



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

HUGO NIVALDO MELO ALMEIDA LIMA

**CAPACIDADE FUNCIONAL PARA O EXERCÍCIO E NÍVEL
DE ATIVIDADE FÍSICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ANEMIA FALCIFORME**

**ARACAJU-SE
2015**

HUGO NIVALDO MELO ALMEIDA LIMA

**CAPACIDADE FUNCIONAL PARA O EXERCÍCIO E NÍVEL
DE ATIVIDADE FÍSICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti

**ARACAJU-SE
2015**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

L732 Lima, Hugo Nivaldo Melo Almeida

Capacidade funcional para o exercício e nível de capacidade física de crianças e adolescentes com anemia falciforme / Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima ; orientadora Rosana Cipolotti. – Aracaju, 2015.
99 f.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2015.

1. Anemia falciforme. 2. Exercício. 3. Aptidão física. 4. Caminhada. I. Cipolotti, Rosana, orient. II. Título.

CDU 616.155.194

HUGO NIVALDO MELO ALMEIDA LIMA

**CAPACIDADE FUNCIONAL PARA O EXERCÍCIO E NÍVEL
DE ATIVIDADE FÍSICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Prof. Dr. Rosana Cipolotti

Prof. Dr. Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva

Prof. Dr. Vitor Oliveira Carvalho

PARECER

AGRADECIMENTOS

Durante esse tempo só tenho a agradecer a todos que passaram pelo meu caminho e que com certeza deixaram um pouco de si. Os momentos de alegria serviram para me permitir acreditar na beleza da vida, e os de sofrimento, serviram para um crescimento pessoal único. É muito difícil transformar sentimentos em palavras, mas serei eternamente grato a vocês, pessoas imprescindíveis para a realização e conclusão deste trabalho.

Agradeço, primeiramente, a Deus, que tem dado a mim todas as coisas. É Nele que busco refúgio e consolo nos momentos em que dá vontade de desistir como também, a paz que encontro quando tudo é alegria. À minha família, por todo o apoio e paciência com que pude contar para conseguir seguir em frente em busca dos meus projetos. Muito obrigado, minha mãe, por sempre acreditar que eu posso ir muito mais além do que imagino; meu pai e meu irmão, por todo o carinho que tem me dado, mesmo com certa distância, sempre se mostram presentes; minha irmã, por ser um grande espelho para mim, me aconselhando na hora certa e se mostrando compreensiva e madura nos momentos em que eu menos espero. Amo muito todos vocês. Agradeço imensamente aos meus amigos, colegas de trabalho e todos que fazem parte da minha vida, que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui. Um agradecimento muito especial à professora Dra. Rosana Cipolotti, pela valiosa orientação, pela confiança em mim depositada ao me orientar num objeto de estudo ainda pouco explorado, pelo acompanhamento sistemático, dedicado e motivador, e pela paciência e serenidade com que conduziu as discussões nos momentos mais críticos. Dessa convivência vou guardar minha admiração pelo seu perseverante trabalho em prol de pesquisas que tragam contribuições relevantes para a comunidade acadêmica e para a sociedade em geral. Ao professor Dr. Vitor Carvalho, pelos ensinamentos, orientações, incentivo, amizade e dedicação. Você esteve ao meu lado durante a reta final deste Mestrado, e não mediu esforços para me ajudar, sempre com uma solução simples para os meus problemas que pareciam ser gigantes. Foram muitos cafés, com longas conversas, uma parceria e amizade

que será guardada e cultivada para o resto da minha vida. Não poderia deixar de agradecer ao professor Dr. Ricardo Gurgel, pela grande ajuda e contribuição direta, assim como discussões específicas sobre assuntos relevantes ao presente trabalho. Aos amigos e colaboradores Marijn Pool, Simone Stoots e Lucas Almeida, pela enorme contribuição para a conclusão deste trabalho. A todos do ambulatório do Hospital Universitário e da casa de apoio AVOSOS por entender a importância e atender todas as minhas necessidades e colaborar diretamente para o objetivo final. A todos os colegas de classe, amigos e professores do Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por acreditarem que este desejo e ousadia seriam possíveis. A convivência com todos vocês neste tempo me trouxe um aprendizado incomparável. Muito feliz por ter conhecido vocês! Por fim, e não menos importante ofereço essa dissertação a toda comunidade como instrumento de análise e reflexão. **MUITO OBRIGADO!**

“É fundamental diminuir a distância entre o que se diz e o que se faz, de tal forma que, num dado momento, a tua fala seja a tua prática”.

(Paulo Freire)

MELO; H. N. **Capacidade funcional para o exercício e nível de atividade física de crianças e adolescentes com anemia falciforme**. 2015. 99p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju.

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença com grande importância clínica e epidemiológica, onde várias manifestações clínicas são comumente observadas em pacientes com AF, e estas manifestações parecem estar associadas com uma menor capacidade ao exercício. No entanto, pouco se sabe sobre o nível de atividade física (NAF) e sua relação com o desempenho físico em crianças e adolescentes com AF. Esta dissertação é composta por dois artigos originais. No primeiro artigo, “Determinants of the maximum walking distance of the six-minute walking test in children and adolescents with sickle cell anemia”, os principais achados foram que os determinantes da distância máxima do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) em crianças e adolescentes com AF estão relacionados positivamente com a idade e negativamente com o IMC. Em adição, uma equação foi criada e testada para prever a distância máxima. $6MWD = 487.7 + (age * 18.3) - (BMI * 12)$. A confiabilidade dessa equação foi avaliada usando o gráfico de Bland e Altman em um segundo e independente grupo de pacientes. O segundo artigo, “Physical activity level by questionnaire and physical performance by six-minute walking test in children and adolescents with sickle cell anemia”, comparou o NAF, avaliado por meio do Physical Activity Questionnaire for older children and adolescents (PAQs), e o desempenho físico, mensurado pelo TC6 de crianças e adolescentes com e sem AF, além de investigar possíveis relações entre NAF e desempenho físico em ambos os grupos. Neste estudo observou-se que crianças e adolescentes com AF possuem um NAF inferior ao de indivíduos saudáveis, quando medidos pelo PAQs e ao comparar o desempenho físico no TC6, nós observamos que o grupo com AF apresentou, clinicamente, pior desempenho no teste, comparado a indivíduos saudáveis. Coletivamente, estes achados podem afirmar que os pacientes portadores de AF apresentam capacidades físicas para o exercício abaixo do normal. Os principais determinantes para essa capacidade de exercício anormal foram idade e IMC. Tal fato poderá balizar pesquisas associadas à causalidade da menor prática de atividade física nessa população.

Descritores: Anemia Falciforme; Exercício; Aptidão física; Caminhada.

MELO; H.N **Functional capacity for exercise and physical activity levels of children and adolescents with sickle cell anemia.** 2015. 99p. Dissertation (Master in Health Sciences) - Federal University of Sergipe, Aracaju.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is a disease with great clinical and epidemiological importance, various clinical manifestations are commonly observed in patients with SCD, and these manifestations seem to be associated with a lower exercise capacity. However, little is known about the level of physical activity (PA) and its relationship to physical performance in children and adolescents with SCA. This dissertation consists of two original articles. In the first article, "Determinants of the maximum walking distance of the six-minute walking test in children and adolescents with sickle cell anemia", the main findings were that the determinants of the maximum distance the 6-minute walk test (6MWT) in children and adolescents with SCD are related positively with age and negatively with BMI. In addition, an equation was established to provide for maximum distance. $6MWD = 487.7 + (age \ 18.3) - (BMI * 12)$. The reliability of this equation was assessed using the Bland and Altman plot in a second, independent group of patients. The second article, "Physical activity level by questionnaire and physical performance by six-minute walking test in children and adolescents with sickle cell anemia", compared the PA, assessed using the Physical Activity Questionnaire for Older Children and Adolescents (PAQs), and physical performance, measured by the 6MWT in children and adolescents with and without SCD, and to investigate possible relationships between PA and physical performance in both groups. In this study it was observed that children and adolescents with SCD have a PA lower than in healthy individuals, as measured by PAQs and compare the physical performance in the 6MWT, we observed that the group with SCD presented clinically worse performance in the test, compared healthy subjects. Collectively, these findings may state that patients with sickle cell anemia present physical fitness to exercise below normal. The main determinant for this abnormal exercise capacity were age and BMI. This fact may mark out research associated with causality less physical activity in this population.

Key-words: Sickle cell anemia; Exercise; Physical Fitness; Walking.

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
1.1 Epidemiologia da Anemia Falciforme.....	11
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.....	24
1.5 Instrumentos para avaliação do desempenho físico.....	27
2. OBJETIVOS.....	31
2.1 Objetivo geral.....	32
2.2 Objetivos específicos.....	32
3. ARTIGO 1.....	34
4. ARTIGO 2.....	51
5. DISCUSSÃO GERAL.....	66
6. CONCLUSÃO GERAL.....	71
7. REFERÊNCIAS.....	73
8. APÊNDICES.....	84
9. ANEXOS.....	89

Three vertical lines of varying heights and colors (dark red, grey, and dark grey) are positioned on the left side of the page.

Revisão da Literatura

1. REVISÃO DA 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, apesar de a doença ser predominante em negros e pardos, ela também ocorre em brancos. Na região sudeste do nosso país, 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” juntamente com fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito nos estados brasileiros que fazem parte da fase II e III do programa de triagem neonatal. A fase I está incluso apenas os testes para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; a fase II acrescenta-se as hemoglobinopatias e a fase III, seria a fase II mais a fibrose cística (BOTLER, 2010; ARAÚJO, 2010).

Os dados obtidos através desse programa de triagem permitem mostrar que existem cerca 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 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 SS apresenta 85% de chance de sobrevida 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 heterozigoses 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 consequências 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 tem um papel muito importante. Isso se deve ao fato deles estarem presentes em maior número nesses pacientes e que algumas das moléculas de adesão como, por exemplo, o CD36 e o Cd49d são expressas somente neles (ZAGO, 2007). A elevada adesividade do eritrócito falcêmico ao endotélio vascular leva a situação de hipóxia tecidual devido à estase venosa provocada pelo processo. Isso tem como resultado um agravamento da situação circulatória, já que mais moléculas de HbS vão passar para o estado de desoxi-HbS. Os tecidos mal perfundidos sofrem infartos, com necrose e formação de fibrose. Os principais órgãos afetados são baço, medula óssea e placenta (ATAGA, 2003). As

lesões teciduais agudas provocadas por todos esses eventos desencadeiam as crises de dores e também as lesões crônicas e progressivas de órgãos (STEINBERG, 2006; VILLAGRA, 2007).

Ao mesmo tempo em que ocorre a adesão dos eritrócitos ao endotélio vascular, também ocorrem alterações de coagulação e mobilização de células inflamatórias agudas (granulócitos) e crônicas (monócitos) (ZAGO, 2007). Os neutrófilos ativados expressam CD64, integrinas ($\alpha\text{L}\beta 2$ e $\alpha\text{M}\beta 2$), receptor da trombospondina (CD36), moléculas de adesão leucócito-endotélio (L-selectinas) e leucócitoplaquetas [ligante da P-selectina (PSGL-1)], que favorecem a adesão ao endotélio, recrutam plaquetas e outros neutrófilos para o sítio de inflamação, além de secretarem H_2O_2 que lesa o endotélio vascular (OKPALA, 2004). As plaquetas ativadas dos pacientes com doença falciforme expressam maior quantidade de P-selectina (CD62p), que favorece a ligação com o endotélio e com neutrófilos via PSGL-1 e de $\alpha\text{v}\beta 3$ (CD61), receptor de vitronectina. As células endoteliais ativadas expressam moléculas como VCAM-1 e ICAM-1, que facilitam a adesão de células sanguíneas ao endotélio (SOLOVEY, 2001).

Nos pacientes falciformes o endotélio vascular constitui um componente importante no processo inflamatório e no fenômeno de vaso-oclusão (ZAGO, 2007). As hemácias falciformes sofrem o processo de hemólise crônica e tem como produtos a hemoglobina livre e arginase. Esta é uma enzima que utiliza o substrato usado para a produção de NO, comprometendo assim o metabolismo do óxido nítrico e ocasiona vasculopatia proliferativa (HEBBEL, 2004; KATO, 2007; WOOD, 2007; ZAGO, 2007). A depleção de substrato e o sequestro de NO causam redução local desta substância e vasoconstrição. Em consequência dessa reação de vasoconstrição, o fluxo sanguíneo fica lentificado favorecendo assim o fenômeno de falcização das hemácias (ZAGO, 2007). Portanto, pode-se considerar que redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) na doença falciforme é um componente crítico nessa anormalidade (GLADWIN, 2004; MACK, 2006).

Além de produzir NO, as células endoteliais também são responsáveis pela liberação de um peptídeo pró-inflamatório e potente vasoconstritor de artérias e veias denominado de endotelina-1. Essa também tem como função aumentar as concentrações de VCAM-1 e ICAM-1 solúveis e estimular os monócitos a secretarem

citocinas inflamatórias e substâncias que aumentam a produção de superóxidos pelos neutrófilos. Dentre as citocinas inflamatórias secretadas as principais são IL-1, IL-6, IL-8, TNF- 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 eritróide 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, apnéia, stress e fatores psicológicos. No entanto, a maior parte dos casos não se consegue identificar o fator responsável pelo desencadeamento da crise algica. A incidência e a prevalência variam de acordo com a faixa etária, sexo, genótipo e alterações laboratoriais (SHAPIRO, 1989; SERJEANT, 1992; PLATT, 1995; ARAÚJO, 2010).

A severidade da dor varia muito e engloba desde episódios moderados com duração em torno de 5 a 10 minutos, até episódios generalizados, cuja duração pode ser mais prolongada (dias ou semanas), necessitando de internação hospitalar (SHAPIRO, 1989; SERJEANT, 1992). As internações são mais comuns em pacientes adultos SS e talassemia $S\beta^0$ chegando a representar até 90% dos casos. Estudos mostram que 39% dos pacientes não apresentam crise dolorosa; porém 1% dos pacientes que apresentam as crises dolorosas chegam a ter uma frequência de crises por ano maior do que seis (LOBO, 2009).

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

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

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

1.2.3.3 Insuficiência de múltiplos órgãos

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

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

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

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

1.3 Repercussões sobre o Sistema Cardiovascular

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

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

O estado de alto débito cardíaco caracteriza-se por um estado hipercinético que é desencadeado pelo processo de hipóxia tissular (SIMÕES, 2001). A hipóxia, devido ao metabolismo anaeróbico ativado, leva à acidose láctica, à liberação de bradicinina e adenosina e, conseqüentemente, à vasodilatação (MARTINS, 1998). A consequência disso é o aumento do fluxo sanguíneo que concorre para reequilibrar a oferta de oxigênio. Também acaba levando ao aumento do retorno venoso para as cavidades cardíacas, elevando assim a pré-carga dos ventrículos e conseqüentemente a força de contração miocárdica (SIMÕES, 2001). O aumento da viscosidade sanguínea está especificamente relacionado à AF (SIDDIQUI, 2003). Isso ocorre devido à presença das células falcizadas. A viscosidade elevada característica dessa doença acarreta em um fator de desgaste cardíaco que necessita sustentar um débito elevado sem a compensação da queda da viscosidade (SIMÕES, 2001).

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

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

falciforme (QUINONES, 2002). Esta aumenta quando associado disfunção diastólica e hipertensão pulmonar (GLADWIN, 2012).

No exame físico de um paciente portador de AF pode-se notar geralmente a presença de pulsos amplos e céleres. Também se costuma perceber a presença de terceira bulha (ritmo em três tempos) além de detectar ainda aumento da intensidade da segunda bulha no foco pulmonar (SIMÕES, 2001). O sopro sistólico é o achado mais frequente no exame cardiovascular de um paciente falcêmico (SIMMONS, 1988). Ele é melhor audível ao longo da borda esternal esquerda, às vezes rudes e associados a frêmitos (SIMÕES, 2001). A sua origem é atribuída ao hiperfluxo próprio da anemia falciforme já que lesões orovalvares raramente são encontradas (SHULMAN, 1999).

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

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

1.4 Repercussões sobre Desempenho Físico

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

O aumento contínuo dos batimentos cardíacos associado também com idade avançada e baixo nível de hemoglobina pode estar relacionado com a presença de alterações no eletrocardiograma de pacientes com AF durante o esforço (MOREIRA, 2002). A disfunção diastólica do VE também contribui para a redução acentuada da CF (GLADWIN, 2012). A disfunção diastólica está associada com a mortalidade na AF (QUINONES, 2002), alto risco de morte súbita e disfunção de órgãos (GLADWIN, 2012). Um estudo aponta que a elevada velocidade de regurgitação tricúspide pode ser usada como biomarcador já que esteve associada com a diminuição na capacidade de exercício (GORDEUK, 2011).

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

Alguns estudos já apontam a associação entre o baixo nível de Hb, baixo nível de HbF e baixa deformabilidade dos glóbulos vermelhos com a diminuição do desempenho no teste da caminhada de 6 minutos (TC6) em crianças com DF (MINNITI, 2009; WALTZ, 2013). A deformabilidade das hemácias em pacientes AF é dependente da quantidade de HbS nos eritrócitos e o maior nível de HbF aumenta o

tempo de atraso de HbS polimerização, inibindo assim parcialmente a falcização das hemácias (AKINSHEYE, 2011). Sendo assim sugere-se que a transfusão sanguínea (MILLER, 1980) e a terapia com hidroxureia 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). Retirei a parte confusa. 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 SpO 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-DASILVA, 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.

Three vertical lines of varying heights and colors (dark red, grey, and dark grey) are positioned on the left side of the page.

Objetivos

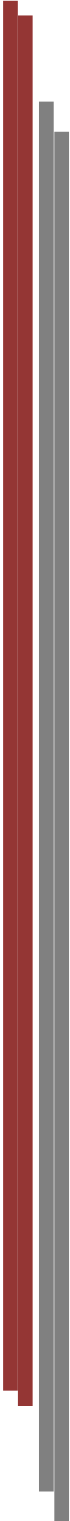
2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

- Avaliar a capacidade funcional para o exercício e o nível de atividade física de crianças e adolescentes com anemia falciforme.

2.2 Objetivos específicos

- Estabelecer os determinantes da distância máxima percorrida no teste de caminhada de seis minutos de crianças e adolescentes com anemia falciforme (Artigo 1).
- Criar e testar uma equação para prever a distância máxima percorrida no teste de caminhada de seis minutos de crianças e adolescentes com anemia falciforme (Artigo 1).
- Comparar o nível de atividade física e o desempenho físico no teste de caminhada de seis minutos de crianças e adolescentes com anemia falciforme com indivíduos saudáveis (Artigo 2).



Artigos Científicos

3. Artigo 1

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

Running title: Six-minute walking distance in 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

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 ($p = 0.047$) were significantly associated with 6MWT and showed $r = 0.0567$ and $r^2 = 0.322$ with $p < 0.001$. The following equation, used to determine the 6MWD, was derived from the multivariate analysis: 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. The findings of the study can serve as tools subsidiaries in prescribing exercise to patients with sickle cell anemia.

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

Background

Sickle cell anemia (SCA) is a very important clinical and epidemiological genetic disease. The main characteristic is the inheritance of the beta globin gene S (gene β_s). It is estimated that 2 to 8 percent of Brazil's population is heterozygote for hemoglobin S (HbS). Therefore, sickle cell anemia is the most common monogenic hereditary disease in the country (11,23).

Several clinical manifestations are commonly observed in patients with SCA, such as vaso-occlusive crisis, acute chest syndrome, stroke, chronic hemolysis and organ dysfunction (26,28). These clinical manifestations also appear to be associated

with an altered exercise capacity, an increased basal metabolic rate (20), lower hemoglobin levels, pulmonary and vascular disease and myopathy (5,29).

Different methods of exercise capacity assessment are available in clinical practice, such as the six-minute walking test and the cardiopulmonary exercise test (more complex). The six-minute walking test (6MWT) is a simple and low cost exercise test which is widely used in chronic diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease and heart failure (7,23). Moreover, this test is becoming popular in patients with SCA (19,7). In this test, patients are instructed to walk as far as possible in six minutes. Running or jogging is not allowed. The main variable considered in this test is the maximum walking distance. A previous study performed in an European population with SCA showed that the determinants of walking distance were: low hemoglobin level, low fetal hemoglobin and low red cell deformability (30). However, no data on the Brazilian population are described in the literature. It is known that the Brazilian population has a high degree of admixture and therefore results can vary significantly (3).

The aim of this study was to establish the determinants of the maximum walking distance of the 6MWT in children and adolescents with SCA living in the Northeast of Brazil. In addition, this study aimed to establish a reference equation and its reliability was tested.

Methods

Study design

This is a cross-sectional study that aimed to investigate the determinants of the maximum walking distance of the 6MWT in children and adolescents with SCA.

This study was conducted in a tertiary hospital in Northeast-Brazil. After initial screening, patients eligible for inclusion answered the Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C) and Adolescents (PAQ-A) (25,18). Subsequently the 6MWT was conducted (7,8).

Study population

Patients with SCA (HbSS), confirmed by hemoglobin electrophoresis, were eligible for inclusion if they were between 6-18 years old and in a clinical stable condition: no blood transfusions in the previous three months, no acute complications (infection, vaso-occlusive crisis, acute chest syndrome, stroke, priapism, splenic sequestration) in, at least, one month prior to the study. Patients with neurological or orthopedic disabilities were excluded from this study. Patients were recruited from a tertiary hospital from October 2014 to May 2015.

This protocol was approved by the Ethical Committee of our institution. Registration number: 30661314.0.0000.5546. All patients were provided informed consent prior to participation.

Variables considered to be potentially associated with the maximum walking distance of the 6MWT include age (years), sex, body mass index (BMI, kg/m^2), resting heart rate (beats per minute, bpm), heart rate at the end of the test (bpm), resting peripheral oxygen saturation (%), peripheral oxygen saturation at the end of the test (%), Borg scale at the end of the test, hemoglobin level (g/100mL), hematocrit (%), erythrocyte count ($10^{12}/\text{L}$), platelets ($10^9/\text{L}$), leukocytes ($10^9/\text{L}$), neutrophils (%), reticulocytes (%), indirect bilirubin (mg/dL), mean corpuscular volume (fL), lactate dehydrogenase (U/L), hydroxyurea therapy, fetal hemoglobin

(%), hemoglobin S (%), PAQ score and exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation, which is considered as a SpO₂ reduction of ≥ 3 after exercise (6).

Six-minute walk test (6MWT)

A single 6MWT test was performed indoor, along a flat and straight 30-meter corridor with a hard surface. Standardized verbal encouragement was used during the test. At the end of the test, the maximum walking distance was determined and also post-walking dyspnea and fatigue levels were recorded according to the Borg's scale. The 6MWT was performed according to the American Thoracic Society guidelines. (7,8)

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

Immediately before the 6MWT, every patient included in this study answered the Brazilian version of PAQs (25,18). This instrument consists of nine questions about sports, games and other physical activities at school and during leisure time. This questionnaire aimed to provide a complete overview on what type of activities the participant had been doing in the past seven days before the interview including weekend. Each question was scored on a five-point scale (ranging from 1 to 5) using the following classification: very sedentary (1), sedentary (2), moderately active (3), active (4) or very active (5). To determine a final score, an average of all answers was calculated.

Medical records

Baseline hematological results (hemoglobin, hematocrit, erythrocyte count, platelets, leukocytes, neutrophils, reticulocytes, indirect bilirubin, mean corpuscular volume, lactate dehydrogenase) and hemoglobin electrophoresis (fetal hemoglobin and hemoglobin S) were gotten from the medical database. In addition to this, it was investigated whether the patient was using hydroxyurea.

In order to determine if a patient was eligible for inclusion, the history of blood transfusions and acute complications (infection, vaso-occlusive crisis, acute chest syndrome, stroke, priapism and splenic sequestration) was also obtained.

Current medication intake

All patients were using hydroxyurea according to the current guidelines: initial dose of 15mg/kg/day, not exceeding 35mg/kg/day (27). Additionally, all patients were using supplementation of folic acid (2mg/day).

Statistical analysis

Unless otherwise indicated, data are expressed as mean $\pm$ standard deviation. The association between the variables collected in 57 patients was evaluated. Univariate analysis was conducted to select the variables to be used in a multivariate model. Variables with a p-value <0.20 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. In the multivariate analysis, the maximum walking distance was set as the dependent variable. Non-significant variables ($p>0.05$) were selected through the stepwise backward model. After analysis, an equation was established to predict the maximum walking distance. The reliability of this equation was assessed

using the Bland and Altman plot in a second and independent group of 6 patients, representing 10% of this study sample (4). For the statistical analysis done in this study, the software of SPSS (Chicago IL, USA) version 13.0 was used.

Results

Participants

Initially 352 children and adolescents with SCA were screened and only 66 patients were found to be eligible for this study. From these 66 patients, another 9 were excluded based on the predefined criteria (figure 1).

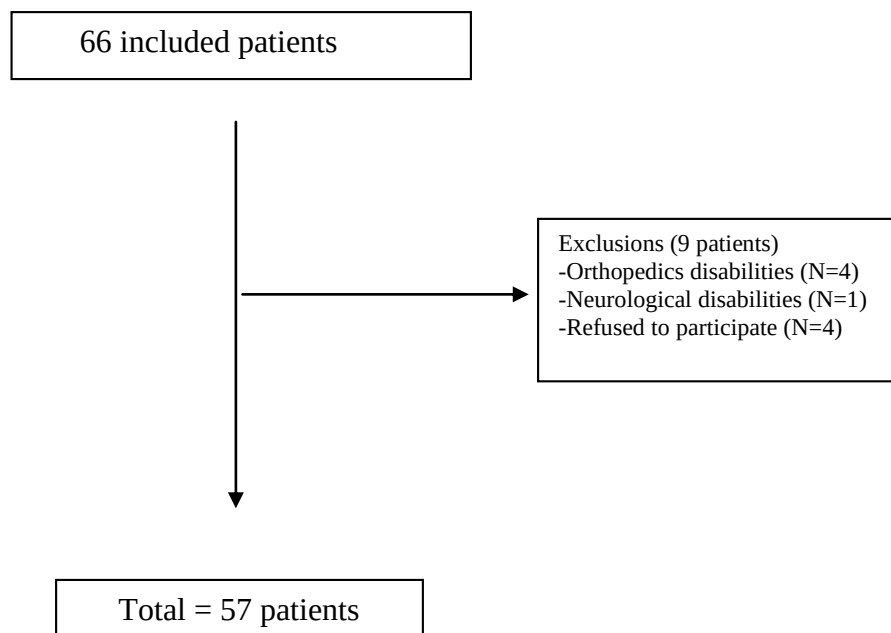


Figure 1: Patients flow throughout the study

The remaining 57 patients (57.9% male; 11.9 ± 3.5 years) met the inclusion criteria and were evaluated in this study. Their demographic characteristics are shown in table 1.

Outcome data / main results

All 57 patients completed the 6MWT and the mean walking distance was 509 $\pm$ 87 meters. The physical activity questionnaire (PAQ) was applied to all 57 participants. Based on the questionnaire score (1.64 ± 0.4), 63.1% of the SCA patients was categorized as very sedentary and the remaining 36.9% of the SCA patients was categorized as sedentary (table 1).

Univariate analysis selected the following variables with a p-value of <0.20 to be used in the multivariate model: age ($p<0.0001$), BMI ($p=0.118$), heart rate at the end of the test ($p=0.069$), exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation ($p=0.008$), hematocrit ($p=0.188$), erythrocyte count ($p=0.056$) and indirect bilirubin ($p=0.008$). The following variables were withdrawn from the multivariate analysis model based on their non-significant p-value (>0.05) (in order of withdrawal): hematocrit ($p=0.900$), heart rate at the end of the test ($p=0.454$), indirect bilirubin ($p=0.159$), peripheral oxygen saturation at the end of the test ($p=0.158$) and erythrocyte count ($p=0.144$).

The remaining variables, age (beta: 0.75; B: 18.3 $p<0.0001$; 95% confidence interval for B: 10.50--26.11) and BMI (beta: -0.32; B:-12 $p=0.047$; 95% confidence interval for B: -23.81-- -0.17, were found to be significant associated with 6MWT in the multivariate analysis model, $r=0.0567$ and $r^2=0.322$ with $p<0.001$. Therefore these two variables were accepted as determinants of the maximum walking distance of the 6MWT

Table 1: Characterization of study participants

Variables	SCA children and adolescents (n=57)
Age (years)	11.9 ± 3.5
Sex male (%)	57.9%
BMI (kg/m ²)	16.3 ± 2.3
Resting heart rate (bpm)	91.9 ± 13.3
Heart rate at the sixth minute of the test (bpm)	124.8 ± 31.3
Resting peripheral oxygen saturation (%)	93.2 ± 5.6
Peripheral oxygen saturation at the sixth minute of the test (%)	89.1 ± 8.4
Borg scale at the sixth minute of the test	4.1 ± 1.4
Hb (g/100mL)	8.2 ± 1.3
Hematocrit (%)	24.1 ± 4.3
RBC (10 ¹² /L)	2.7 ± 0.6
Platelets (10 ⁹ /L)	429.4 ± 139.7
Leukocytes (10 ⁹ /L)	12.4 ± 3.6
Neutrophils (%)	48.1 ± 9.6
Reticulocytes (%)	9.2 ± 4.3
Indirect bilirubin (mg/dL)	3.1 ± 3
MCV (fL)	91 ± 14
LDH (U/L)	961.9 ± 475
Hydroxyurea therapy (HU)	26
HbF (%)	11.3 ± 7.6
HbS (%)	75.6 ± 14.9
PAQs score	1.6 ± 0.4
EIHOD	29
Distance walked in 6-minute- walk test (m)	509 ± 87
Percentage of predicted distance (%)*	79 ± 11.5

Results are expressed as mean, standard deviation, and range unless otherwise indicated. *BMI*: Body mass index, *Hb*: hemoglobin, *RBC*: Red blood cells, *MCV*: Mean corpuscular volume, *LDH*: Lactate Dehydrogenase, *HbF*: Fetal hemoglobin, *HbS*: hemoglobin S, *PAQs*: Physical Activity Questionnaire, *EIHOD*: Exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation. * According to the models of Geiger et al.

The following equation, which can be used to determine the maximum six-minute walking distance (6MWD), was derived from the multivariate analysis: maximum 6MWD = $487.7 + (\text{age} * 18.3) - (\text{BMI} * 12)$. In this equation, the maximum walking distance is expressed in meters, age is expressed in years and BMI is expressed in kg/m^2 .

Equation reliability

In order to assess the reliability of the generated equation, a second and independent group of 6 patients with SCA was evaluated. Their mean maximum walking distance was 480.5 ± 63.1 meters, which represents $99 \pm 2\%$ of the predicted value calculated by our equation. The correlation between the predicted maximum 6MWD and the measured 6MWD in the second group of 6 SCA patients was found to be significant ($r=0.98$; $p=0.0004$). Figure 2 shows the results in a Bland Altman plot.

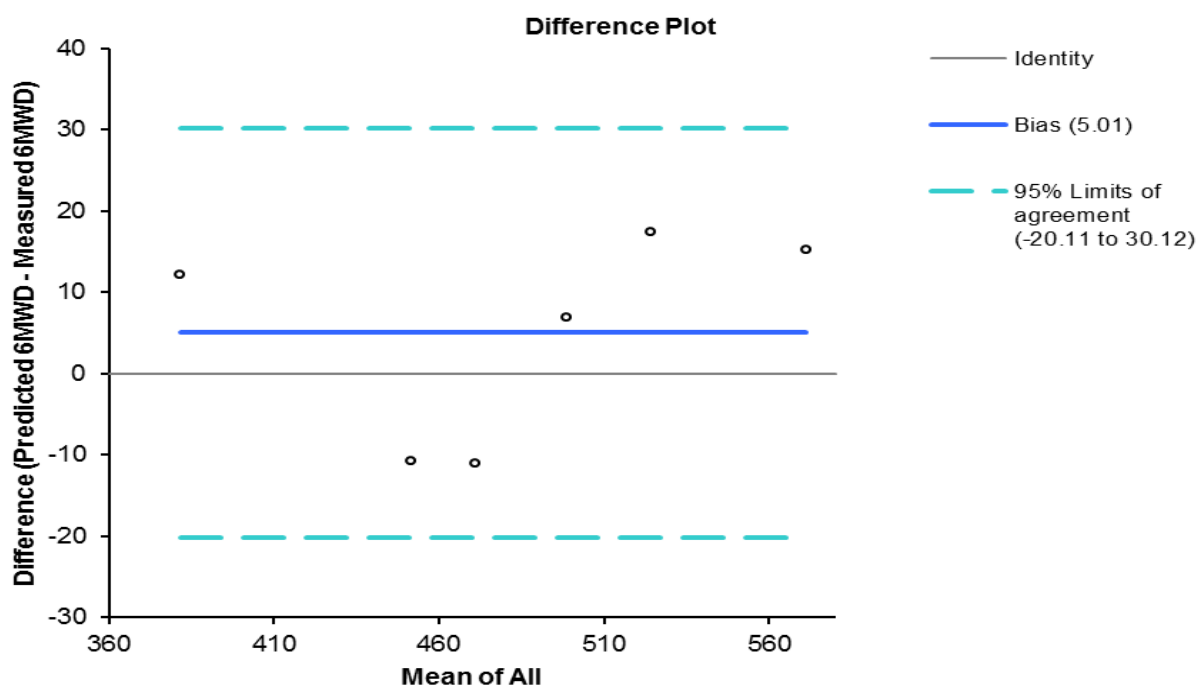


Figure 2: Representation of Bland and Altman Measure of the Walked Distance in the six-minute Walk Test (6MWD) and the predicted distance by the proposed equation.

Discussion

The main finding of this study is that the maximum walking distance of the 6MWT in children and adolescents with SCA is determined by age and BMI.

Previous studies showed that patients with SCA have impaired exercise capacity (15). Several factors are potentially associated with the impaired exercise capacity in this population, such as low hemoglobin levels and increased hemolysis, which predict low oxygen saturation at baseline and after exercise (6,24). The study of Waltz et al. (30) determined that low hemoglobin levels, low fetal hemoglobin and low red cell deformability are associated with the maximum walking distance of the

6MWT in a French population of SCA patients. However, no studies have been performed in Brazilian patients with SCA.

Therefore, this is the first study to show an independent association between the maximum walking distance of the 6MWT and the participant's age and BMI in Brazilian children and adolescents with SCA. Our study evaluated relatively simple clinical and laboratorial variables, which can be assessed in most of the services worldwide. Moreover, this is the first study to establish an equation to predict the maximum walking distance of the 6MWT. To verify this equation, its reliability was also tested.

It is generally known that weight, height and BMI are strong determinants of the maximum walking distance in healthy people (10,16). This same association was expected to be found in our study, because these variables are thoroughly investigated in exercise physiology. However, the study performed by Waltz et al. (30) did not include these variables in their analysis of determinants of the maximum walking distance of the 6MWT. In this context, we also highlight the influence of age as a determinant of exercise capacity (9).

In our study, we expected several variables to be related to the physical capacity of patients with SCA, such as hemoglobin, fetal hemoglobin and hydroxyurea therapy, based on the results from a similar French population with SCA studied by Waltz et al (30). The main difference between our study and the previous one (30) is the high level of hemoglobin and fetal hemoglobin found in our cohort. The quantity of erythrocytes, hemoglobin S and a high level of fetal hemoglobin are known to increase the delay time of polymerization of hemoglobin S, partially inhibiting the sickling of red blood cells (1).

Another variable previously proven to be associated with the maximum walking distance of the 6MWT is the exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation-EIHOD. Prior studies show a high prevalence of major oxygen desaturation among children and adolescents with SCA (13,21). However, this variable was found to be non-significant in our study. A possible explanation is that our sample showed an increased reticulocyte count, which means that the hemolytic rate in our cohort is high. As it is known that the hemolytic rate is a predictor of exercise-induced hemoglobin oxygen desaturation in patients with SCA, this study's results considering the prevalence of major oxygen desaturation after exercise are different compared to other studies (6,24,19,20,14,17).

This study was limited by the number of patients. Moreover, patients were recruited from only one tertiary hospital in Brazil.

Conclusion

In this study, the determinants of the maximum walking distance of the 6MWT in children and adolescents with SCA are age and BMI. Age was the only variable positively associated with the maximum walking distance. Moreover, the established equation was proven to be reliable. The findings of the study can serve as tools subsidiaries in prescribing exercise to patients with sickle cell anemia.

Conflict of interest: Non

References

1. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*. 2011;118(1):19–27.
2. 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.
3. 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.
4. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986; 1: 307-310.
5. 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.
6. Campbell A, Minniti CP, Nouraie 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Kowalski KC, Crocker PRE, Faulkner RA. Validation of the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Pediatr Exerc Sci*. 1997;9(2):174–86.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018–31.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006;27(4): 204–10.

27. 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.
28. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004;364:1343–60.
29. 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.
30. 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.

4. Artigo 2

Physical activity level by questionnaire and physical performance by six-minute walking test in children and adolescents with sickle cell anemia

Running title: Physical activity and six-minute walking test in 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

Abstract

Sickle cell anemia (SCA) is the most common form and with greater severity of sickle cell disease, which causes impaired functional capacity, possibly by adopting a sedentary behavior. However, little is known about the level of physical activity (PA) and its relationship to physical performance in children and adolescents with SCA. The aim of the study was to compare the PA, assessed using the Physical Activity

Questionnaire for Older Children and Adolescents (PAQ-C), and physical performance, measured by the six-minute walk test (6MWT) of children and adolescents with and without SCA, and to investigate possible relationships between PA and physical performance in both groups. The study included 57 children and adolescents diagnosed with SCA (patients) and 58 healthy children and adolescents (controls) who responded to PAQ-C and performed the 6MWT. Patients and controls self-reported different levels of PA, considering both total score and all subcomponents of PAQ-C ($P < 0.001$). The patients had worse physical performance on the 6MWT (patients: 500.6 ± 88.7 m vs. controls: 536.3 ± 94.9 m). The weak correlation between maximal distance walked in 6MWT and the total score of PAQ-C questionnaire was found only to healthy controls. Moreover, when we analyze both groups together also we found a weak correlation. The findings of the study can serve the tools subsidiaries in prescribing exercise to patients with SCA.

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

Background

Sickle cell anemia (SCA) is the most severe and common form of sickle cell disease (1). This hemoglobinopathy results from a genetic mutation that leads to abnormal hemoglobin (hemoglobin S) and the anomalous shape of red blood cells. Furthermore, patients often have complications, such as haemolytic anemia and vaso-occlusive phenomena (2,3).

Complications and recurrent hospitalizations have been associated with low physical active in patients with SCA (4). It is well know that physical activity level is

an important risk factor for several disorders, such as cardiovascular and metabolic diseases (5).

It is believed that the physical activity level (PA) in individuals with SCA is reduced when evaluated by questionnaire and by direct tests (6,7), due among other factors (8–10), the number of recurrent hospitalizations and serious complications (2,11).

The six-minute walking test (6MWT) and questionnaires are widely used to assess patients exercise capacity and level of physical activity. The main advantages of these direct and indirect methods are low cost and safety (12,13). However, the literature lacks on information about direct and indirect methods of assessment between children and adolescents with SCA and healthy controls.

The aim of this study was to compare physical activity level and maximal walked distance in the 6MWT in children and adolescents with SCA and healthy controls. Moreover, we aimed to investigate the relationship between questionnaire scores and maximal walked distance in children and adolescents with SCA, healthy controls and both groups together.

Method

Study design

This is a cross-sectional study that aimed to PA by a questionnaire and physical performance by 6MWT in children and adolescents with SCA.

This study was accomplished in a tertiary hospital in Brazil. The eligible patients, after initial screening, answered the Physical Activity Questionnaire for

Older Children and Adolescents (PAQ-C) and then immediately performed the 6MWT.

Study population

The study included children and adolescents (6-18 years old) with HBSS genotype confirmed by hemoglobin electrophoresis at steady state: no blood transfusions in the previous three months, no acute complications (vaso-occlusive crisis, infection, stroke, priapism, acute chest syndrome, splenic sequestration) in, at least, one month prior to the study. Patients with neurological or orthopedic disabilities were excluded from this study. Patients were recruited from a tertiary hospital from October 2014 to May 2015. Subjects' characteristics are listed in Table1.

Healthy control subjects from a public school in our city were matched for age and sex.

This protocol was approved by the Ethical Committee of our institution. Registration number: 30661314.0.0000.5546. Children and their parents were informed of the purpose and procedures of the study, and gave written informed consent.

Six-minute walk test (6MWT)

The 6MWT was performed according to the American Thoracic Society guidelines (13) along a flat and straight 30-meter corridor with a hard surface. Standardized verbal encouragement was used during the test and maximum walking distance was determined (14).

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

All participants included in the study answered the Brazilian version of PAQ-C immediately before the 6MWT (15,16). This questionnaire consists of nine questions about sports, games and other physical activities at school and during leisure time. Each question was scored on a five-point scale (ranging from 1 to 5) using the following classification: very sedentary (1), sedentary (2), moderately active (3), active (4) or very active (5). To determine a final score, an average of all answers was calculated.

Medical records

Baseline hematological profile (hemoglobin, hematocrit, erythrocyte count, platelets, leukocytes, neutrophils, reticulocytes, indirect bilirubin, mean corpuscular volume, lactate dehydrogenase) and hemoglobin electrophoresis (fetal hemoglobin and hemoglobin S) were obtained from medical records. In addition, we investigated whether the patient was using hydroxyurea or not.

In order to determine if a patient was eligible for this study, the history of acute complications (infection, vaso-occlusive crisis, acute chest syndrome, stroke, priapism and splenic sequestration) and blood transfusions was also obtained.

Current medication intake

All patients were in use of folic acid (2mg/day). Additionally, all patients were using hydroxyurea: initial dose of 15mg/kg/day, not exceeding 35mg/kg/day (17). Medication profile is shown in table 1.

Statistical analysis

For statistical analysis, the Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the type of data distribution. Pearson correlation and unpaired t-tests were used for parametric data and Spearman correlation and the Mann-Whitney test for nonparametric data. A significance level of $p < 0.05$ was adopted. The software of SPSS (Chicago IL, USA) version 13.0 was used.

Results

From 352 eligible children and adolescents with sickle cell anemia, 57 were included and assessed in our study (57.9% male; 11.9 ± 3.5 years). Both groups (SCA and healthy controls) were similar to age and sex, however, different to BMI, as expected (18). No complication was found in the six-minute walking test. Table 1 shows participants characteristics.

Table 1: Characterization of study participants

	SCA children and adolescents (n=57)	Controls (n=58)	P
Age (years)	11.8± 3.9	11± 3.1	0.20
Sex male (%)	57.9%	58%	0.91
BMI (kg/m ²)	16.5 ± 2.1	18.1± 3.7	0.01
Borg scale	4.15 ± 1.5	1.17 ± 1.1	0.001
Hb (g/100mL)	8.2 ± 1.3	-	
Hematocrit (%)	24,1 ± 4,3	-	
RBC (10 ¹² /L)	2.7 ± 0.6	-	
Platelets (10 ⁹ /L)	429.4 ± 139.7	-	
Leukocytes (10 ⁹ /L)	12.4 ± 3.6	-	
Neutrophils (%)	48.1 ± 9.6	-	
Reticulocytes (%)	9.2 ± 4.3	-	
Indirect bilirubin (mg/dL)	3.1 ± 3	-	
MCV (fL)	91 ± 14	-	
LDH (U/L)	961.9 ± 475	-	
Hydroxyurea therapy (HU)	26	-	
HbF (%)	11.3 ± 7.6	-	
HbS (%)	75.6 ± 14.9	-	

BMI: Body mass index, Hb: hemoglobin, RBC: Red blood cells, MCV: Mean corpuscular volume, LDH: Lactate Dehydrogenase, HbF: Fetal hemoglobin, HbS: hemoglobin S. Data expressed as mean ± standard deviation. Independent t test and Mann-Whitney U test were used to compare the two groups when the variables had parametric and non-parametric distribution, respectively.

Outcome data / main results

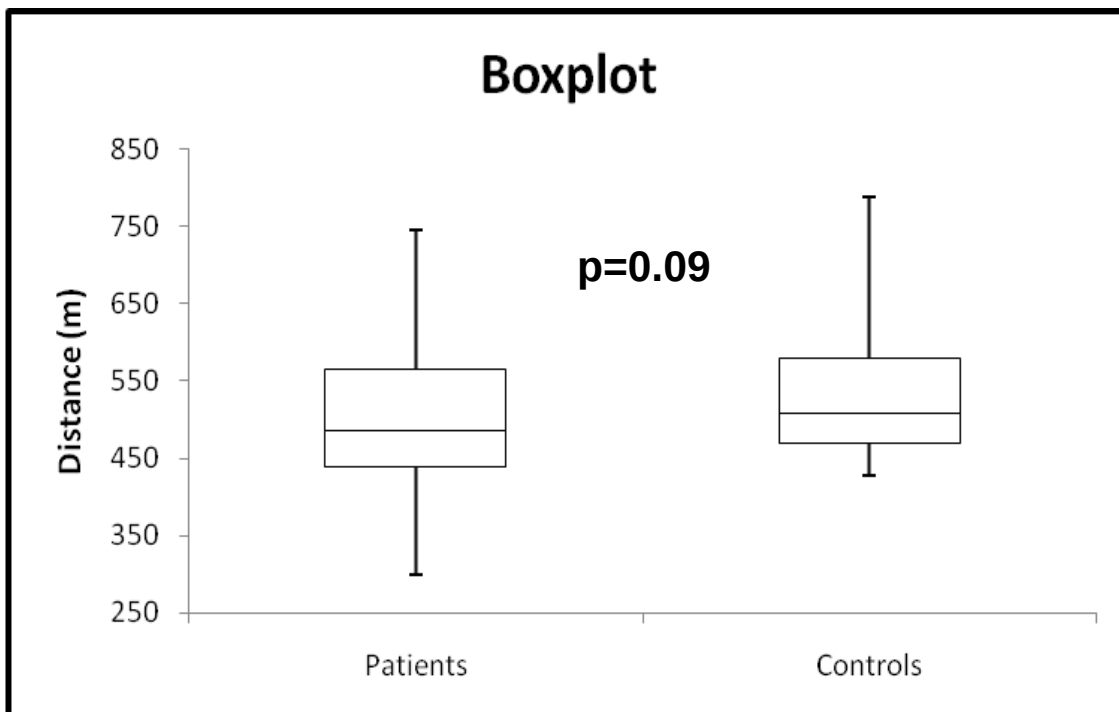
Children and adolescents with SCA showed lower PA by questionnaire when compared to healthy controls (table 2). In the opposite way, the maximal walked distance in the 6MWT showed no difference between children and adolescents with SCA (500.6 ± 88.7) and healthy control subjects (536.3 ± 94) (figure 1).

Table 2: Comparing the level of physical activity between patients and healthy controls

	Mean $\pm$ SD	<u>Patients</u> Median	Min-Max	Mean $\pm$ SD	<u>Controls</u> Median	Min-Max	P
Spare-time activity	0.77 $\pm$ 0.37	0.8	0 – 1.6	2.37 $\pm$ 0.55	2.3	1.4 – 3.7	<0.001
Activity during PEC	1.77 $\pm$ 0.68	2	1 – 3	3.2 $\pm$ 0.55	3.2	2 – 5	<0.001
Break-time Activity	1.6 $\pm$ 0.7	1	1 – 3	3.5 $\pm$ 0.62	3.5	2 – 5	<0.001
Lunch-time Activity	1.4 $\pm$ 0.53	1	1 – 3	3.1 $\pm$ 0.72	3	2 – 5	<0.001
After school Activity	1.77 $\pm$ 0.92	1	1 – 4	3 $\pm$ 0.61	3	2 – 4	<0.001
Evening Activity	1.63 $\pm$ 0.77	1	1 – 4	3.22 $\pm$ 0.77	3	2 – 5	<0.001
Weekend Activity	2 $\pm$ 0.75	2	1 – 3	3.44 $\pm$ 0.77	4	2 – 5	<0.001
AF during the last 7days	2.26 $\pm$ 0.76	2	1 – 4	3.43 $\pm$ 0.62	3	2 – 5	<0.001
AF during each day last week	1.63 $\pm$ 0.53	1.7	0.1 – 3	3.21 $\pm$ 0.50	3.1	2.3 – 4.3	<0.001
PAC-C total	1.64 $\pm$ 0.39	1.7	0.8 – 2.4	3.2 $\pm$ 0.38	3.1	2.4 – 4.2	<0.001

PEC: Physical Education Classes; AF: Activity frequency; Data expressed as mean $\pm$ standard deviation, median and range (minimum and maximum).Independent t-test and Mann-Whitney U test were used to compare the two groups when the variables presented parametric and non-parametric distribution, respectively.

Figure 1: Physical performance of controls and patients in the 6-minute walk test. Mann-Whitney U test was used to compare the two groups.



A weak correlation between maximal walked distance in the 6MWT and total score of PAQ-C questionnaire was found only to healthy controls. Moreover, when we analyze both groups together we also found a weak correlation (table 3).

Table 3: Correlation between the distance walked in 6MWT and the level of physical activity

	Patients		Controls		Combined	
	r	p	r	p	r	p
Spare-time activity	0.04	0.717	0.46**	0.000	0.26**	0.005
Activity during PEC	0.17	0.203	0.15	0.241	0.24**	0.009
Break-time Activity	-0.27*	0.040	0.14	0.274	0.10	0.279
Lunch-time Activity	0.13	0.334	0.32*	0.012	0.23*	0.012
After school Activity	0.19	0.149	0.10	0.416	0.20*	0.027
Evening Activity	0.23	0.073	0.35**	0.006	0.32**	0.000
Weekend Activity	-0.37	0.782	0.10	0.453	0.14	0.137
AF during the last 7 days	0.29*	0.027	0.24	0.062	0.30**	0.001
AF during each day last week	0.04	0.721	0.27*	0.040	0.22*	0.015
PAQ-C Total	0.17	0.196	0.31*	0.018	0.26**	0.005

*PEC: Physical Education Classes; AF: Activity frequency; 6MWT: six-minute walking test; *correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed); **correlation is significant at the 0.01level (2-tailed). Correlations were conducted for both groups and combining the two groups (control + patients). Pearson correlation and correlation Spearman were used when the variables presented parametric and non-parametric distribution, respectively.*

Discussion

The main findings of this study showed that PA was lower in children and adolescents with SCA than in healthy controls. To compare the physical performance in the 6MWT, we observed that the group with SCA presented clinically (19), the worst performance in the test, compared to healthy subjects. A weak correlation between maximal walked distance in the 6MWT and PAC-C total score was found only to healthy controls and when we analyzed both groups together.

It is known that the assessment of PA through questionnaires is limited. It has been shown in various diseases that questionnaires may overestimate the level of physical activity when compared to accelerometers (20,21). Although it is not the only option available to assess the PA, the questionnaire use is a practical and inexpensive way that can be used on a large scale (22). However, we must emphasize that the evaluation of the PA in patients with SCA is still little explored, which prevents further discussion on the subject. On the other hand, the 6MWT is a well established tool to assess exercise capacity in chronic diseases, such as heart failure and chronic obstructive disease (23,24). In children and adolescents with SCA the 6MWT is growing up of importance, but still understudied.

The study by Barden et. al (25) showed that children with SCA had lower energetic expenditure with physical activity than healthy controls. Despite the different methods used to assess physical activity, the study by Barden et. al (25) is in accordance with our results. The study by Hostyn et. al (7) showed that exercise capacity by the 6MWT of children and adolescents with SCA were below the predicted values. The study by Hostyn et. al. (7) is in accordance with our results. However, no studies have compared exercise capacity by the 6MWT in children and adolescents with and without SCA, what make our results relevant.

Despite no difference in the walked distance of the 6MWT between children and adolescents with SCA and healthy controls, our study found that Borg scale was different. Borg scale is a widely used rating of perceived exertion which is associated with metabolic pathways in healthy people and patients with chronic diseases, such as heart failure (26). In our study, the higher Borg Scale indicates that children and adolescents with SCA required higher exertion to cover the same distance in the

6MWT as healthy controls. It is possible that, in a larger sample size, statistical difference to the walked distance would appear.

The assessment of PA and exercise capacity is very important in the context of rehabilitation. The literature lacks on information about prognosis, cutoff point and effects of exercise training in children and adolescents with SCA.

Conclusion

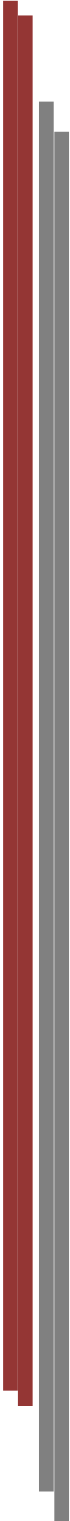
PA was lower in children and adolescents with SCA than in healthy controls, however maximal walked distance in the 6MWT showed no difference. A weak correlation between maximal walked distance in the 6MWT and questionnaire total score was found only to healthy controls.

References

1. Weatherall D, Hofman K, Rodgers G, Ruffin J, Hrynkow S. A case for developing North-South partnerships for research in sickle cell disease. *Blood*. 2005. p. 921–3.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2010;376(9757):2018–31.
3. Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006. p. 204–10.
4. Petto J, de Jesus JB, Vasques LMR, Pinheiro RLS, Oliveira AM, Spinola KAB, et al. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):26–30.
5. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989;262(17):2395–401.
6. Hostyn S V., de Carvalho WB, Johnston C, Braga J a. P. 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.

7. Marouf R, Behbehani N, Zubaid M, Al Wazzan H, El Muzaini H, Abdulla R, et al. Transthoracic echocardiography and 6-minute walk test in Kuwaiti sickle cell disease patients. *Med Princ Pract*. 2014;23(3):212–7.
8. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639–44.
9. Delclaux C, Zerah-Lancner F, Bachir D, Habibi A, Monin JL, Godeau B, et al. Factors associated with dyspnea in adult patients with sickle cell disease. *Chest*. 2005;128(5):3336–44.
10. Alpert BS, Dover E V, Strong WB, Covitz W. Longitudinal exercise hemodynamics in children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child*. 1984;138(11):1021–4.
11. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004. p. 1343–60.
12. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. p. 111–7.
13. Du H, Newton PJ, Salamonson Y, Carrieri-Kohlman VL, Davidson PM. A review of the six-minute walk test: Its implication as a self-administered assessment tool. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2009. p. 2–8.
14. Connes P, MacHado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011. p. 151–63.
15. 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.
16. Kowalski KC, Crocker PRE, Faulkner RA. Validation of the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Pediatr Exerc Sci*. 1997;9(2):174–86.
17. Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: Efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatric Blood and Cancer*. 2012. p. 365–71.
18. 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.
19. Holland a. E, Spruit M a., Troosters T, Puhan M a., Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;1–19.

20. Kaleth AS, Ang DC, 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.* 2010;32(5):353–9.
21. McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB. Are Women with Fibromyalgia Less Physically Active than Healthy Women? *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(5):905–12.
22. Ward DS, Evenson KR, Vaughn A, Rodgers AB, Troiano RP. Accelerometer use in physical activity: best practices and research recommendations. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(0195-9131 (Print)):S582–8.
23. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132(8):919–23.
24. Altenburg W a, de Greef MHG, Ten Hacken NHT, Wempe JB. A better response in exercise capacity after pulmonary rehabilitation in more severe COPD patients. *Respir Med.* 2011;
25. Barden EM, Zemel BS, Kawchak DA, Goran MI, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2000;136(1):73–9.
26. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV. The Borg scale as an important tool of self-monitoring and self-regulation of exercise prescription in heart failure patients during hydrotherapy. A randomized blinded controlled trial. *Circ J.* 2009;73(10):1871–6.

A decorative graphic consisting of three vertical lines of varying heights and colors (dark red, medium red, and grey) positioned on the left side of the page.

Discussão Geral

5. Discussão Geral

Os principais achados deste estudo são que os determinantes da distância máxima do TC6 em crianças e adolescentes com AF estão relacionados positivamente com a idade e negativamente com o IMC. Outros fatores também estão associados, tais como: baixo nível de hemoglobina (SETTY, 2003) e hemólise aumentada, que preveem baixa saturação de oxigênio no início e após o exercício (CAMPBELL, 2009). Além disso, um estudo anterior determinou que o baixo nível de hemoglobina fetal e a deformabilidade dos glóbulos vermelhos também se fazem presentes (WALTZ, 2013).

Este é o primeiro estudo a mostrar uma associação independente entre a distância máxima do TC6 com idade e IMC em crianças e adolescentes com AF. Nosso estudo avaliou as variáveis clínicas e laboratoriais relativamente disponíveis, na maior parte dos serviços em todo o mundo. Além disso, este é o primeiro estudo a estabelecer e testar uma equação para prever a distância máxima do TC6.

Uma variável previamente comprovada por ser associada com a distância máxima do TC6 é a dessaturação de oxigênio da hemoglobina induzida pelo exercício. Estudos anteriores mostraram uma alta prevalência dessa dessaturação de oxigênio entre as crianças e adolescentes com AF (QUINN, 2005; HALPHEN, 2014). No entanto, essa variável não foi significativa em nosso estudo. Uma possível explicação é que a nossa amostra mostrou um aumento da contagem de reticulócitos, o que significa que a intensidade da hemólise nos pacientes da amostra estudada é alta. Sabe-se que a taxa de hemólise é um preditor da dessaturação de oxigênio da hemoglobina induzida por exercício em pacientes com AF (SETTY, 2003; KATO, 2007).

No presente estudo observou-se que crianças e adolescentes com AF possuem um NAF inferior ao de indivíduos saudáveis, quando medidos pelo PAQ-C, corroborando assim, com um estudo anterior, o qual encontrou que as crianças com AF apresentaram um gasto energético com atividades físicas inferior ao de crianças saudáveis, e, em combinação com o atraso do crescimento, indicam deficiência energética crônica em crianças com AF (BARDEN, 2000).

Recentemente foi demonstrado que tanto o NAF quanto a atividade do sistema nervoso autônomo são reduzidos em crianças e adolescentes com AF, comparados com crianças saudáveis (CHARLOT, 2015). Já é conhecido que a atividade autonômica pode ser útil na avaliação da gravidade clínica da doença (CONNES, 2013).

Apesar disso, deve ser ressaltado que a mensuração do NAF em pacientes com AF ainda é pouco explorada, havendo, portanto poucos resultados disponíveis para serem utilizados como comparação.

Ao comparar o desempenho físico no TC6, nós observamos que o grupo com AF apresentou, clinicamente (HOLLAND, 2014), pior desempenho no teste, comparado a indivíduos saudáveis, concordando com resultado de um estudo anterior, o qual afirma que os pacientes portadores de AF apresentam a CF para o exercício abaixo do predito para a faixa etária na literatura (HOSTYN, 2013). Em estudo recente, observou-se em adultos (homens e mulheres) com a DF resultados abaixo do previsto em relação a distancia percorrida no TC6' (OHARA, 2014).

Além disso, 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).

Um fator que pode ter contribuído para a capacidade funcional prejudicada observado no presente estudo, é a presença de dor recorrente que pode surgir em pacientes com AF (OHARA, 2012). A dor crônica pode envolver mudanças no estado funcional (TAYLOR, 2010) e predispor indivíduos afetados para um estilo de vida mais sedentário. Isto pode resultar em menos trabalho muscular, que pode levar a fraqueza muscular periférica (JAGOE, 2003), o que compromete a capacidade funcional, como observado neste estudo.

Vários estudos estão alinhados com os nossos resultados, indicando assim, o comprometimento da função física e capacidade de exercício em pacientes portadores de AF (CHARACHE et al. 1983; MCCONNELL et al. 1989; HACKNEY et al. 1997; BARST et al. 2010; GORDEUK et al. 2011; SACHDEV et al. 2011; WALTZ et al. 2013). Em um estudo anterior, os autores avaliaram a CF de 30 crianças e adolescentes com doença falciforme, submetidos ao teste ergométrico. Os

resultados mostraram que a limitação da CF é de moderada a grave e que foi bem relacionada ao grau de Hb basal (LIEM et al. 2009).

A grande maioria das crianças e adolescentes se adapta ao aumento da demanda cardíaca pela anemia crônica, a qual pode levar à menor oxigenação dos tecidos, principalmente durante o exercício, em que a utilização de oxigênio é aumentada para atender à demanda de energia. Na DF, alguns mecanismos compensatórios impedem que isto ocorra, como o aumento do ritmo cardíaco durante o exercício, o aumento do volume sistólico e a diminuição da resistência vascular periférica, diminuindo a resistência das hemácias falciformes no trânsito capilar e a oferta de oxigênio para os tecidos, permitindo, dessa forma, uma saturação no sangue venoso misto, próxima ao normal (KNIGHT, 1999; CAMPBELL, 2009).

Em outro estudo atual, os autores mostraram que no teste cardiopulmonar, o esforço máximo é seguro e não causa diretamente a dor ou vaso-oclusão durante ou após o teste. Descobriram também que a capacidade de exercício, definido pelo pico de VO₂, é significativamente menor em crianças e adultos jovens com AF quando comparado com controles saudáveis (LIEM, 2015), corroborando assim, com outro estudo que mostrou que as crianças com AF demonstraram menor pico de VO₂ relativo em comparação com crianças saudáveis e que essa diferença aumenta ao longo do tempo (WATSON, 2014).

Entre os indivíduos com AF, idade, sexo, IMC e nível de hemoglobina foram preditores independentes do pico de VO₂ (LIEM, 2015), o que mostra cada vez mais a proximidade com os resultados do presente estudo.

Exercício e atividade física são conhecidos por induzir mudanças metabólicas marcantes, como a produção de lactato pelos músculos ativos. Sendo assim, CF reduzida pode ser explicada pela presença da anemia, que é responsável por uma rápida transição do metabolismo aeróbio para o anaeróbio durante o exercício, que pode estimular a polimerização da HbS e promover oclusões microvasculares (MOHEEB, 2007). Além disso, embora o exercício regular possa melhorar a função imunológica, as sessões agudas de exercício podem causar uma disfunção imunológica temporária, com o aumento transitório de várias citocinas circulantes

(GLEESON, 2007), que pode reduzir o fluxo sanguíneo na microcirculação e desencadear crise vaso-oclusiva (MAKIS, 2000).

Este estudo foi limitado pelo número de pacientes. Porém, os pacientes foram recrutados a partir de um único hospital terciário no Brasil. Além disso, o presente estudo teve como limitação o grau de confiabilidade das informações autorrelatadas para mensurar o NAF. Estudos realizados com pacientes portadores de outras doenças (KALETH, 2010; MCLOUGHLIN, 2011), evidenciaram que as informações relatadas podem ser superestimadas, quando confrontadas com dados adquiridos por meio de acelerômetros, indicando não haver associação entre medidas diretas e indiretas da avaliação do NAF. Ainda que não seja a única opção disponível para avaliar o NAF, o autorrelato é uma forma mais prática e barata para esse propósito. O uso dos acelerômetros esbarra em alguns desafios, principalmente relacionados à sua tecnologia e aplicação, além do preço de cada aparelho, o que torna seu uso restrito (WARD, 2005).



Conclusão Geral

6. Conclusão Geral

Coletivamente, o presente estudo mostrou que crianças e adolescentes portadores de AF apresentaram a CF, medida pelo TC6, clinicamente inferior a de indivíduos saudáveis. Os principais determinantes para essa capacidade de exercício anormal foram positivamente, a idade e negativamente, o IMC. Pode-se sugerir também que nenhuma variável hematológica interferiu para diminuição no desempenho no TC6. É possível que aspectos referentes a complicações da doença possam estar relacionados com a baixa CF encontrada no presente estudo.

Este foi o primeiro estudo a criar e testar uma fórmula que prediz a distância percorrida no TC6 em crianças e adolescentes com AF. Tal fórmula poderá servir de parâmetro para estudos posteriores exclusivamente ligados a população com AF.

Quando nos referimos ao NAF, ficou claro que as crianças e adolescentes portadores de AF, possuíram um NAF inferior ao de crianças e adolescentes saudáveis, medido pelo PAC-C. Tal fato poderá balizar pesquisas associadas à causalidade da menor prática de atividade física nessa população.

Com base nos resultados do presente estudo, é de suma importância que a avaliação da CF e NAF devem fazer parte do acompanhamento ambulatorial dos pacientes com AF, sendo mais uma ferramenta importante para conhecer o nível de severidade da doença. Essas informações são necessárias para entender sobre as restrições da atividade física e do exercício físico nessa população.

Three vertical lines of varying heights and colors (dark red, grey, and dark grey) are positioned on the left side of the page.

Referências

7. REFERENCIAS

- AKINSHEYE, I. et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. **Blood**. 118: 19-27. 2011.
- AKOHOUE, S. A. et al. Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. **Pediatr Res**. 61 (2): 233 - 238. 2007.
- ALVARES FILHO, F. et al. Distribución geográfica etaria y racial de la hemoglobina S en Brasil. **Sangre (Barc)**. 40:97-102.1995.
- ANTHI, A. et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**. 175:1272-1279. 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**. 115(9):721-8. 2003.
- ATS. Guidelines for six minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**. 166:111-7.13. 2002.
- BALAYSSAC-SIRANSY,E. et al. Mild hemorheological changes induced by a moderate endurance exercise in patients with sickle cell anemia. **Br J Haematol**. 154(3):398-407. 2011.
- BARBEAU, P. et al. Exercise in sickle cell anemia: effect on inflammatory and vasoactive mediators. **Endothelium**. 8 (2): 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**; 136(1):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**. 149: 426–435. 2010.
- BATRA, A. S. et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell disease. **Am J Hematol**. 70:306-12. 2002.
- BOTLER, J. et al. Triagem neonatal: o desafio de uma cobertura universal e efetiva.**Ciênc. saúde coletiva**. 15(2): 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**. 19(4), p. 49-54. 2006.

BUTLAND; R. J. et al. Two, six and 12- minute walking tests in respiratory disease. **British Medical Journal**. 284, 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**. 21; 1163–1167. 2008.

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

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

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

CHARACHE, S. et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **NEngl J Med**. 332(20):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**. 74:757–764. 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**, 336 (3); 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.** 49(14):151-63. 2011.

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

COVITZ, W. et al. The heart in sickle cell anemia. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). **Chest.** 108(5);1214. 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.** 29;1344-1349. 1997.

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

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

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

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

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

FITZHUGH, C. D. et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. **Am J Hematol.** 85(1):36. 2010.

FONTAINE, K. R; BARTLETT, S. J; HEO, M. Are health care professionals advising adults with arthritis to become more physically active? **Arthritis Rheum.** 53:279-83. 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.** 36(6):707-17. 2004.

GLADWIN, M. T; SACHDEV, V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. **J Am Coll Cardiol.** 59 (13): 10.1016. 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**. 12(1):89. 2011.

GORDEUK, V. R. C. P. MINNITI, M. NOURAIE, A. D. CAMPBELL, S.R. RANA, L. LUCHTMAN-JONES, 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** 96:33–40. 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**. 96(1):33-40. 2011.

GROSSMAN, W; JONES, D; MCLAURIN; L. P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. **J Clin Invest**. 56, pp. 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. HEZIER, T. P; GULLEDGE, S. JONES, D. STRAYHORN, M. BUSBY, et al. Effects of hydroxyurea administration on the body weight, body composition and exercise performance of patients with sickle-cell anaemia. **Clin. Sci. (Lond.)** 92:481–486. 1997.

HALPHEN, I. et al. Severe nocturnal and postexercise 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**. 55, pp. 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, p369-382, 1985.

HEBBEL, R. P, OSAROGIAGBON, R; KAUL, D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. **Microcirculation**. 11(2):12951. 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): e95563. 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.** 89:588-94. 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.** 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.** 116, pp. 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.** 32(5):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.** 21(1):3747. 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.** 173(11):1264. 2006.

KNIGHT, J; MURPHY, T. M, BROWNING, I; The lung in sickle disease. **Pediatr Pulmonol.**; 28:205-16. 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.** 47:22838. 2006.

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

LESTER, L. A; SODT, P. C; HUTCHEON, N; ARCILLA, R. A. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. **Chest,** 98, pp.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.** 84 (10): 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,** 3 (4): 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**. 52(7):842. 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 hemoglobinoptias: **Doenças falciformes. In: Tratado de clínica médica, volume 2/ organizador Antonio Carlos Lopes - 2 ed** - São Paulo: Roca, 2009.

LOUIS-GUSTAVE, A; LOUIS-GUSTAVE, R. Signes cardiovasculaires de la drépanocytose. **Arch Mal Coeur**. 70: 13540. 1977.

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

MACK, A. K; KATO, G. J. Sickle cell disease and nitric oxide: A paradigm shift? **Int J Biochem Cell Biol**. 38(8):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**. 178:1055-9. 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**. 88(7):428. 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**. 73:4638. 1999.

MCCONNELL, M. E. S. R; DANIELS, J; LOBEL, F. W; JAMES, and S. KAPLAN. Hemodynamic response to exercise in patients with sickle cell anemia. **Pediatr. Cardiol**. 10:141–144. 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**. 43(5):905–12. 2011.

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

MILLIS, R. M. et al. Physical performance decrements in children with sickle cell anemia. **Journal of the National Medical Association**. 86(2):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**. 94: 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**. 82(2):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. 33(3):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**. 47(6):831. 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**. 80(5):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**. 43: 39–49. 2013.

ODIÈVRE, M. H. et al. Pathophysiological insights in sickle cell disease. **Indian journal of medical research**.134:532–7. 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**. 18(1):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**. 16(5):431-8. 2012.

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

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

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

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

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

PLATT, O. S. et al. Mortality in sickle cell disease life expectancy and risk factors for early death. **N Engl J Med**. 330(23):163944. 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**.;131(1):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**. 15:167-84. 2002.

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

RIES, A. L. et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**. 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, 16(4):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**. 36 (3):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**; 29 (3):203-206 São Paulo, 2007.

SACHDEV, V. et al. Walk-PHASST Investigators; 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**.124:1452–60. 2011.

SARAF, S. L. et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. **Paediatr Respir Rev**.15 (1): 412. 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**.;362(9394):1450–5. 2003.

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**.; 362(9394):1450–5. 2003.

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

SIDDIQUI A. K; AHMED, S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. **Postgrad Med J**. 79(933):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**. 97(7) 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**. 27(4):204-10. 2006.

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

TANNER, M. A; WESTWOOD, M. A; PENNELL, D. J. Myocardial infarction following sickle cell chest syndrome. **Br J Haematol**. 134:2. 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**. 40(3):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**, 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**. 83,pp. 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**. 110(6):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**. 28(4): 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**. 52: 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**. 98(7):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; and BUCHOWSKI, M. Longitudinal Differences in Aerobic Capacity Between Children With Sickle Cell Anemia and Matched Controls. **Pediatric Blood Cancer**. 62(4):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.** 22:30-8. 1998

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

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

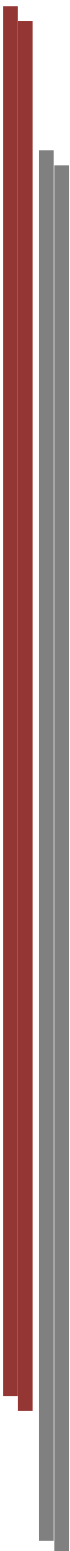
WHO. Sickle-cell disease: a strategy for the who african region. Sixtieth session Malabo, Equatorial Guinea, 30 August–3 September. **WHO África**, 2010.

WOOD, K.C; GRANGER, D.N. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** 34(9):926-32. 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.** 29(3):207-214. 2007.

A decorative graphic on the left side of the page consisting of three vertical bars of different heights and colors: a tall dark red bar, a slightly shorter dark red bar, and a grey bar of the same height as the second red bar.

Apêndices

8. 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 Vascular
CRM 1861*
Renato A. P. 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).

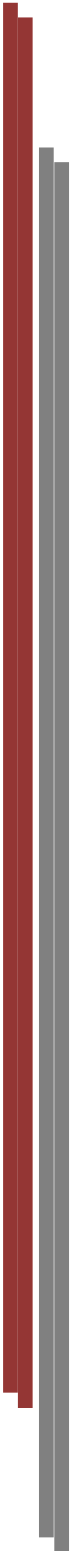
IV – Consentimento

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

A decorative graphic on the left side of the page consisting of three vertical bars. The leftmost bar is dark red and the two bars to its right are gray. They are of varying heights and are slightly offset from each other.

Anexos

9. 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:			
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. Data: <u>19, 04, 14</u> <u>Hugo Nivaldo Melo Almeida Lima</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:		
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. 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> <u>Amélia M R Jesus</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: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Objetivo da Pesquisa:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi anexado o termo de confidencialidade. Ele está adequado.

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram detectadas outras pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

ARACAJU, 09 de Junho de 2014

Assinado por:
Anita Herminia 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