



**Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Medicina**

Jonas Alves de Araujo Junior

**Impacto da Prescrição de Exercício Físico Regular
na Qualidade de Vida e Função Ventricular de
Pacientes com Doença Falciforme**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Profa. Dra. Meliza Goi Roscani

Co-Orientador: Prof. Dr. Newton Key Hokama

**Botucatu
2018**

Jonas Alves de Araujo Junior

IMPACTO DA PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO REGULAR NA QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO VENTRICULAR DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. *Meliza Goi Roscani*

Co-Orientador: Prof. Dr. *Newton Key Hokama*

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO -CRB 8/7500

Araujo Junior, Jonas Alves de.

Impacto da prescrição do exercício físico regular na qualidade de vida e função cardiovascular de pacientes com doença falciforme / Jonas Alves de Araujo Junior. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Meliza Goi Roscani

Coorientador: Newton Key Hokama

Capes: 20702027

1. Hemoglobinopatia. 2. Anemia Falciforme. 3. Exercícios físicos. 4. Capacidade aeróbia. 5. Qualidade de vida.

Palavras-chave: Doença falciforme; VO2max; capacidade funcional; exercício físico; hemoglobinopatias.

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista, com todo o meu amor,

aos meus pais:

JONAS ALVES DE ARAUJO e

JURACY NATALE ALVES DE ARAUJO, pois

Sonho que se sonha só

É só um sonho que se sonha só

Mas sonho que se sonha junto é realidade

Raul Seixas

À COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL
DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), pelo apoio financeiro.

Aos queridos PACIENTES, que acreditaram na nossa proposta e se empenharam em seguir as orientações com afinho e dedicação, meu melhor e maior agradecimento.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, que manteve minha fé de que tudo isso seria possível, mesmo depois de tantas portas fechadas.

A minha MÃE, que em todos os momentos estava ali ao meu lado sempre com um sorriso e com os braços abertos para me acolher e proteger. Te amo mais que tudo.

Ao meu PAI (*em memória*), por me mostrar que as pessoas que sentam no fundo do poço para contemplar o céu há de achá-lo pequeno! Obrigado, meu eterno herói.

A minha irmã MARISA e ao meu irmão e CARLÃO (*em memória*) pela confiança e por sempre acreditarem que era só uma questão de tempo para eu conseguir realizar esse sonho. Vocês são parte importante nesse processo.

Aos meus sobrinhos RAFAELA, LAURA, JOÃO VITOR e MAURÍCIO, que essa conquista sirva de exemplo e inspiração a vocês, pois tenho certeza de que o caminho trilhado nos estudos pode render bons frutos .

Ao MAURICIO (*em memória*), que foi meu braço direito e esquerdo, por muitos anos, enquanto eu tentava conseguir meu espaço ao sol nessa longa carreira de pós-graduação .

À MELIZA, minha orientadora, por acreditar que tudo isso poderia dar certo. Mel, tenho certeza, depois de muito tentar, de que eu não poderia ser melhor orientado. Obrigado por me mostrar que a orientação pode ser realizada com respeito, carinho e amizade. Se eu vier a orientar alguém, com certeza, você será meu maior exemplo. Obrigado pela excepcional orientação.

Ao NEWTINHO, meu co-orientador, por acreditar no meu potencial e me abrir tantas portas. Quando comecei a desenvolver meu trabalho, acompanhava suas consultas no ambulatório de

hemoglobinopatia. Eu ficava encantado com sua dedicação àqueles pacientes (consultas de 45 minutos) e não acreditava que um professor com todo aquele conhecimento poderia ser tão humano e humilde; depois me surpreendi mais ainda quando via suas discussões de caso com os residentes. Newtinho, tenho que te agradecer por me ensinar hematologia, mas tenho que te agradecer mais ainda por me ensinar como amar e respeitar o próximo.

À PAULA HOKAMA, por me orientar e me ajudar sempre que precisei, com muita humildade e carinho, muitas vezes me mostrando o melhor caminho.

Ao Dr. JOÃO HUEB, pelo auxílio na coleta de dados no ecocardiograma e ensinamentos sempre precisos.

À DANIELLE ROSSI, pelo apoio incondicional na coleta de dados do eletrocardiograma, além de me orientar em todas as dificuldades com os pacientes. Você é parte fundamental neste trabalho.

A MARYANNE ZILLI, pela ajuda na coleta de dados antropométricos e bioimpedância, sempre disposta a colaborar.

À equipe de enfermagem da unidade de registros gráficos - CLEMÊNCIA, BENÊ e VALÉRIA, pela ajuda e carinho comigo e com os pacientes.

Aos FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA, pela boa vontade, carinho e ajuda nessa jornada.

À SECÇÃO TÉCNICA DE PÓS-GRADUAÇÃO da Faculdade de Botucatu - UNESP, pelo auxílio e carinho comigo.

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract.....	4
Introdução.....	7
Objetivo.....	18
Materiais e Métodos.....	20
Resultados.....	32
Discussão.....	46
Conclusão.....	54
Referências.....	56
Anexos.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais de cada grupo (CUN e EXE) no momento inicial do estudo (M0).....	33
Tabela 2.	Comparação da Composição Corporal por bioimpedância dos grupos (CON e EXE) na linha de base (M0).....	34
Tabela 3.	Comparação das variáveis do teste ergométrico entre os grupos (COM e EXE) nos momentos (M0 e M2).....	37
Tabela 4.	Comparação das variáveis ecocardiográficas morfológicas cardíacas entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).....	40
Tabela 5.	Comparação das variáveis ecocardiográficas funcionais entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).....	41
Tabela 6.	Comparação da espessura médio-intimal carotídea entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).....	42
Tabela 7.	Classificação do nível de atividade física (questionário IPAC) dos indivíduos do grupo CON e EXE, antes e após o programa de exercícios físicos.....	42
Tabela 8.	Comparação das dimensões de qualidade de vida (questionário SF-36) entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil.....	9
Figura 2.	Fluxograma de distribuição dos indivíduos nos grupos exercício e controle, conforme orientação do CONSORT.....	22
Figura 3.	Desenho experimental.....	24
Figura 4.	Comparação dos valores de hemoglobina sérica (g/dl) entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2)...	35
Figura 5.	Comparação dos valores de VO ₂ pico relativo (ml/kg/min) entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2)...	36
Figura 6.	Comparação da fração de ejeção (apresentada em %), obtida por meio de ecocardiograma transtorácico, entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2).....	38
Figura 7.	Comparação do infradesnívelamento do segmento ST no teste ergométrico (variável sugestiva de isquemia miocárdica) entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2).....	39
Figura 8.	Associação entre a Função Diastólica do VE e o VO ₂ pico nos momentos (M0 e M2) para os grupos EXE.....	44
Figura 9.	Associação entre o VO ₂ pico e a fração de ejeção (%) nos momentos (M0 e M2) para os grupos EXE.....	44
Figura 10.	Associação entre o VO ₂ pico e a qualidade de vida (domínio capacidade funcional) nos momentos (M0 e M2) para os grupos EXE.....	45

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1a. Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Grupo Exercício)	66
Anexo 1b. Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Grupo Controle)	67
Anexo 2. Ficha de Avaliação Clínica.....	68
Anexo 3. Questionário Internacional de Qualidade de Vida – SF-36 versão longa	69
Anexo 4. Questionário Internacional de Atividade Física – IPAC versão 6	72
Anexo 5. Planilha de Treinamento.....	75
Anexo 6. Relatório de Acompanhamento Semanal dos Treinos	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DF: doença falciforme
Hb: hemoglobina
 $\beta^s\beta^s$: anemia falciforme
 $\beta^s\beta^c$: hemoglobinopatia SC
 $\beta^s\beta^{s Th0} / \beta^s\beta^{s Th+}$: β -Talassemia
PNTN: Programa Nacional de Triagem Neonatal
VCAM: molécula de adesão vascular celular
ICAM -1: molécula de adesão intracelular 1
CF: capacidade funcional
AVC: acidente vascular cerebral
EMIC: espessamento médio-intimal carotídeo
RR: razão de risco
IC: intervalo de confiança
TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido
CON: grupo controle (sedentário)
EXE: grupo exercício
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa
M0: momento inicial do estudo
M2: momento final do estudo (2 meses de estudo)
FC max: frequência cardíaca máxima atingida no teste ergométrico
VO₂ pico: Volume de oxigênio captado e utilizado no pico do esforço
DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
PP: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo
AE: diâmetro do átrio esquerdo
AO: diâmetro da raiz da aorta (AO).
VSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo
IMVE: massa indexada do ventrículo esquerdo
Mitral S: velocidade de deslocamento do anel mitral na sístole (cm/s)
Mitral E: Velocidade de enchimento no Doppler mitral na fase de enchimento rápido
Mitral A: Velocidade de enchimento no Doppler mitral na contração atrial
VAEI: Volume do átrio esquerdo calculado pelo método de Simpson indexado para a superfície corpórea
AE: átrio esquerdo
VD: ventrículo Direito
Tricúspide S: velocidade de deslocamento do anel tricúspide no período da sístole do ventrículo direito
Tricúspide E: velocidade de enchimento do Doppler tricúspide nas fases de enchimento rápido
Tricúspide A: velocidade de enchimento do Doppler tricúspide na contração atrial
Tricúspide E': velocidade de deslocamento do anel tricúspide na fase de enchimento rápido.
NOS: óxido nítrico síntase
NO: óxido nítrico

RESUMO

Introdução: Doença falciforme (DF) refere-se a um grupo de entidades nosológicas hemolíticas hereditárias, decorrentes da mutação da hemoglobina, com padrão de hemoglobina S. A polimerização das moléculas de hemoglobina S desoxigenada causa falcização dos eritrócitos, podendo levar à oclusão dos vasos sanguíneos e isquemia de múltiplos órgãos, implicando em redução da capacidade funcional e cardiovascular, crises dolorosas frequentes, inflamação crônica, insuficiência de órgãos e prejuízo na qualidade de vida. O efeito benéfico do exercício físico na qualidade de vida e na capacidade funcional é bem descrito nos pacientes com doença cardiovascular, no entanto, estudos conclusivos são necessários sobre o efeito da prescrição de exercício físico regular nos pacientes com doença falciforme. Ainda é controverso se o estresse físico pode desencadear crises de falcização e piora do quadro clínico. **Objetivo:** Avaliar o impacto da prescrição de exercício físico regular na sintomatologia, no VO₂ de pico, na função cardiovascular e na qualidade de vida de pacientes com doença falciforme. **Metodologia:** Foi realizado ensaio clínico não randomizado em pacientes com doença falciforme em seguimento ambulatorial e livres de crises de falcização há, pelo menos, 30 dias antes da data de inclusão, divididos em dois grupos pareados por idade e sexo: Grupo Exercício (EXE): composto por 14 pacientes, submetidos à prescrição de exercício físico regular aeróbio 3 vezes por semana, com duração de 1 hora por 8 semanas; Grupo Controle (CON, n=13): sem prescrição e supervisão da prática regular de exercício físico. Os dois grupos foram submetidos, antes e após intervenção, às avaliações: clínica, do VO₂ pico (avaliação física e teste ergométrico), da qualidade de vida (questionário SF-36), do grau de sedentarismo (IPAQ), da função ventricular (ecocardiograma transtorácico) e medida da espessura médio-intimal (EMIC) por ultrassonografia de carótidas. As comparações entre grupos foram realizadas por meio de Análise de Variância (ANOVA) de dois fatores, considerando os fatores tempo e grupo. As correlações entre as variáveis do mesmo grupo foram realizadas por meio de regressão linear para distribuição normal e correlação de Pearson para distribuição não normal, com nível de significância $p < 0,05$. **Resultados:** Os resultados mostraram que as características basais (M0) dos grupos não apresentaram diferenças significativas. Os grupos foram comparados no momento inicial (M0) e final (M2). Foi observada melhora significativa no VO₂ pico ($p = 0,03$),

função sistólica do VE avaliada por fração de ejeção pelo Simpson ($p=0,01$) e na função diastólica avaliada pela onda E' do Doppler tecidual mitral ($p=0,04$). Houve melhora da qualidade de vida no quesito aspectos físicos no grupo EXE ($p=0,01$). Os pacientes no MO que não faziam uso de hidroxiureia apresentaram maior infradesnivelamento do segmento ST ($p=0,04$), e, embora não significativo, grande parte desses pacientes apresentou desaparecimento do infradesnivelamento do segmento ST após terem sido submetidos à prática de atividade física ($p=0,07$). Não houve necessidade de interrupção do exercício por indução de crises de falcização ou piora dos sintomas em pacientes com DF. **Conclusão:** Os resultados corroboram a hipótese de que a prescrição de exercício físico regular controlado e supervisionado causa impacto favorável na capacidade funcional, função cardiovascular sistólica e diastólica e qualidade de vida dos pacientes com DF. Os pacientes em uso de hidroxiureia também parecem apresentar menos sinais de isquemia do que os pacientes com DF que não fazem uso dessa medicação.

Palavras-chave: hemoglobinopatias, capacidade funcional, atividade física.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease (SCD) refers to a group of heritable hemolytic nosological entities, arising from the hemoglobin mutation, with hemoglobin S pattern. Polymerization of deoxygenated hemoglobin S molecules causes erythrocyte sickling, which can lead to blood vessel occlusion and multiple organ ischemias, leading to reduced functional and cardiovascular capacity, frequent painful crises, chronic inflammation, organ failure, and life quality injury. The profitable effect of physics exercises in life quality and in the functional capacity is well described on patients with cardiovascular diseases, however, conclusive researchers are necessary about the effect on the prescription of regular physics exercises for patients with sickle cell diseases. Still controversial if the physics stress could trigger the sickling crises and worsening the clinical conditions.

Objective: To evaluate the impact in the prescription of regular physics exercises on VO_2 peak on cardiovascular function and on life quality of patients with sickle cell diseases.

Methodology: A prospective study of non-randomized intervention with sickle cell disease patients in outpatients' follow-up and free of sickle cell crises 30 days before the inclusion, divided into two groups matched for age and sex: Exercise Group (EG) composed by 14 patients, submitted to regular aerobics physics exercises prescription three times a week 1 hour period per eight weeks; Control Group (CG, n=13): without prescription or supervision on the practice of regular physic exercise. Both groups were submitted, before and after intervention to the clinic, of VO_2 peak (physic evaluation and ergonometric test), of life quality (questionnaire SF - 36), of sedentarism level (IPAQ), of ventricular function (transthoracic echocardiogram) and measure of intimal-medial thickness (EMIC) by carotid ultrasonography.

The comparisons between groups were performed by Variance Analysis (ANOVA) of two factors, considering factors of time and group. The correlations between variables of the same group were performed using linear regression for normal distribution and Person's correlation for non-normal distribution with significance level $p < 0,05$.

Results: The results showed that the basal characteristics (MO) of the groups who did not present significant differences between the studied groups. The groups

were compared at initial moment (M0) and final (M2). There was a significant improvement in VO_2 peak ($p=0.03$), VE systolic function assessed by ejection fraction by Simpson ($p=0.01$) and diastolic function assessed by mitral tissue E' of Doppler wave ($p=0.04$). There was improvement in life quality about physics aspects on the EXE group ($p=0.01$). Patients in the M0 who did not use hydroxyurea presented higher segment depression ST ($p=0.04$) and many patients showed disappearance of ST segment depression after having undergone physical activity ($p=0.07$). There was no need to withdraw participants from the study protocol due to induction of sickle cell crises or worsening of the patients' symptom. **Conclusion:** The results corroborate the hypothesis that the prescription of controlled and supervised regular physical exercises has a favorable impact on functional capacity, systolic and diastolic cardiovascular function and life quality of SCD patients

Keywords: hemoglobinopathy, function capacity, physical activity.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) refere-se a um grupo de entidades nosológicas hemolíticas hereditárias decorrentes da presença intraeritrocitária da Hemoglobina S (Hb S), em apresentação homocigota, ou em associação com outras alterações genéticas da Hemoglobina (dupla heterocigose). Os principais genótipos encontrados no Brasil são a Anemia Falciforme ($\beta^s\beta^s$), sua condição homocigótica e com maiores repercussões patológicas, e as condições duplamente heterocigóticas, que incluem a Hemoglobinopatia SC ($\beta^s\beta^c$) e a associação com a β -Talassemia (variantes $\beta^s\beta^s \text{Th}^0$ e $\beta^s\beta^s \text{Th}^+$)¹.

A mutação responsável pela Hemoglobina S determina a substituição do Ácido Glutâmico pela Valina na posição 6 da cadeia beta globina. Devido a essa alteração, as moléculas de Hemoglobina S desoxigenadas são suscetíveis à polimerização, que desencadeia alterações na função e forma dos eritrócitos, como observado morfológicamente pela falcização².

Estudos epidemiológicos demonstram que a distribuição do gene da hemoglobina S é heterogênea ao redor do mundo³. A doença falciforme tem maior prevalência entre negros e afrodescendentes, sendo encontrada principalmente nas populações do continente africano e nas Américas. Estima-se prevalência do gene da HbS de 0,1% a 0,3% na população negra do Brasil⁴; a frequência do gene varia de região para região, sendo a prevalência de heterocigotos maior nas regiões Norte e Nordeste (6% a 10%), enquanto nas regiões Sul e Sudeste a prevalência é menor (2% a 3%)⁴, como exemplifica a Figura 1. Estima-se que cerca de 2 milhões de brasileiros são portadores do gene, também denominados de traço falciforme.

Segundo dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde, nascem no Brasil 3.500 crianças por ano com DF¹. Com base nesses dados, estima-se a existência de 25 mil a 30 mil indivíduos com a forma homocigótica da doença (Hb SS). As doenças falciformes caracterizam-se como um problema de saúde pública, sendo uma das doenças hereditárias monogênicas mais frequentes no Brasil¹, considerando-se a estimativa de casos anuais da doença no país.

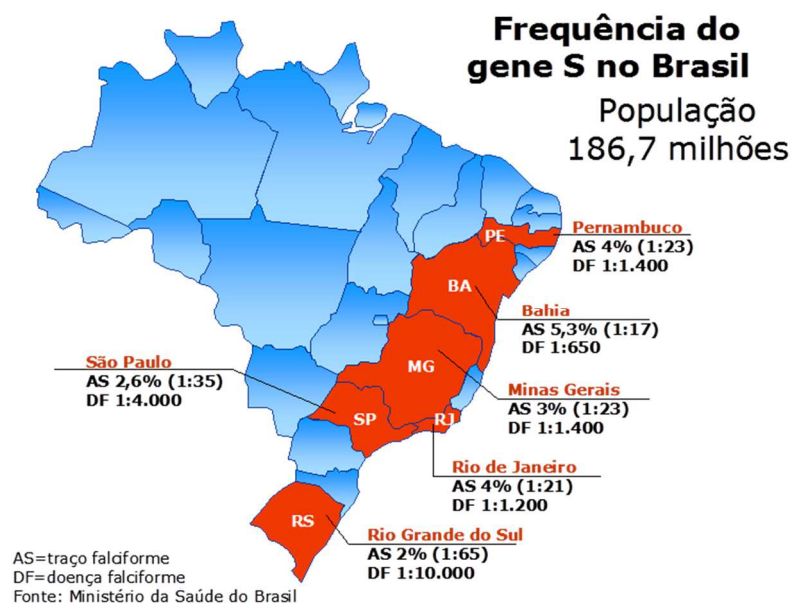


Figura 1. Frequência do gene S nas diferentes regiões do Brasil.

Fonte; Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde¹

Fisiologicamente, cada eritrócito contém cerca de 280 milhões de moléculas de hemoglobina, cujo papel é o carregamento do oxigênio pelo sangue. A molécula de hemoglobina é um tetrâmero, constituído por quatro monômeros, cada um contendo uma cadeia de globina e um grupo heme, que comporta o átomo de ferro. O tetrâmero é composto por dois pares de globinas, sendo obrigatoriamente um par de cadeias de alfa globina e um par de cadeias não alfa (beta, delta ou gama). No indivíduo adulto normal, encontramos as seguintes hemoglobinas:

- Hemoglobina A: formada por duas cadeias alfa e duas cadeias beta.
- Hemoglobina A2: formada por duas cadeias alfa e duas cadeias delta.
- Hemoglobina F: formada por duas cadeias alfa e duas cadeias gama.

O gene da Hemoglobina S é resultado de mutação da Hemoglobina A, que envolve a substituição de adenina por timina no sexto códon do éxon 1 no DNA do cromossomo 11, codificando valina em vez de ácido glutâmico na posição seis da cadeia beta globina. Na desoxigenação da hemoglobina S, a exposição de área hidrofóbica (como consequência da substituição da valina no lugar do ácido glutâmico) produz uma indesejável interação entre as cadeias beta, aglomerando tetrâmeros de hemoglobina e favorecendo a polimerização².

A extensão intracelular da polimerização da Hemoglobina S gelifica o citoplasma eritrocitário, causando mudanças da permeabilidade da membrana e resultando na perda da elasticidade e deformidade da célula. Essas mudanças causam alterações na microcirculação e na aderência endotelial, reduzindo o aporte sanguíneo para os órgãos vitais e levando à isquemia de múltiplos órgãos e alterações no sistema imunológico³. A isquemia ainda é favorecida por fenômeno inflamatório gerado pela atração de leucócitos e diminuição da produção de óxido nítrico pelo endotélio, contribuindo para disfunção endotelial⁵. Esse fenômeno de polimerização geralmente é reversível quando ocorre a reoxigenação. No entanto, pode tornar-se irreversível quando houver dano estrutural da membrana eritrocitária. As hemácias irreversivelmente falcizadas, resultado de ciclos repetidos de falcização e desfalcização, são prematuramente removidas da circulação e destruídas pelo baço, originando a anemia hemolítica⁶.

No processo de desoxigenação, as pontes hidrofóbicas formadas entre a valina $\beta 6$ e os tetrâmeros $\beta 85$ da fenilalanina e $\beta 88$ da leucina formam um núcleo de hemoglobina S polimerizada denominada nucleação homogênea⁶. Quando 30 tetrâmeros de hemoglobina S desoxigenada juntam-se, dão origem a um núcleo crítico que, com a continuidade da polimerização, formam um polímero estável. Esse polímero estável apresenta uma superfície apropriada para iniciar a segunda fase da nucleação. Com o processo contínuo de polimerização, ocorre a nucleação heterogênea, na qual outras áreas de superfície tornam-se disponíveis para nucleação, tornando esse processo catalítico, favorecendo, dessa maneira, a hemólise crônica e a instalação da anemia hemolítica⁶.

A associação da doença falciforme com outras hemoglobinopatias hereditárias é relativamente frequente e leva a uma diversidade de quadros clínicos, que variam desde formas assintomáticas até as mais graves. Na condição de dupla heterozigose hemoglobinopatia SC, o paciente possui dois genes beta mutados β^s e β^c , produzindo simultaneamente as Hemoglobina S e C. Em comparação com a anemia falciforme, pacientes com Hemoglobinopatia SC apresentam-se com manifestações clínicas mais moderadas e menor frequência de complicações. Os sintomas mais significativos costumam ocorrer na adolescência, e incluem anemia,

dores nas articulações, abdominais e esqueléticas, causadas pelas oclusões vasculares^{2,6}.

O fenômeno de vaso-oclusão inicia-se nas vênulas pós-capilares, em decorrência da menor elasticidade e deformidade das hemácias e/ou pelo aumento da aderência do eritrócito na interação com o endotélio vascular, decorrentes do processo de desoxigenação, polimerização da HbS desoxigenada e pela interação das proteínas de membrana eritrocitária com o VCAM endotelial.

Outros ligantes endoteliais que aumentam a adesão eritrocitária são ICAM-1 e E-selectina, produtos de um aumento da transcrição provocado pela produção de espécies reativas do metabolismo do oxigênio decorrentes da interação eritrócito-endotélio. Além de proteínas que interagem com os ligantes eritrocitários e endoteliais, como a laminina e os neutrófilos⁷, as plaquetas também têm papel relevante no processo de adesão pós-capilar.

Além disso, a hemoglobina plasmática e o heme, liberados pela hemólise intravascular, afetam o metabolismo do óxido nítrico, contribuindo significativamente para a disfunção endotelial e vasoconstricção, mecanismo esse atribuído como o principal na gênese da hipertensão pulmonar observada nesses pacientes⁸.

Os dois principais eventos fisiopatológicos da doença falciforme são a oclusão vascular/isquemia e a hemólise crônica e suas repercussões. Dessa maneira, esses eventos associados afetam progressivamente diversos tecidos e órgãos, como pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina e pele, seja nos eventos agudos como nas crises dolorosas, ou associados ao processo inflamatório crônico, resultando na propensão a infecções, atraso no desenvolvimento e na morbidade e mortalidade desse paciente⁷. Sucintamente, a gravidade da doença falciforme correlaciona-se assim: 1) Com a concentração de hemoglobina S intraeritrocitária, intimamente associada com a propensão à polimerização, falcização e isquemia; e 2) com o grau de hemólise, mediador principal da disfunção endotelial, vasculopatia e processo inflamatório crônico⁹.

As crises dolorosas agudas são episódios de dor que se localizam mais frequentemente no tórax, abdome e extremidades. Podem ocorrer

simultaneamente em várias regiões, simetricamente ou não. Os episódios podem durar vários dias ou semanas.

A síndrome torácica aguda pode ocorrer em pacientes com a doença falciforme e consiste em grande causa de internação e mortalidade desses pacientes. Trata-se de injúria pulmonar aguda e grave, caracterizada por infiltrado pulmonar no raio X de tórax, em associação com dor torácica, tosse, febre (temperatura superior a 38,5 °C), taquipneia e/ou calafrio. Pode ser desencadeada por múltiplos fatores, como infecção, infarto de costela, embolia gordurosa ou excesso de narcóticos, acarretando hipoxemia, lesão pulmonar aguda e extenso processo inflamatório, com liberação de radicais livres e adesão de células falciformes ao endotélio.

A hipertensão pulmonar representa uma das maiores complicações nos pacientes falciformes e também é uma importante causa de morbidade e mortalidade. No processo de hemólise intravascular, com a liberação da hemoglobina, o óxido nítrico é oxidado para a forma de nitrato, processo esse irreversível. A consequente diminuição do óxido nítrico em nível endotelial promove vasoconstrição dos vasos pulmonares. Outro fator contribuinte é a diminuição da produção do óxido nítrico decorrente da diminuição de arginina, seu principal substrato, consequência da liberação de Arginase-1 eritrocitária, que leva à transformação de arginina em ornitina. Além disso, outros mediadores, como o Fator de Crescimento Placentário e Endotelina-1, podem estar aumentados, favorecendo o aumento da resistência vascular pulmonar^{10,11}.

As anormalidades cardíacas prematuras podem limitar a expectativa de vida nos pacientes falciformes. Um estudo ecocardiográfico com crianças e adolescentes falciformes que utilizaram a fração de ejeção e a velocidade de deslocamento do anel mitral na sístole como marcadores funcionais concluiu que pacientes falciformes tem dilatação significativa do ventrículo esquerdo e aumento da massa ventricular em decorrência das condições anormais de sobrecarga¹¹. Em sua revisão, os autores corroboram com a ideia de que a anemia crônica, característica no paciente falciforme, pode resultar em aumento do débito cardíaco, aumento do volume e da dilatação do ventrículo esquerdo, resultado do

processo de adaptação pela sobrecarga de volume crônica, caracterizada pela hipertrofia excêntrica¹¹.

Com o passar dos anos, ou até décadas, a dilatação progressiva do ventrículo esquerdo tende a aumentar a tensão parietal, e a hipertrofia excêntrica torna-se incapaz de normalizá-la, proporcionando a instalação de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca com aumento da pressão de enchimento ventricular e prejuízo na função diastólica. Estudos mostram que a disfunção diastólica já pode estar presente em crianças com a doença e, quando encontrada, essa alteração é considerada fator independente de mortalidade^{11,12}.

Estudos que utilizaram parâmetros de Doppler tecidual mostraram que a disfunção diastólica é comum nos pacientes com DF, sendo considerado um fator de risco independente para mortalidade com uma razão de risco (RR) de 4,8 (IC 95%)^{11,9}. Outro ponto é a associação da disfunção diastólica com a presença de hipertensão pulmonar que pode estar associado ao aumento da mortalidade nesses pacientes.

Em relação ao ventrículo direito, tem sido descrita dilatação dessa câmara, mesmo na ausência de hipertensão pulmonar. A disfunção ventricular direita é mais rara, mas, quando presente, também se correlaciona com maior risco de insuficiência cardíaca direita e morte^{11,12}.

A isquemia miocárdica vem sendo comumente relatada em pacientes com doença falciforme assintomáticos nos testes não invasivos para isquemia, como cintilografia miocárdica e teste ergométrico. Algumas evidências apontam para o processo isquêmico como fator patogênico da lesão miocárdica na doença falciforme, em decorrência das alterações hemodinâmicas e estruturais do miocárdio e dos fenômenos vaso-oclusivos, os quais podem frequentemente apresentar alterações de repolarização ventricular¹⁰. Porém, estudos eletrocardiográficos¹³ e hemodinâmicos¹¹ não encontraram maior prevalência de infarto do miocárdio nos pacientes com a doença falciforme quando comparados à população saudável. Isso pode ocorrer pelo processo de adaptação da circulação coronária dessa população, e a anemia crônica ao longo dos anos acentua a formação da circulação colateral coronariana, e o diâmetro coronário desses

indivíduos pode aumentar com o tempo. Dessa maneira, os testes não invasivos podem apresentar algumas restrições¹².

Anormalidades na capacidade de exercício dos pacientes com DF também foram observadas. Além das possíveis anormalidades na função diastólica, os mecanismos sugeridos para essas limitações incluem a própria anemia, doença vascular pulmonar, doença vascular periférica e/ou cardiomiopatia associada^{13,14}. Os testes ergométricos ou de caminhada de 6 minutos têm se mostrado muito úteis para avaliar a capacidade funcional (CF) e fornecer informações para triagem médica e de pesquisa clínica. No entanto, essas avaliações podem desencadear crises de vaso oclusão se não respeitadas alguns parâmetros¹³. O limiar anaeróbio desses indivíduos apresenta uma transição do metabolismo aeróbio para o anaeróbio mais acelerada que nos indivíduos saudáveis, o que pode desencadear o processo de polimerização, provocando oclusão da microvasculatura^{14,15,16}. Dessa forma, os testes ergométricos realizados nos pacientes com anemia falciforme devem estar de acordo com as recomendações da Clinical American Thoracic Society, 2003¹⁷.

O ecocardiograma transtorácico tem sido descrito como método útil e custo efetivo para a estimativa da pressão na artéria pulmonar através do refluxo tricuspídeo. Também é considerado de grande utilidade para avaliação da função diastólica por meio do Doppler tecidual mitral. Um dos índices mais valorizados nesse sentido é a relação E/E' , que avalia a razão entre os picos de velocidade do fluxo transvalvar mitral e do deslocamento do anel da valva mitral no início da diástole, apresentando boa correlação com a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Estudos mostraram que E/E' superior a 8 foi útil para estimar pressão capilar pulmonar superior a 15 mmHg em pacientes com DF. Outro índice importante é a velocidade de refluxo tricúspide, considerado grave quando o valor apresentar-se acima de 2,5 cm/s. Até o momento, não está elucidado na literatura se as técnicas mais novas para avaliação da função sistólica, por o exemplo, o “strain rate”, podem facilitar a identificação mais precoce de distúrbios funcionais do ventrículo esquerdo nesses pacientes¹¹.

Estudos também têm demonstrado presença de disfunção endotelial dos grandes vasos devido aos fenômenos vaso-oclusivos, característicos da doença falciforme, sendo o acidente vascular cerebral (AVC) uma das complicações clínicas

com alta morbidade e mortalidade nessa população¹⁸. O espessamento médio-intimal carotídeo (EMIC) corresponde ao estágio inicial da disfunção endotelial, sendo o EMIC considerado preditor independente de eventos cardiovasculares futuros, como o AVC. A ultrassonografia de carótida permite avaliar a EMIC, sendo considerada técnica de custo relativamente baixo e de fácil aplicabilidade^{18,19}.

Devido a todas as complicações descritas, o paciente com a doença falciforme pode ter grande prejuízo na qualidade de vida. Um estudo brasileiro mostrou limitação em aspectos físicos, emocionais, sociais e escolares em crianças com doença falciforme²⁰. A presença de dor foi o principal fator relacionado com esses aspectos. Estudo recente publicado por Wonkam e colaboradores²¹ mostrou que, além das crianças com DF, seus pais também apresentam prejuízo na qualidade de vida, e os principais fatores relacionados são as crises dolorosas, a baixa condição socioeconômica, escolaridade baixa e o sexo feminino. Outro estudo brasileiro, publicado por Côbo e colaboradores²², mostrou limitação da atividade sexual devido à presença de crises dolorosas, o que também é fator considerado estressor na vida conjugal.

A única forma de tratamento curativo para as doenças falciformes é o Transplante Alogênico de Medula Óssea, porém não é disponível para todos os pacientes, tendo em vista a toxicidade envolvida²³. A introdução da Hidroxiureia no tratamento trouxe grandes benefícios para os pacientes, porém, não é curativa²⁴. O tratamento com hidroxiureia tem como objetivo aumentar a porcentagem de hemoglobina fetal, diminuir as crises de vaso oclusão e diminuir ativação dos neutrófilos. Há trabalhos observacionais mostrando diminuição das crises dolorosas e redução na mortalidade com o uso dessa medicação²⁵.

Atualmente, um dos assuntos controversos na literatura é a prática de exercício físico no doente falciforme. Durante muito tempo, o exercício foi proscrito nesses pacientes, pois se acreditava que ele pudesse exacerbar ou induzir crises dolorosas. Em vários estudos foram observadas anormalidades consistentes na capacidade funcional desses pacientes quando submetidos a testes cardiopulmonares ou testes de campo^{15,26} (caminhada de 6 minutos)²⁷. Acredita-se que a limitação da capacidade funcional durante o exercício agudo pode estar associada à redução da capacidade de carreamento de O₂ decorrente da mutação

da Hb; às adaptações cardíacas estruturais e funcionais resultantes de anemia crônica; às alterações pulmonares de episódios repetidos de síndrome torácica aguda; ou ao comprometimento vascular periférico relacionado à oclusão microvascular recorrente^{16,26}.

Durante a prática do exercício físico aeróbio agudo, observa-se elevação significativa na demanda de O₂ pelo músculo exercitado e o estresse gerado pelo aumento do consumo de O₂ pode ser fator desencadeante de crises dolorosas, principalmente durante o processo de desoxigenação. Em revisão recente, Martin e colaboradores²⁶ acreditam que o processo desencadeador da síndrome torácica aguda pode estar relacionado com a intensidade do exercício. Do ponto de vista reológico, o exercício físico de alta intensidade aumenta a agregação plaquetária e a viscosidade sanguínea em decorrência da formação mais acelerada de desoxi-hemoglobina, que, associada a todas as outras complicações citadas anteriormente, leva aos processos vaso-oclusivos e dolorosos. Por outro lado, não há estudos prospectivos e controlados a respeito, mostrando efeito desfavorável ou benéfico da prescrição da prática de exercício físico regular.

Vários protocolos de exercício físico regular têm demonstrado que o exercício crônico pode causar vasodilatação arterial, aumentar a concentração de óxido nítrico, atenuar a resposta inflamatória, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes saudáveis ou com doenças cardiovasculares^{26,28}. Apesar da escassez de estudos sobre a prescrição de exercício físico regular em pacientes com doença falciforme, alguns deles têm demonstrado que o treinamento aeróbio pode ser benéfico em indivíduos com traço falciforme ou em modelos de animais transgênicos²⁸. Van Beer e colaboradores¹⁵ demonstraram em recente estudo que exercícios aeróbios submáximos de 30 minutos, por um período de três dias consecutivos, foram bem tolerados por pacientes com a doença falciforme e que o exercício físico regular pode aumentar a função vascular desses pacientes.

Em outro estudo, Faes e colaboradores²⁷ submeteram um grupo de ratos transgênicos com a doença falciforme a um programa de exercícios regulares de forma voluntária e observaram diminuição na viscosidade sanguínea desse grupo em comparação ao seu respectivo grupo controle. Sugeriram que o exercício regular pode minimizar os processos vaso-oclusivos. No entanto, até o momento,

nenhuma recomendação precisa sobre a prática de exercício físico regular foi sugerida para essa população. O aconselhamento atual para a prática regular de exercício baseia-se em atividades leves, com incrementos lentos e progressivos de carga. A interrupção da atividade é limitada pela dor e pelo cansaço apresentado pelo doente. Orienta-se, também, hidratação adequada durante e após o exercício, além da não exposição ao frio ou mudanças bruscas de temperatura (potenciais desencadeadores de crise)^{16,17}.

Cabe destacar ainda que, apesar de não ser proibida, a prática de exercício físico regular em pacientes com a doença falciforme ainda não é incentivada. Poucos estudos avaliaram a resposta cardiorrespiratória ao exercício durante o teste ergométrico realizado em esteira^{28,29}, e, até o momento, nenhum estudo avaliou a resposta cardiovascular, a capacidade funcional e o impacto na qualidade de vida de um programa de exercícios físicos regulares nessa população.

Diante do exposto, a hipótese formulada é de que a prescrição de exercício físico regular controlado e supervisionado pode causar impacto favorável na capacidade funcional e função cardiovascular, qualidade de vida e sintomatologia dos pacientes com doença falciforme.

OBJETIVOS

Principal

- Avaliar o impacto da prescrição do exercício físico regular na capacidade funcional, função cardiovascular e qualidade de vida de pacientes com DF.

Secundário

- Avaliar o comportamento do segmento ST no teste ergométrico dos pacientes com DF e correlacionar com a presença de sintomas e parâmetros desfavoráveis do ecocardiograma transtorácico.
- Realizar uma análise descritiva sobre parâmetros clínicos, cardiovasculares e morfofuncionais dos pacientes com DF.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado ensaio clínico controlado não randomizado, sendo considerado elegíveis pacientes com DF acompanhados no ambulatório de hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. A seguir, os critérios de inclusão e exclusão para participação no estudo.

Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de Doença Falciforme que aceitaram participar do estudo, concordando com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1a e 1b)
- Idade superior a 18 anos, de ambos os sexos.

Critérios de exclusão

- Indivíduos que apresentaram crise dolorosa nos 30 dias anteriores à inclusão.
- Pacientes com infecções de repetição ou crises dolorosas diárias que limitem a realização de exercício físico.
- Pacientes com velocidade de regurgitação tricúspide acima de 2,5 cm/s.
- Pacientes com hipertensão Pulmonar.
- Indivíduos com limitações biomecânicas para a deambulação.
- Gestantes.

Foram convidados a participar do estudo 53 indivíduos elegíveis, portadores de DF (90% SS e 10% SC), conforme indicado na figura, de acordo com o fluxograma baseado no CONSORT (Figura 2). Inicialmente, 7 indivíduos não aceitaram participar do estudo, alegando problemas de transporte e trabalho, pois não moravam na cidade e tinham dificuldades de locomoção até o local do estudo; outros 2 indivíduos faleceram antes de iniciar o protocolo de estudo; 15 desses participantes encaixavam-se nos critérios de exclusão; e 2 pacientes apresentaram crise de falcização no período de pré-avaliação. Totalizamos 27 pacientes participantes do estudo (Figura 2).

Foram compostos dois grupos pareados por idade e sexo, e os pacientes decidiam em qual grupo iriam participar:

- Grupo Exercício EXE (n=14): submetidos à prescrição de exercício físico aeróbio regular controlado, no mínimo, 3 vezes por semana e, no máximo, 5 vezes por semana, com 1 hora de duração, por um período de 8 semanas (M2).
- Grupo Controle CON (n=13): não submetidos à prescrição de exercício físico, porém orientados a manter suas atividades diárias de rotina no período de 8 semanas.

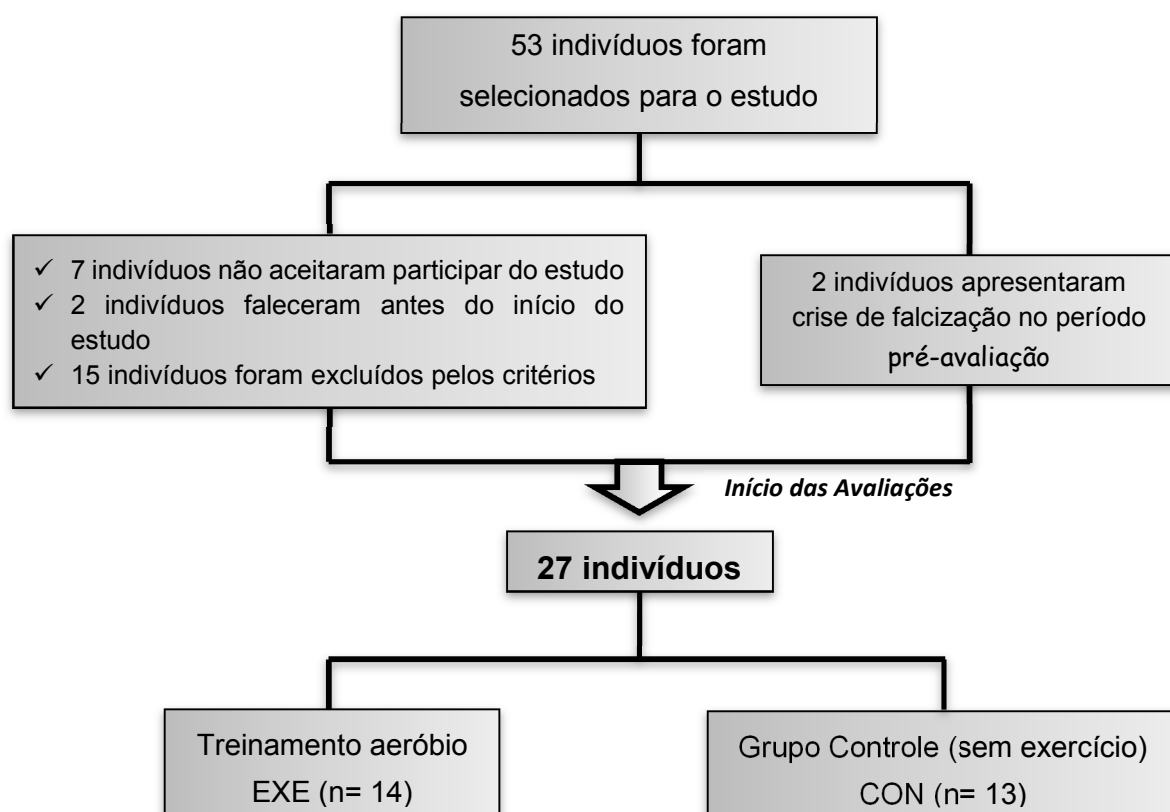


Figura 2. Fluxograma de distribuição dos indivíduos nos grupos exercício e controle, conforme orientação do CONSORT.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp), parecer CAAE: 20612913.5.0000.5411, Plataforma Brasil em 02/06/2014.

Todos que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (*Anexo 1a e 1b*), em que foi garantido aos participantes anonimato e liberdade de retirar o consentimento a qualquer tempo sem penalidade alguma. Todo o programa de intervenção foi conduzido por uma equipe multidisciplinar, com professor de educação física (Jonas Alves de Araujo Junior), médico hematologista (Dr. Newton Key Hokama), cardiologistas (Dra. Danielle Andreza A. Rossi, Dr. João Carlos Hueb e Dra. Meliza Goi Roscani) e nutricionista (Maryanne Zilli Canedo da Silva).

Depois de alocados nos grupos, os indivíduos do grupo EXE receberam planilha de prescrição com exercícios aeróbios regulares, em que o protocolo de exercício deveria ser executado, no mínimo, 3 vezes por semana, e as atividades deveriam ser reportadas pelo paciente em um relatório semanal de atividades enviado ao pesquisador responsável. O acompanhamento das atividades foi realizado por telefone pelo professor de Educação Física responsável e comparado com o relatório de atividades enviado pelo aluno paciente. O programa de exercício físico não foi iniciado no período de inverno para evitar alterações bruscas de temperatura corporal, como recomendado por Cannes 2011⁽¹³⁾. O grupo controle (CON) não recebeu orientação específica para a prática de exercício, orientado a continuar suas atividades de rotina e seguimento ambulatorial padrão.

Inicialmente, todos os sujeitos da pesquisa passaram por avaliação clínica (*Anexo 2*), avaliação física e nutricional e responderam aos questionários padrão de qualidade de vida SF-36 (*Anexo 3*) e grau de sedentarismo IPAQ (*Anexo 4*). Também foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico, um teste ergométrico e uma ultrassonografia de carótidas.

Essas avaliações foram repetidas após 8 semanas (M2), ao término do protocolo de exercício (M2), conforme ilustrado na Figura 3.

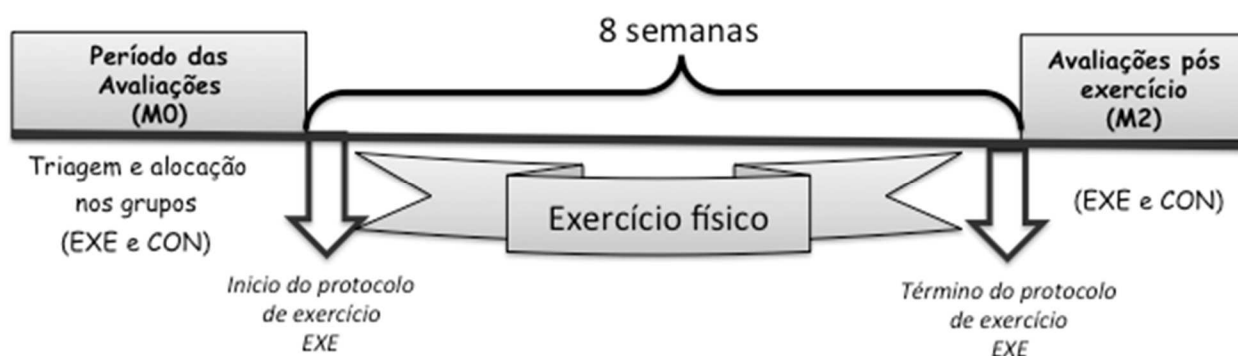


Figura 3. Desenho experimental.

Protocolo de exercícios

O programa de exercício foi realizado no grupo EXE e teve duração de 8 semanas. Durante esse período, os indivíduos foram orientados a praticar as atividades pelo menos 3 vezes por semana, não ultrapassando 5 vezes semanais.

O protocolo de exercício foi prescrito em planilhas (Anexo 5), que foram entregues aos pacientes juntamente com os impressos para preenchimento dos relatórios de acompanhamento das atividades (Anexo 6) no início do estudo. O acompanhamento das atividades realizadas foi feito semanalmente, via telefone, e no retorno das consultas ambulatoriais, e os pacientes apresentavam os relatórios de acompanhamento das atividades realizadas entre as consultas.

Os exercícios tinham características aeróbias, na qual a intensidade e a duração foram sendo alteradas de acordo com o protocolo predeterminado e com a evolução do aluno.

O protocolo de exercício seguiu a seguinte prescrição:

Aquecimento

- 10 minutos de exercícios calistênicos e flexibilidade.

Exercícios aeróbios

- *Durantes as duas primeiras semanas:*
35 minutos de caminhada entre 60% e 70% da frequência cardíaca máxima atingida no teste ergométrico (FCmax).
- *Na terceira e quarta semana:*
40 minutos de caminhada entre 60% e 70% da FCmax.
- *Na quinta e sexta semana:*
40 minutos de caminhada entre 65% e 75% da FCmax.
- *Na sétima e oitava semana:*
50 minutos de caminhada entre 65% e 75% da FCmax.

Volta à calma:

- 10 a 15 minutos de exercícios calistênicos e de flexibilidade.

O protocolo de exercício preconiza atividades de baixa intensidade e longa duração, caracterizando exercícios de característica aeróbia, pois exercícios de intensidades altas podem desencadear crises dolorosas e não apresentam evidências de melhora das variáveis cardiovasculares em indivíduos com doença arterial coronariana. Outro ponto relevante desse protocolo é a importância das atividades de alongamento e relaxamento, pois estão relacionados com melhora na qualidade de vida e da dor muscular em indivíduos saudáveis após o exercício físico. Destaca-se também que o protocolo foi realizado fora do período de inverno, para evitar que esse fator dê confusão com o exercício para o desencadeamento das crises dolorosas.

Avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada por um médico hematologista, e é composta por ficha clínica (Anexo 2), que descreve o exame físico geral, as medicações e os tratamentos realizados no ambulatório de hemoglobinopatias.

Avaliação Física

A avaliação antropométrica foi composta por medidas de peso corporal (PC) e estatura (E) para determinação do Índice de Massa Corpórea (IMC). Para aferição do peso corporal, foi utilizada balança tipo plataforma (Filizola) com capacidade máxima de 150 quilos e precisão de 1 kg. No momento da pesagem, os pacientes estavam com roupas leves e sem sapatos. Para aferição da estatura, utilizou-se estadiômetro portátil com precisão de 1 cm, considerando-se como resultado final a média aritmética de três medidas consecutivas. Os valores de PC e E foram utilizados para calcular o IMC. O valor de IMC é extraído a partir da fórmula $IMC = PC/E^2$.

Bioimpedância elétrica

A massa adiposa e a massa magra foram avaliadas por bioimpedância elétrica, utilizando um aparelho portátil modelo Biodynamics, modelo 450 da TBW. A análise foi realizada no lado dominante do indivíduo, estando o mesmo deitado em decúbito dorsal sobre maca com superfície não condutora, as pernas afastadas (evitando o contato dos tornozelos e joelhos) e as mãos e os braços afastados do corpo.

Os eletrodos foram colocados unilateralmente em locais específicos do punho e tornozelo, e, em cada membro, foi posicionado um eletrodo distal e outro proximal, de acordo com a padronização proposta por Heyward & Stolarczyk (2000). Quando ligado, o aparelho emite um sinal elétrico de baixa intensidade e frequência fixa.

Para a avaliação, o peso e a altura corpóreas do paciente foram previamente mensurados. A fim de garantir a qualidade da avaliação, os indivíduos atenderam às seguintes exigências:

- Jejum mínimo de 2 horas.
- Nenhuma prática física nas 12 horas anteriores.
- Nenhuma ingestão de bebida alcoólica nas 24 horas anteriores.

Previamente à análise, todos os pacientes foram orientados a esvaziar a bexiga urinária e retirar todos os objetos metálicos do corpo.

Teste ergométrico

Para avaliar a capacidade funcional dos indivíduos, foi realizado teste ergométrico máximo, executado por um único cardiologista, cego para os grupos, utilizando esteira rolante Inbramed® e sistema Apex 1000 TEB® com 12 derivações clássicas e CM5. Foi utilizado o protocolo de Bruce modificado, sendo a prova interrompida no esforço máximo ou pela apresentação de sintomas limitantes pelo indivíduo. A pressão arterial sistólica e diastólica foi aferida por meio de esfigmomanômetro e manguito apropriado, marca Takaoka®, estando o paciente deitado, antes do início do esforço e durante a recuperação, e, em posição ortostática, durante o último minuto de cada estágio do esforço.

As variáveis para avaliação da capacidade funcional foram:

- VO₂ pico, medida indireta calculada pela fórmula:

$$\text{VO}_2 \text{ de pico} = \frac{(\text{Dist. percorrida (metros)} - 504.9)}{44.73 = \text{VO}_2 \text{ em mlO}_2/\text{kg.min}}$$

- duração do teste;
- distância percorrida na esteira; e
- METs.

Outras variáveis, como frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica e infradesnivelamento do segmento ST, considerando o ponto Y, também foram avaliadas. Todo o protocolo de avaliação seguiu as recomendações American Thoracic Society 2003⁽¹⁷⁾ com relação à temperatura ambiente e hidratação^{16, 17}.

Ecocardiograma transtorácico

O estudo ecocardiográfico completo foi realizado em todos os pacientes, antes e após o programa de exercício físico. O equipamento de ultrassonografia utilizado foi GE Vivid 6S, com transdutores *phased-array*, com

frequência que variou de 2,5 a 3,5 MHz. No estudo ecocardiográfico, consideraram-se as padronizações e as técnicas recomendadas pela American Society of Echocardiography³³. Foram obtidas as seguintes variáveis:

Variáveis morfológicas

- Diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (DDVE e DSVE, respectivamente).
- Espessura da parede posterior do VE (PP).
- Diâmetro do átrio esquerdo (AE).
- Diâmetro da raiz da aorta (AO).
- Diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE).

Variáveis funcionais diastólica

- Ondas E e A do fluxo transvalvar mitral.
- Ondas E' e A' do Doppler tecidual do anel mitral, sendo, respectivamente, as velocidades de descolamento do anel mitral na diástole nos períodos de enchimento rápido e contração atrial (média do lateral e septal).
- Volume do átrio esquerdo indexado para superfície corpórea obtido pelo método de Simpson (VAE).

Variáveis funcionais sistólicas

- Fração de ejeção do VE obtida pelo método de Simpson.
- Onda S do Doppler tecidual mitral (velocidade de deslocamento do anel mitral na sístole).

Variáveis derivadas de cálculos matemáticos, a partir das medidas obtidas

- AE/AO
- $\%E = [(DDVE - DSVE) / DDVE] \times 100 (\%)$, sendo %E a porcentagem de encurtamento do ventrículo esquerdo.

- E/A
- $2PP/DDVE$ = espessura relativa do ventrículo esquerdo.
- $\%E = [(DDVE-DSVE)/DDVE] \times 100$ (%), sendo %E a porcentagem de encurtamento do ventrículo esquerdo.
- E/A
- E/E'
- Massa do VE indexada para a superfície corpórea: $0,8 \times \{1,04[(DDVE + SIV+PP)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6$ g/superfície corpórea.
- PAP= gradiente máximo do refluxo transvalvar tricúspide quando presente + pressão estimada no átrio direito, sendo PAP= pressão sistólica estimada na artéria pulmonar.
- Deformação (strain, %)
- Taxa de deformação (strain rate, s-1)

Ultrassonografia das Carótidas

Para os exames ultrassonográficos das carótidas, utilizou-se equipamento General Eletric (GE) Vivid S6, dotado de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito dorso horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contralateral à carótida estudada. O espessamento médio-intimal foi obtido pelo método automatizado, com determinação da espessura máxima e média, utilizando-se software desenvolvido pela GE. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns, esquerda e direita; foi considerada a média entre as duas medidas. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações do “Consensus Statement from the American Society of Echocardiography”³⁴ e do “Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Concensus (2004-2006)”³⁵.

Qualidade de vida

A avaliação da Qualidade de Vida foi realizada pelo questionário Medical Outcome Study 36 - Item Long Form Health Survey (SF-36) (Anexo 3),

sendo considerado o questionário mais amplamente utilizado para satisfazer às necessidades mínimas de comparação entre grupos. Os domínios estudados representam aqueles mais frequentemente medidos em saúde e mais afetados pelas doenças e medidas terapêuticas, como o exercício. Os 36 itens desse questionário são divididos em oito domínios, já traduzidos, validados e adaptados à cultura brasileira:³²

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais

Para o preenchimento do questionário SF-36, foi realizada uma entrevista dirigida no dia da consulta ambulatorial (ambulatório de hemoglobinopatia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu), e, para tanto, os indivíduos eram encaminhados a um dos consultórios para a entrevista, e as respostas emitidas foram registradas pelo avaliador no próprio instrumento de coleta.

O avaliador que realizou a entrevista no momento inicial do estudo (M0) foi o mesmo que realizou a entrevista no momento final (M2), e o pesquisador foi orientado a não influenciar na resposta do entrevistado.

Após a entrevista, foi realizado o cálculo dos escores de qualidade de vida para os oito domínios, e os valores variavam de 0 a 100, sendo os valores perto de zero considerados piores e os valores perto de 100 considerados melhores.

Grau de Atividade física

Para avaliar o tipo, a duração e a intensidade das atividades físicas cotidianas, foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (Anexo 4). Esse questionário foi desenvolvido com a finalidade de estimar o nível de

prática habitual de atividade física de diferentes populações, países e contextos socioculturais.

Para avaliar os pacientes, foi realizada uma entrevista dirigida em um dos consultórios do ambulatório de hemoglobinopatia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. O instrumento utilizado tem a finalidade de prover informações quanto à frequência e à duração de caminhadas e atividades cotidianas que exigem esforços físicos de intensidade moderada e vigorosa. Para tanto, calculou-se a duração e a intensidade das atividades durante a semana. Posteriormente, os indivíduos foram classificados em:

- muito ativo;
- ativo;
- irregularmente ativo (A e B); e
- sedentário.

Análise Estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartílicos. As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções. As comparações entre grupos foram efetuadas por meio de ANOVA de dois fatores, considerando o efeito do tempo e do grupo. As correlações entre as variáveis clínicas e morfofuncionais do mesmo grupo foram avaliadas por meio de regressão linear para variáveis com distribuição normal ou Teste de Pearson para variáveis com distribuição não normal.

Em todos os casos foi adotado o nível de significância $p < 0,05$.

Calculo amostral

Em relação ao cálculo amostral, foi utilizado o programa G*Power 3.1.9.2. Foi considerado como variável-resposta aumento de 10% do valor da fração de ejeção e do VO_2 pico e a análise de 5 pacientes em cada grupo (como teste-piloto), sendo obtido o número mínimo de 11 pacientes por grupo.

RESULTADOS

As características demográficas clínicas e laboratoriais (M0) dos grupos pareados para o estudo estão descritas na Tabela 1. Os valores de composição corporal são apresentados na Tabela 2. A análise das tabelas demonstra homogeneidade nas características basais em ambos os grupos no momento inicial do estudo (M0).

Tabela 1. Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais de cada grupo (CON e EXE) no momento inicial do estudo (M0).

Variável	Grupo Controle CON (n= 13)	Grupo exercício EXE (n= 14)	p
Idade (anos)	29,8 ± 10,2	29,1 ± 8,6	0,57
Sexo (Mas/Fem)	8 (61,5%)/ 5 (39,5%)	5 (35,7%)/ 9 (64,3%)	0,78
Raça (Afrodescendente)	13 (100%)	14 (100%)	-
Tabagismo	-	-	-
Etilismo	-	-	-
Hemoglobina (g/dl)	9,3 ± 1,9	9,6 ± 2,2	0,81
Medicação			
• Hidroxiureia (n)	3 (23,1%)	5 (35,7%)	0,17
• Ácido Fólico (n)	13 (100%)	12 (87,5%)	0,16
IMC (Kg/m²)	22,2 ± 5	20 ± 4,29	0,55
Comorbidades			
• HAS (n)	-	1 (7,1%)	0,47
• DMII (n)	-	-	-
• Obesidade (n)	-	1 (7,1%)	0,47
• Dislipidemia (n)	-	-	-
• DAC (n)	-	-	-
• Presença de Dispneia	3 (23,1%)	6 (42,9%)	0,29

Valores apresentados em média ± desvio padrão ou número de indivíduos e porcentagem. IMC= Índice de Massa Corporal. HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DMII= Diabetes Mellitus tipo 2; DAC= Doença Arterial Coronária conhecida. Nível de significância $P < 0,05$.

Tabela 2. Comparação da Composição Corporal por bioimpedância dos grupos (CON e EXE) na linha de base (M0) .

Variável	Grupo Controle n= 13	Grupo exercício n= 14	p
Peso	57,5 ± 14,5	60 ± 13,2	0,61
Ângulo de fase	6,5 ± 10,7	6,6 ± 0,62	0,29
Massa magra (kg)	40,5 ± 1,0	48,6 ± 12,0	0,3
Massa livre de gordura (%)	28,4 ± 5,2	18,7 ± 8,7	0,67
Taxa Metabólica Basal (Kcal)	1265 ± 300	1533 ± 415	0,12
Água Corporal Total (%)	30 ± 6	35,8 ± 8	0,07

Valores apresentados em média ± desvio padrão. P < 0,05

A Figura 4 mostra a comparação da hemoglobina sérica (g/dl) entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2). Não foram observadas alterações significativas na interação tempo e grupo (p=0,68), mostrando homogeneidade entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).

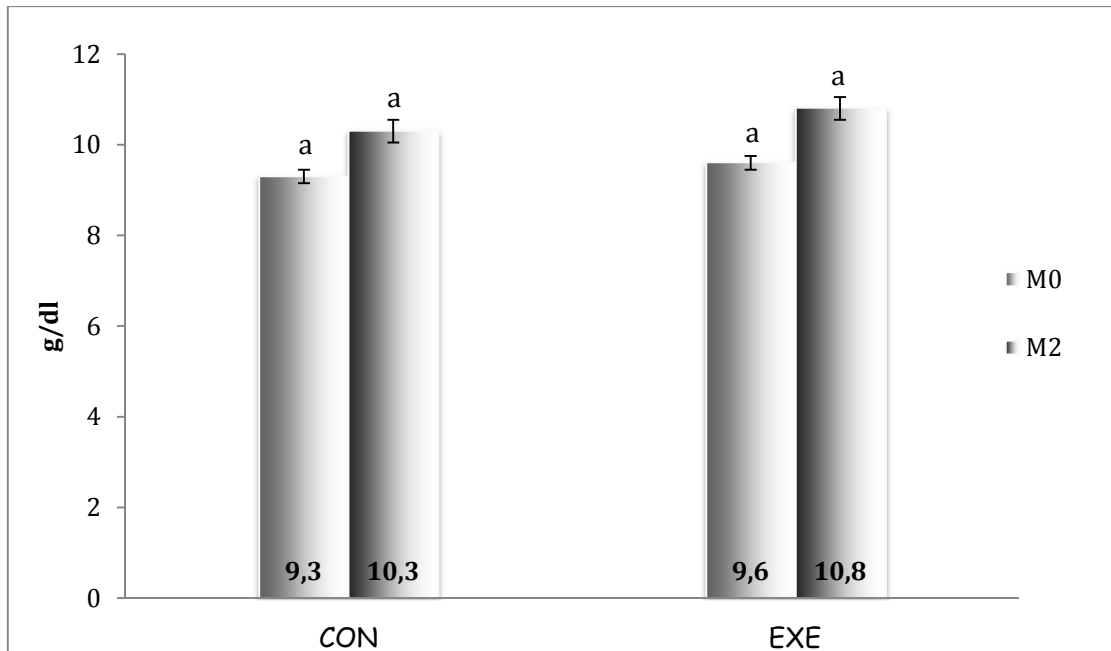


Figura 4. Comparação dos valores de hemoglobina sérica (g/dl) entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2).

As alterações significativas são observadas com letras diferentes ($p < 0,05$), sendo b= diferente de a em relação ao tempo e c= diferente de a em relação ao grupo e, bc= diferente de a em relação à interação tempo e grupo, com $p < 0,05$.

A Figura 5 mostra a comparação do VO_2 pico relativo (ml/kg/min) entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2). No momento M0, são observados valores semelhantes para o VO_2 pico relativo em ambos os grupos, evidenciando que o condicionamento cardiopulmonar dos grupos era semelhante ($p = 0,16$) antes do início do programa de exercícios. No momento M2, a comparação entre os grupos demonstrou diferença significativa quando foi comparado o efeito da interação tempo e grupo e tempo ($P < 0,01$), respectivamente, indicando que o programa de exercícios foi eficiente para melhorar o condicionamento cardiopulmonar no grupo EXE.

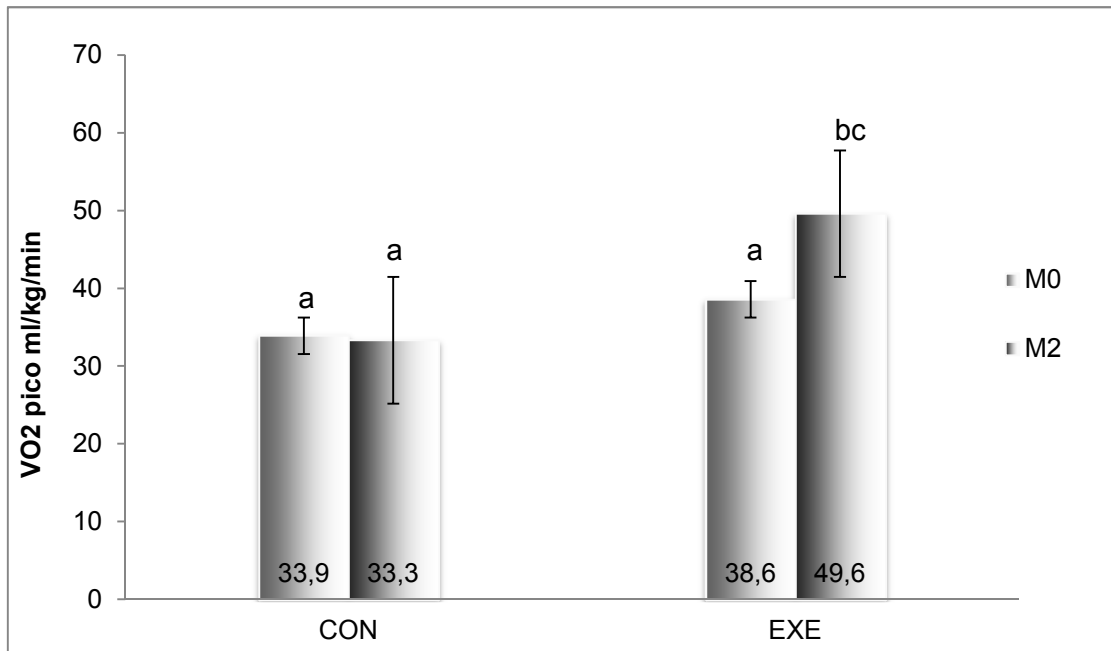


Figura 5. Comparação do VO₂ pico relativo (ml/kg/min) entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2). As alterações significativas são observadas com letras diferentes ($p < 0,05$), sendo b= diferente de a em relação ao tempo e c= diferente de a em relação ao grupo, e bc= diferente de a em relação à interação tempo e grupo, com $p < 0,05$. Foi observada melhora significativa no grupo EXE ($p < 0,001$).

Na Tabela 3, são representadas as variáveis do teste ergométrico. Foi observado maior grau de infradesnivelamento do segmento ST no Grupo Controle no início do protocolo. Em relação à distância percorrida durante o teste, foi observada maior distância percorrida pelo Grupo EXE no final do protocolo. Também houve interação dos fatores grupo e tempo na melhora do VO₂ pico relativo no grupo EXE no final do protocolo.

Tabela 3. Comparação das variáveis do teste ergométrico entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).

Variável	Grupo Controle n= 13		Grupo exercício n= 14		p Efeito principal		
	M0	M2	M0	M2	Tempo	Grupo	Interação T/G
FC repouso(bpm)	76±3	76±3	80±3	72±3	0,19	0,99	0,23
FC máxima (bpm)	163±4	166±3	179±3	182±1,4	0,34	<0,001	0,95
PAS repouso (mmHg)	109±3	114±3	115±2	114±3	0,40	0,25	0,32
PAS máxima (mmHg)	155±5	157±5	161±4	165±4	0,50	0,12	0,84
Distância (m)	552±60	586±61	809±58	1020±59	0,04	<0,001	0,14
VO₂ pico (ml/kg/min)	34±3	33±3	39±2	50±2	0,04	<0,001	0,03

Valores apresentados em média ± desvio padrão. FC= Frequência Cardíaca; PAS: Pressão Arterial Sistólica; Distância: Distância máxima percorrida durante o teste; VO₂ pico: consumo de oxigênio no pico do esforço. T= Tempo; G= Grupo. Comparações realizadas através de ANOVA de dois fatores com $p < 0,05$.

Na Figura 6 são apresentados os resultados da comparação da fração de ejeção, obtida por meio de ecocardiograma transtorácico, entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2). Observa-se que os grupos eram similares no M0 (0,09) para a variável fração de ejeção (método de Simpson), demonstrando que a função sistólica do ventrículo esquerdo não diferia no momento M0. Ao final do protocolo de treinamento aeróbio (M2), observa-se aumento significativo ($p > 0,01$) na fração de ejeção dos indivíduos do grupo EXE, indicando que o protocolo de exercício levou à melhora significativa da função sistólica do ventrículo esquerdo.

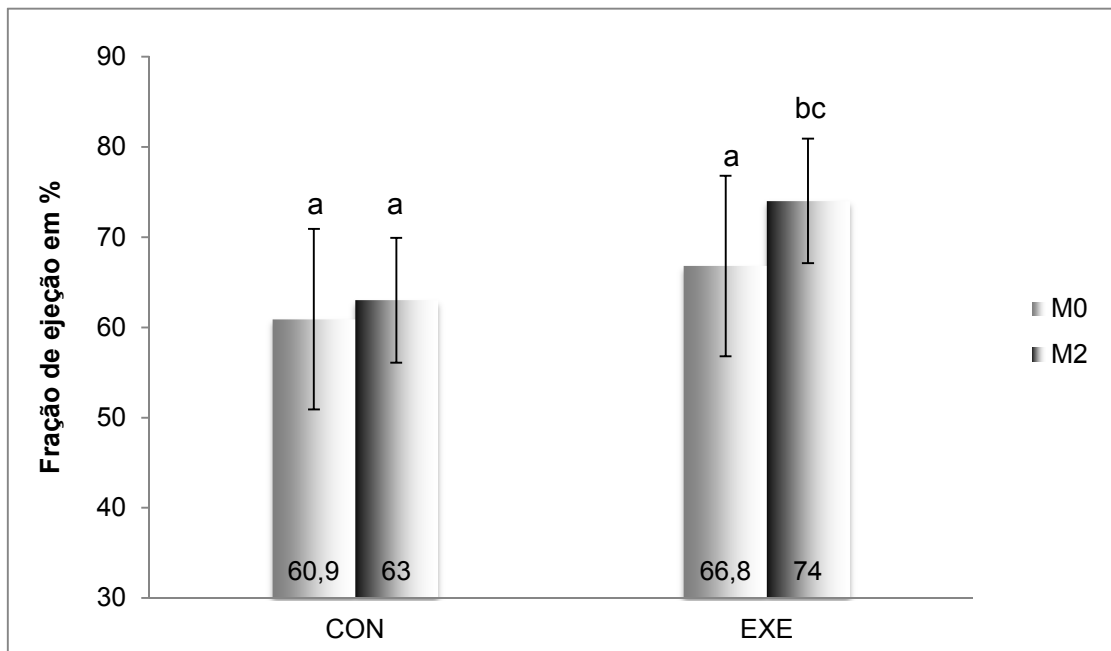


Figura 6. Comparação da fração de ejeção (apresentada em %), obtida por meio de ecocardiograma transtorácico, entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2). As alterações significativas são observadas com letras diferentes, sendo b= diferente de a em relação ao tempo e c= diferente de a em relação ao grupo, e bc= diferente de a em relação à interação tempo e grupo, com $p < 0,05$ ($p < 0,05$).

Na figura 7, são apresentados os resultados da Comparação da Frequência de infradesnivelamento do segmento ST no teste ergométrico entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2). No momento M0, a porcentagem de indivíduos que apresentavam infradesnivelamento do segmento ST não diferia entre os grupos. No momento M2, o grupo EXE apresentou diminuição de 21,4 % no infradesnivelamento ST ($p = 0,07$).

Um achado importante refere-se ao uso da hidroxiureia. No início do estudo (M0), dos 27 indivíduos estudados, 8 faziam uso de hidroxiureia (29,7%) e não apresentavam infradesnivelamento no seguimento ST. Por outro lado, dos 19 indivíduos que não faziam uso de hidroxiureia, 10 indivíduos (52,6%) apresentavam infradesnivelamento do seguimento ST. Esse valor foi significativo, com $p = 0,04$. Após o protocolo de exercícios (M2), essa relação desapareceu

($p=0,089$), sendo observada melhora no infradesnívelamento em três desses pacientes (36,8%).

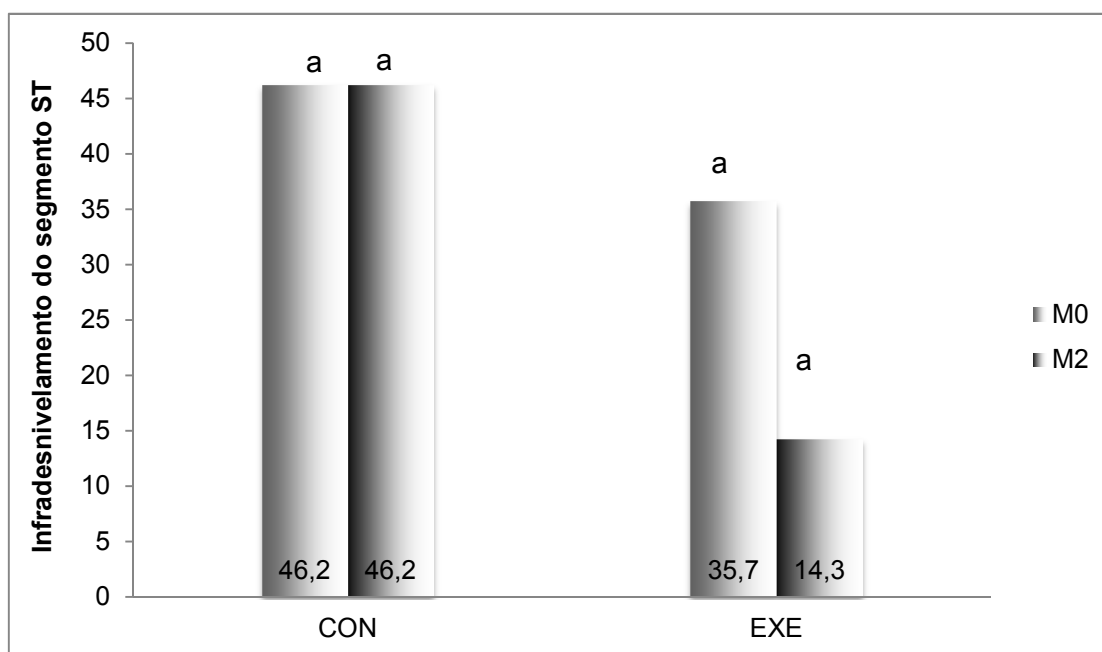


Figura 7. Comparação do infradesnívelamento do segmento ST no teste ergométrico (variável sugestiva de isquemia miocárdica) entre os grupos CON e EXE, antes (M0) e após a intervenção com exercícios físicos (M2). Valores expressos em porcentagem de indivíduos que apresentaram infradesnívelamento do segmento ST. As alterações significativas são observadas com letras diferentes, sendo b= diferente de a em relação ao tempo, c= diferente de a em relação ao grupo, e bc= diferente de a em relação à interação tempo e grupo, com $p<0,05$ ($p<0,05$).

As Tabelas 4 e 5 são relativas às variáveis ecocardiográficas morfológicas e de função sistólica e diastólica, respectivamente. Não foram observadas diferenças em relação às variáveis morfológicas. Em relação às variáveis de função sistólica, como mostrado na Tabela 5, houve diferença na fração de ejeção, considerando os efeitos do tempo, do grupo e da interação tempo e grupo. Em relação às variáveis de função diastólica, observada interação de tempo e grupo no sentido de aumento da velocidade do deslocamento do anel mitral na fase de enchimento rápido (E'), com $p=0,04$. Observado um aumento do volume do átrio

esquerdo indexado ao longo do tempo no grupo EXE, sem efeito da interação tempo e grupo.

Em relação à Tabela 6, a espessura médio-intimal carotídea (EMIC) estava com valores normais que não se modificaram em relação ao tempo e nem houve diferenças entre os grupos.

Tabela 4. Comparação das variáveis ecocardiográficas morfológicas cardíacas entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).

Variável	Grupo Controle n= 13		Grupo exercício n= 14		p Efeito principal		
	M0	M2	M0	M2	Tempo	Grupo	Interação T/G
<i>Variáveis morfológicas</i>							
DDVE (mm)	50± 1,5	51,8± 1,6	51,3± 1,6	52,5± 1,5	0,14	0,33	0,87
PPVE (mm)	8,3±1,3	8,7± 1,4	8,4± 1,3	8,9± 1,4	0,64	0,62	0,7
IMVE (g/m²)	131,8±60	128,4± 37	121,6± 29	135,5± 41	0,09	0,94	0,27

Valores apresentados em média ± desvio padrão. DDVE: Diâmetro diastólico do VE; PPVE: parede posterior do VE; IMVE= massa do VE indexada para superfície corpórea; T= Tempo; G= Grupo. Análise realizada com ANOVA de dois fatores, com p<0.05.

Tabela 5. Comparação das variáveis ecocardiográficas funcionais entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).

Variável	Grupo Controle n= 13		Grupo exercício n= 14		p Efeito principal		
	M0	M2	M0	M2	Tempo	Grupo	Interação T/G
<i>Função Sistólica do VE</i>							
Tissular Mitral S	9±2,3	13,1±5	9,2±1	9,8±2	0,46	0,15	0,04
Fração de ejeção em %	60,9±10	63,0±9	66,8±7	74,0±6	0,02	0,18	<0,01
<i>Função Diastólica do VE</i>							
Mitra E (cm/s)	94,1±24	92,5±25	91,8±22	96,1±25	0,69	0,94	0,40
Mitral A (cm/s)	53,2±14 ^a	57,5±15	50,9±18	53,7±15	0,07	0,61	0,69
E/A	1,82±0,5 ^a	1,64±0,2	1,92±0,6	1,88±0,6	0,19	0,37	0,42
Mitral E' (cm/s)	11,9±3	11±2	11,6±3	13,6±2	0,46	0,15	0,04
Mitral E/E'	8,2±	8,5±2	8,5±0,6	7,1±2	0,73	0,14	0,38
VAEI (mm/m ²)	32,4±10	32,5±10	27,9±8	31,9±12	0,04	0,51	0,06
Diâmetro do AE (mm)	36,8±1,4	35,1±1,4	36,3±1,4	37,5±1,4	0,49	0,82	0,31
<i>Função Sistólica do VD</i>							
Tricúspide S (cm/s)	14,5±3	13,2±3	14,1±3	15,7±3	0,44	0,25	0,01
Strain	-18±0,7	-18±1,1	-18±1,5	-17±0,9	0,72	0,75	0,78
<i>Função Diastólica do VD</i>							
Tricúspide E (cm/s)	53,5±18	61,1±20	56,4±13	56,3±15	0,20	0,88	0,18
Tricúspide A (cm/s)	38±9	40,4±10	38,4±8	35,4±9	0,85	0,37	0,93
Tricúspide E' (cm/s)	14,6±3,4	12,6±2,6	13,8±3,3	15,0±3,4	0,63	0,44	0,06

Valores apresentados em média ± desvio-padrão. Tissular Mitral S: Velocidade de deslocamento do anel mitral na sístole (cm/s); FSVE Mitral E: Velocidade de enchimento no Doppler mitral na fase de enchimento rápido; Mitral A: Velocidade de enchimento no Doppler mitral na contração atrial; VAEI= Volume do átrio esquerdo calculado pelo método de Simpson indexado para a superfície corpórea; AE: Átrio esquerdo, VD= Ventrículo Direito; Tricúspide S= Velocidade de deslocamento do anel tricúspide no período da sístole do VD; Tricúspide E e A= Velocidade de enchimento do Doppler tricúspide nas fases de enchimento rápido e contração atrial, respectivamente; Tricúspide E'= Velocidade de deslocamento do anel tricúspide na fase de enchimento rápido. T= Tempo; G= Grupo. Análise realizada com ANOVA de dois fatores, com P<0,05.

Tabela 6. Comparação da espessura médio-intimal carotídea entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).

Variável	Grupo Controle n= 13		Grupo exercício n= 14		p Efeito principal		
	M0	M2	M0	M2	Tempo	Grupo	Interação T/G
Emic Esq	0,61 ±0,2	0,55 ±0,1	0,53 ±0,1	0,56 ±0,1	0,52	0,44	0,06
Emic Dir	0,63 ±0,2	0,58 ±0,1	0,54 ±0,1	0,55 ±0,1	0,19	0,27	0,10

Valores apresentados em média ± desvio padrão. EMIC Esq: Espessura médio intimal da carótida esquerda; EMIC Dir: Espessura médio intimal da carótida direita; T= Tempo; G= Grupo. Análise realizada com ANOVA de dois fatores, com $P < 0,05$.

Na Tabela 7, são apresentados os resultados da aplicação do questionário internacional de atividade física IPAC. No momento M0, 76,9 % dos indivíduos do grupo CON e 64,3 % dos indivíduos do grupo EXE se encontravam sedentários ou irregularmente ativos, e somente 23% dos indivíduos do grupo CON e 35% do grupo EXE eram ativos. Com o incremento do protocolo de exercício (M2) no cotidiano dos indivíduos do grupo EXE, observa-se que somente 21,4% continuaram irregularmente ativos e que 78,6% encontram-se ativos ou muito ativos ($p=0,03$); por outro lado, no grupo CON não foram observadas mudanças importantes.

Classificação do nível de atividade física (questionário IPAC) dos indivíduos do grupo CON e EXE, antes e após o programa de exercícios físicos.

Tabela 7. Classificação do nível de atividade física (questionário IPAC) dos indivíduos do grupo CON e EXE, antes e após o programa de exercícios físicos.

Variável	Grupo Controle n= 13		Grupo exercício n= 14	
	M0	M2	M0	M2
Sedentário	2 (15,4%)	2 (15,4%)	1 (7,1%)	-
Irregularmente ativo	8 (61,5%)	7 (53,8%)	8 (57,14%)	3 (21,4%)
Ativo	3 (23%)	4 (30,7%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)
Muito Ativo	-	-	-	6 (42,8%)

Valores apresentados em número de indivíduos (porcentagem)

Na Tabela 8, são apresentados os resultados em relação à comparação das dimensões de qualidade de vida entre os grupos de acordo com o questionário SF-36. No domínio da capacidade funcional, foi observada melhora da qualidade de vida em relação ao tempo e em relação ao grupo controle. Em relação à limitação por aspectos físicos, foi observada interação de tempo e grupo para melhora desse quesito no grupo que realizou exercício físico. Também houve diferença entre os grupos no quesito saúde mental no sentido de melhora do grupo EXE.

Tabela 8. Comparação das dimensões de qualidade de vida (questionário SF-36) entre os grupos (CON e EXE) nos momentos (M0 e M2).

Variável	Grupo Controle n= 13		Grupo exercício n= 14		p Efeito principal		
	M0	M2	M0	M2	Tempo	Grupo	Interação T/G
Capacidade Funcional	60,6±13	69,4±13	70,9± 15	86,2±11	<0,01	<0,01	0,15
Limitações (aspecto físico)	59,3±20	58,9±9	60,5±32	83,4±25	0,01	0,15	<0,01
Dor	47,5±20	54,8±17	53,4±24	59,9±29	0,04	0,52	0,90
Estado Geral de Saúde	50,2±14	52,7±15	53,3±20	59,6±15	0,12	0,38	0,50
Vitalidade	50,7±10	51,9±13	56,8±13	59,9±12	0,15	0,10	0,67
Aspectos sociais	52,2±21	52,8±18	64,9±20	67,7±20	0,52	0,07	0,68
Limitações (aspecto emocional)	67,2± 21	68,9±20	65,9± 29	82,2±27	0,03	0,50	0,08
Saúde mental	52,7±18	52±17	60,9±14	67,6±14	0,50	0,01	0,79

Valores apresentados em média ± desvio padrão. T= Tempo; G= Grupo. Análise realizada com ANOVA de dois fatores, com $P < 0,05$.

Em relação à evolução desses pacientes ao longo do tempo, não houve piora dos sintomas de dispneia ou de crises dolorosas durante o treinamento físico no grupo EXE. Tivemos um paciente do Grupo Controle que teve uma crise de falcização logo após o teste ergométrico no final do protocolo, não sendo necessária internação.

Também foi realizado o modelo de regressão linear múltipla para avaliar quais as principais variáveis associadas à melhora do VO_2 pico. Tanto o Doppler tecidual Mitral E' ($p=0,004$) (Figura 8) quanto a Fração de Ejeção pelo Simpson ($p=0,003$) apresentaram correlação positiva (Figura 9).

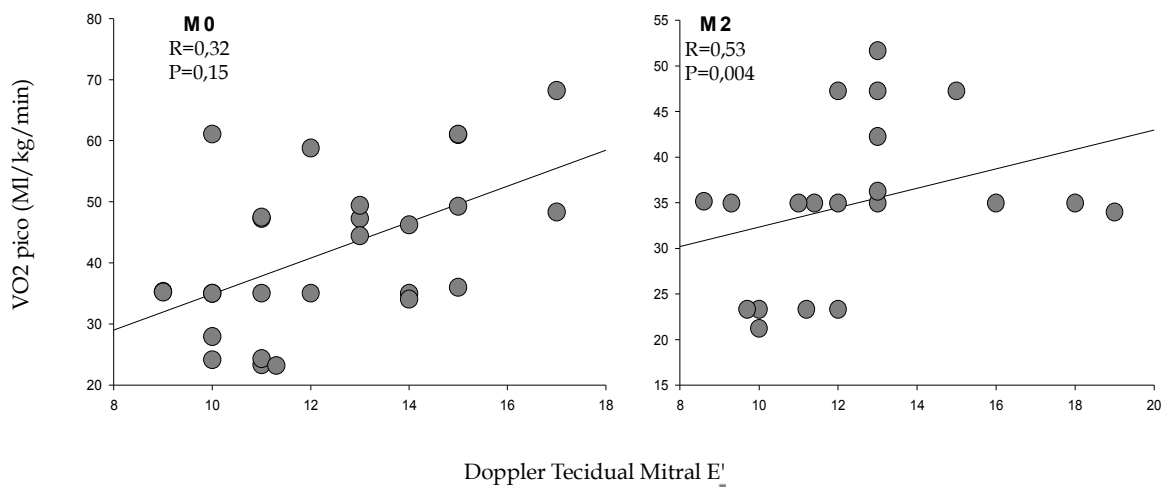


Figura 8. Associação entre a Função Diastólica do VE e o VO₂ pico nos momentos (M0 e M2) para os grupos EXE.

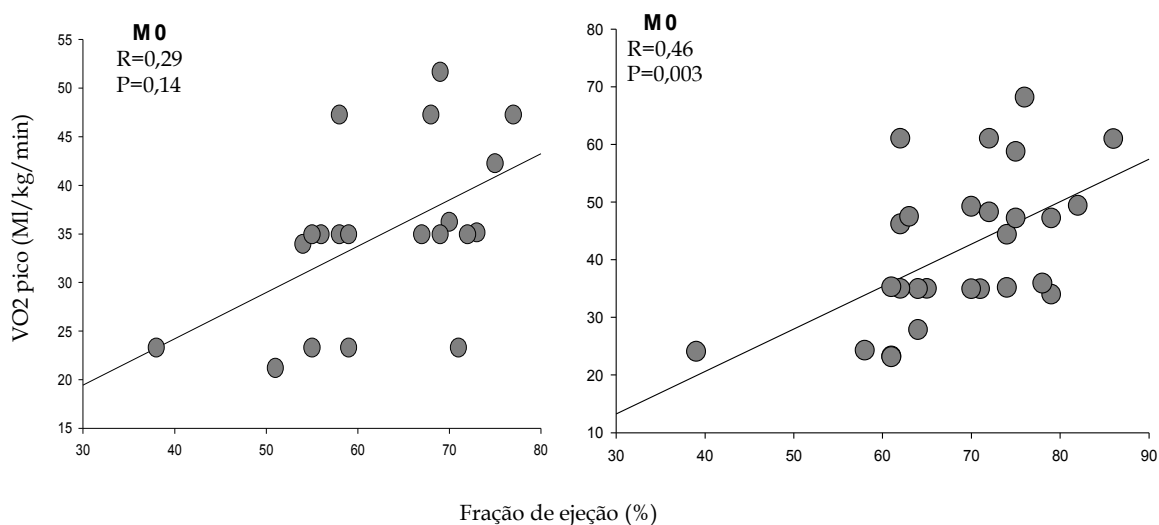


Figura 9. Associação entre o VO₂ pico e a fração de ejeção (Simpson) nos momentos (M0 e M2) para os grupos EXE.

O aumento do VO₂ de pico também apresentou correlação positiva com a melhora da Qualidade de Vida no quesito Capacidade Funcional, com $p=0,001$. Essas correlações não foram evidenciadas no início do protocolo, como mostra a Figura 10.

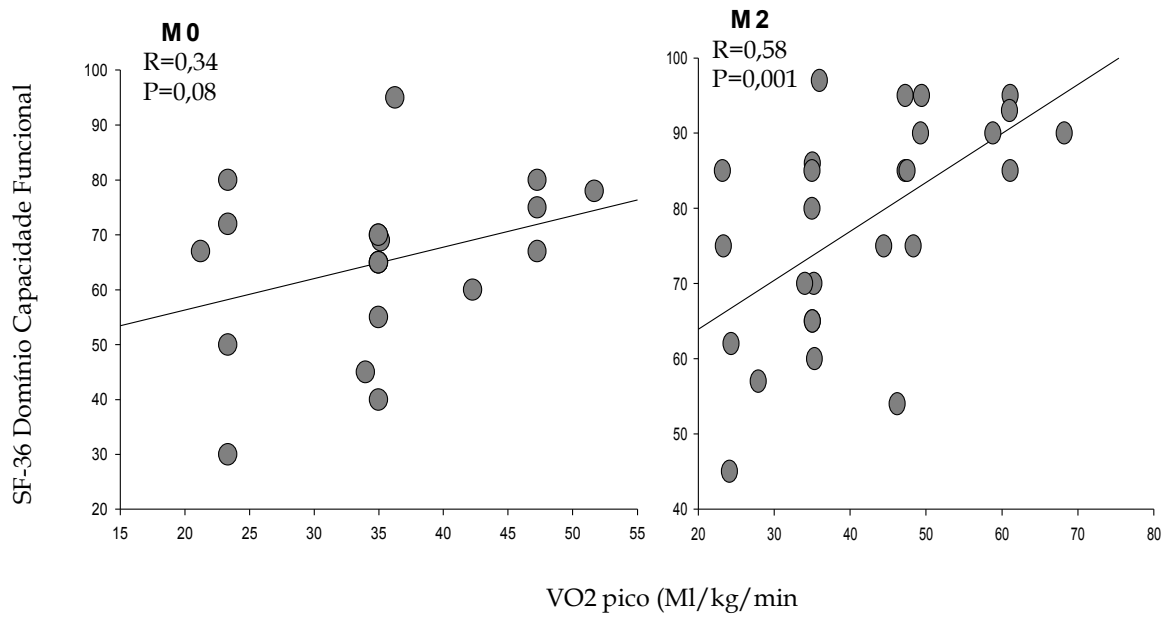


Figura 10: Associação entre o VO₂ pico e a qualidade de vida (domínio capacidade funcional) nos momentos (M0 e M2) para os grupos EXE.

DISCUSSÃO

Apesar de se tratar da primeira doença comprovadamente molecular a ser descrita, e mesmo considerando os recentes avanços no tratamento e na compreensão fisiopatológica, a doença falciforme ainda é causa de morbidade e mortalidade elevadas^{38,39}. Atualmente, estudos que avaliam o impacto na qualidade de vida e no bem-estar ocupacional desses pacientes apontam que, além da evolução crônica, as más condições socioeconômicas frequentemente associadas à população afetada influenciam na aderência ao acompanhamento e tratamento^{4,21,40,41}, o que, certamente, dificulta a investigação científica nessa população.

O impacto do exercício físico nesses pacientes é motivo de controvérsia. Revisão recente sugere que o exercício físico habitual diminui o estresse oxidativo, em conjunto com a diminuição da ativação inflamatória e endotelial, em modelos experimentais na DF²⁶. Por outro lado, é habitual que os médicos recomendem evitar exercícios físicos por receio do treinamento potencializar os mecanismos fisiopatológicos conhecidos da doença e desencadear as crises dolorosas.

Já é demonstrado que, mesmo em pacientes de risco, como nos pacientes dialíticos, o exercício físico pode melhorar a capacidade física e qualidade de vida, desde que implantados programas individualizados de exercícios físicos de baixa intensidade⁴³. De maneira semelhante, apesar de pacientes com DF serem considerados de risco, é importante conhecer melhor o comportamento cardiovascular desses pacientes tanto no basal quanto após o exercício físico, bem como impacto na qualidade de vida.

Devido à baixa prevalência da doença e a limitação de a maioria desses pacientes serem jovens e em vida laboral ativa, houve dificuldades para a inclusão desses pacientes no protocolo. Cabe destacar que o provável ineditismo deste trabalho na literatura pode se dever às dificuldades de implantar protocolos de treinamento físico crônico. A maioria dos estudos com protocolo de exercícios crônicos avaliou indivíduos portadores do traço falciforme^{16,44,45} (β^s β^a) e concluíram que o exercício regular pode ajudar na disfunção endotelial desses pacientes, porém não foram encontrados estudos que avaliaram pacientes com DF propriamente dita. O programa de exercícios mais longo encontrado na nossa busca tinha duração de apenas três dias¹⁴. A maioria dos estudos realizados na última década avaliou os pacientes utilizando o exercício agudo, ou seja, a avaliação

cardiopulmonar^{15,26,27,46} por meio de esteira ou cicloergômetro. Os estudos que aplicaram programas de exercícios físicos restringiram-se a uma população de 10 a 15 pacientes por período inferior a uma semana, ou seja, exercícios agudos. No presente estudo, muitos se recusaram a participar ou não preenchiam os critérios de inclusão ou morreram no período de recrutamento.

Diante das dificuldades citadas, dos 53 pacientes elegíveis, aceitaram participar do trabalho 27 pacientes (fluxograma 1), todos com acompanhamento clínico e hematológico rigoroso.

O protocolo de estudo priorizou, principalmente, a resposta cardiovascular frente ao programa de exercício físico e os efeitos na qualidade de vida desses pacientes, e esse acompanhamento é mantido até os dias atuais, mesmo com o término do estudo.

De acordo com as recomendações da American Heart Association (2014)⁴⁷, a participação em um programa de exercício regular é uma modalidade de intervenção efetiva para reduzir e ou prevenir inúmeras doenças. Além do mais, a melhora do condicionamento físico evidencia, por si só, a melhora da capacidade funcional, além de ajudar a manter e melhorar vários aspectos da função cardiopulmonar (VO_2 pico, débito cardíaco e diferença arteriovenosa de O_2), além de melhorar o estado de saúde dos participantes, contribuindo para o incremento na expectativa de vida.

No presente estudo, foi optado por seguir o protocolo de exercício preconizado pelo American College of Sports Medicine (2009)⁴⁸ e da American Heart Association (2014)⁴⁷, que recomendam a prática de atividades aeróbias por, pelo menos, 120 minutos semanais, podendo ser divididas entre 3 e 7 dias na semana. Foi desenvolvido um protocolo de exercícios moderados com cargas crescentes, respeitando, dessa maneira, as adaptações funcionais dos indivíduos com o decorrer do treinamento (Anexo 5).

Durante o exercício, levou-se em consideração, volume, intensidade e tipo de exercício a ser desenvolvido com a população escolhida. Outro ponto importante é o nível de condicionamento físico que o indivíduo se encontra no início do programa. É de grande importância uma avaliação prévia. Em nosso estudo, os pacientes foram submetidos à avaliação física rigorosa e optou-se por desenvolver um protocolo com duração de oito semanas, pois, segundo estudos de

Pollock (1969)⁴⁹ e Turpela (2017)⁵⁰, esse período de atividade é suficiente para desenvolver adaptações morfofuncionais significativas, principalmente em indivíduos classificados como sedentários.

Em relação ao comportamento das variáveis laboratoriais basais (M0), a comparação entre os grupos Exercício (EXE) e Controle (CON), pareados por idade, sexo e raça, não evidenciou diferença inicial nas variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais (Tabela 1), bem como nas variáveis de composição corporal (Tabela 2). Esses resultados indicam homogeneidade entre os grupos no momento inicial do estudo. Uma das variáveis mais relevantes no momento inicial do estudo é a hemoglobina sérica, que apresentou valor abaixo dos valores de referência (feminino 12 mg/dl e masculino 14 mg/dl) caracterizando os indivíduos como anêmicos. No entanto, esses valores não apresentaram variações significativas no decorrer do estudo, não interferindo de forma significativa com as demais variáveis (Figura 4). Além disso, os pacientes com DF se apresentavam compensados no início do protocolo, sem sinais de insuficiência cardíaca, poucos ou nada sintomáticos e com débito cardíaco preservado, sem elevação significativa da frequência cardíaca de repouso.

Em relação ao desencadeamento de crises dolorosas, como exposto acima, só tivemos o caso de um paciente do grupo Controle, no mesmo dia da realização do último teste ergométrico, sendo considerada de baixa complexidade. Nenhum paciente em treinamento físico apresentou piora das queixas de dor, dispneia ou crise de falcização durante o protocolo realizado. Destaca-se que foi evitado o período de inverno para a realização do protocolo, para que a estação não fosse considerada uma variável de confusão na análise dos dados, respeitando os critérios e recomendações da American Thoracic Society¹⁷. Também foi destacado que a ausência de crises dolorosas e queixas de dor nesse período do protocolo corrobora nossa hipótese de que há um efeito favorável e não danoso do exercício nessa população.

A análise das variáveis relacionadas ao teste ergométrico mostrou efeito favorável no grupo submetido ao exercício (EXE) na frequência cardíaca máxima (FC máxima) no VO₂ pico relativo, na distância percorrida no teste e, possivelmente, no infradesnivelamento do segmento ST (Tabela 3). Em relação à capacidade funcional, representada pelo VO₂ pico relativo (Figura 5) e distância

percorrida no teste, houve efeito tempo e grupo para sua melhora significativa após o protocolo de exercício (M2). Esses dados refletem a maior tolerância ao exercício dessa população, sugerindo que o treinamento físico foi eficiente para melhorar o condicionamento físico desses pacientes. Estudos recentes corroboram nossos achados em indivíduos saudáveis⁴⁸ ou portadores de outras doenças que não a doença falciforme^{51,52}. Em indivíduos portadores do traço falciforme também encontramos resposta favorável do treinamento físico na melhor tolerância ao exercício⁵³.

Outro dado expressivo foi a melhora na frequência do infradesnivelamento do segmento ST no ponto Y no pico de esforço, após o protocolo de exercício M2 (Figura 7), o que também pode corroborar a atenuação da disfunção endotelial em função do treinamento físico. Podemos especular diante dos resultados apresentados que o exercício físico, por promover aumento de substâncias vasodilatadoras e antioxidantes, como o óxido nítrico e prostacilinas, em detrimento de substâncias vasoconstritoras, como endotelina e tromboxano A₂, também é capaz de promover melhora da disfunção endotelial, com menor risco de isquemia relativa e subendocárdica em pacientes com DF. A melhora do infradesnivelamento do segmento ST no grupo exercício reforça o efeito favorável do treinamento físico.

No momento inicial do estudo (M0), antes da divisão dos grupos, em análise transversal, observou-se que o tratamento com hidroxiureia apresentou efeito protetor em relação à isquemia detectada no teste ergométrico. Embora poucos pacientes fizessem uso da hidroxiureia no estudo (29,7%), nenhum deles apresentou infradesnivelamento do seguimento ST durante o teste ergométrico. Por outro lado, os pacientes que não usavam a medicação (70,3% de todos os pacientes) apresentaram índice de 52,6% de infradesnivelamento do segmento ST no teste ergométrico no momento inicial do estudo (M0). Sabe-se que a hidroxiureia tem efeito antioxidante e pode contribuir para melhora da função endotelial desses pacientes⁵⁴. Segundo Varsha (2014)⁵⁵, evidências atuais indicam que vários efeitos potenciais podem ser relevantes no tratamento dos pacientes falciformes com o uso de hidroxiureia. Além de induzir a produção de hemoglobina fetal, a hidroxiureia pode favorecer a vasodilatação local pelo aumento na

concentração de óxido nítrico e pela diminuição de infradesnívelamento sugestivo de isquemia no teste ergométrico desses pacientes.

Observa-se na Tabela 4 que as variáveis morfológicas obtidas por meio de ecocardiografia transtorácica não apresentaram diferenças importantes quando foram comparados os momentos (M0 e M2), indicando, dessa maneira, que os exercícios aeróbios de intensidade baixa a moderada não foram eficientes para alterar o diâmetro e a massa do ventrículo esquerdo, bem como a parede posterior do mesmo. Na Tabela 10, é mostrado que os valores da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) não apresentaram diferenças estatísticas significantes e nem estavam aumentados no início do protocolo, contradizendo alguns estudos que demonstraram aumento dessas variáveis no paciente falciforme^{18,29,35}.

Na Tabela 5, observa-se que as variáveis funcionais, tanto sistólica como diastólica do ventrículo direito (VD), não apresentaram diferenças importantes quando comparadas aos momentos iniciais (M0) e finais (M2). Por outro lado, as variáveis relacionadas ao ventrículo esquerdo (VE) apresentaram resultados importantes quando observamos os mesmos momentos.

Pode-se observar efeito significativo na interação tempo e grupo ao final do protocolo de exercício na fração de ejeção no grupo EXE (Figura 6), em comparação com o grupo controle. Outras variáveis de função diastólica que apresentaram melhora no grupo EXE foram a velocidade de descolamento do anel mitral na diástole (E'mitral do Doppler tecidual) e o volume do átrio esquerdo indexado, como apresentado na Tabela 5.

Essa melhora da fração de ejeção apresentou associação positiva com a melhora do VO₂ pico ao final do protocolo de exercício. De maneira geral, em indivíduos saudáveis ou que apresentam doenças cardiovasculares ou metabólicas, o exercício físico regular tem apresentado resultados positivos no estresse oxidativo, processos inflamatórios e na reologia sanguínea. Nos pacientes com doença falciforme, esses estudos são muito raros; no entanto, em trabalho recente²⁸ com modelos animais geneticamente modificados (ratos SAD transgênicos), foi observada melhora na perfusão tecidual e na resistência vascular. Esses mecanismos de melhora da perfusão tecidual e da resistência vascular pode ser uma possível explicação para a associação entre o VO₂ pico e a fração de ejeção (Figura 8).

Esses resultados se assemelham a outros estudos que também demonstraram associação positiva entre o aumento do VO_2 pico e a função cardíaca do VE em pacientes com doença de Chagas⁵⁶ e pacientes com insuficiência cardíaca⁵⁷. Apesar da amostra pequena, nossos resultados apontam, demonstram essa correlação, ineditamente. É provável que a melhora do débito cardíaco e da fração de ejeção esteja relacionada à vasodilatação pelo aumento da produção de óxido nítrico (NO), favorecendo o débito cardíaco⁵⁸.

Em relação à melhora na função diastólica, como o Doppler tecidual mitral E' tem correlação com a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, pode-se inferir que o treinamento também trouxe benefício na diástole e, provavelmente, na complacência do ventrículo esquerdo, favorecendo a hipótese de que o treinamento físico nos pacientes com DF pode promover melhora da função cardiovascular sistólica e diastólica.

Outro dado interessante nos pacientes do grupo EXE foi a melhora da qualidade de vida nas dimensões capacidade funcional, aspectos físicos e aspectos emocionais, e a dimensão de aspectos físicos, tanto em relação ao grupo quanto em relação ao momento inicial (M0) do protocolo (Tabela 7), mostrando impacto favorável na qualidade de vida desses pacientes, tão prejudicada pelas crises dolorosas e episódios de falcização. Em revisões sistemáticas recentes^{59,60}, observou-se um alto índice de mortalidade e um comprometimento elevado na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes falciformes. A melhora do aspecto físico desses pacientes é indicativa também da necessidade de incentivo de treinamento supervisionado.

Após análise de regressão linear, houve correlação da dimensão capacidade funcional do SF-36 com o VO_2 pico nos momentos inicial (M0) e após o programa de exercício. Observou-se correlação positiva entre essas variáveis ao final do protocolo, indicando, dessa forma, que o exercício físico regular pode ser efetivo na percepção e tolerância ao esforço nas atividades cotidianas (Figura 10). No presente estudo, observamos que o ganho de condicionamento físico (aumento do VO_2 pico) pelo treinamento físico apresentou impacto favorável na melhora da qualidade de vida, capacidade funcional e função cardiovascular desses pacientes. Partindo dessa perspectiva, pode-se especular que o exercício físico regular diminui o processo inflamatório crônico pela modulação endotelial de algumas proteínas

de adesão, como E-selectina, V-CAN e I-CAN, além de diminuir a infiltração de leucócitos²⁶.

Além disso, infere-se que o treinamento físico regular por período suficientemente longo pode promover maior atividade vasodilatadora, aumentando a atividade da enzima óxido nítrico síntase endotelial (NOS), e, dessa forma, a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) endotelial sugerindo diminuição no estresse oxidativo concomitante à vasodilatação periférica, resultando na diminuição dos eventos vaso-oclusivos.

Essencial destacar algumas precauções necessárias ao se prescrever exercícios para essa população. Nesse estudo, a prescrição foi individualizada e levou em consideração as recomendações da American Thoracic Society¹⁷, as quais indicam exercícios de intensidade baixa a moderada com incremento de carga progressiva, de acordo com as adaptações do indivíduo. Também foi respeitado o volume de treino prescrito de maneira progressiva, a individualidade de cada paciente e o tipo exercícios aeróbios de baixa a moderada intensidade. Outros pontos importantes, como manter a hidratação adequada, não praticar atividades em temperaturas extremas e evitar alterações bruscas de temperatura também merecem destaque no sentido de evitar as crises dolorosas.

Em relação às limitações do estudo, além de não ter sido possível randomizar o estudo, o exercício foi prescrito e não foi supervisionado in loco, pois os pacientes estudados não moravam na mesma cidade. Outro ponto importante é que nossa amostra foi relativamente pequena, sendo o cálculo amostral baseado em outros trabalhos da literatura que apresentaram amostra semelhante em estudos com exercícios agudos, e em um teste-piloto que realizamos ao iniciar o trabalho. Apesar do número pequeno de pacientes em cada grupo, as diferenças encontradas foram significativas, mostrando o benefício do exercício físico regular supervisionado já nessa pequena amostra de pacientes em relação à melhora da capacidade funcional, função cardiovascular e qualidade de vida, e sem piora ou desencadeamento de crises.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo corroboram a hipótese de que a prescrição de exercício físico regular controlado e supervisionado causa impacto favorável na capacidade funcional, função cardiovascular sistólica e diastólica e qualidade de vida dos pacientes com DF. Além disso, o treinamento físico não aumentou ou desencadeou crises de falcização, podendo ser encorajado para essa população de acordo com as diretrizes de exercícios vigentes. No entanto, outros trabalhos devem ser realizados para sustentar nossos resultados.

REFERÊNCIAS

- 1) MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Manual de Educação em Saúde: autocuidado na Doença Falciforme. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 78p.
- 2) ROSEFF SD. Sickle cell disease: a review. *Immunohematology*. 2009: (Vol. 25) 2: 67-74.
- 3) FRÉDÉRIC B. P. The Present and Future Global Burden of the Inherited Disorders of Hemoglobin. *Hematology Oncology Clinics of North America*. Volume 30, pages 327-341. 2016.
- 4) FELIX AA, SOUZA HM, RIBEIRO SB. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2010: (Vol. 32) 3: 203-208.
- 5) STEINBERG MH. Management os sickle cell disease. *New Engl. Journ. Medic*. 1999: (Vol. 340) 13: 1021-1030.
- 6) HOKAMA N, HOKAMA POM, MACHADO PEA, MATSUBARA LS. Interferência da malária na fisiologia e na fisiopatologia do eritrócito: parte 2: Fisiopatologia da malária, da anemia falciforme e suas inter-relações. *J. Bras. Med*. 2002: (Vol. 83) 2: 40-48.
- 7) DACHUAN Z, CHUNLIANG XU, DEEPA M, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood*. 2016: (Vol 127) 7: 801-809.
- 8) GREGORY J. KATO, MTG, MH. STEINBERG. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Reviews*. 2007: (Vol 21): 37-47.
- 9) TAYLOR JG, NOLAN VG, MENDELSON I. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: Association of vascular complications end mortality with less frequent vasocclusive pain. *Plos One* 2008: (Vol, 3) 5: 2095- 2099

- 10) MARC HJ, GERRY C, DINESH K. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012: (Vol. 21) 126: 306-312.
- 11) GLADWIN MT, SACHDEV V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *Jour. of the Amer. Col. of Cardio.* Elsevier Inc: 2012: (Vol. 59) 13: 1123-1133.
- 12) ALEXY T, SANGKATUMVONG S, CONNES P, PAIS E, TRIPETTE J, BARTHELEMY JC, FISHER TC, MEISELMAN HJ, KHOO MC, COATES TD. Sickle cell disease: Selected aspects of pathophysiology. *Clin. Hemorh. Microcirc.* 2010: (Vol. 44) 1: 155-166.
- 13) CONNES P, MACHADO R, HUE O, REID H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2011: (Vol. 49): 151-163.
- 14) FAES C, SIRANSY EB, CONNES P, HIVERT L, DANHO C, BOGUI P, MARTIN C, PIALOUX V. Moderate endurance exercise in patients with sickle cell anemia: effects on oxidative stress and endothelial activation. *British Journal of Hematology* 2014: (Vol. 164): 124-130.
- 15) van BEERS EJ, van der PLAS MN, NUR E, BOGARD HJ, van STEENWIJH RP, BIEMOND BJ, BRESSER P. Exercise tolerance , lung function abnormalities, anemia, and cardiothoracic ratio in sickle cell patients. *Amer. J. Hematology* 2014:(Vol 89) 8: 819-824.
- 16) TRIPETTE J, HAMD-DESSOURCES MD, ROMANA M, HUE O, DIAW M, SAMB A, DIOP S, CANNES P. Exercise related complications in sickle cell trait. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2013: (55) 1: 29-37.
- 17) AMERICAN THORACIC SOCIETY. AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2003: (Vol. 167) 2: 211-277.
- 18) CHEQUER G, NASCIMENTO BR, NAVARRO TP, FALQUETO EB, ALENCAR MCN, MIRANDA MCR, ARI MANDIL A, SAAD JA, FONSECA C, RIBEIRO ALP.

- Espessamento médio-intimal da carótida e função endotelial na doença arterial coronariana. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006: (Vol, 87): 2: 84-90.
- 19) ENGELHORN CA, ENGELHORN AL, CASSOU MF, ZANONI CC, GOSALAN CJ, RIBAS E, KOEHLER MDF. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006: (Vol, 87): 5: 609-614.
- 20) TERRERI JAP. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. *Rev. Paul. Pediatr.* 2013: (Vol, 31): 1: 24-29.
- 21) WONKAM A, ZAMEYO CM, MBANYA D, NGOGANG J, RAMESAR R, ANGWAFO FF. Psychosocial Burden of Sickle Cell Disease on Parents with an Affected Child in Cameroon. *Jour. of Genetic Counseling* 2013: 1-10.
- 22) CÔBO VDA, CHAPADEIRO CA, RIBEIRO JB, MORAES-SOUZA H, MARTINS PRJ. Sexuality and sickle cell anemia. *Rev. Bras. de Hemat. e Hemoter.* 2013: (Vol.35) 2: 89-93.
- 23) SIMÕES B, PIERONI F, BARROS MN. Consenso Brasileiro em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas: Comitê de Hemoglobinopatias. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010: (Vol. 32) 1: 46-53.
- 24) LOBO C, MARRA VN, SILVA RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007: (Vol. 3): 247-258.
- 25) STEINBERG MH, BARTON F, CASTRO O, PEGELOW CH, BALLAS SK, KUTLAR A, TERRIN, M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia. *JAMA* 2003: (Vol. 289) 13: 1645-1651.
- 26) MARTIN C, PIOLOUX V, FAES C, CHARRIN E, SKINNER S, CONNES P. Does physical activity increase or decrease the risk of sickle cell disease complications? *Br J Sports Med.* 2017:1-8.
- 27) FAES C, CHARRIN E, CONNES P, PIOLOUX V, MARTIN C. Chronic physical activity limits blood rheology alterations in transgenic SAD mice. *Am J Hematol.* 2015: (Vol. 90) E32-43.

- 28) LEIGH A, CALLAHAN, KF, WOODS GA, MENSAH LT, RAMSEY PB, BERNARD G. Cardiopulmonary Responses to Exercise in Women with Sickle Cell Anemia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002: (Vol 165): 1309-1316.
- 29) EDUARD JB, ERFAN N, CORNELIA M. SCHAEFER P, MELVIN RMG, JOOST W.J. VE, DEES PMB, MARIA CKK, ASHLEY JD, FRITS AJM, JOHN JBS, BART JB. Cardiopulmonary imaging, functional and laboratory studies in sickle cell disease associated pulmonary hypertension. *Am. J. Hematol.* 2008: (Vol 83): 850-854.
- 30) NUTRICIONAL-SISVAN. Orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: 2008. Ministério da Saúde.
- 31) HEALTH ORGANIZATION. The World Health Report 2002 Reducing risks, promoting healthy life. 2002: Geneva World Health Organization; 2002.
- 32) LEIGHTON, J.R. Manual of instruction for Leighton flexometer, New York, 1987.
- 33) SCHILLER NB, SHAH PM, CRAWFORD M, DEMARIA A, DEVEREUX R, FEIGENBAUM H, SCHNITTGER I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. Official Publication of the American Society of Echocardiography. *Jour of the Amer. Society of Echocardiog.* 1998: (Vol. 2) 5: 358-367.
- 34) STEIN JH, KORCARZ CE, HURST RT, LONN E, KENDALL CB, MOHLER ER, POST WS. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media. *Jour. of the Amer. Society of Echocardiog.* 2008: (Vol. 21) 2: 93-111.
- 35) TOUBOUL PJ, HENNERICI MG, MEAIRS S, ADAMS H, AMARENCO P, BORNSTEIN N, ZUREIK M. Mannheim carotid intima-media thickness

- consensus. (2004-2006). *Cerebrovascular Diseases*. 2004 -2006: (Vol. 23) 1: 75-80.
- 36) GRAY-WEALE AC, GRAHAM JC, BURNETT JR, BYRNE K, LUSBY RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *The Jour. of Cardiovas. Surgery*. 1987: (Vol. 29) 6: 676-681.
- 37) WARE JR, JE, SHERBOURNE CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992: 473-483.
- 38) PAULING L, ITANO HA, SINGER SJ, WELLS IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*. 1949: (VOL. 110): 543-556.
- 39) INUSA B, POPOOLA J, WONKAM A. Sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017: (Vol. 377): 302-305.
- 40) ASNAMI MR, REID ME, ALI SB, PIPPS G, WILLIAMS-GREEN P. Quality of life in patients with sickle cell disease in Jamaica: rural-urban differences. *Rural and Remote Health*. 2008: 1-9.
- 41) MENEZES ASOP, LEN CA, HILÁRIO MOE, TERRERI MTRA, BRAGA JAP. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. *Rev. Paulista de Pediatria*. 2013: (Vol. 31)1: 24- 29.
- 42) LIAN RI, AKINOSUN M, MUNTZ DS, THOMPSON AA. Feasibility and safety of home exercise training in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017: (Vol 64) 12: 1- 4.
- 43) MANFREDINI F, MALLAMACI F, D'ARRIGO G, BAGGTTA, BOLIGNANO D, TORINO C, LAMBERTI N, BERTOLI S, CIURLINO D, ROCCA-REY L, BARILLÀ A, BATTAGLIA Y, RAPANÀ RM, ZUCCALÀ A, BONANNO G, FATUZZO P, RAPISARDA F, RASTELLI S, FABRIZI F, MESSA P, De PAULA L, LOMBARDI L, CUPISTI A, FUIANO G, LUCISANO G, SUMMARIA C, CELESTTINO P, AUCELLA F, ElHAFFEZ SA, PROVENZANO PF, TRIPETI G, CATIZONE L. ZACCALI C.

- Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2016; (Vol. 28): 1-10.
- 44) LIEM RL, CHAN C, Vu TT, FORMAGE M, THOMPSON AA, LIU K, CARMETHON MR. Association among sickle cell trait, fitness, and cardiovascular risk factors in CARDIA. *BLOOD*. 2017; (Vol, 129) 6: 723-729.
- 45) CHIRICO EN, MARTIN C, FAËS C, FÉASSON L, OYONO-ENQUÉLLÉ S, AUFRADET E, DUBOUCHAUD H, FRANCINA A, CANET-SOULA E, THIRIET P, MESSONNIER L, PIALOUX V. Exercise training blunts oxidative stress in sickle cell trait carriers. *J. Appl Physiol* 2012; (Vol. 112): 1445-1453.
- 46) LIEM RL, NEVIN MA, PRESTRIDGE A, YOUNG LT, THOMPSON AA. Functional capacity in children and young adults with sickle cell disease undergoing for cardiopulmonary disease. *American Journal of Hematology*. 2011; (Vol. 84) 645-649.
- 47) AHA. AMERICAN HEART ASSOCIATION. Task force on practice guidelines. *Circulation* 20014; (VOL. 130):25: 2354-2394.
- 48) ACSM. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2009; (Vol. 41) 3: 687-708.
- 49) Pollock ML, Cureton TK, GRENINGER L. Effects of frequency of training on working capacity, cardiovascular function, and body composition of adult men. *Med Sci Sports* 1969; (vol 1): 70-74.
- 50) TURPELA M, HÄKKINEN K, HAFF GG, WALKER S. Effects of different strength training frequencies on maximum strength, body composition and functional capacity in healthy older individuals. *Exp. Gerontol* 2017; (Vol. 98): 13-21.
- 51) CHEEMA BS, SINGH MA. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *Am J Nephrol*. 2005; (25) 4: 352-641.

- 52) REBOREDO MM, HENRRIQUE DMN, FARIA RC, DEFILIPO EC, COELHO NN, BERGAMINE BC. Treinamento aeróbio durante a hemodiálise promove redução dos níveis pressóricos e ganho na capacidade funcional. *J Bras Nefrol.* 2006: (28) S3: 17-27.
- 53) CHIRICO EN, FAËS C, CONNES P, CANET-SOULAS E, CYRIL M, PIALOUX V. Role of Exercise-Induced Oxidative Stress in Sickle Cell Trait and Disease. *Sports Med.* 2016: (46): 629-639.
- 54) BALLAS SK, BARTON FB, WACLAWIW MA, SWERDLOW P, ECKMAN JR, PEGELOW CH, KOSHY M, BARTON B A, BONDS DR. Hydroxyurea and sickle cell anemia: effect on quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006: (VOL 4) 59: 1-8.
- 55) VARSHA S, NAINIWAL L, TRIVEDI B. Hydroxyurea in Sickle Cell Disease: Drug Review. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014: (30) 2: 91-96.
- 56) MADY C, SALEMI VMC, IANNI BM, RAMIRES FJA, ARTEAGA E. Capacidade Funcional Máxima, Fração de Ejeção e Classe Funcional na Cardiomiopatia Chagásica. Existe Relação entre Estes Índices? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2005: (Vol 84) 2: 152-155.
- 57) EDELMANN F, GELBRICH ABG, HASEFUSS G, HERRMANN-LINGEN GHC, DUVINAGE A, SCHWARZ S, MENDE M, PRETTIN C, TRIPPEL T, LINDHORS R, MORRIS D, PIESKE-KRAIGHER E, Kathleen NOLTE K, DÜNGEN H, WACHTER R, HALLE M, PIESKE B. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. *European Journal of Heart Failure.* 2017: (Vol. 19): 8: 1067-1074.
- 58) LINKE A, SCHOENE N, GIELEN S, HOFER J, ERBS S, SCHULER G, HAMBRECHT R. Endothelial Dysfunction in Patients With Chronic Heart Failure: Systemic Effects of Lower-Limb Exercise Training. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001: (Vol. 37): 2: 393-397.

- 59) PANEPINTO JA, BONNER M. Health-related quality of life in sickle cell disease: past, present, and future. *Pediatr Blood Cancer*. 2012: (VOL. 59) 377-385.
- 60) REES DC, WILLIAMS TN, GLADWIN MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010: (Vol. 376) 2018-2031.

ANEXOS

Anexo 1a:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (Grupo EXERCÍCIO)

Você está sendo convidado(a) a participar voluntariamente da pesquisa: “**IMPACTO DA PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO REGULAR NA QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**”, que será desenvolvida pela professora Meliza Goi Roscani do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP e pelo professor de Educação Física Jonas Alves de Araujo Junior.

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do exercício físico regular nas anormalidades cardiovasculares relacionadas a doença falciforme, bem como, observar a resposta inflamatória desses indivíduos durante o período de exercício.

O programa de exercício físico terá duração de 4 meses, sendo que, você será orientado a praticar os exercícios de 3 a 5 vezes por semana. Para acompanhar sua atividade física semanal será colocado um GPS com monitor de frequência cardíaca e um acelerômetro que registrará a distância percorrida, a intensidade e o gasto energético do seu exercício semanal.

O programa de exercício terá início com algumas atividades de aquecimento articular, sendo que na parte principal você deverá caminhar em torno de 40 minutos finalizando com exercícios de alongamento e flexibilidade.

Este programa de exercício é recomendado como parte de um estilo de vida saudável e ativo, vistos os diversos benefícios que a prática do exercício físico regular pode produzir (como por exemplo a melhora na respiração, do funcionamento do coração e sensação de bem estar).

A sua participação nesse programa de exercícios não deve acarretar nenhum risco à você. Porém algumas sensações como cansaço podem ser percebidas. Você também será submetido à alguns exames como: ecocardiograma, ultrassom de carótida exame de sangue, além das avaliações clínicas, físicas e de qualidade de vida.

Os exames e avaliações citados acima serão repetidos após 2 meses do início do exercício e após 4 meses. Estes exames e avaliações normalmente não trazem nenhum risco para você. Para avaliar os marcadores metabólicos e inflamatórios será realizado o exame de sangue, no qual você receberá uma picada de agulha para a coleta de pequena quantidade de sangue. A pesquisa consistirá também da coleta de dados em seu registro (prontuário) de atendimento no Hospital. Seu aceite, ou não, não irá mudar em nada seu tratamento no Hospital das Clínicas da UNESP. O seu nome não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa, os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores que assumem o compromisso de preservar a não divulgação em nenhum momento do seu nome e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo aos pesquisadores responsáveis.

Eu, _____, declaro que li as informações do TCLE acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente.

Assinatura do paciente: _____ DATA: ____/____/____

Assinatura do pesquisador ou do responsável solicitação da autorização: _____ DATA: ____/____/____

Telefones e Endereços para Contato:

- Professora Meliza Goi Roscani Fone: (14) 38116135 (setor de eletrocardiograma) email:meliza10@hotmail.com
- Profissional de Educação Física Jonas Alves de Araujo Junior Fone: (14)38158122
- Comitê de Ética e Pesquisa da UNESP: Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. Telefone (14)38801608

Anexo 1b:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (Grupo CONTROLE)

Você está sendo convidado(a) a participar voluntariamente da pesquisa: “**IMPACTO DA PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO REGULAR NA QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**”, que será desenvolvida pela professora Meliza Goi Roscani do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP e pelo professor de Educação Física Jonas Alves de Araujo Junior.

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do exercício físico regular nas anormalidades cardiovasculares relacionadas a doença falciforme, bem como, observar a resposta inflamatória desses indivíduos durante o período de exercício.

A sua participação nessa pesquisa não deve acarretar nenhum risco à você. Você será submetido à alguns exames como: ecocardiograma, ultrassom de carótida exame de sangue, além das avaliações clínicas, físicas e de qualidade de vida. .

Os exames e avaliações citados acima serão repetidos após 2 e 4 meses da primeira avaliação. Estes exames e avaliações normalmente não trazem nenhum risco para você. Para avaliar os marcadores metabólicos e inflamatórios será realizado o exame de sangue, no qual você receberá uma picada de agulha para a coleta de pequena quantidade de sangue. A pesquisa consistirá também da coleta de dados em seu registro (prontuário) de atendimento no Hospital. Seu aceite, ou não, não irá mudar em nada seu tratamento no Hospital das Clínicas da UNESP. O seu nome não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa, os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores que assumem o compromisso de preservar a não divulgação em nenhum momento do seu nome e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo aos pesquisadores responsáveis.

Eu, _____, declaro que li as informações do TCLE acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente.

Assinatura do paciente: _____ DATA: ____/____/____

Assinatura do pesquisador ou do responsável solicitação da autorização: _____ DATA: ____/____/____

Telefones e Endereços para Contato:

- Professora Meliza Goi Roscani Fone: (14) 38116135 (setor de eletrocardiograma) email:meliza10@hotmail.com
- Profissional de Educação Física Jonas Alves de Araújo Junior Fone: (14)38158122
- Comitê de Ética e Pesquisa da UNESP: Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. Telefone (14)38801608

Anexo 2

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Data ___/___/_____

Nome _____ Rg _____

Idade ___ Anos Raça B () P () N () Sexo F () M ()

Escolaridade () Analfabetismo () Básico () Ensino Médio () Ensino Superior

Procedência () Botucatu () Outra Cidade _____

Anemia Falciforme () Ss () Sc

Dados Do Prontuário/Consulta

() Diagnóstico Desde Os _____ Anos De Idade

() Crises Dolorosas Frequencia ___ Vezes Por Dia/Semana/Mês

() Dor Limitante Ao Exercício/Atividades Diárias

Última Crise Dolorosa Há _____ Dia/Semana/Mês

() Infecções Frequentes Frequencia: _____ Vezes Por Mês/Ano

() Dm Ii Há _____ Anos () Insulina () Antidiabético Oral

() Has Há _____ Anos () Obesidade () Imc _____ () Dislipidemia

() Mista () Hipercolesterolemia () Hipertrigliceridemia

() Tabagismo () Ativo () Prévio: Abstinente Há _____ Anos

() Etilismo () Ativo () Prévio: Abstinente Há _____ Anos

() Anemia Último Hb _____

() Transfusões Frequencia _____ Vezes/Semana/Meses Anos

() Última Transfusão Há _____

() Uso De Hidroxiureia Dose _____ Há Quanto Tempo Faz Uso _____

() Realiza Atividade Física () Vezes Por Semana

() Qual Atividade () Caminhada Tempo ___ Minutos () Academia

Outros Especificar _____ () Sedentário () Ativo

Sintomas Atuais

() Dispnéia Aos _____ Esforços (Grandes, Moderados, Leve, Repouso)

() Dor Torácica () Tontura () Síncope () Dor Articular

Exame Físico: Temp ___; Peso ___ Kg; Altura ___ m; Pa ___ Mmhg; Fc ___ Bpm.

Medicações em uso (nome e dose - mg/dia):

Anexo 3

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA – SF 36

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada à um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum.

3. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer essas atividades ? Neste caso, quando ?

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a) atividades rigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b) atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) subir um lance de escada	1	2	3
f) curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) andar vários quarteirões	1	2	3
i) andar um quarteirão	1	2	3
j) tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante **as últimas quatro semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade regular, **como consequência de sua saúde física?**

	Sim	Não
a) você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou à outras atividades ?	1	2
b) realizou menos tarefas do que gostaria ?	1	2
c) esteve limitado no seu tipo de trabalho ou outras atividades ?	1	2
d) teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (necessitou de um esforço extra)	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?

	Sim	Não
a) você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou à outras atividades ?	1	2
b) realizou menos tarefas do que gostaria ?	1	2
c) não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as **últimas 4 semanas** ?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro e fora de casa?)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê a resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às **últimas 4 semanas**.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, de vontade de força?	1	2	3	4	5	6
b) quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) quanto tempo você tem se sentido com muita energia ?	1	2	3	4	5	6
f) quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz	1	2	3	4	5	6
i) quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a **sua saúde física** ou **problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes etc)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é **cada** uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo 4

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (versão 6)

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: F () / M ()

Ocupação: _____ Cidade: _____

Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL. Por favor responda cada questão *mesmo* que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades como meio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **LEVES** ou **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos, que façam você suar **POUCO** ou aumentam **LEVEMENTE** sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

(a) _____ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

1b. Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA**?

(a) _____ horas _____ minutos

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos , que façam você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração, como correr e nadar rápido ou fazer jogging:

(a) _____ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA**?

(a) _____ horas _____ minutos

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

Sim () / Não ()

1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha? _____ dias

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta:

1c. Andando rápido: _____ horas _____ minutos

1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves:

_____ horas _____ minutos

1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção pesada ou trabalhar com enxada, escavar:

_____ horas _____ minutos

ATIVIDADE FÍSICA EM CASA

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito *em casa* durante uma semana normal:

2a. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar:

(a) _____ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço **moderado** como varrer, rastelar, podar:

(a) _____ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta **POR DIA**?
_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço **vigoroso** ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

(a) _____ dias por **SEMANA**

(b) **Não quero responder**

(c) **Não sei responder**

2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta **POR DIA**?
_____ horas _____ minutos

ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

(a) _____ dias por **SEMANA**

(b) **Não quero responder**

(c) **Não sei responder**

3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta caminhando? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

(a) _____ dias por **SEMANA**

(b) **Não quero responder**

(c) **Não sei responder**

3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

Anexo 5

Planilha de Exercício Aeróbio

Nome:

Prontuário:

Frequência Cardíaca Máxima atingida no Eletrocardiograma de Esforço:

194 Bt/min

Zona de Treinamento Aeróbio:

60% = 117 bt/min

70% = 136 bt/min

1ª semana

2ª feira	3ª feira	4ª feira	5ª feira	6ª feira
Caminhada leve 35min		Caminhada leve 35min		Caminhada leve 35min
Fc mínima 117 bt/m		Fc mínima 117 bt/m		Fc mínima 117 bt/m

Realizar as atividades **no mínimo** 3 vezes por semana no mínimo
A atividade pode ser realizada aos finais de semana

2ª semana

2ª feira	3ª feira	4ª feira	5ª feira	6ª feira
Caminhada leve 35min		Caminhada leve 35min		Caminhada leve 35min
Fc mínima 117 bt/m		Fc mínima 117 bt/m		Fc mínima 117 bt/m

Realizar as atividades **no mínimo** 3 vezes por semana no mínimo
A atividade pode ser realizada aos finais de semana

3ª semana

2ª feira	3ª feira	4ª feira	5ª feira	6ª feira
Caminhada moderada 35min		Caminhada moderada 35min		Caminhada moderada 35min
Fc mínima 120 bt/m		Fc mínima 120 bt/m		Fc mínima 120 bt/m

Realizar as atividades **no mínimo** 3 vezes por semana no mínimo
A atividade pode ser realizada aos finais de semana

