, às vezes rudes e associados a frêmitos (SIMÕES, 2001). A sua origem é atribuída ao hiperfluxo próprio da anemia falciforme já que lesões orovalvares raramente são encontradas (SHULMAN, 1999).

O eletrocardiograma é alterado na grande maioria dos pacientes (FALK, 1982). Podem ser observados sinais de sobrecarga ventricular esquerda, prolongamento do intervalo PR e alterações difusas e inespecíficas da repolarização ventricular (segmento ST e onda T) (SIMÕES, 2001). Também pode ser visto presença de arritmias e estas parecem ser um componente importante de morte em pacientes mais velhos (FITZHUGH, 2010). Os pacientes podem ter uma maior taxa de intervalos QT prolongado secundárias à sua doença ou medicamentos como, por exemplo, a metadona (MUELLER, 2006; LIEM, 2009). Na maioria dos casos pode-se notar a presença de sinais de cardiomegalia (SIMÕES, 2001).

A presença de angina de peito em falcêmicos é incomum (LOUIS-GUSTAVE, 1977). Pode ser explicado pela peculiaridade da alta adaptabilidade da circulação coronária, a qual na presença de anemia crônica e severa desenvolve formação de circulação colateral intercoronária (SHULMAN, 1999). Já foi proposta a existência de uma cardiomiopatia falcêmica (LESTER, 1990), pois alguns estudos apontam presença de isquemia miocárdica na AF tanto em crianças como em adultos sem lesões obstrutivas ou fatores de risco para aterosclerose (MARTIN, 1996; TANNER, 2006).

#### **1.4 Repercussões sobre Desempenho Físico**

Sabe-se que as complicações cardiorrespiratórias contribuem para a diminuição da capacidade funcional (CF) (GLADWIN, 2012). Alguns estudos associam também outros fatores como o metabolismo basal alterado (PETTO, 2010), a própria anemia, doença vascular pulmonar, doença vascular periférica e / ou uma miopatia (CALLAHAN, 2002).

O aumento contínuo dos batimentos cardíacos associado também com idade avançada e baixo nível de hemoglobina pode estar relacionado com a presença de alterações no eletrocardiograma de pacientes com AF durante o esforço (MOREIRA, 2002). A disfunção diastólica do VE também contribui para a redução acentuada da CF (GLADWIN, 2012). A disfunção diastólica está associada com a mortalidade na

AF (QUINONES, 2002), alto risco de morte súbita e disfunção de órgãos (GLADWIN, 2012). Um estudo aponta que a elevada velocidade de regurgitação tricúspide pode ser usada como biomarcador já que esteve associada com a diminuição na capacidade de exercício (GORDEUK, 2011).

A CF reduzida em pacientes com AF pode estar associada também com um metabolismo basal alterado, isto é, permanentemente em acidose metabólica. Nota-se que quanto maior o nível de lactato basal maior é o grau de falcização das hemácias (PETTO, 2010). Sabe-se que taxa metabólica basal desses indivíduos é 20% maior do que a de indivíduos sem a doença. Isso ocorre devido principalmente a elevação da eritropoese e do trabalho cardíaco em decorrência da hemólise crônica (OHARA, 2014). Estudos em crianças com AF mostraram que os seus gastos energéticos de repouso são maiores quando comparados com o grupo de indivíduos saudáveis e sugere-se uma associação com marcadores elevados de inflamação e estresse oxidativo (BARBEAU, 2001; AKOHOUE, 2007).

Alguns estudos já apontam a associação entre o baixo nível de Hb, baixo nível de HbF e baixa deformabilidade dos glóbulos vermelhos com a diminuição do desempenho no teste da caminhada de 6 minutos (TC6) em crianças com DF (MINNITI, 2009; WALTZ, 2013). A deformabilidade das hemácias em pacientes AF é dependente da quantidade de HbS nos eritrócitos e o maior nível de HbF aumenta o tempo de atraso de HbS polimerização, inibindo assim parcialmente a falcização das hemácias (AKINSHEYE, 2011). Sendo assim sugere-se que a transfusão sanguínea (MILLER, 1980) e a terapia com hidroxíureia poderiam ser benéficas para a capacidade de exercício em pacientes com AF (WALTZ, 2013).

A prevalência de episódios graves de dessaturação de oxigênio é alta entre crianças e adolescentes com AF (HALPHEN, 2014). Em um determinado estudo realizado por Waltz (2013), notou-se que existe uma forte associação entre a dessaturação de oxigênio após o exercício e o maior percentual da distância prevista no TC6' em crianças SS. Estes dados sugerem que o esforço fisiológico durante o TC6' desempenha um importante papel na ocorrência de dessaturação de oxigênio da hemoglobina. Também é demonstrado pelos mesmo estudo que a dessaturação de oxigênio da hemoglobina após o TC6' ocorre duas vezes mais em crianças com AF quando comparadas com crianças SC (WALTZ, 2013). Outro estudo mostra que nem valores normais diurnos de saturação percutânea de oxigênio exclui a

possibilidade de ocorrer episódios de dessaturação noturna e/ou pós exercício (HALPHEN,2014).

O sistema respiratório é um dos sistemas mais acometidos na DF, sendo suas manifestações responsáveis por grande parte da mortalidade na DF em adultos (entre 20-30%) (MOREIRA, 2007). Através de um estudo realizado com espirometria pode-se observar que crianças com DF apresentavam padrão pulmonar restritivo e uma redução progressiva do volume pulmonar (MACLEAN, 2008). A hipertensão pulmonar tem como fator desencadeador o processo de hipóxia em longo prazo. (HALPHEN, 2014) e está relacionada com a intolerância aos exercícios que ocorre nos pacientes com AF (SACHDEV, 2011).

O desempenho no TC6' é inversamente correlacionado com o grau da hipertensão pulmonar em pacientes com AF (ANTHI, 2007). Mesmo apresentando um grau leve de hipertensão pulmonar, os pacientes com AF já podem apresentar manifestações clínicas (BARST, 2010). Cada incremento de 10 mmHg na média da pressão arterial pulmonar (PAPm) aumenta a taxa de mortalidade de 1,7 vezes (CASTRO, 2003). A hipertensão pulmonar e a função cardiopulmonar em pacientes com AF podem ser avaliados por métodos não invasivos como, por exemplo, distância percorrida no TC6' e a velocidade de regurgitação tricúspide (ANTHI, 2007). Já é demonstrado que o tratamento da hipertensão pulmonar melhorou distância caminhada (MACHADO, 2005).

A realização de atividade física intensa está contraindicada em pacientes com AF, pois, poderá desencadear o processo de falcização (PETTO, 2010). Isso ocorre nesses pacientes, pois o exercício praticado intensamente provoca desidratação, o aumento na temperatura corporal, a hipóxia e a acidose que são desencadeantes do processo de falcização (MOREIRA, 2002). Nota-se que em virtude do quadro recorrente e dos comprometimentos associados à patologia, por vezes as crianças/adolescentes tem suas atividades habituais alteradas (SEGAVA, 2011). Um estudo apontou diferenças no desempenho de atividades físicas rotineiras, como aquelas presentes em aulas de educação física, entre grupos de crianças que tem anemia falciforme (HbSS) e aqueles com hemoglobina normal (HbAA) (MILLIS, 1994). Estudo mais recente mostra que algumas crianças/adolescentes com AF têm baixo desempenho nas aulas de educação física ou mesmo ausência de satisfação

em participar das aulas. As limitações foram mais observadas em atividades que envolvem o corpo como um todo como, por exemplo, natação, dança e capoeira. Foram observadas essas alterações não apenas nas atividades físicas como também no próprio ato de brincar (SEGAVA, 2011).

Em algumas doenças crônicas como diabetes, obesidade e asma, a atividade física regular tem sido indicada como uma estratégia clínica já que tem se provado que ela é capaz de diminuir a comorbidade e fornecer benefícios de saúde (RIES, 2007; O'HAGAN, 2013). Nos pacientes com AF também podem trazer benefício dependendo do tipo de atividade, volume, intensidade e do objetivo (MOREIRA, 2002). A terapia com atividades físicas de resistência moderada, por exemplo, atividades recreativas, ginástica, bicicleta estacionária e jogos, com duração de 10 a 30 minutos pode auxiliar para redução na hospitalização em crianças com AF com crise vaso-oclusiva (CONNES, 2011). Pode-se notar que um exercício com uma intensidade moderada, ou seja, com 50% da potência aeróbia máxima e com duração de 20 minutos não provocou alterações significativas em um grupo de indivíduos com AF (BALAYSSAC-SIRANSY, 2011). Estudos mais recentes demonstraram que a atividade física com intensidade moderada (primeiro limiar ventilatório) e com duração menor que 15 minutos não provocou alterações significativas na viscosidade sanguínea, na deformidade das hemácias, nos fatores de coagulação (WALTZ, 2012) ou no sistema nervoso autônomo (HEDREVILLE, 2014). Portanto, um tipo diferente de programa de exercício físico é sugerido, a fim de evitar tais crises (PETTO, 2010).

### **1.5 Ferramentas para avaliação do desempenho físico**

O desempenho nas atividades do cotidiano é determinado pela integração de diversas capacidades e habilidades físicas. Diversos testes físicos são utilizados como ferramentas para determinação do perfil funcional do paciente, pois, além de permitirem a predição de possíveis alterações longitudinais da CF, podem ser utilizados para a avaliação do efeito de intervenções baseadas em programas de exercícios físicos (ROGERS, 2003).

Nesse sentido, medidas objetivas de avaliação são importantes para determinar a capacidade para o exercício, a fim de melhor avaliar e orientar a prescrição de um programa de reabilitação adequado às limitações individuais e à gravidade da doença. Existem diversos instrumentos de avaliação, por exemplo, a medida de independência funcional (MIF), o SF-36, o teste funcional de mobilidade – *Timed Up and Go Test* (TUG), teste de Shuttle (TS) e o teste ergométrico (TE), teste de caminhada de seis minutos (TC6) entre outros.

O TC6 é simples, não requer tecnologia sofisticada, é seguro e bem estabelecido como ferramenta de avaliação para quantificar a capacidade funcional para o exercício em indivíduos com várias patologias (BRITTO, 2006), no qual o participante deve caminhar o mais rápido possível sobre uma superfície plana durante seis minutos (ENRIGHT, 2003). Tem sido também muito utilizado em avaliações pré e pós-operatórias e para medir a resposta a intervenções terapêuticas para doença cardíaca e pulmonar (ATS, 2002). O TC6 é útil também para avaliação da capacidade funcional de pacientes com doenças respiratórias crônicas que acarretem algum tipo de limitação ao esforço. (HOLLAND, 2014). Estudo recente utilizou o TC6 para avaliar a tolerância a exercícios submáximos em crianças com asma e/ou rinite em comparação a crianças saudáveis (Soares, 2016)

O primeiro teste de caminhada descrito foi de 12 minutos, realizado com o intuito de prever o consumo máximo de oxigênio atingido durante a avaliação de pessoas saudáveis (COOPER, 1968). Porém, este teste apresentava algumas dificuldades de realização devido à sua duração, podendo levar pacientes debilitados à exaustão. Por isso, tornou-se necessário desenvolver outros testes de caminhada com menor duração. Assim, comparou-se diferentes durações de teste de caminhada: dois, seis e doze minutos. Os testes de seis e doze minutos apresentaram boa correlação na velocidade e a partir daí o TC6 se firmou como um eficiente método de avaliação (BUTLAND, 1982).

O TC6 mostrou-se eficaz para avaliação do desempenho ao exercício de crianças e adolescentes saudáveis e tornou-se padrão na prática clínica e na pesquisa (ULRICH, 2013). Isso é possível pois fornece informações sobre o estado funcional, consumo de oxigênio, tolerância ao exercício e sobrevida do paciente de acordo com seu desempenho (ATS, 2002; ENRIGHT, 2003). O TC6 avalia o esforço

submáximo do indivíduo, se assemelhando ao esforço realizado em algumas de suas atividades de vida diária, representando a sua CF para o exercício (ATS, 2002).

O TC6 começou a ser aplicado recentemente em pacientes com AF justamente para determinar o estado funcional, a CF e a severidade clínica da doença (CONNES, 2011). Recentemente foi observado que tanto homens quanto mulheres com a DF tiveram resultados abaixo do previsto em relação a distância percorrida no TC6 (OHARA, 2014). Crianças e adolescentes com DF também possuem CF abaixo do previsto quando comparado com crianças saudáveis e dentro do grupo com DF as que são homozigotas para HbS apresentaram piores desempenhos (HOSTYN, 2013).

Em pacientes com DF submetidos ao TC6 foi observado que o principal fator responsável pelo baixo desempenho foi a severidade da anemia, associada com alterações da função pulmonar do tipo restritivo e número de síndromes torácicas agudas (CAMPBELL, 2009; LIEM, 2009). Alguns estudos já apontam a associação entre o baixo nível de Hb, baixo nível de HbF e baixo deformabilidade dos glóbulos vermelhos com a diminuição do desempenho no TC6 em crianças com DF (MINNITI, 2009; WALTZ, 2013). A distância percorrida está associada diretamente com o consumo máximo de oxigênio e indiretamente com o grau de hipertensão pulmonar nos pacientes com DF submetidos ao TC6 (ANTHI, 2007).

A atividade física é considerada, dentre outros fatores, um importante elemento na promoção da saúde e qualidade de vida da população. Sabe-se o sedentarismo ou a falta de atividade física, juntamente com o fumo e a dieta inadequada, são fatores de risco associados ao estilo de vida, o que pressupõe aumento substancial no risco de desenvolver/agravar várias doenças, principalmente as de natureza crônico-degenerativa (FONTAINE, 2005).

Atualmente, estão disponíveis diversos instrumentos para avaliar o nível de atividade física (NAF) de uma determinada população. Esses métodos podem variar desde monitores eletrônicos (como, por exemplo, os sensores de movimentos) até levantamentos realizados através de questionários. Os modelos eletrônicos utilizados são mais precisos, porém mais caros, o que restringe seu uso em estudos epidemiológicos; já a utilização dos questionários permite que grande parte da população seja avaliada, mas apresentam precisão menor (WAREHAM, 1998).

O “*Physical Activity Questionnaire for Older children and adolescents*” (PAQ-C) avalia o nível de atividade física nos últimos sete dias e apresenta valores de consistência interna entre 0,79 e 0,89 e de fidedignidade de teste-reteste entre 0,75 e 0,82 (CROCKER, 1997). Este foi traduzido e modificado apenas para excluir atividades físicas e esportivas não praticadas no Brasil (ROSENDO-DA-SILVA, 2000).

Os avaliados respondem a um questionário composto por nove questões referentes às atividades físicas realizadas durante a semana anterior ao preenchimento desse questionário. Este questionário contempla a prática de esportes e jogos; as atividades físicas na escola e no tempo de lazer, incluindo o final de semana. Após a conclusão do questionário os indivíduos são classificados em ativos ou sedentários de acordo com seu escore final. Ativos são aqueles que têm escore  $\geq 3$  enquanto sedentários são os indivíduos com escores  $< 3$ . O escore final é obtido pela média das questões cujos valores vão de 1 a 5 (ROSENDO-DA-SILVA, 2000).

Estudo aponta que o PAQ-C possui algumas limitações como, por exemplo, não discriminar a intensidade, frequência e duração das atividades realizadas pelos indivíduos durante os sete dias anteriores. Além disso, também não estima o gasto calórico do período (CROCKER, 1997).

Os estudos que examinaram a CF para o exercício e o NAF em crianças e adolescentes com AF estão limitados pela pequena amostra e tamanhos e/ou falta de grupos de comparação adequados. As respostas fisiológicas do exercício associadas à redução da capacidade de exercício em crianças e adolescentes com AF, portanto, continua a ser mal compreendida.

Além disso, na literatura não há dados sobre a CF e o NAF de pacientes com AF na população brasileira, e sabe-se que esta possui um elevado grau de miscigenação e, por conseguinte, os resultados podem variar significativamente.

Diante dos fatores expostos, o conhecimento sobre a redução da capacidade de exercício e do NAF por meio de testes diretos e questionários poderá contribuir com subsídios importantes para conhecer mais uma ferramenta no entendimento do nível de severidade da doença, com intuito de melhorar a qualidade de vida e maior sobrevida do paciente.

Nesse contexto, a reflexão e compreensão do NAF e da CF se configuram como ferramentas essenciais para o amadurecimento da temática no campo

científico, a fim de minimizar as complicações que a doença traz consigo, e deste modo, fornecendo ao paciente uma convivência saudável com a doença. Desta maneira, o presente estudo pode contribuir como subsídio para pesquisas mais aprofundadas no tema ou mesmo vinculadas à prescrição do exercício físico para esta população.

## 1.6 Referências

AKINSHEYE, I. et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. **Blood**. v.118, p 19-27, 2011.

AKOHOUE, S. A. et al. Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. **Pediatr Res**. v. 61, n. 2, p 233-238, 2007.

ALVARES FILHO, F. et al. Distribución geográfica etaria y racial de la hemoglobina S en Brasil. **Sangre (Barc)**. v.40, p 97-102, 1995.

ANTHI, A. et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**. v.175, p 1272-1279, 2007.

ARAÚJO, P. I. C. et al. **Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. – 2.ed. – Barueri, SP: Manole, 2010.

ATAGA, K. I.; ORRINGER, E. P. Hypercoagulability in sickle cell disease: A curious paradox. **Am J Med**. v.115, n.9, p 721-8, 2003.

ATS. Guidelines for six minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**. v.166, p 111-117, 2002.

BALAYSSAC-SIRANSY, E. et al. Mild hemorheological changes induced by a moderate endurance exercise in patients with sickle cell anemia. **Br J Haematol.** v.154, n.3, p 398-407, 2011.

BARBEAU, P. et al. Exercise in sickle cell anemia: effect on inflammatory and vasoactive mediators. **Endothelium.** v.8, n.2, p 147-155, 2001.

BARDEN, E. M.; ZEMEL, B. S.; KAWCHAK, D. A.; GORAN, M. I.; OHENE-FREMPONG, K.; STALLINGS, V. A. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. **J Pediatr.** v.136, n.1, p 73–9, 2000.

BARST, R. J. et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: Results of the ASSET studies. **Br J Haematol.** v.149, p 426–435, 2010.

BATRA, A. S. et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell disease. **Am J Hematol.** v.70, p 306-12, 2002.

BOTLER, J. et al. Triagem neonatal: o desafio de uma cobertura universal e efetiva. **Ciênc. saúde coletiva.** v.15, n.2, p 493-508, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual da anemia falciforme para a população / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 24 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de condutas básicas na doença falciforme / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRITTO, R. R.; SOUZA, L. A. P. Teste de caminhada de 6 minutos uma normatização Brasileira. **Fisioterapia em movimento**. v.19,n.4, p 49-54, 2006.

BUTLAND, R. J. et al. Two, six and 12- minute walking tests in respiratory disease. **British Medical Journal**. v.284, p 1607- 1608, 1982.

CALDAS, M. C; MEIRA, Z. A; BARBOSA, M. M. Evaluation of 107 patients with sickle cell anemia through tissue Doppler and myocardial performance index. **J Am Soc Echocardiogr**. v.21, p 1163–1167, 2008.

CALLAHAN, L. A. et al. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. **Am J Respir Crit Care Med**. v.165, n.9, p 1309-16, 2002.

CAMPBELL, A. et al. Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in pediatric sickle cell disease patients. **Br J Haematol**. v.147, n.3, p 352-359, 2009.

CASTRO, O.; HOQUE, M.; BROWN, B. D. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. **Blood**. v.101, p 1257–1261, 2003.

CHARACHE, S. et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **NEngl J Med**. v.332, n.20, p 1317-22, 1995.

CHARACHE, S. E. R. BLEECKER, and BROSS, D.S. Effects of blood transfusion on exercise capacity in patients with sickle-cell anemia. **Am. J. Med**. v.74, p 757–764, 1983.

CHARLOT, K.; MOECKESCH, B.; JUMET, S.; ROMANA, M. et al. Physical activity level is not a determinant of autonomic nervous system activity and clinical severity in

children/adolescents with sickle cell anemia: A pilot study. **Pediatric Blood Cancer**. DOI: 10.1002/pbc.25604. 2015.

CONNES, P.; COATES, T. D. Autonomic nervous system dysfunction: Implication in sickle cell disease. **Comptes Rendus Biologies**. v.336, n.3, p 142-147, 2013.

CONNES, P.; MACHADO, R.; HUE, O.; REID, H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. **Clin Hemorheol Microcirc**. v.49, n.14, p 151-63, 2011.

COOPER, K. H. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. **Jama**. v.203, p 201-204, 1968.

COVITZ, W. et al. The heart in sickle cell anemia. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). **Chest**. v.108, n.5, p 1214-1219, 1995.

CROCKER, P. R. et al. Measuring general levels of physical activity: Preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v.29, p 1344-1349, 1997.

DEBAUN, M. R.; VICHINSKY, E. Hemoglobinopatias. In: **Nelson: Tratado de Pediatria**. 18. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

EATON, W. A.; HOFRICHTER, J. Sickle cell hemoglobin polymerization. **Advances in Protein Chemistry**. v.40, p 263-269, 1990.

EATON, W. A.; HOFRICHTER, J. Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. **Blood**, v. 70, p. 1245-1266, 1987.

ENRIGHT, P. L. The six-minute walk test. **Respiratory Care**, v. 48, n. 8, p. 783-785. Arizona, 2003.

FALK, R. H.; HOOD, W. B. The heart in sickle cell anemia. **Arch Intern Med**, p. 1680-1684, 1982.

FITZHUGH, C. D. et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. **Am J Hematol**. v.85, n.1, 2010.

FONTAINE, K. R.; BARTLETT, S. J.; HEO, M. Are health care professionals advising adults with arthritis to become more physically active? **Arthritis Rheum**. v.53, p 279-83, 2005.

GLADWIN, M. T.; CRAWFORD, J. H.; PATEL, R. P. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. **Free Radic Biol Med**. v.36, n.6, p 707-17, 2004.

GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. **J Am Coll Cardiol**. v. 59, n. 13, p 1123-33. 27 Mar, 2012.

GLEESON, M. Immune function in sport and exercise. **Journal of Applied Physiology**. p. 693–9, 2007.

GOMES, L. M. X. et al. Knowledge of family health program practitioners in Brazil about sickle cell disease: a descriptive, cross-sectional study. **BMC Family Practice**. v.12, n.1, p 89, 2011.

GORDEUK, V. R. et al. Elevated tricuspid regurgitation velocity and decline in exercise capacity over 22 months of follow up in children and adolescents with sickle cell anemia. **Haematologica**. v.96, p 33–40, 2011

GROSSMAN, W.; JONES, D.; MCLAURIN; L. P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. **J Clin Invest**. v.56, p 56–64. 1975.

GUALANDRO, S. F. M. Fisiopatologia das doenças falciformes. In: **Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes**. Brasília: ANVISA, 2001.

HACKNEY, A. C. W. et al. Effects of hydroxyurea administration on the body weight, body composition and exercise performance of patients with sickle-cell anaemia. **Clin. Sci. (Lond.)**. v. 92, p 481–486, 1997.

HALPHEN, I. et al. Severe nocturnal and post exercise hypoxia in children and adolescents with sickle cell disease. **PLOS ONE**, 9(5):e97462. doi:10.1371/journal.pone.0097462. 2014.

HANKINS, J. S. et al. Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with myocardial iron deposition. **Pediatr Blood Cancer**. v.55, p 495–500, 2010.

HAYER, R. J. et al. The haematology of steady state homozygous sickle cell disease: frequency distributions, variation with age and sex, longitudinal observation. **Br.J.Haematol**. v.59, n.2, p 369-382,1985.

HEBBEL, R. P.; OSAROGIAGBON, R.; KAUL, D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. **Microcirculation**. v.11, n.2, 2004.

HEDREVILLE, M. et al. Acute Moderate Exercise Does Not Further Alter the Autonomic Nervous System Activity in Patients with Sickle Cell Anemia. **PLOS ONE** 9(4): e 95563. 2014.

HOLLAND, A. E et al. Field walking tests technical standard. **Eur Respir J**. 2014.

HORIUCHI, K.; BALLAS, S. K.; ASAKURA, T. The effect of deoxygenation rate on the formation of irreversibly sickled cells. **Blood**. v. 71, p. 46-51, 1988.

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. **J Pediatr.** v.89, p 588-94. Rio de Janeiro, 2013.

JAGOE, R. T.; ENGELEN, M. P. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J Suppl.** v.46, 52s-63s, 2003.

JOHNSON, M. C. et al. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. **Blood.** v.116, p 16–21, 2010.

KALETH, A. S.; ANG, D. C.; CHAKR, R.; TONG, Y. Validity and reliability of community health activities model program for seniors and short-form international physical activity questionnaire as physical activity assessment tools in patients with fibromyalgia. **Disabil Rehabil.** v.32, n.5, p 353–9, 2010.

KATO G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Rev.** v.21, n.1, 2007.

KLINGS, E. S.; WYSZYNSKI, D. F.; NOLAN, V. G.; STEINBERG, M. H. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. **Am J Respir Crit Care Med.** v.173, n.11, 2006.

KNIGHT, J.; MURPHY, T. M.; BROWNING, I. The lung in sickle disease. **Pediatr Pulmonol.** v.28, p 205-16, 1999.

LAMERS, L. et al. Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end systolic wall stress velocity of circumferential fiber shortening relationship. **J Am Coll Cardiol.** v.47, p 2283-8, 2006.

LERVOLINO, L. G. et al. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v.33, n.1, 2011.

LESTER, L. A.; SODT, P. C.; HUTCHEON, N.; ARCILLA, R. A. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. **Chest.** v.98, p 1169–1174, 1990.

LIEM, R. I. et al. Functional capacity in children and young adults with sickle cell disease undergoing evaluation for cardiopulmonary disease. **Am J Hematol.** v.84, n.10, p 645 – 649, 2009.

LIEM, R. I.; REDDY, M.; PELLIGRA, S. A.; SAVANT, A. P.; FERNHALL, B. O.; RODEGHIER, M.; THOMPSON, A. A. Reduced fitness and abnormal cardiopulmonary responses to maximal exercise testing in children and young adults with sickle cell anemia. **Physiol Rep.** v.3, n.4, p 1–8, 2015.

LIEM, R. I.; YOUNG, L. T.; THOMPSON, A. A. Prolonged QTc interval in children and young adults with sickle cell disease at steady state. **Pediatr Blood Cancer.** v.52, n.7, 2009.

LINDSAY, J.; MESHEL, J. C.; PATTERSON, R. H. The cardiovascular manifestations of sickle cell disease. **Arch Intern Med.** v. 133, p 643-651, 1974.

LOBO, C. Defeitos hereditários das hemoglobinopatias: **Doenças falciformes. In: Tratado de clínica médica, volume 2º organizador Antonio Carlos Lopes - 2 ed - São Paulo: Roca, 2009.**

LOUIS-GUSTAVE, A.; LOUIS-GUSTAVE, R. Signes cardiovasculaires de la drépanocytose. **Arch Mal Coeur.** v.70, p 135-40, 1977.

MACHADO, R. F. et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. **Br J Haematol.** v.130, p 445-453, 2005.

MACK, A. K.; KATO, G. J. Sick cell disease and nitric oxide: A paradigm shift? **Int J Biochem Cell Biol.** v.38, n.8, p 1237-43, 2006.

MACLEAN, J. E. et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. **Am J Respir Crit Care Med.** v.178, p 1055-9, 2008.

MAKIS, A. C.; HATZIMICHAEL, E.C.; BOURANTAS, K. L. The role of cytokines in sickle cell disease. **Annals of Hematology.** p. 407–13. 2000.

MARTIN, C. R. et al. Myocardial infarction in sickle cell disease. **J Natl Med Assoc.** v.88, n.7, p 428-432, 1996.

MARTINS, W. A. et al. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 70, n. 5. São Paulo. May, 1998.

MARTINS, W. A. et al. Estudo ecodopplercardiográfico em adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme. **Arq Bras Cardiol.** v.73, p 463-8, 1999.

MCCONNELL, M. E.; DANIELS, S. R.; LOBEL, J.; JAMES, F. W.; KAPLAN, S. Hemodynamic response to exercise in patients with sickle cell anemia. **Pediatr. Cardiol.** V.10, p 141–144, 1989.

MCCLOUGHLIN, M. J.; COLBERT, L. H.; STEGNER, A. J.; COOK, D. B. Are Women with Fibromyalgia Less Physically Active than Healthy Women? **Med Sci Sports Exerc.** v.43, n.5, p 905–12, 2011.

MILLER, D. M. et al. Improved exercise performance after exchange transfusion in subjects with sickle cell anemia. **Blood.** v.56, n.6, p.1127, 1980.

MILLIS, R. M. et al. Physical performance decrements in children with sickle cell anemia. **Journal of the National Medical Association.** v.86, n.2, p 113-116, 1994.

MINNITI, C. P. et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. **Haematologica**. v.94, p 340–7, 2009.

MOHEEB, H.; WALI, Y. A.; EL-SAYED, M. S. Physical fitness indices and anthropometrics profiles in schoolchildren with sickle cell trait/disease. **Am J Hematol**. v.82, n.2, p 91–7, 2007.

MOREIRA, G. A. Respiratory repercussions of sickle cell anemia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. v.33, n.3, p 18-20, 2007.

MOREIRA, G. F.; MARINO NETO, L.; FERNANDES, P. A.; FICARELLI, V. F. Aspectos fisiológicos da atividade física em portadores de anemia falciforme [TCC - **Especialização em Fisiologia do Exercício**]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2002.

MUELLER, B.U. et al. Prolonged QT interval in pediatric sickle cell disease. **Pediatr Blood Cancer**. v.47, n.6, 2006.

NOGUCHI, C. T. Polymerization in erythrocytes containing S and non-S hemoglobins. **Biophys J**, v. 45, p. 1154-1158, 1984.

NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **J Pediatr**. v.80, n.5, p 347-54, 2004.

O'HAGAN, C.; DE VITO, G.; BOREHAM, C. A. Exercise prescription in the treatment of type 2 diabetes mellitus: current practices, existing guidelines and future directions. **Sports Med**. v.43, p 39–49, 2013.

ODIÈVRE, M. H. et al. Pathophysiological insights in sickle cell disease. **Indian journal of medical research**.v.134, p 532–7.October, 2011.

OHARA, D. G. et al. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. **Braz J Phys Ther.** v.18, n.1, p 79-87. Jan-Feb, 2014.

OHARA, D. G.; RUAS, G.; CASTRO, S. S.; MARTINS, P. R.; WALSH, I. A. Musculoskeletal pain, profile and quality of life of individuals with sickle cell disease. **Rev Bras Fisioter.** v.16, n.5, p 431-8, 2012.

OKPALA, I. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease – a red cell disorder. **Blood Reviews.** V.8, p 65-73, 2004.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, OMS. Anemia Falciforme. **Consejo ejecutivo 117º reunión Punto 4.8 del orden** del día provisional 22 de diciembre de 2005.

PETTO, J. et al. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v.33, n.1, 2010.

PIEL, F. B et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. **Lancet.** v.381, n.9861, p 142 - 151, 2013.

PIEL, F. B. et al. Global Burden of Sickle Cell Anemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. Osrin D, ed. **PLOS Medicine.** v.10, n.7, 2013.

PLATT, O. S. et al. Mortality in sickle cell disease life expectancy and risk factors for early death. **N Engl J Med.** v.330, n. 23, 1994.

PLATT, O. S. The sickle syndromes. In: HANDIN RI, LUX SE, STOSSEL TP (ed). **Blood Principles e practice of hematology.** Philadelphia, J.B. lippincott, p. 1645-1700, 1995.

QUINN, C. T.; AHMAD, N. Clinical correlates of steady-state oxyhaemoglobin desaturation in children who have sickle cell disease. **Br J Haematol.** v.131, n.1, p 129–34, 2005.

QUINONES, M. A. et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr.** v.15, p 167-84, 2002.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N, GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **Lancet.** v.376, p 2018-31, London, 2010.

RIES, A. L. et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest.** V.131, 4S–42S, 2007.

ROSENDO-DA-SILVA, R. C.; MALINA, R. M. Nível de atividade física em adolescentes do Município de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v.16, n.4, p 1091-1097, out- dez, 2000.

ROGERS M. E.; ROGERS N. L.; TAKESHIMA, N.; ISLAM, M. M. Methods to assess and improve the physical parameters associated with fall risk in older adults. **Prev Med.** V.36, n.3, p 255-64, 2003.

RUIZ, M. A. Anemia Falciforme. Objetivos e resultados no tratamento de uma doença de saúde pública no Brasil. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia.** V.29, n.3, p 203-206. São Paulo, 2007.

SACHDEV, V. et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. **Circulation.**v.124, p 1452–60, 2011.

SARAF, S. L. et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. **Paediatr Respir Rev.**v.15, n.1. Mar, 2014.

SEGAVA, N. B.; CAVALCANTI, A. Análise do desempenho ocupacional de crianças e adolescentes com anemia falciforme. **Rev. Ter. Ocup. Univ. São Paulo**, v. 22, n. 3, p. 279-288, set./dez. 2011.

SERJEANT, G. R. Sickle cell disease. **Oxford, Oxford University Press.** p. 245-260, 1992.

SETTY, B. N. Y.; STUART, M. J.; DAMPIER, C.; BRODECKI, D.; ALLEN, J. L. Hypoxaemia in sickle cell disease: Biomarker modulation and relevance to pathophysiology. **Lancet.** v.362, n.9394, p 1450–5, 2003.

SHAPIRO, B. S. The management of pain in sickle cell disease. **Pediatric Clinics of North America.** v.36, n.4, p 1029-1045, 1989.

SIDDIQUI, A. K.; AHMED, S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. **Postgrad Med J.** v.79, n.933, p 384-90, 2003.

SIMMONS, B. E. et al. Sickle cell heart disease. Two-dimensional echo and Doppler ultrasonographic findings in the heart of adult patients with sickle cell anemia. **Arch Intern Med.** v. 148, p. 1526-1528. 1988.

SIMÕES, M. V. Alterações cardíacas. In: Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes. Brasília: ANVISA, 2001.

SOARES; A. A. A. Avaliação da função pulmonar e da força muscular respiratória de crianças com asma e/ou rinite submetidas ao Teste de Caminhada de seis minutos. 2016. 68f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju. 2016.

SOLOVEY, A. A.; HARKNESS, J.; HEBBEL, R. P. Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease: a pilot study. **Blood**. V.97, n.7, p 1937-41, 2001.

SOUZA JUNIOR, J. L. et al. Reserva de fluxo coronariano na anemia falciforme. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 88, n. 5, 2007.

STEINBERG, M. H. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. **Trends Pharmacol Sci.** v.27, n.4, p 204-10, 2006.

STUART, M. J.; NAGEL, R. L. Sickle-cell disease. **Lancet.** v.364, p 1343–60, 2004.

TANNER, M. A.; WESTWOOD, M. A.; PENNELL, D. J. Myocardial infarction following sickle cell chest syndrome. **Br J Haematol.** v.134, 2006.

TAYLOR, L. E.; STOTTS, N. A.; HUMPHREYS, J.; TREADWELL, M. J.; MIASKOWSKI, C. A review of the literature on the multiple dimensions of chronic pain in adults with sickle cell disease. **J Pain Symptom Manage.** V.40, n.3, p 416-35, 2010.

ULRICH. S. et al. Reference values for the 6-minutes' walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. **BMC Pulmonary Medicine**, p 1471-2466, Rússia, 2013.

VAN-DUNEM, J. C. V. D. Fatores prognósticos associados ao óbito por anemia falciforme em crianças internadas no hospital pediátrico de Luanda – Angola (1997-2002): Um estudo de coorte. **Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil)**. Instituto Materno Infantil de Pernambuco, Recife, 2004.

VARAT, M. A.; ADOLPH, R. J.; FOWLER, N. O. Cardiovascular effects of anemia. **Am Heart J.** v.83, p 415–426,1972.

VILLAGRA, J. et al. Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. **Blood**. V.110, n.6, p 2166-72, 2007.

VIVAS, W. L. P.; REBOUÇAS, D. S.; FABARRO, A. L. D.; CIPOLOTTI, R. Heterozigose para hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V.28, n.4, p 284-287, 2006.

WALTZ, X. et al. Delayed beneficial effect of acute exercise on red blood cell aggregate strength in patients with sickle cell anemia. **Clin Hemorheol Microcirc**. v.52, p 15–26, 2012.

WALTZ, X. et al. Hematological and hemorheological determinants of the six-minute walk test performance in children with sickle cell anemia. **PLOS One**. 8: e77830. 2013a.

WALTZ, X. et al. Hematological and hemorheological determinants of resting and exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. **Haematologica**. v.98, n.7, p 1039-44, 2013b.

WANG, W.C. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. **Wintrobe's Clinical Hematology**. Philadelphia PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004 p. 1263-1311.

WARD, D. S.; EVENSON, K. R.; VAUGHN, A.; RODGERS, A. B.; TROIANO, R. P. Accelerometer use in physical activity: best practices and research recommendations. **Med Sci Sports Exerc**. (370195-9131). 582–8, 2005.

WATSON, A. M.; LIEM, R. I.; LU, Z.; SAVILLE, B.; ACRA, S.; SHANKAR, S.; BUCHOWSKI, M. Longitudinal Differences in Aerobic Capacity Between Children With Sickle Cell Anemia and Matched Controls. **Pediatric Blood Cancer**. v.62, n.4, p 648-53, 2014.

WAREHAM, N. J.; RENNIE, K. L. The assessment of physical activity in individuals and populations: why try to be more precise about how physical activity is assessed? **Int J Obes Relat Metab Disord.** V.22, p 30-8, 1998.

WEATHERALL D. J.; CLEGG, J. B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization.** V.79, n.8, p 704-12, 2001.

WHO. Advisory Group on Hereditary Disease. Geneve: **WHO**, 1985.

WHO. Sickle-cell disease: a strategy for the who african region. Sixtieth session Malabo, Equatorial Guinea, 30 August–3 September. **WHO África**, 2010.

WOOD, K. C.; GRANGER, D. N. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** V.34, n.9, 2007.

ZAGO, M. A. Anemia falciforme e doença falciforme. In: **Ministério da Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população afro-descendente.** Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde, 2001.

ZAGO, M. A. Considerações gerais sobre as doenças falciformes. In: **Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes.** Brasília: ANVISA, 2001.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. **Rev. bras. hematol. hemoter.** v.29, n.3, p 207-214, 2007.

---

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

---

---

# Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

The **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so. The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors. Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or partial, translated into other languages requires prior permission of the editors. The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

## **3.1 PREPARATION OF THE MANUSCRIPT**

### **3.1.1 General information**

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or

equipment-producing companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned. Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.

- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);
- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;
- For works involving animal experimentation, the authors should confirm in the Methods Section that the study followed the rules contained in the Ethical Code for Animal Experimentation of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [WHO Chronicle 1985; 39 (2): 51-6] and the principles of the Brazilian College of Animal experimentation - COBEA ([www.cobea.org.br](http://www.cobea.org.br)). Authors must complete the Declaration - Statement of Human and Animal Rights.

All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

### 3.1.2 Technical requirements

- **Article identification:** a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d)

Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).

- **Abstract and keywords:** Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary.

- **Manuscript content:**

**a) Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references;

**b) Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance:

**c) Review Articles:** narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references;

**d) Update in the Specialty:** on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles:

**e) Case Report:** should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references:

**f) Letters to the Editor:** a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations:

**g) Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, two images, three authors and three references:

**h) Scientific comments:** will only be accepted by invitation of the editors.

- **Acknowledgements:** Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

- **References:** References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

### 3.1.3 Examples of references: Printed documents

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.

- **Books:** Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997.249 p.
- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin's Lymphomas. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatites B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.
- **Theses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

### 3.1.4 Electronic documents

- **Articles in Periodicals:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfluss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>
- **Books:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990.[cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>
- **Illustrations and photos:** Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.
- **Tables:** should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

### **3.2 SUBMISSION**

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemoterapy) [www.rbhh.org](http://www.rbhh.org). A copyright transfer form (available on the website) must be completed and signed by all authors and sent to the editorial office e mail [brazilbloodjournal@yahoo.com.br](mailto:brazilbloodjournal@yahoo.com.br). When a manuscript is accepted for publication, the author(s) will be requested to complete a conflict of interest form which must be sent to the editorial office. It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript. The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership.

### **3.3 CORRESPONDENCE ADDRESS:**

Fernando Ferreira Costa  
Editor in Chief  
Rua Carlos Chagas, 480  
Campinas, SP, Brazil  
CEP: 13083-970

---

# ARTIGO CIENTÍFICO

---

---

Nível de atividade física e desempenho físico no teste de caminhada de seis minutos em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Physical activity level and performance in the six-minute walk test in children and adolescents with sickle cell anemia

Hugo Nivaldo Melo<sup>1</sup>, Simone Joanna-Maria Stoots<sup>2</sup>, Marijn Aimee Pool<sup>3</sup>, Vitor Oliveira Carvalho<sup>4</sup>, Lucas Oliveira Carvalho Almeida<sup>5</sup>, Max Luan de Carvalho Aragão<sup>6</sup>, Charles Agyemang<sup>7</sup>, Rosana Cipolotti<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Sergipe, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, [hugomelo88@hotmail.com](mailto:hugomelo88@hotmail.com)

<sup>2</sup>University of Amsterdam, [s.j.stoots@amc.uva.nl](mailto:s.j.stoots@amc.uva.nl)

<sup>3</sup>University of Amsterdam, [m.a.pool@amc.uva.nl](mailto:m.a.pool@amc.uva.nl)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Fisioterapia, [vitor.ufs@gmail.com](mailto:vitor.ufs@gmail.com)

<sup>5</sup>Universidade Federal de Sergipe, [lucasalmeida310@hotmail.com](mailto:lucasalmeida310@hotmail.com)

<sup>6</sup>Universidade Federal de Sergipe, [maxcarvalho.arg@hotmail.com](mailto:maxcarvalho.arg@hotmail.com)

<sup>7</sup>University of Amsterdam, Department of Public Health, [c.o.agyemang@amc.uva.nl](mailto:c.o.agyemang@amc.uva.nl)

<sup>8</sup>Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina, [rosanaci@yahoo.com](mailto:rosanaci@yahoo.com)

Endereço para correspondência:

Max Luan de Carvalho Aragão ([maxcarvalho.arg@hotmail.com](mailto:maxcarvalho.arg@hotmail.com))

Avenida Adélia Franco, Nº 3662, Condomínio Moradas do Adriático, Bloco Ravenna, Apt 301.

Cep: 49040-020

## RESUMO

**Objetivo:** Estabelecer os determinantes da distância máxima percorrida (DMP) no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) em crianças e adolescentes com anemia falciforme (AF); comparar o nível de atividade física (NAF) e o desempenho no TC6 de pacientes com AF em relação a controles saudáveis. **Método:** Foi realizado um estudo transversal, no qual pacientes e controles responderam ao *Physical Activity Questionnaire for Older Children and Adolescents* (PAQ-C) e realizaram o TC6. **Resultados:** Foram estudados 57 pacientes e 58 controles. Na análise univariada, idade ( $p < 0,0001$ ) e bilirrubina indireta ( $p = 0,008$ ) foram associadas à DMP. Pela análise multivariada (*backward stepwise*), idade ( $p < 0,0001$ ; beta: 0,75) associou-se diretamente à DMP, enquanto que IMC ( $p = 0,047$ ; beta: -0,32) associou-se inversamente à DMP. A equação a seguir foi derivada da análise multivariada:  $DMP \text{ estimada} = 487,7 + (\text{idade} \times 18,3) - (\text{IMC} \times 12)$ . Pacientes referiram NAF inferior em comparação aos controles saudáveis, entretanto a média da DMP não apresentou diferença entre pacientes ( $500,6 \pm 88,7$  metros) e controles ( $536,3 \pm 94$  metros). **Conclusão:** Os determinantes para a DMP no TC6 em crianças e adolescentes com AF foram idade (relação direta) e IMC (relação inversa). Observou-se que os pacientes apresentavam NAF inferior aos controles saudáveis.

**Palavras-chave:** Exercício; Atividade motora; Anemia falciforme; Esforço físico.

## ABSTRACT

**Background:** To establish determinants of maximum walking distance of 6-minute walk test (6MWT) in children and adolescents with sickle cell anemia (SCA); and to compare physical activity level (PAL) and 6MWT performance between patients *versus* healthy controls. **Methods:** We carried out a cross-sectional study in which the participants answered the Physical Activity Questionnaire for Older Children and Adolescents, and 6MWT was conducted. **Main Results:** We studied 57 patients and 58 controls. Among patients, by univariate analysis, age ( $p < 0.0001$ ) and indirect bilirubin ( $p = 0.008$ ) were associated with maximum walking distance in 6MWT (6MWD). In multivariate analysis, age was positively associated ( $p < 0.0001$ ; beta: 0.75), while Body Mass Index (BMI) was inversely associated with 6MWD ( $p = 0.047$ ; beta: -0.32). This yields the following equation: maximum 6MWD =  $487.7 (\text{age} \times 18.3) - (12 \times \text{BMI})$ . Patients reported lower PAL, however, there was no difference in 6MWD between patients ( $500.6 \pm 88.7$  meters) and controls ( $536.3 \pm 94$  meters). **Conclusion:** The determinants for the 6MWD in children and adolescents with SCA were age and BMI. We observed no difference in 6MWD but patients with SCA had lower PAL compared to healthy controls.

**Key Words:** Exercise; Motor Activity; Sickle cell anemia; Physical Exertion.

## Introdução

Anemia falciforme (AF) é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil. A principal característica é a herança do gene S da beta-globina (gene  $\beta_s$ ). Estima-se que 2 a 8% da população brasileira seja heterozigota para a hemoglobina S (HbS)<sup>1</sup>

Várias manifestações clínicas são comumente observadas em pacientes com AF, tais como a crise vaso-oclusiva, síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, hemólise crônica e disfunção crônica de órgãos<sup>2</sup>. Essas manifestações clínicas também parecem estar associadas a alteração na capacidade física, taxa metabólica basal mais elevada<sup>3</sup>, menores níveis de hemoglobina, doenças pulmonares e vasculares e miopatia<sup>4</sup>

Diferentes métodos de avaliação da capacidade física estão disponíveis, como o teste de caminhada de seis minutos (TC6), cuja variável-resposta principal é a distância máxima percorrida (DMP), e o teste de esforço cardiopulmonar. TC6 é um teste simples e de baixo custo, que é amplamente utilizado em doenças crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca<sup>5</sup>.

Recentemente foram publicados resultados da aplicação do TC6 na avaliação de pacientes com AF<sup>6,7</sup>, ainda buscando avaliar a adequação do instrumento à população de estudo. Investigação realizada na França evidenciou que os determinantes da DMP em portadores de AF foram: baixo nível de hemoglobina, baixa proporção de hemoglobina fetal e deformabilidade reduzida dos glóbulos vermelhos<sup>8</sup>. No entanto, ainda não há estudos na população brasileira, a qual, por ser multirracial e miscigenada, não permite a extrapolação direta de resultados obtidos em populações geneticamente mais homogêneas<sup>9</sup>.

Complicações e hospitalizações recorrentes associam-se a baixos níveis de atividade física (NAF) em pacientes com AF<sup>3</sup>. TC6 e questionários específicos são amplamente utilizados para avaliação da capacidade física e NAF, cujas principais vantagens são a segurança e o baixos custo<sup>10,12</sup>. Avaliando-se o NAF em pacientes com AF, seja através de questionários, seja por meio de testes diretos<sup>13,14</sup> observa-se tendência ao sedentarismo<sup>15</sup>. A escala de Borg adaptada<sup>16</sup> tem a finalidade de classificar, numa escala de zero a 10, a percepção subjetiva e individual de esforço na realização do TC6, e a ocorrência de dessaturação induzida pelo exercício, que é a redução da saturação transcutânea de oxigênio em três ou mais pontos

percentuais ao final do teste em relação ao valor basal, ambos aferidos por oxímetro digital portátil<sup>17</sup>.

O objetivo deste estudo foi estabelecer os determinantes da DMP no TC6 em crianças e adolescentes com AF, bem como comparar o NAF e o desempenho no TC6 de pacientes com AF em relação a controles saudáveis.

## **Métodos**

### *Desenho e local do estudo*

Este é um estudo transversal realizado no ambulatório de um hospital terciário do nordeste do Brasil, referência regional para o tratamento de pacientes com AF.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (protocolo: 30661314.0.0000.5546). Todos os responsáveis pelos pacientes e controles assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### *População do estudo*

Os pacientes foram recrutados no período de outubro de 2014 a maio de 2015. Dentre os pacientes com AF (HbSS) confirmada por eletroforese de hemoglobina, foram considerados elegíveis os que tinham entre seis e 18 anos de idade e que estavam em condição clínica estável: sem transfusões sanguíneas nos últimos três meses e sem complicações agudas por, no mínimo, um mês antes da inclusão no estudo. Os pacientes com comprometimento neurológico ou ortopédico foram excluídos.

O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes saudáveis recrutados em uma escola pública local e foram pareados por idade e sexo. Todos realizaram o TC6 e responderam o PAQ-C.

### *Dados clínicos e laboratoriais*

Os dados hematológicos (hemoglobina, hematócrito, contagem de eritrócitos, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, reticulócitos, bilirrubina indireta, volume

corpúscular médio, lactato desidrogenase) e eletroforese de hemoglobina (hemoglobina fetal e hemoglobina S) foram obtidos retrospectivamente de um banco de dados eletrônico criado especialmente para a pesquisa. Foram considerados os exames laboratoriais realizados em até quatro semanas antes do teste e sob condições clínicas estáveis. Todos os exames foram realizados no Laboratório Central localizado no próprio serviço, utilizando-se as mesmas técnicas e equipamentos padronizados.

#### *Medicação em uso*

Todos os pacientes estavam utilizando suplementação de ácido fólico (2 mg/dia). Aqueles que estavam em uso de hidroxiureia receberam dose inicial de 15 mg/kg/dia, e utilizavam atualmente a dose padronizada de 20 e 35 mg/kg/dia há pelo menos 12 meses<sup>18</sup>.

#### *Coleta de dados*

Foram coletados os resultados das variáveis consideradas como potencialmente associadas à DMP no TC6, que são: idade (em anos), sexo, terapia com hidroxiureia, índice de massa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>), frequência cardíaca em repouso (batimentos por minuto-bpm), frequência cardíaca no final do teste (bpm), saturação periférica de oxigênio (%) em repouso e no final do teste, nível de hemoglobina (g/100 mL), hematócrito (%), contagem de eritrócitos (10<sup>12</sup>/L), plaquetas (10<sup>9</sup>/L), leucócitos (10<sup>9</sup>/L), neutrófilos (%), reticulócitos (%), bilirrubina indireta (mg/dL), volume corpúscular médio (fL), lactato desidrogenase (U/L), proporção das hemoglobinas fetal e S (%). Também foram incluídos como variáveis os escores obtidos com a aplicação do PAQ-C e da escala de Borg adaptada<sup>16</sup>.

#### *Physical Activity Questionnaire for Older Children and Adolescents (PAQ-C)*

Imediatamente antes do TC6, todos os pacientes incluídos no estudo responderam à versão brasileira do PAQ-C<sup>10,19</sup>, composto por nove questões sobre esportes, jogos e outras atividades físicas na escola e no lazer. Esse questionário teve como objetivo fornecer uma visão completa sobre o tipo de atividades que o

participante estava realizando nos últimos sete dias antes da entrevista. Cada questão foi pontuada em uma escala de 1 a 5, sendo: muito sedentário (1), sedentário (2), moderadamente ativo (3), ativo (4) ou muito ativo (5). Para determinar a pontuação final foi calculada a média de todas as respostas.

#### *Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)*

O TC6 foi realizado de acordo com a padronização proposta pela *American Thoracic Society*<sup>7,11</sup>. Um único TC6 foi realizado, ao longo de um corredor de 30 metros plano e reto, sobre superfície dura. Encorajamento verbal padronizado foi utilizado durante o teste. Os pacientes foram orientados a parar quando sentissem necessidade. No final do teste, a DMP foi determinada, e a percepção subjetiva de esforço foi registrada de acordo com a escala de Borg adaptada.

#### *Análise estatística*

As variáveis quantitativas contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão, e as variáveis categóricas, em porcentagem e intervalo. Fatores associados à DMP foram relacionados através do coeficiente de correlação de Pearson. Variáveis com valor de  $p < 0,20$  na análise univariada foram selecionadas pelo modelo *backward stepwise* e incluídas na análise multivariada. Uma equação foi criada para prever a DMP e sua confiabilidade foi avaliada usando o gráfico de Bland e Altman<sup>20</sup> em um segundo e independente grupo de seis pacientes (10% da amostra). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar o tipo de distribuição dos dados. Correlação de Pearson e testes t não pareados foram utilizados para dados paramétricos e correlação de Spearman e o teste de Mann-Whitney, para dados não paramétricos. O nível de significância adotado foi  $< 0,05$ . Foi utilizado o *software* de SPSS (Chicago IL, EUA), versão 13.0.

## **RESULTADOS**

A partir de um registro de pacientes com AF que frequentavam regularmente o serviço (n= 352 crianças e adolescentes), 66 foram considerados elegíveis, porém nove foram posteriormente excluídos ou não aceitaram participar do estudo. Foram

assim estudados 57 pacientes, sendo 57,9% do sexo masculino, com média de idade de  $11,9 \pm 3,5$  anos (figura 1).

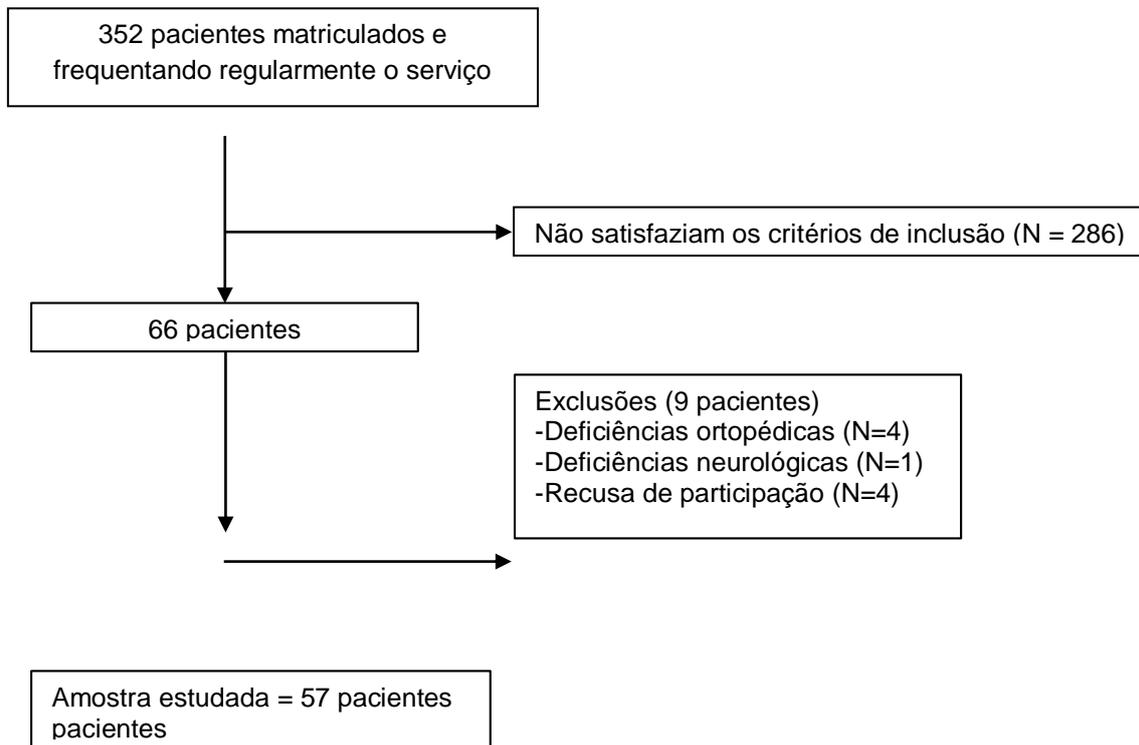


FIGURA 1: Pacientes incluídos no estudo

Os controles foram selecionados em uma escola pública localizada na mesma cidade onde os testes foram realizados. Foram convidados a participar os estudantes cujos responsáveis concordassem através da assinatura de um termo de consentimento, e que fossem pareáveis aos pacientes com AF conforme sexo e idade, que não tivessem nenhuma doença crônica nem intercorrências clínicas agudas na ocasião do teste, e que não tivessem familiares com diagnóstico de AF.

Todos os 57 pacientes e 58 controles completaram o TC6 sem quaisquer complicações. As características clínicas de ambos os grupos (pacientes com AF e controles saudáveis) encontram-se descritas na Tabela 1. Os grupos foram semelhantes quanto à média de idade e distribuição por sexo, bem como quanto à média de frequência cardíaca antes e ao final do TC6.

Table1: Características individuais e clínicas obtidas no Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6) dos pacientes e controles e dados laboratoriais dos pacientes.

Variáveis	Pacientes com AF (n=57)	Intervalo	Controles (n=58)	Intervalo	P
Idade (anos)	11.9 ± 3.5	6 — 18	11 ± 3.1	6 — 18	0.20
Sexo masculino (%)	57.9	-	58	-	0.91
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16.3 ± 2.3	13.01 — 23.48	18.1 ± 3.7	12.37 — 29.1	0.01
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	91.9 ± 13.3	67 — 122	90.6 ± 15.6	60 — 130	0.63
Frequência cardíaca no 6°.minuto (bpm)	124.8 ± 31.3	73 — 227	117.5 ± 32.2	66 — 207	0.22
Saturação periférica de oxigênio em repouso (%)	93.2 ± 5.6	65 — 99	98.1 ± 0.9	95 — 99	<0.001
Saturação periférica de oxigênio no 6°. minuto (%)	89.1 ± 8.4	54 — 99	97.6 ± 1.6	93 — 99	<0.001
Escala de Borg no 6°. minuto	4.1 ± 1.4	2 — 7	1.17 ± 1.1	0 — 4	<0.001
Hb (g/100mL)	8.2 ± 1.3	5.03 — 12.1	-		
Hematócrito (%)	24.1 ± 4.3	14.2 — 38.1	-		
Hm (10 <sup>12</sup> /L)	2.7 ± 0.6	1.6 — 5.18	-		
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	429.4 ± 139.7	109 — 878	-		
Leucócitos (10 <sup>9</sup> /L)	12.4 ± 3.6	4.1 — 20.7	-		
Neutrófilos (%)	48.1 ± 9.6	30 — 78	-		
Reticulócitos (%)	9.2 ± 4.3	07 — 19.2	-		
Bilirrubina indireta (mg/dL)	3.1 ± 3	03 — 17.09	-		
VCM (fL)	91 ± 14	31.07 — 125	-		
LDH (U/L)	961.9 ± 475	100 — 2127	-		
Terapia com HU (número, %)	26; 45.6	-	-		
HbF (%)	11.3 ± 7.6	1.9 — 31.7	-		
HbS (%)	75.6 ± 14.9	34.4 — 95	-		
PAQ-C score	1.6 ± 0.39	0.8 — 2.4	3.2 ± 0.38	2.4 — 4.1	<0.001
EIHOD (número, %)	29, 50.8	-	-		
Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (metros)	500.6 ± 88.7	360 — 746	536.3 ± 94	247.3 — 787.4	0.09

Resultados são expressos como média, desvio padrão e intervalo, salvo indicação em contrário. IMC: Índice de massa corpórea, Hb: hemoglobina, RBC: glóbulos vermelhos, MCV: volume corpuscular médio, LDH: lactato desidrogenase, H: Hidroxiuréia, HbF: hemoglobina fetal, HbS: hemoglobina S, PAQ- C: questionário de atividade física, EIHOD: Desaturação de oxigênio da hemoglobina induzida pelo exercício.

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas variáveis IMC, saturação periférica de oxigênio em repouso e ao final do teste e escore obtido na escala de Borg, sempre com os piores resultados para o grupo de pacientes.

Para identificação das variáveis independentemente associadas à DMP selecionaram-se aquelas com valor de  $p < 0,20$ , que foram: idade ( $p < 0,0001$ ), IMC ( $p = 0,118$ ), frequência cardíaca no final do teste ( $p = 0,069$ ), saturação periférica de oxigênio no final do teste ( $p = 0,125$ ), hematócrito ( $p = 0,188$ ), contagem de eritrócitos ( $p = 0,056$ ) e bilirrubina indireta ( $p = 0,008$ ), e procedeu-se análise multivariada. Assim, idade ( $p < 0,0001$ ; beta: 0,75) associou-se diretamente à DMP, enquanto que IMC ( $p = 0,047$ ; beta -0,32) associou-se inversamente à DMP.

A equação a seguir foi derivada da análise multivariada, e tem por finalidade estimar a provável DMP a ser obtida no TC6 a partir das variáveis idade e IMC:  $DMP \text{ estimada} = 487,7 + (\text{idade} \times 18,3) - (\text{IMC} \times 12)$ , sendo DMP expressa em metros, idade em anos e IMC em  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

Para avaliar a confiabilidade da equação, um segundo e independente grupo de seis pacientes (10% da amostra) foi avaliado. A DMP real foi de  $480,5 \pm 63,1$  metros e representou  $99 \pm 2\%$  da DMP estimada. A correlação entre DMP real e DMP estimada foi forte pelo método de Spearman ( $r = 0,98$ ).

O questionário (PAQ-C) foi aplicado a todos participantes. O escore médio obtido pelos pacientes foi  $1,6 \pm 0,39$ , e pelos controles foi  $3,2 \pm 0,38$ , sendo que 63,1% dos pacientes com AF foram categorizados como muito sedentários e o restante 36,9%, como sedentários (tabela 1). Não houve diferença significativa entre sedentários e muito sedentários em relação a distância percorrida TC6 ( $530 \pm 84$  vs  $497 \pm 87$  metros, respectivamente;  $p = 0,16$ ; IC 95%: -14.19-80.75). Entre os controles, 17,2% são sedentários, 75% são moderadamente ativos e 6,8% são ativos.

A Tabela 2 apresenta a comparação do NAF nas diferentes categorias de atividade avaliadas pelo PAQ-C e mostra que pacientes com AF referiram níveis mais baixos de atividade física em todas as categorias, em comparação aos controles saudáveis. Entretanto, a média da DMP não apresentou diferença

estatisticamente significativa entre pacientes ( $500,6 \pm 88,7$  metros) e controles ( $536,3 \pm 94$  metros), como se observa na Figura 2.

Tabela 2: Níveis de atividade física avaliados pelo PAQ-C em pacientes e controles.

	<u>Pacientes</u>			<u>Controles</u>			<i>P</i>
	Média $\pm$ DP	Mediana	Min-Max	Média $\pm$ DP	Mediana	Min-Max	
Atividade de tempo livre	$0.77 \pm 0.37$	0.8	0 – 1.6	$2.37 \pm 0.55$	2.3	1.4 – 3.7	<0.001
Atividade durante as aulas de educação física	$1.77 \pm 0.68$	2	1 – 3	$3.2 \pm 0.55$	3.2	2 – 5	<0.001
Atividade física no horário do almoço	$1.4 \pm 0.53$	1	1 – 3	$3.1 \pm 0.72$	3	2 – 5	<0.001
Atividade após a escola	$1.77 \pm 0.92$	1	1 – 4	$3 \pm 0.61$	3	2 – 4	<0.001
Atividade noturna	$1.63 \pm 0.77$	1	1 – 4	$3.22 \pm 0.77$	3	2 – 5	<0.001
Atividade no fim de semana	$2 \pm 0.75$	2	1 – 3	$3.44 \pm 0.77$	4	2 – 5	<0.001
Atividade física nos últimos 7 dias	$2.26 \pm 0.76$	2	1 – 4	$3.43 \pm 0.62$	3	2 – 5	<0.001
Atividade física durante cada dia da semana passada	$1.63 \pm 0.53$	1.7	0.1 – 3	$3.21 \pm 0.50$	3.1	2.3 – 4.3	<0.001
Pontuação	$1.64 \pm 0.39$	1.7	0.8 – 2.4	$3.2 \pm 0.38$	3.1	2.4 – 4.1	<0.001

PEC: Aulas de Educação Física; AF: Frequência de atividade; Dados expressos como média  $\pm$  desvio padrão, mediana e intervalo (mínimo e máximo). O teste t independente e o teste U de Mann-Whitney foram utilizados para comparar os dois grupos quando as variáveis apresentaram distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente.

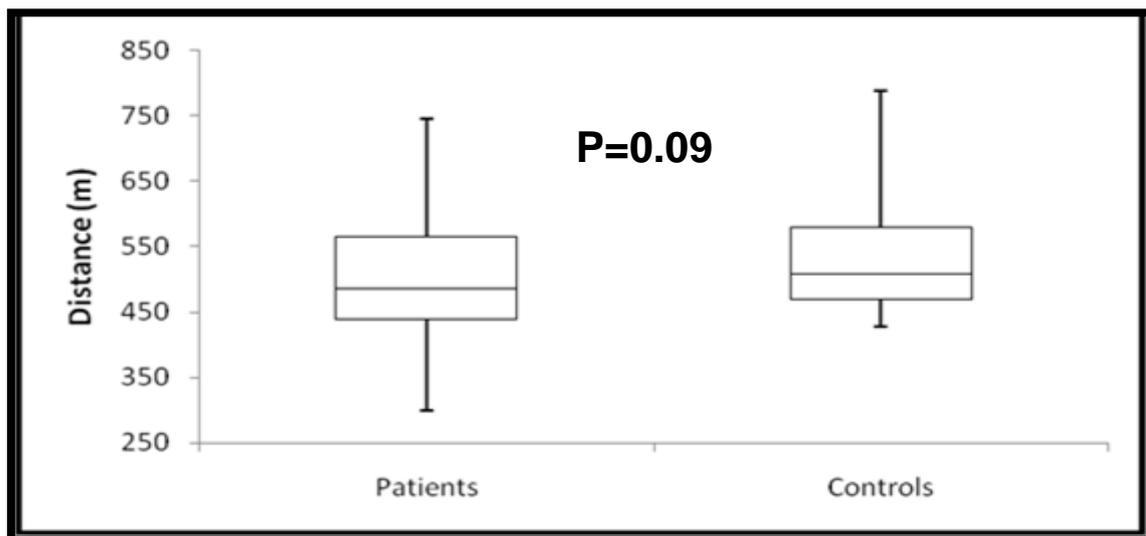


Figura 2: Comparação entre as médias das Distâncias Máximas Percorridas no Teste de Caminhada de 6 Minutos nos grupos de pacientes e controles (teste de Mann-Whitney).

## DISCUSSÃO

Este estudo identificou que as variáveis independentemente associadas à DMP pelo TC6 em crianças e adolescentes com AF foram idade (diretamente) e IMC (inversamente). Outros fatores haviam sido anteriormente associados à DMP: baixo nível de hemoglobina<sup>21</sup>, hemólise aumentada e baixa saturação de oxigênio no início e após o exercício<sup>17</sup>, além de baixo nível de hemoglobina fetal e menor deformabilidade dos glóbulos vermelhos<sup>8</sup>, mas essas associações não se repetiram na amostra estudada. Além disso, estabeleceu-se e testou-se uma equação para estimar a DMP por crianças e adolescentes no TC6.

Observou-se diferença significativa entre as médias de IMC dos grupos de pacientes e controles, como esperado<sup>22</sup>. Percebeu-se também que a média da DMP no grupo com AF foi numericamente inferior à do grupo controle, porém sem significância estatística. Em estudo recente observou-se que adultos com a AF apresentaram DMP abaixo do valor previsto no TC6<sup>23</sup>. Apesar de não haver significância estatística na diferença observada na média da DMP entre pacientes e controles, observou-se que a percepção subjetiva de esforço aferida pela escala de Borg foi maior nos portadores de AF. Estudo anterior evidenciou que a DMP associa-se diretamente ao consumo máximo de oxigênio e indiretamente ao grau de hipertensão<sup>24</sup>.

O presente estudo evidenciou que crianças e adolescentes com AF apresentaram NAF inferior ao de indivíduos saudáveis, corroborando assim com estudos anteriores, que observaram que pacientes portadores de AF apresentam capacidade física abaixo do predito para a faixa etária na literatura<sup>13</sup> e que as crianças com AF apresentaram gasto energético com atividades físicas inferior ao de crianças saudáveis, o que, em combinação com atraso do crescimento, indicam deficiência energética crônica<sup>25</sup>.

Um fator que pode ter contribuído para o comprometimento da capacidade física foi a ocorrência de crises álgicas<sup>26</sup>. A dor pode envolver mudanças no estado funcional<sup>27</sup> e predispor indivíduos afetados para um estilo de vida mais sedentário, com menos trabalho muscular, o que pode levar a fraqueza muscular periférica e comprometer a capacidade funcional, como observado neste estudo. Em estudo anterior os autores avaliaram a capacidade funcional de 30 crianças e adolescentes

através de teste ergométrico. Os resultados identificaram comprometimento moderado a grave do nível de atividade física, relacionado ao nível basal de Hb<sup>6</sup>.

Portadores de AF adaptam-se parcialmente à anemia crônica e à consequente menor oxigenação dos tecidos. Assim, mecanismos compensatórios como aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico, além da diminuição da resistência vascular periférica, aumentam a oferta de oxigênio aos tecidos, permitindo, dessa forma, saturação periférica próxima ao normal<sup>17</sup>. Entretanto, essa adaptação parcial pode ser eventualmente insuficiente, principalmente durante o exercício, quando a necessidade de oxigênio aumenta para atender à demanda de energia.

Exercício físico induz alterações metabólicas marcantes, como a produção de lactato pelos músculos ativos. Sendo assim, capacidade física reduzida pode ser explicada pela presença da anemia, já que níveis séricos de hemoglobina inferiores aos normais propiciam rápida transição do metabolismo aeróbio para o anaeróbio durante o exercício, o que pode desencadear polimerização da HbS e promover oclusões microvasculares. Além disso, embora o exercício moderado regular possa melhorar a função imunológica, exercício intenso pode causar disfunção temporária, com aumento transitório de citocinas circulante<sup>28</sup>, redução do fluxo sanguíneo na microcirculação e crise vaso-oclusiva<sup>29</sup>.

Uma limitação do presente estudo foi a utilização de dados clínicos e laboratoriais obtidos em prontuário e não no momento do teste. No entanto, os exames considerados foram os realizados em condições de estabilidade clínica, assim como o TC6 somente foi realizado nessas condições. Além disso, o grau de confiabilidade das informações autorrelatadas para mensurar o NAF também pode ter sido influenciado pela memória e por outros fatores de ordem física e emocional. Estudos realizados com pacientes portadores de outras doenças<sup>30</sup>, evidenciaram que as informações relatadas podem superestimar o NAF quando confrontadas com dados adquiridos por meio de acelerômetros, indicando não haver associação entre medidas diretas e indiretas na avaliação do NAF. Entretanto, ainda que não seja a única opção disponível, o autorrelato é uma forma mais prática e barata para esse propósito.

## CONCLUSÃO

O presente estudo identificou que os determinantes para a DMP no TC6 em crianças e adolescentes com AF foram idade (relação direta) e IMC (relação inversa). Além disso, observou-se que os pacientes avaliados apresentavam NAF inferior ao de indivíduos saudáveis. Não houve diferença estatística no TC6 entre os casos e o grupo controle. Nenhuma variável hematológica avaliada interferiu no desempenho no TC6. É possível que aspectos referentes a complicações da AF possam estar relacionados com os baixos valores de NAF e capacidade física encontrados no presente estudo, associação que necessita ser futuramente estudada.

**CONFLITO DE INTERESSE:** Os autores declaram que não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004; 364: 1343–60.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010; 376 (9757), 2018–31.
3. Petto J, de Jesus JB, Vasques LMR, Pinheiro RLS, Oliveira AM, Spinola KAB, et al. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 33 (1), 26–30.
4. van Beers EJ, van der Plas MN, Nur E, Bogaard H-J, van Steenwijk RP, Biemond BJ, et al. Exercise tolerance, lung function abnormalities, anemia, and cardiothoracic ratio in sickle cell patients. *Am J Hematol*. 2014; 89(8), 819– 24.
5. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *CMAJ*. 1985;132(8), 919-23.

6. Liem RI, Nevin MA, Prestridge A, Young LT, Thompson AA. Functional capacity in children and young adults with sickle cell disease undergoing evaluation for cardiopulmonary disease. *Am J Hematol.* 2009;84(10), 645-9.
7. Connes P, MacHado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49, 151–63.
8. Waltz X, Romana M, Hardy-Dessources M-D, Lamarre Y, Divialle-Doumbo L, Petras M, et al. Hematological and hemorheological determinants of the six-minute walk test performance in children with sickle cell anemia. *PLoS One.* 2013;8(10), e77830.
9. Bandeira F, Leal M, Souza R, Furtado V, Gomes Y, Marques N. Hemoglobin “S” positive newborn detected by cord blood and its characteristics. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75(3),167.
10. Kowalski KC, Crocker PRE, Faulkner, RA. Validation of the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Pediatr Exerc Sci.* 1997;9(2),174–86.
11. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med,* 2002;166 (1), 111–7.
12. Du H, Newton PJ, Salamonson Y, Carrieri-Kohlman VL, Davidson PM. A review of the six-minute walk test: Its implication as a self-administered assessment tool. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2009;8 (1), 2–8.
13. Hostyn SV, de Carvalho WB, Johnston C, Braga JaP. Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle cell disease through the Six Minute Walk Test. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(6), 588–94.
14. Marouf R, Behbehani N, Zubaid M, Al Wazzan H, El Muzaini H, Abdulla, R, et al. Transthoracic echocardiography and 6-minute walk test in Kuwaiti sickle cell disease patients. *Med Princ Pract.* 2014;23(3), 212–7.

15. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330(23), 1639–44.
16. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV. The Borg scale as an important tool of self-monitoring and self-regulation of exercise prescription in heart failure patients during hydrotherapy. A randomized blinded controlled trial. *Circ J.* 2009;73(10), 1871–6.
17. Campbell A, Minniti CP, Nourai M, Arteta M, Rana S, Onyekwere O, et al. Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol.* 2009;147(3), 352–9.
18. Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: Efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(2), 365–71.
19. Silva RCR, Malina RM. Nível de atividade física em adolescentes do Município de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2000;16(4), 1091–7.
20. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476), 307–10.
21. Setty BNY, Stuart MJ, Dampier C, Brodecki D, Allen JL. Hypoxaemia in sickle cell disease: Biomarker modulation and relevance to pathophysiology. *Lancet.* 2003;362(9394), 1450–5.
22. Al-Saqladi a-WM, Cipolotti R, Fijnvandraat K, Brabin BJ. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr.* 2008;28(3), 165–89.
23. Ohara DG, Ruas G, Walsh I a P, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(1), 79–87.

24. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-DaSilva AM, Rubin LJ, Hunter, L. et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175,1272–9.
  25. Barden EM, Zemel BS, Kawchak DA, Goran MI, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2000;136(1), 73–9.
  26. Ohara DG, Ruas G, Castro SS, Martins PRJ, Walsh IAP. Musculoskeletal pain, profile and quality of life of individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther.* 2012;16(5),431–8.
  27. Taylor LEV, Stotts NA, Humphreys J, Treadwell, MJ, Miaskowski C. A review of the literature on the multiple dimensions of chronic pain in adults with sickle cell disease. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(3),416–35.
  28. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103(2), 693–9.
  29. Makis AC, Hatzimichael EC, Bourantas KL. The role of cytokines in sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2000;79(8): 407–13.
  30. McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB. (2011). Are Women with Fibromyalgia Less Physically Active than Healthy Women? *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(5),905–12.
-

# APÊNDICES

---

---

## APÊNDICE A – Teste de caminhada de 6 minutos

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

### FORMULÁRIO PARA TESTE DE CAMINHADA 6 MINUTOS

#### I – Dados sobre a pesquisa científica

Título: Aptidão para o exercício físico de portadores de anemia falciforme.

Pesquisador: Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr. Rosana Cipolotti

#### TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Dada de Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

	0 MINUTO	3 MINUTOS	6 MINUTOS
PA		XXXXXXXX	
FC			
Sat O2			
FR		XXXXXXXX	
Borg	XXXXXXXX	XXXXXXXX	

Distância percorrida: \_\_\_\_\_

Observação:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### I – Dados sobre a pesquisa científica

Título: Aptidão física para portadores de anemia falciforme

Pesquisador: Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Rosana Cipolotti

#### II – Termo de Consentimento

Paciente: \_\_\_\_\_

Em caso de pacientes menores de 18 anos, este termo se dirige ao responsável:

Sr(a): \_\_\_\_\_

responsável pelo paciente acima. Estamos realizando uma pesquisa que tem como objetivo atestar a aptidão física de pacientes portadores de anemia falciforme em Sergipe. O estudo será realizado por meio de entrevista, prática do teste de caminhada de 6 minutos e análise de prontuário, o qual não oferece qualquer risco, desconforto e despesas financeiras a você ou sua família. O Teste de caminhada de 6 minutos será realizado no próprio Hospital Universitário e consta em caminhar durante 6 minutos (ou menos, caso não consiga) num corredor dentro do hospital sob a supervisão dos pesquisadores. As informações obtidas serão confidenciais e utilizadas apenas com propósito científico, conforme recomenda a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Os resultados serão publicados com garantia de que você não será identificado. Além de que o senhor (a) tem a liberdade de desistir a qualquer momento, deixando de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo, e poderá ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre a pesquisa, eliminando possíveis dúvidas.

#### III – Informações dos nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa.

1. Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima. Professor de educação física e Mestrando em Ciências da saúde. Universidade Federal de Sergipe. Núcleo de Pós Graduação em Ciências da saúde. NPGME. Rua Cláudio Batista, S/N- Bairro: Sanatório. Aracaju- SE. Telefones (079) 2105-1783(comercial) / (079)9959- 9391.
2. Rosana Cipolotti. Prof<sup>a</sup>. Dra do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Núcleo de Pós Graduação em Ciências da saúde. NPGME. Rua Cláudio Batista, S/N- Bairro: Sanatório. Aracaju- SE. Telefones (079) 2105-1783(comercial).

#### IV – Consentimento pós-esclarecido

Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador, e, tendo entendido o que me foi explicado, consinto a referida pesquisa.

Aracaju / SE, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

## APÊNDICE C1- Termo de Confidencialidade

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Termo de Confidencialidade para a Direção do Hospital Universitário**

### I – Dados sobre a pesquisa científica

Título: Aptidão para o exercício físico de pacientes portadores de anemia falciforme para o exercício físico.

Pesquisador: Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima

Orientador: Prof<sup>º</sup>. PhD Rosana Cipolotti

### II – Termo de Confidencialidade

Estamos realizando uma pesquisa que tem como objetivo atestar a aptidão física de pacientes portadores de anemia falciforme em Sergipe. O estudo não oferece qualquer risco, desconforto e despesas financeiras a vossa senhoria. Os resultados do estudo serão importantes para identificar a aptidão física de pacientes portadores de anemia falciforme de Sergipe, ao passo que servirá de subsídios para planejamento de políticas de saúde. As informações obtidas serão confidenciais e utilizadas apenas com o propósito científico, conforme recomendada a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Os resultados serão publicados com garantia de anonimato dos sujeitos da pesquisa. O Sr. poderá ter acesso a qualquer tempo aos dados da pesquisa, eliminando possíveis dúvidas.

### III – Informações dos nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa.

1. Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima. Professor de Educação Física e Mestrando em Ciências da saúde. Universidade Federal de Sergipe. Núcleo de Pós Graduação em Ciências da saúde. NPGME. Rua Cláudio Batista, S/N- Bairro: Sanatório. Aracaju- SE. Telefones (079) 2105-1783(comercial) / (079)9959- 9391.
2. Rosana Cipolotti. Prof<sup>º</sup>. PhD do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Núcleo de Pós Graduação em Ciências da saúde. NPGME. Rua Cláudio Batista, S/N- Bairro: Sanatório. Aracaju- SE. Telefones (079) 2105-1783(comercial).

### IV – Consentimento

Declaro que após, convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador, e, tendo entendido o que me foi explicado, consinto o acesso aos prontuários para a referida pesquisa.

Aracaju / SE, 16 de maio de 2014.

*Dr. Marco Antonio Prado Nemes  
Médico Cirurgião Vasculiar  
CRM 1861*  
Marco Antonio Prado Nemes  
CHEFE DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Assinatura da Direção do HU

Hugo Nivaldo Melo Almeida

Assinatura do Pesquisador

## APÊNDICE C2- Termo de Confidencialidade

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Termo de Confidencialidade para a Direção do colégio Pio Décimo

### I – Dados sobre a pesquisa científica

Título: Aptidão para o exercício físico de pacientes portadores de anemia falciforme para o exercício físico.

Pesquisador: Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dra Rosana Cipolotti

### II – Termo de Confidencialidade

Estamos realizando uma pesquisa que tem como objetivo atestar a aptidão física de pacientes portadores de anemia falciforme em Sergipe. O estudo não oferece qualquer risco, desconforto e despesas financeiras a vossa senhoria. Os resultados do estudo serão importantes para identificar a aptidão física de pacientes portadores de anemia falciforme de Sergipe, ao passo que servirá de subsídios para planejamento de políticas de saúde. As informações obtidas serão confidenciais e utilizadas apenas com o propósito científico, conforme recomendada a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Os resultados serão publicados com garantia de anonimato dos sujeitos da pesquisa. O Sr. poderá ter acesso a qualquer tempo aos dados da pesquisa, eliminando possíveis dúvidas.

### III – Informações dos nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa.

1. Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima. Professor de Educação Física e Mestrando em Ciências da saúde. Universidade Federal de Sergipe. Núcleo de Pós Graduação em Ciências da saúde. NPGME. Rua Cláudio Batista, S/N- Bairro: Sanatório. Aracaju- SE. Telefones (079) 2105-1783(comercial) / (079)9959- 9391.
2. Rosana Cipolotti. Prof<sup>ª</sup>. PhD do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Núcleo de Pós Graduação em Ciências da saúde. NPGME. Rua Cláudio Batista, S/N- Bairro: Sanatório. Aracaju- SE. Telefones (079) 2105-1783(comercial).

### IV – Consentimento

Declaro que após, convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador, e, tendo entendido o que me foi explicado, consinto o acesso aos prontuários para a referida pesquisa.

Aracaju / SE, 24 de maio de 2015.

Assinatura da Direção do Pio Décimo

Assinatura do Pesquisador

# ANEXOS

---

---

## ANEXO A – PAQ-C

**QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE  
FÍSICA EM CRIANÇAS (PAQ-C).**

Traduzido e adaptado por Rosendo-da-Silva, R. e Malina R, 2000.

**Questionário sobre atividade física regular – PAQs**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: M \_\_\_ F \_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

**Gostaria de saber que tipos de atividade física você praticou NOS ÚLTIMOS SETE DIAS (nessa última semana). Essas atividades incluem esportes e dança que façam você suar ou que façam você sentir suas pernas cansadas, ou ainda jogos (tais como pique), saltos, corrida e outros, que façam você se sentir ofegante.**

**LEMBRE-SE:**

A. Não existe certo ou errado - **este questionário não é um teste.**

B. Por favor, responda a todas as questões de forma sincera e precisa - **é muito importante para o resultado.**

**1. ATIVIDADE FÍSICA**

**Você fez alguma das seguintes atividades nos ÚLTIMOS 7 DIAS (na semana passada)? Se sim, quantas vezes?**

**\*\* Marque apenas um X por atividade \*\***

	1	2	3	4	5	6	7 vezes ou mais
<b>Saltos</b>							
<b>Atividade no parque ou na rua</b>							
<b>Caminhada</b>							
<b>Andar de bicicleta</b>							
<b>Correr ou trotar</b>							
<b>Ginástica aeróbica</b>							
<b>Natação</b>							
<b>Dança</b>							
<b>Andar de skate</b>							
<b>Futebol</b>							

<b>Basquete</b>							
<b>Queimado</b>							
<b>Outras (liste abaixo)</b>							

**2. Nos últimos 7 dias, durante as aulas de Educação Física, o quanto você foi ativo (jogou intensamente, correu, saltou e arremessou)?**

<b>Eu não faço aulas</b>	
<b>Raramente</b>	
<b>Algumas vezes</b>	
<b>Frequentemente</b>	
<b>Sempre</b>	

**3. Nos últimos 7 dias, o que você fez na maior parte do RECREIO?**

<b>Ficou sentado (conversando, lendo ou fazendo trabalho de casa)</b>	
<b>Ficou em pé, parado ou andou</b>	
<b>Correu ou jogou um pouco</b>	
<b>Correu ou jogou um bocado</b>	
<b>Correu ou jogou intensamente a maior parte do tempo</b>	

**4. Nos últimos 7 dias, o que você fez normalmente durante o horário do almoço (além de almoçar)?**

<b>Ficou sentado (conversando, lendo ou fazendo trabalho de casa)</b>	
<b>Ficou em pé, parado ou andou</b>	
<b>Correu ou jogou um pouco</b>	
<b>Correu ou jogou um bocado</b>	
<b>Correu ou jogou intensamente a maior parte do tempo</b>	

**5. Nos últimos 7 dias, quantos dias da semana você praticou algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo, LOGO DEPOIS DA ESCOLA?**

Nenhum dia	
1 vez na semana passada	
2 ou 3 vezes na semana passada	
4 vez na semana passada	
5 vez na semana passada	

**6. Nos últimos 7 dias, quantas vezes você praticou algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo, A NOITE?**

Nenhum dia	
1 vez na semana passada	
2-3 vezes na semana passada	
4-5 vezes na semana passada	
6-7 vezes na semana passada	

**7. NO ÚLTIMO FINAL DE SEMANA quantas vezes você praticou algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo?**

Nenhum dia	
1 vez	
2-3 vezes	
4-5 vezes	
6 ou mais vezes	

**8. Qual das opções abaixo melhor representa você nos últimos 7 dias?**

**\*\* Leia TODAS AS 5 afirmativas antes de decidir qual é a melhor opção\*\***

Todo ou quase todo o meu tempo livre eu utilizei fazendo coisas que envolvem	
--	--

pouco esforço físico (assistir TV, fazer trabalho de casa, jogar videogames)	
Eu pratiquei alguma atividade física (1-2 vezes na última semana) durante o meu tempo livre (ex. Praticou esporte, correu, nadou, andou de bicicleta, fez ginástica aeróbica)	
Eu pratiquei atividade física no meu tempo livre (3-4 vezes na semana passada)	
Eu geralmente pratiquei atividade física no meu tempo livre (5-6 vezes na semana passada)	
Eu pratiquei atividade física regularmente no meu tempo livre na semana passada (7 ou mais vezes)	

**9. Marque a frequência em que você praticou atividade física (esporte, jogos, dança ou outra atividade física) na semana passada.**

	Nenhuma vez	Algumas vezes	Poucas vezes	Diversas vezes	Muitas vezes
Segunda					
Terça					
Quarta					
Quinta					
Sexta					
Sábado					
Domingo					

**Cálculo do escore:** Cada item do questionário tem a pontuação em uma escala de 5 pontos. Para a questão número 1, que é uma lista de atividades, é necessário transformar a pontuação nessa escala, pela divisão do total de pontos na questão pelo número de atividades na lista, incluindo-se aí também as atividades que tenham sido acrescentadas na seção *outras*. O mesmo tipo de procedimento é necessário para a questão de número 9, que lista o nível de atividade física em cada dia da semana. O total de pontos nessa questão é dividido por 7. O escore final é obtido pela média das questões 1 a 9.

## ANEXO B – Escala de Borg

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Título: Aptidão para o exercício físico de portadores de anemia falciforme

Pesquisador: Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra Rosana Cipolotti

Escala de Borg utilizada no Brasil (adaptada).

<b>0</b>	<b>Nenhuma</b>
<b>0,5</b>	<b>Muito, muito leve</b>
<b>1</b>	<b>Muito leve</b>
<b>2</b>	<b>Leve</b>
<b>3</b>	<b>Moderada</b>
<b>4</b>	<b>Pouco intensa</b>
<b>5</b>	<b>Intensa</b>
<b>6</b>	
<b>7</b>	<b>Muito intensa</b>
<b>8</b>	
<b>9</b>	<b>Muito, muito intensa</b>
<b>10</b>	<b>Máxima</b>

**Observação:**

---



---



---



---



---



---



---

## ANEXO C- Folha de rosto



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

## FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: APTIDÃO PARA O EXERCÍCIO FÍSICO DE PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME.		2. Número de Participantes da Pesquisa: 100	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
5. Nome: Hugo Nivaldo Melo Lima			
6. CPF: 030.189.315-21	7. Endereço (Rua, n.º): ISAIAS AMANCIO DE JESUS LUZIA numero 110, BI D ap 104 ARACAJU SERGIPE 49045060		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (79) 9959-9391	10. Outro Telefone:	11. Email: hugomelo88@hotmail.com
12. Cargo:			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>19</u> / <u>04</u> / <u>14</u>		 Assinatura	
<b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>			
13. Nome: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE	14. CNPJ: 13.031.547/0002-87	15. Unidade/Órgão:	
16. Telefone: (79) 2105-1805	17. Outro Telefone:		
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>AMELIA MARIA RIBEIRO DE JESUS</u>		CPF: <u>091075685-68</u>	
Cargo/Função: <u>COORDENADORA DA POS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE</u>			
Data: <u>19</u> / <u>04</u> / <u>14</u>		 Assinatura Profª Drª Amélia Maria Ribeiro de Jesus Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde / NPGME/UFS	
<b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>			
Não se aplica.			

## ANEXO D- Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** APTIDÃO PARA O EXERCÍCIO FÍSICO DE PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME.

**Pesquisador:** Hugo Nivaldo Melo Lima

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 30661314.0.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o nível de aptidão para exercício físico de indivíduos portadores de Anemia Falciforme.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa é considerada pelo proponente como sendo de risco mínimo. Além disso, o fato de ocorrer em ambiente hospitalar garante que quaisquer cuidados que se façam necessários estarão facilmente acessíveis.

Como benefícios, o proponente destaca a possibilidade de orientação aos participantes.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto trata de tema de interesse e está bem estruturado.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi anexado o termo de confidencialidade. Ele está adequado.

#### Recomendações:

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram detectadas outras pendências.

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

#### Considerações Finais a critério do CEP:

ARACAJU, 09 de Junho de 2014

---

Assinado por:  
Anita Hermínia Oliveira Souza  
(Coordenador)

## ANEXO D- Submissão do artigo



You have been listed as a Co-Author of the following submission:

**Title:** Physical activity level and performance in the six-minute walk test in children and adolescents with sickle cell anemia

**Corresponding Author:** Hugo Melo

**Co-Authors:** Simone Stoots  
Marijn Pool  
Vitor Carvalho  
Lucas Almeida  
Max Aragão  
Charles Agyemang  
Rosana Cipolotti

*If you are not a Co-Author for this submission, please do not click the Link To ORCID button but [contact](#) the Corresponding Author.*

We now invite you to link your ORCID to this submission. To do this, please click "Link To ORCID" below, which will open a new screen on the ORCID website asking you to give permission to share your ID with us.

Once you have done this, please click "Submit".

If you do not have an ORCID, you can register on the ORCID website by clicking "Link To ORCID" below.

If you would prefer not to link your ORCID to this submission, please click "Cancel".

"ORCID is an open, non-profit, community-based effort to create and maintain a registry of unique researcher identifiers and a transparent method of linking research activities and outputs to these identifiers." (from: [ORCID website](#))

More information on ORCID can be found on the [ORCID website](#) or on our [ORCID help page](#).