

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

LUCAS OLIVEIRA CARVALHO ALMEIDA

**DETERMINANTES DA DISTÂNCIA PERCORRIDA NO TESTE
DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

**ARACAJU-SE
2015**

LUCAS OLIVEIRA CARVALHO ALMEIDA

**DETERMINANTES DA DISTÂNCIA PERCORRIDA 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

2015

LUCAS OLIVEIRA CARVALHO ALMEIDA

**DETERMINANTES DA DISTÂNCIA PERCORRIDA 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.

Lucas Oliveira Carvalho Almeida

Graduando

Prof. Dra. Rosana Cipolotti

Orientadora

Aprovada em: ____ / ____ / ____

Prof. Ms Dra. Simone Santana Viana

Examinadora

*"Tudo tem o seu tempo determinado,
e há tempo para todo o propósito
debaixo do céu."*

Eclesiastes 3:1

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a DEUS pela luz e proteção durante toda minha vida.

Aos meus pais incríveis que sempre colocaram a educação em primeiro lugar. Sem vocês nada disso seria possível. Só eu sei como foi difícil para vocês enfrentarem tantas dificuldades e mesmo assim a esperança nunca acabar. Meus exemplos de seres humanos. Amo vocês incondicionalmente!

Muito obrigado aos meus irmãos Larissa e Pedro Henrique pela nossa união, amizade e cumplicidade. O que seria de mim sem vocês? Apesar de personalidades diferentes sempre nos completamos.

Aos meus avós, tios e primos pelo carinho e atenção de sempre.

Aos meus amigos que direta ou indiretamente acompanharam essa trajetória. Obrigado por todas as orações e incentivo.

Obrigado ao amigo de projeto Hugo Melo por toda dedicação, empenho e entusiasmo. Com certeza nada disso seria possível sem sua iniciativa.

A todos os professores, doutores e preceptores pelos ensinamentos transmitidos que tanto contribuíram para a minha formação. Em especial gostaria de agradecer a minha professora e orientadora Dr^a Rosana Cipolotti pela atenção, paciência e carinho que teve comigo nessa fase tão conturbada. Um exemplo de mestre, médica e ser humano.

A todos do ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário por sempre nos receberem tão bem. Em especial Dr Osvaldo e Dr^a Simone.

Agradeço por fim a todos os pacientes que se voluntariaram para participar deste estudo, contribuindo imensamente para o conhecimento científico.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO CIENTÍFICO

TABELA 1 - CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES	55
---	----

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO CIENTÍFICO

FIGURA 1 - PACIENTES SEGUIDOS NO ESTUDO.....	53
FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO DE BLAND E ALTMAN DA MEDIDA DA DISTÂNCIA PERCORRIDA NO TESTE DA CAMINHADA DE SEIS MINUTOS (TC6) E A DISTÂNCIA PREVISTA PELA EQUAÇÃO PROPOSTA.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

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

NAF	Nível de atividade física
NO	Óxido nítrico
O₂	Oxigênio
PAQ-C	<i>Physical Activity Questionnaire for Older children and adolescents</i>
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
SS	Indivíduo homozigoto (anemia falciforme)
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TC6	Teste da caminhada de 6 minutos
TE	Teste ergométrico
TS	Teste de Shuttle
TUG	Timed Up and Go Test
VCM	Volume corpuscular médio
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
1.1 Epidemiologia da Anemia Falciforme.....	12
1.2 Fisiopatologia.....	14
1.2.1 Molecular e celular.....	14
1.2.2 Tecido e órgãos.....	16
1.2.3 Organismo (paciente).....	18
1.2.3.1 Anemia.....	18
1.2.3.2 Dor.....	19
1.2.3.3 Insuficiência de múltiplos órgãos.....	20
1.3 Repercussões sobre o Sistema Cardiovascular.....	21
1.4 Repercussões sobre o Desempenho Físico.....	23
1.5 Ferramentas para avaliação do desempenho físico.....	26
1.6 Referências.....	30
2. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	40
3. ARTIGO CIENTÍFICO	45
4. APÊNDICES.....	62
5. ANEXOS.....	67

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 homozigota 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 heterozigotes HbSC e HbSD (BRASIL, 2006).

Segundo Lobo, os pais na AF (homozigose 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^a 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 (α L β 2 e α M β 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 H₂O₂ 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 α v β 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- α , 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 O₂ 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 álgica. 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 β^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 hiperkinético 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 consequentemente 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, de baixa tecnologia, 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). Este tem sido também muito utilizado em avaliações pré e pós-operatório e para medir a resposta a intervenções terapêuticas para a doença cardíaca e pulmonar (ATS, 2002). Útil também para avaliação da capacidade funcional de pacientes com doenças respiratórias crônicas (HOLLAND, 2014).

O primeiro teste de caminhada descrito foi o Teste de caminhada 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 à exaustão pacientes debilitados. Por isso, tornou-se necessário a aplicação de outros testes de caminhada que utilizassem uma menor duração (BUTLAND, 1982).

Butland *et al.* compararam diferentes durações de teste de caminhada: dois, seis e doze minutos. O objetivo foi verificar a correlação dos testes e tentar propor um teste de menor duração, sendo assim, mais eficiente. Os testes de seis e doze minutos apresentaram grande correlação na velocidade, a partir daí, o TC6 se firmou como um eficiente método de avaliação (BUTLAND, 1982). Em um estudo anterior o TC6 mostrou eficácia em crianças e adolescentes saudáveis na Suíça e se tornou um padrão na prática clínica e na pesquisa como uma ferramenta simples para avaliar o desempenho do exercício (ULRICH, 2013). Isso é possível, pois ele 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 HbSS/Sb0 talassemia 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 associado com alterações da função pulmonar restritiva e número de crises agudas no peito (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 ≥ 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. **N Engl 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.; HOFRIKTER, J. Sickle cell hemoglobin polymerization. **Advances in Protein Chemistry**. v.40, p 263-269, 1990.
- EATON, W. A; HOFRIKTER, 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. Sickle 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.

MCLOUGHLIN, 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 adults 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.

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 PARA PUBLICAÇÃO

PEDIATRIC EXERCISE SCIENCE

2.1- Open Access

Human Kinetics is pleased to allow our authors the option of having their articles published Open Access within PES. In order for an article to be published Open Access, authors must complete and return the Request for Open Access form (below) and provide payment for this option, which is currently \$2,000 (US).

2.2- Authorship Guidelines

The Journals Division at Human Kinetics adheres to the criteria for authorship as outlined by the International Committee of Medical Journal Editors*:

Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based only on substantial contributions to:

- a. Conception and design, or analysis and interpretation of data; and
- b. Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and
- c. Final approval of the version to be published.

Conditions a, b, and c must *all* be met.

Individuals who do not meet the above criteria may be listed in the acknowledgements section of the manuscript.

*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *New England Journal of Medicine*, 1991, 324, 424–428.

2.3-Submission Guidelines for PES

Pediatric Exercise Science welcomes submissions of original research, topical reviews, commentaries, and letters-to-the editor which address issues surrounding the science of exercise in subjects less than 18 years old. In general, *Pediatric Exercise Science* does not publish material related to physical education curricula or pedagogy, sports medicine (including athletic injuries), or motor development.

The instructions below (revised June 2015) are intended to help authors prepare high-quality and readable manuscripts. Authors are encouraged to refer to a recent issue of the journal to ascertain the preferred layout, format, style, and appearance.

The manuscript should be double-spaced, including the abstract, references, and any block quotations. Line numbers should be inserted, continuous throughout the text, to

facilitate the review process. Manuscripts are subject to editing to eliminate sexist and biased language.

Manuscripts must be submitted electronically via *Manuscript Central* (mc.manuscriptcentral.com/hk_pes). Authors of manuscripts accepted for publication will be required to transfer copyright to Human Kinetics, Inc. Please visit **Manuscript Central** to download MC's copyright form located under the Instructions & Forms link in the upper right corner. You do not need an account to access this information.

Manuscript Central manages the electronic transfer of manuscripts throughout the article review process while providing step-by-step instructions and a user-friendly design. Please access the site and follow the directions for authors submitting manuscripts. Any problems that may be encountered can be resolved easily by selecting "Get Help Now" in the upper-right corner of any *Manuscript Central* screen. Please note that a blind review process is used to evaluate manuscripts. As such, any clues to the author's identity should be eliminated from the manuscript. The first page of the manuscript **must not** include author names or affiliations, but it should include the title of the paper and a preferred running head.

It is expected that the length of the body of the manuscript, including title page, abstract, text, and references, will be 15 to 20 double-spaced pages. Number the pages in the upper right corner beginning with the title page. All manuscripts must include an abstract limited to 200 words. A structured abstract format should be used that includes labeling the following sections: Purpose, Method, Results, and Conclusion with in the abstract paragraph.

A statement regarding institutional review board approval as well as obtaining informed consent/assent from parents/child subjects should be included in the Methods section. Figures and tables should be limited to a combined total of 5 and should not duplicate material in the text. Figure legends and tables should be included in the main document with the full text. Tables must be formatted by Word and must be editable. Please do not submit tables as images, PDFs, or separate files. Figures should be submitted separately in TIF, JPG, or PNG format.

The corresponding author is required to nominate two potential reviewers for the manuscript with suitable expertise in the area addressed by the manuscript. The journal is under no obligation to use any of the nominated reviewers.

Writing style should be concise and direct. Avoid using unnecessary jargon and abbreviations, but use an acronym or abbreviation if it is more commonly recognized than the spelled-out version of a term. **Formats of numbers and units *should follow the AMA Manual of Style, 10th edition.*** Measurements of length, height, mass, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram). Only standard physiological abbreviations should be used. Avoid abbreviations in the title. The full wording should precede the first use of an abbreviation.

The reference style for Pediatric Exercise Science should follow the Vancouver style guidelines set by the **International Committee of Medical Journal Editors** (www.icmje.org/about.html), as they appear in the committee's **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals** publication (www.icmje.org/urm_main.html). In the reference list, the citations should be listed in alphabetical order (rather than in the order of citation). In the text, references are identified by **Arabic numerals** in **parentheses** (1). Assure that all entries in the reference list are cited in the text and that all those in the text are included in the reference list. References should be limited to previously published works or those which are in press (accepted for publication). Usually the number of references should not exceed 50. An abstract properly identified may be cited only when it is the sole source. The reference list should be double-spaced. When the number of authors of a reference exceed seven, use the first three, followed by "et al.". The reference style should be:

Journal article:

Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Clin Pharmacokinet.** 2009;48(3):143-57.

Book:

Heyward VH, Stolarczyk LM. Applied Body Composition Assessment. Champaign, IL: Human Kinetics, 1996.

Chapter in Edited Book:

Young LR, Altose MD. Respiratory responses to ventilatory loading. In: Hornbein TF, editor. Regulation of Breathing. New York: Dekker, 1981, pp. 905-964.

Authors are encouraged to consult the following website for more detailed examples: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

2.4-Artwork Instructions for PES

Figures and Tables: Figures, not larger than 8 in. x 10 in., should be professional in appearance and have clean, crisp lines. Hand drawings and hand lettering are not acceptable. Submit one print of each figure and include photocopies in each copy of the manuscript. Identify each figure by marking lightly on the back or on a gummed label affixed to the back, indicating figure number, author's name, top side, and abbreviated title of manuscript. Tables should be double-spaced on separate sheets and include a brief title. However, authors are encouraged to submit illustrations rather than tables. When tabular material is necessary, the information should not duplicate that in the text.

2.5- Submit a Manuscript to PES

Authors must submit their manuscripts through Manuscript Central, the online submission system for *PES*, at http://mc.manuscriptcentral.com/hk_pes. Manuscript Central manages the electronic transfer of manuscripts throughout the manuscript-review process while providing step-by-step instructions and a user-friendly design.

2.6- How to request reprints for this journal

Article reprint orders may be placed by phone, postal mail, or fax.

To order reprints, print the [Reprint Order Form](#) that is the right size for this journal.

ARTIGO CIENTÍFICO

Determinantes da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em crianças e adolescentes com anemia falciforme

Determinants of the six-minute walk test distance in children and adolescents with sickle cell anemia

Hugo Nivaldo Melo¹, Simone Joanna-Maria Stoots², Marijn Aimee Pool³, Vitor Oliveira Carvalho⁴, Lucas Oliveira Carvalho Almeida⁵, Charles Agyemang⁶, Rosana Cipolotti⁷

¹Universidade Federal de Sergipe, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, hugomelo88@hotmail.com

²University of Amsterdam, s.j.stoots@amc.uva.nl

³University of Amsterdam, m.a.pool@amc.uva.nl

⁴Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Fisioterapia, vitor.ufs@gmail.com

⁵Universidade Federal de Sergipe, lucasalmeida310@hotmail.com

⁶ University of Amsterdam, Department of Public Health, c.o.agyemang@amc.uva.nl

⁷Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina, rosanaci@yahoo.com

Endereço para correspondência:

Lucas Oliveira Carvalho Almeida (lucasalmeida310@hotmail.com)

Avenida Adélia Franco, Nº 2612, Condomínio Pousada Verde, Bloco Jasmim, Apt 303.

Cep: 49048-010

RESUMO

O objetivo deste estudo foi o de estabelecer os determinantes da distância máxima percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6) em crianças e adolescentes com anemia falciforme (AF). Após a triagem inicial, os pacientes responderam ao *Physical Activity Questionnaire for Older Children and Adolescents* (PAQ-C), e o TC6 foi realizado. Cinquenta e sete pacientes (57,9% do sexo masculino; $11,9 \pm 3,5$ anos) foram avaliados. Em uma análise univariada, idade ($p < 0,0001$), dessaturação de oxigênio da hemoglobina induzida pelo exercício ($p = 0,008$), e bilirrubina indireta ($p = 0,008$) foram significativamente associados com TC6. Para o modelo de análise multivariada, apenas a idade ($p < 0,0001$) e Índice de Massa Corporal (IMC) ($p = 0,047$) foram significativamente associados com TC6 e mostrou $r = 0,61$ e $r^2 = 0,35$ com $p < 0,001$. A seguinte equação, usada para determinar a distância máxima percorrida no TC6 (máxima DTC6), foi derivada da análise multivariada: máxima DTC6 = $487,7 + (\text{idade} * 18,3) - (\text{IMC} * 12)$. Concluiu-se que os determinantes da distância máxima percorrida no TC6 em crianças e adolescentes com anemia falciforme estão positivamente relacionados com a idade e negativamente com IMC.

Palavras-chave: Teste de caminhada de seis minutos, exercício, anemia falciforme

ABSTRACT

The aim of this study was to establish the determinants of the maximum walking distance of the six-minute walking test (6MWT) in children and adolescents with Sickle Cell Anemia (SCA). After initial screening, patients answered the Physical Activity Questionnaire for Older Children and Adolescents, and 6MWT was conducted. Fifty-seven patients (57.9% male; 11.9 ± 3.5 years) were evaluated. In a univariate analysis, age ($p < 0.0001$), exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation ($p = 0.008$), and indirect bilirubin ($p = 0.008$) were significantly associated with 6MWT. For the multivariate analysis model, only age ($p < 0.0001$) and BMI (Body Mass Index) ($p = 0.047$) were significantly associated with 6MWT and showed $r = 0.61$ and $r^2 = 0.35$ with $p < 0.001$. The following equation, used to determine the 6MWD, was derived from the multivariate analysis: $\text{maximum 6MWD} = 487.7 + (\text{age} \times 18.3) - (\text{BMI} \times 12)$. We concluded that the determinants of the maximum walking distance of the 6MWT in children and adolescents with SCA are positively related with age and negatively with BMI.

Key Words: Six-minute walking test, exercise, sickle cell anemia

INTRODUÇÃO

Anemia falciforme (AF) é uma doença genética de alta prevalência. A principal característica é a herança do gene S (gene β_s). Estima-se que 2 a 8 por cento da população do Brasil é heterozigota para a hemoglobina S (HbS). Portanto, a anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum no país (13,27).

Várias manifestações clínicas são comumente observadas em pacientes com AF, tais como a crise vaso-oclusiva, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, hemólise crônica e disfunção de órgãos (30,32). Estas manifestações clínicas também parecem estar associadas com uma alteração na capacidade de exercício, maior taxa metabólica basal (24), menores níveis de hemoglobina, doenças pulmonares e vasculares e miopatia (6,33).

Diferentes métodos de avaliação da capacidade de exercício estão disponíveis na prática clínica, como o teste de caminhada de seis minutos e o teste de esforço cardiopulmonar (mais complexo). O teste de caminhada de seis minutos (TC6) é um teste de exercício simples e de baixo custo, que é amplamente utilizado em doenças crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca (3,14). Além disso, sabe-se que atualmente já está sendo muito utilizado em pacientes com AF (21,8). Neste teste, os pacientes são instruídos a caminhar na medida do possível, em seis minutos. Correr ou trotar não é permitido. A principal variável considerada no teste é a distância máxima percorrida. Um estudo anterior realizado em uma população europeia com AF mostrou que os determinantes de distância percorrida foram: baixo nível de hemoglobina, baixa hemoglobina fetal e baixa deformabilidade dos glóbulos vermelhos (34). No entanto, ainda não há dados sobre a população brasileira descritos na literatura. Sabe-se que a população brasileira é multirracial e miscigenada e, por conseguinte, os resultados podem variar (4).

O objetivo deste estudo foi o de estabelecer os determinantes da distância máxima percorrida no TC6 em crianças e adolescentes com AF que vivem no Nordeste do Brasil. Além disso, este estudo teve como objetivo estabelecer uma equação de referência e sua confiabilidade foi testada.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Este é um estudo transversal que teve como objetivo investigar os determinantes da distância máxima percorrida no TC6 em crianças e adolescentes com AF.

Este estudo foi realizado em um hospital terciário do Nordeste do Brasil. Após a triagem inicial, os pacientes elegíveis para inclusão responderam ao *Physical Activity Questionnaire for Older Children and Adolescents* (PAQ-C) (20,29). Posteriormente, o TC6 foi realizado (8,9)

População do estudo

Dentre os pacientes com AF (HbSS), confirmada pela eletroforese de hemoglobina, foram considerados elegíveis os que tinham entre 6-18 anos de idade e em condição clínica estável: sem transfusões de sangue nos últimos três meses, sem complicações agudas (infecção, crise vaso-oclusiva, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, priapismo, sequestro esplênico) por, no mínimo, um mês. Os pacientes com deficiências neurológicas ou ortopédicas foram excluídos deste estudo. Os pacientes foram recrutados a partir de um hospital terciário no período de outubro de 2014 a maio de 2015.

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da nossa instituição. Número de registro: 30661314.0.0000.5546. Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram o termo de consentimento antes da participação.

Variáveis consideradas como potencialmente associadas com distância máxima percorrida no TC6 incluem a idade (em anos), sexo, índice de massa corporal (IMC, kg/m²), frequência cardíaca em repouso (batimentos por minuto-bpm), frequência cardíaca no final do teste (bpm), saturação periférica de oxigênio (%) em repouso, escala de Borg no final do teste, o nível de hemoglobina(g/100 mL), hematócrito(%), contagem de eritrócitos(10¹²/L), plaquetas (10⁹/L),leucócitos (10⁹/L), neutrófilos (%), reticulócitos(%), bilirrubina indireta(mg/dL), volume corpuscular médio(fL), lactato desidrogenase(U/L), terapia com hidroxiureia, hemoglobina fetal(%), hemoglobina S(%), contagem PAQ score e a dessaturação de oxigênio da

hemoglobina induzida pelo exercício, o que é considerado como uma redução de $SpO_2 \geq 3$ após o exercício (7) .

Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)

Um único TC6 foi realizado, ao longo de um corredor de 30 metros plano e reto, com uma superfície dura. Encorajamento verbal padronizado foi utilizado durante o teste. No final do teste, a distância máxima percorrida foi determinada e os níveis de dispneia e de fadiga pós-caminhada foram registrados de acordo com a escala de Borg modificada. Os pacientes foram orientados a parar quando sentissem necessidade. O TC6 foi realizado de acordo com a padronização proposta pela *American Thoracic Society* (8,9).

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

Imediatamente antes do TC6, todos os pacientes incluídos no estudo responderam a versão brasileira do PAQ-C (20,29). Ele é composto de nove questões sobre esportes, jogos e outras atividades físicas na escola e no lazer. Este 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 incluindo fim de semana. Cada questão foi pontuada em uma escala de cinco pontos (variando de 1 a 5) com a seguinte classificação: muito sedentário (1), sedentário (2), moderadamente ativo (3), ativo (4) ou muito ativo (5). Para determinar a pontuação final, uma média de todas as respostas foi calculada.

Dados clínicos e laboratoriais

Os dados hematológicos (hemoglobina, hematócrito, contagem de eritrócitos, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, reticulócitos, bilirrubina indireta, volume corpuscular médio, lactato desidrogenase) e eletroforese de hemoglobina (hemoglobina fetal e hemoglobina S) foram retirados do prontuário médico. Foram considerados os exames

laboratoriais realizados em até quatro semanas antes do teste, e em condições clínicas estáveis.

O eritrograma foi realizado em ABX Pentra® unit 60, que quantificou o hematócrito (HCT), hemoglobina (HB), glóbulos vermelhos (RBC), e os índices eritrocitários (MCV). A análise qualitativa das frações de hemoglobina foi realizada por eletroforese em tiras de acetato de celulose, pH alcalino, e o hemolisado foi preparado com 50 uL de sangue total e 100 uL de solução a 1% de saponina (22). A confirmação e quantificação de hemoglobinas normais e variantes foram realizadas por cromatografia líquida de elevado desempenho automatizada (HPLC). Outros testes foram realizados: eletroforese em ágar-fosfato em pH ácido, hemoglobina fetal, hemoglobina A2 (22,23) e teste de afoiçamento em uma solução de metabissulfito de sódio a 2% (10). Níveis de bilirrubina indireta foram obtidos pelo método colorimétrico.

Além para isso, foi investigado se o paciente estava usando hidroxiuréia.

A fim de determinar se um paciente era elegível para inclusão, foi coletado também a história de transfusões de sangue e complicações agudas (infecção, a crise vaso-oclusiva, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, priapismo e sequestro esplênico).

Ingestão de medicação atual

Todos os pacientes estavam em uso de hidroxiureia de acordo com as diretrizes atuais: dose inicial de 15 mg/kg/dia, não superior a 35 mg/kg/dia (31). Além disso, todos os pacientes estavam utilizando a suplementação de ácido fólico (2 mg/dia).

A análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão. A associação entre as variáveis coletadas dos 57 pacientes foi avaliada. A fim de identificar os fatores associados com distância máxima percorrida no TC6, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson entre a distância percorrida e os biomarcadores estudados. A

análise univariada foi realizada para selecionar as variáveis a serem utilizadas num modelo multivariado. As variáveis com um valor de $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Na análise multivariada, distância máxima percorrida foi definida como variável dependente. As variáveis não significativas ($p > 0,05$) foram selecionados por meio do modelo *backward stepwise*. Após a análise, uma equação foi criada para prever a distância máxima percorrida. A confiabilidade dessa equação foi avaliada usando o gráfico de Bland e Altman em um segundo e independente grupo de 6 pacientes, o que representa 10% da amostra deste estudo (5). Para a análise estatística realizada neste estudo, foi utilizado o software de SPSS (Chicago IL, EUA), versão 13.0.

RESULTADOS

Participantes

Inicialmente 352 crianças e adolescentes com AF foram triados e 66 pacientes foram considerados elegíveis para este estudo. A partir destes 66 pacientes, 9 foram excluídos baseado nos critérios pré-definidos (figura 1).

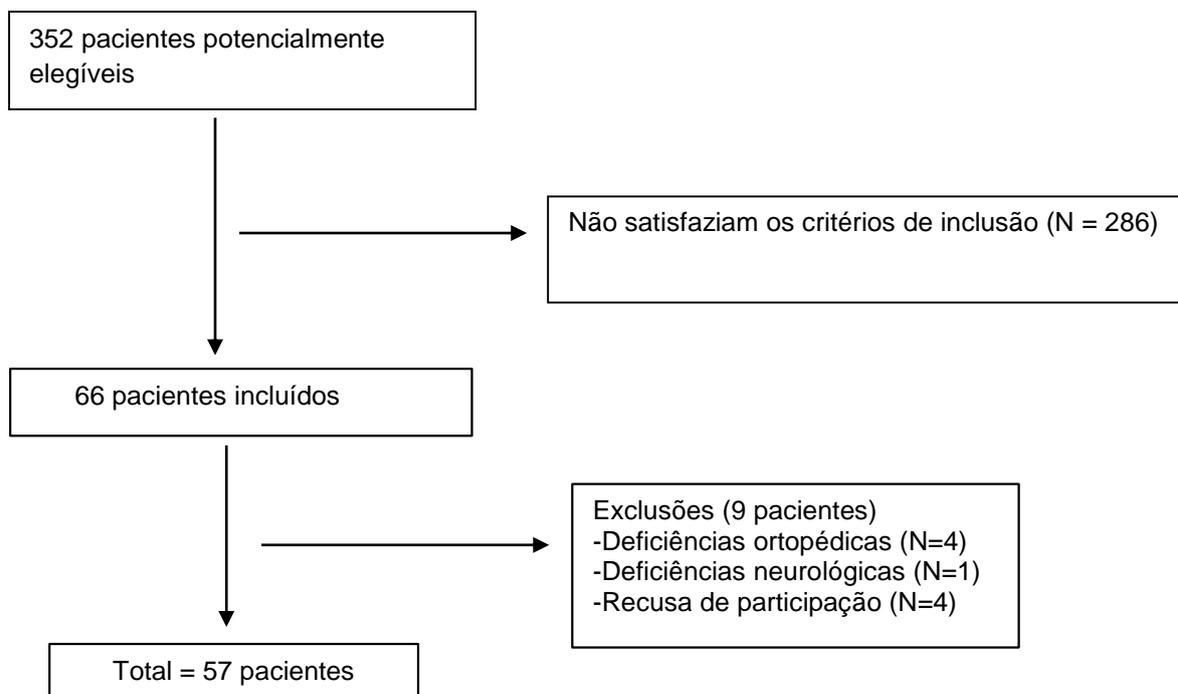


FIGURA 1: Pacientes incluídos no estudo

Os 57 pacientes (57,9% do sexo masculino; $11,9 \pm 3,5$ anos) preencheram os critérios de inclusão e foram avaliados neste estudo. Suas características demográficas estão apresentadas na tabela 1.

Os dados dos resultados/resultados principais

Todos os 57 pacientes completaram o TC6 sem quaisquer complicações e ninguém precisou interromper o teste. A distância média caminhada foi 509 ± 87 metros. O questionário (PAQ-C) foi aplicado a todos os 57 participantes. Com base na pontuação do questionário ($1,64 \pm 0,4$), 63,1% dos pacientes com AF foi categorizado como muito sedentário e o restante 36,9% dos pacientes foi categorizada como sedentários (tabela 1). Não houve diferença significativa entre sedentários e muito sedentários em relação a distância percorrida nos seis minutos (530 ± 84 vs 497 ± 87 metros, respectivamente; $p = 0,16$; IC 95%: -14.19-80.75)

Análise univariada selecionou as seguintes variáveis com um valor de $p < 0,20$ para ser usado em um modelo multivariada: idade ($p < 0,0001$), IMC ($p = 0,118$), frequência cardíaca no final do teste ($p = 0,069$), saturação periférica de oxigênio no sexto minuto do teste ($p = 0,125$), hematócrito ($p = 0,188$), contagem de eritrócitos ($p = 0,056$) e bilirrubina indireta ($p = 0,008$)

As variáveis, idade (beta: 0,75; B: 18,3 $p < 0,0001$; intervalo de confiança de 95% para B: 10.50--26.11) e IMC (beta: -0,32; B: -12 $p = 0,047$; intervalo de confiança de 95% para B: -23.81-- -0,17), foram significamente associadas com o TC6 no modelo de análise multivariada, $r = 0,61$ e $r^2 = 0,35$ com $p < 0,001$. Por conseguinte, estas duas variáveis foram aceitas como determinantes da distância máxima percorrida no TC6.

Tabela 1: Caracterização dos participantes

Variáveis	Crianças e adolescentes com AF (n=57)	Intervalo	Correlação entre a distância percorrida no TC6 (m) e biomarcadores#	P
Idade (anos)	11.9 ± 3.5	6 — 18	r= 0.54	0.0001
Sexo masculino (%)	57.9	-	r=0.36	0.78
IMC (kg/m ²)	16.3 ± 2.3	13.01 — 23.48	r=0.19	0.118
IMC (% abaixo do peso)	27.5			
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	91.9 ± 13.3	67 — 122	r= 0.7	0.53
Frequência cardíaca no sexto minuto do teste (bpm)	124.8 ± 31.3	73 — 227	r= 0.25	0.069
Saturação periférica de oxigênio em repouso (%)	93.2 ± 5.6	65 — 99	0.10	0.41
Saturação periférica de oxigênio no sexto minuto do teste (%)	89.1 ± 8.4	54 — 99	r=0.19	0.12
Escala de Borg no sexto minuto do teste	4.1 ± 1.4	2 — 7	r=0.15	0.22
Hb (g/100mL)	8.2 ± 1.3	5.03 – 12.1	r= 0.15	0.23
Hematócrito (%)	24.1 ± 4.3	14.2 – 38.1	r= 0.21	0.188
Hm (10 ¹² /L)	2.7 ± 0.6	1.6 – 5.18	r=0.29	0.05
Plaquetas (10 ⁹ /L)	429.4 ± 139.7	109 – 878	r=0.6	0.64
Leucócitos (10 ⁹ /L)	12.4 ± 3.6	4.1 – 20.7	r= 0.37	0.77
Neutrófilos (%)	48.1 ± 9.6	30 – 78	r=0.13	0.28
Reticulócitos (%)	9.2 ± 4.3	07 – 19.2	r=0.15	0.23
Bilirrubina indireta (mg/dL)	3.1 ± 3	03 – 17.09	r=0.37	0.008
VCM (fL)	91 ± 14	31.07 – 125	r=0.15	0.22
LDH (U/L)	961.9 ± 475	100 – 2127	r= 0.22	0.86
Terapia com hidroxiuréia (HU) (número de pacientes, %)	26; 45.6	-	r=0.15	0.23
HBF (%)	11.3 ± 7.6	1.9 – 31.7	r=0.001	0.98
HBS (%)	75.6 ± 14.9	34.4 – 95	r=0.13	0.31
PAQs score	1.6 ± 0.4	0.8 – 2.4	r=0.95	0.45
EIHOD (número de pacientes, %)	29, 50.8	-	-	-
Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (m)	509 ± 87	360 – 746	-	-
Porcentagem de distância prevista (%)*	79 ± 11.5	-	-	-

TABELA 1: Resultados são expressos como média, desvio padrão e intervalo, salvo indicação em contrário. IMC: Índice de massa corporal, Hb: hemoglobina, Hm: hemácias, VCM: volume corpuscular médio, LDH: lactato desidrogenase, HbF: hemoglobina Fetal, HbS: hemoglobina S, PAQ-C: questionário de atividade física, EIHD: dessaturação de oxigênio da hemoglobina induzida pelo exercício. * de acordo com os modelos de Geiger et al. (dados não disponíveis para adolescentes e crianças brasileiras). # Coeficiente de correlação de Pearson.

A equação a seguir, que pode ser usada para determinar DTC6, foi derivada da análise multivariada: $\text{Máxima DTC6} = 487,7 + (\text{idade} * 18,3) - (\text{IMC} * 12)$. Nesta equação, a distância máxima percorrida é expressa em metros, a idade é expressa em anos e IMC é expressa em kg/m^2 .

Confiabilidade da equação

A fim de avaliar a confiabilidade da equação gerada, um segundo e independente grupo de 6 doentes com AF foi avaliado. Sua distância máxima percorrida média foi de $480,5 \pm 63,1$ metros, o que representa $99 \pm 2\%$ do valor previsto calculada pela nossa equação. A correlação entre o valor máximo previsto DTC6 e DTC6 medido no segundo grupo de 6 doentes com AF foi encontrado para ser significativa ($r = 0,98$; $p = 0,0004$). A Figura 2 mostra os resultados em um gráfico de Bland Altman.

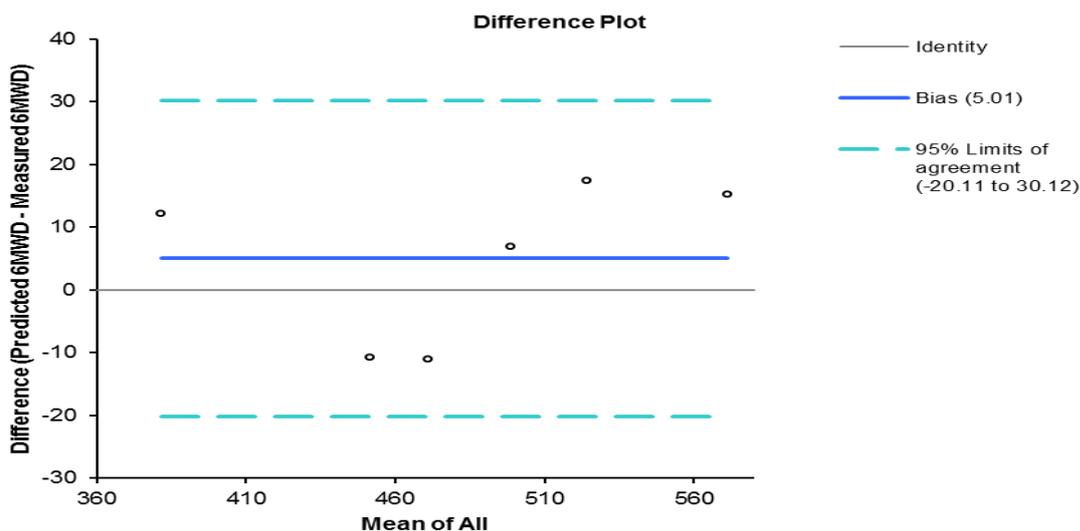


FIGURA 2: Representação de Bland e Altman da medida da distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos (TC6) e a distância prevista pela equação proposta.

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é que a distância máxima no TC6 em crianças e adolescentes com AF é determinada pela idade e IMC.

Estudos anteriores mostraram que pacientes com AF têm a capacidade de exercício prejudicada (17). Vários fatores são potencialmente associados com a capacidade de exercício diminuída nessa população, tais como os baixos níveis de hemoglobina e hemólise aumentada, que preveem baixa saturação de oxigênio no início do estudo e após o exercício (7,28). O estudo de Waltz et al. (34) determinou que os níveis de hemoglobina, baixa hemoglobina fetal e baixa deformabilidade dos glóbulos vermelhos estão associados com a distância máxima percorrida no TC6 em uma população francesa de pacientes com AF. No entanto, não há estudos realizados em pacientes brasileiros com AF.

Portanto, este é o primeiro estudo a mostrar uma associação independente entre distância máxima percorrida no TC6 e idade do participante (positivamente) e IMC (inversamente) em crianças e adolescentes brasileiros com AF. Nosso estudo avaliou variáveis clínicas e laboratoriais relativamente simples, que podem ser utilizadas na maior parte dos serviços em todo o mundo. Além disso, este é o primeiro estudo a estabelecer uma equação para prever a distância máxima no TC6. Para verificar esta equação, a sua confiabilidade, também foi testada.

Sabe-se que peso, altura, IMC e idade são fortes determinantes da distância máxima em pessoas saudáveis. O impacto do IMC nos resultados do TC6, para a mesma faixa de peso, reflete o denominador, que é o quadrado da altura. Assim, quanto maior for a altura menor será o IMC, e portanto melhor resultado no TC6, sendo maior a distância percorrida em cada passo. A influência da idade é mais complexa, uma vez que, para crianças e adolescentes, a relação entre a idade e os resultados do TC6 é direta, enquanto que em adultos a proporção é inversa (12,18). Este achado, aparentemente paradoxal quando se considera a piora do desempenho cardiovascular com o avançar da idade em adultos, pode ser explicado pelo atraso puberal e conseqüente atraso no estirão de crescimento, o que caracteriza o adolescente com AF. Assim, dentro de um intervalo de tempo no qual o crescimento linear dos membros inferiores é intensificado e os danos no sistema cardiovascular não são evidentes na forma de sintomas, os resultados do teste é superior (2).

Esta mesma associação era esperada ser encontrada no presente estudo, porque essas variáveis são cuidadosamente investigadas na fisiologia do exercício. No entanto, o estudo realizado por Waltz et al. (34) não incluía essas variáveis em sua análise dos determinantes da distância máxima percorrida no TC6. Neste contexto, destacam-se ainda a influência da idade como determinante da capacidade de exercício (11).

Em nosso estudo, era esperado que diversas variáveis estivessem relacionadas com a capacidade física de pacientes com AF, como a hemoglobina, a hemoglobina fetal e terapia com hidroxiureia, com base nos resultados a partir de uma população francesa estudada por Waltz et al (34). Este achado pode ser devido a diferentes fenótipos da doença, com uma predominância de perfil hemolítico ou vasclusivo, ou mesmo devido à presença de 45,6% dos doentes tratados com hidroxiureia na amostra do presente estudo (1).

Outra variável previamente comprovada para ser associada com a distância máxima percorrida no TC6 é a dessaturação de oxigênio da hemoglobina induzida pelo exercício - EIHOD. Estudos anteriores mostram uma alta prevalência de dessaturação de oxigênio maior entre as crianças e adolescentes com AF (15,25). No entanto, neste estudo, esta variável não foi associada com o TC6. Uma possível razão é que nosso estudo mostrou um aumento da contagem de reticulócitos, o que significa que a taxa hemolítica em nossa coorte é alta. Como é sabido que a taxa hemolítica é um preditor de dessaturação de oxigênio da hemoglobina induzida pelo exercício em pacientes com AF, nossos resultados diferem de outros estudos (7,16,19,25,26,28).

Este estudo foi limitado pelo número de pacientes, especialmente considerando nosso modelo de análise multivariada, e carece de avaliação cardiopulmonar (como disfunção diastólica e doença vascular pulmonar), bem como de um grupo controle saudável correspondente. Além disso, o estudo avalia o nível de atividade física através de um questionário (o que pode sofrer influência da memória), e utiliza os registros de dados de laboratório a partir prontuários médicos (embora os resultados considerados foram aqueles obtidos até no máximo quatro semanas antes do teste), o que pode limitar a interpretação dos nossos resultados. Outra limitação do nosso estudo foi que os pacientes foram recrutados a partir de um único hospital terciário no Brasil.

CONCLUSÃO

Neste estudo, os determinantes da distância máxima percorrida no TC6 em crianças e adolescentes com AF são a idade e IMC. A idade foi a única variável associada positivamente com distância máxima percorrida.

CONFLITO DE INTERESSE: Não

REFERÊNCIAS

1. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*. 2011;118(1):19–27.
2. 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.
3. Altenburg WA, de Greef MHG, Ten Hacken NHT, Wempe JB. A better response in exercise capacity after pulmonary rehabilitation in more severe COPD patients. *Respir Med*. 2012;106(5):694-700.
4. 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):167-71.
5. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986; 1:307-310.
6. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1309–16.
7. Campbell A, Minniti CP, Nouriaie M 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.
8. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011;49:151–63.

9. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111–7.
10. Daland GA, Castle WB. A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells: the use of reducing agents. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1948;33:1082-8.
11. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V et al. The 6-min walk test: A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003;123(2):387–98.
12. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384–7.
13. Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL de, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *Jornal de Pediatria*. 2010;86(4):279–84.
14. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132(8):919–23.
15. Halphen I, Elie C, Brousse V et al. Severe Nocturnal and Postexercise Hypoxia in Children and Adolescents with Sickle Cell Disease. *PLoS One*. 2014;9(5):e97462.
16. Homi J, Levee L, Higgs D, Thomas P, Serjeant G. Pulse oximetry in a cohort study of sickle cell disease. *Clin Lab Haematol*. 1997;19(1):17–22.
17. 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*. 2013; 89(6):588–94.
18. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Brazilian J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080–5.
19. Kato GJ, McGowan V, Machado RF et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2006;107(6):2279–85.
20. Kowalski KC, Crocker PRE, Faulkner RA. Validation of the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Pediatr Exerc Sci*. 1997;9(2):174–86.

21. Liem RI, Nevin M, Prestridge A, Young LT, Thompson A. Functional capacity in children and young adults with sickle cell disease undergoing evaluation for cardiopulmonary disease. *Am J Hematol.* 2009;84(10):645–9.
22. Naoum PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. Sarvier Ed. Livros Médicos. São Paulo, SP. 1997.
23. Naoum PC. Eletroforese. Técnicas e Diagnósticos. 2ª Ed. Santos Editora. São Paulo, SP. 1999.
24. Petto J, de Jesus JB, Vasques LMR et al. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):26–30.
25. Quinn CT, Ahmad N. Clinical correlates of steady-state oxyhaemoglobin desaturation in children who have sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005;131(1):129–34.
26. Rackoff WR, Kunkel N, Silber JH, Asakura T, Ohene-Frempong K. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Blood.* 1993;81(12):3422–7.
27. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010; 376(9757):2018–31.
28. 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.
29. Silva R da, Malina R. Level of physical activity in adolescents from Niterói, Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2000;16(4):1091–7.
30. Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2006;27(4): 204–10.
31. Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: Efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatric Blood and Cancer.* 2012;59(2):365–71.
32. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2004;364:1343–60.
33. Van Beers EJ, van der Plas MN, Nur E et al. Exercise tolerance, lung function abnormalities, anemia, and cardiothoracic ratio in sickle cell patients. *Am J Hematol.* 2014; 89 (8): 819–24.
34. Waltz X, Romana M, Hardy-Dessources M-D 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.

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^a. Dr. Rosana Cipolotti

TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Data 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^a. 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^a. 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^ª. 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^ª. 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^ª. 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^ª. 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
Saltos							
Atividade no parque ou na rua							
Caminhada							
Andar de bicicleta							
Correr ou trotar							
Ginástica aeróbica							
Natação							
Dança							
Andar de skate							
Futebol							

Basquete							
Queimado							
Outras (liste abaixo)							

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

Eu não faço aulas	
Raramente	
Algumas vezes	
Frequentemente	
Sempre	

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

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

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

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

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^a. Dra Rosana Cipolotti

Escala de Borg utilizada no Brasil (adaptada).

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

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			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
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, 04, 14</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: FUNDACAO 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-GRADUACAO EM CIENCIAS DA SAUDE</u>			
Data: <u>19, 04, 14</u>		 Assinatura Profª Drª Amélia Maria Ribeiro de Jesus Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde / NPGME/UFS	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
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: FUNDAÇÃO 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

Pediatric Exercise Science

Preview

From: pes@brocku.ca
To: hugomelo88@hotmail.com
CC:
Subject: Pediatric Exercise Science - Manuscript ID PES.2015-0156
Body: 06-Jul-2015

Dear Mr. Melo:

Your manuscript entitled "Determinants of the maximum walking distance of the six-minute walking test in children and adolescents with sickle cell anemia" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Pediatric Exercise Science.

Your manuscript ID is PES.2015-0156.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at https://mc.manuscriptcentral.com/hk_pes and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to https://mc.manuscriptcentral.com/hk_pes.

Thank you for submitting your manuscript to Pediatric Exercise Science.

Sincerely,
 Pediatric Exercise Science Editorial Office

Date Sent: 06-Jul-2015



Determinants of the maximum walking distance of the six-minute walking test in children and adolescents with sickle cell anemia

Journal:	<i>Pediatric Exercise Science</i>
Manuscript ID:	PES.2015-0156
Manuscript Type:	Original Article
Keywords:	exercise, functional performance, pediatrics