



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

DAYSE MOTA ROSA PINTO

LIMIAR GLICÊMICO DE INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

TESE DE DOUTORADO

**Salvador – Bahia
2022**

DAYSE MOTA ROSA PINTO

LIMIAR GLICÊMICO DE INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Petto

**Salvador – Bahia
2022**

*“Tudo quanto te vier à mão para fazer,
faze-o conforme as tuas forças...”*

Eclesiastes 9:10

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FAAMA – Faculdade Adventista de Minas Gerais

EQUIPE

Ms. Dayse Mota Rosa Pinto - Doutoranda da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em Medicina e Saúde Humana.

Prof. Dr. Jefferson Petto - Orientador. Professor adjunto da pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Marvyn de Santana do Sacramento e Wasly Santana Silva, fisioterapeutas que participaram da coleta dos dados.

AGRADECIMENTOS

Ao cruzar a linha de chegada, sou tomada pelo sentimento de alegria e gratidão. Tenho a certeza de que não cheguei sozinha. Fui, muitas vezes, carregada por aqueles que compartilham a caminhada comigo, tornando-a mais leve e possível. Por isso, sei que essa vitória não é minha, mas de todos nós!

Faço deste espaço uma oportunidade para reconhecer e agradecer a:

Deus, por ser minha razão de existir e minha força diária. Me carregou em muitos momentos e por isso, dedico toda honra e glória a Ele.

A meu esposo, Everton Augusto, por ser um parceiro incrível, que me impulsiona a voar cada vez mais longe e chegar mais alto. Seu incentivo, amor, sensibilidade são fundamentais para que eu avance. Juntos sempre chegaremos mais longe!

Aos meus filhos, Samuel e Davi, por serem uma razão para que eu persiga meus objetivos. Quero deixar para vocês o exemplo de uma mãe que ama intensamente seus filhos e uma mulher que sonha e se realiza nas diversas áreas da vida.

Aos meus pais, Antônio e Izabela, por não terem medido esforços para me oportunizar o acesso à uma educação de qualidade. Por acreditarem em mim, terem palavras de apoio, acolhimento e amor incondicional.

Às minhas irmãs, Geyva e Camilla, pelo amor, ouvidos atentos durante os momentos difíceis e por acreditarem em mim.

À toda nossa família: sogros, cunhados, sobrinhos, tios e primos. Me sinto amada por vocês. A distância física não foi suficiente para nos manter distantes: estivemos juntos no carinho, torcida e orações.

À Maria, uma amiga que me apoiou com meus filhos nas horas em que precisei me dedicar à essa construção.

Ao prof. Dr. Jeferson Petto, por ser uma referência como educador para mim: pela sua competência, valor inestimável e sensibilidade rara. Por ser um bálsamo em meio às turbulências da vida e me fazer acreditar que o ambiente acadêmico pode ser cercado de amor e apoio.

À rede educacional adventista, por ser minha casa, o espaço que me formou desde o início da alfabetização até a vida profissional, desenvolvendo habilidades técnicas, mas sobretudo de preparo para a vida. Dedico uma menção honrosa à Faculdade Adventista da Amazônia, por proporcionar as condições necessárias para que eu alcançasse essa vitória.

Aos meus amigos e colegas de profissão: pela torcida, apoio e orações. Em especial aos professores Edna Maria de Araújo, Evanilda Carvalho e Wellington Silva, que me fizeram enxergar os sujeitos com anemia falciforme. Vocês são exemplo e inspiração para mim!

Aos meus alunos, razão pela qual busco me tornar uma professora mais preparada.

A Marvyn e Wasly por serem as boas surpresas dessa jornada. Presentes especiais que recebi e que quero levar para a vida. Sem vocês, não teria sido possível.

Que valor têm os sonhos se não o de nos conduzirem para um lugar mais alto e melhor? Sou uma mulher cheia de sonhos, os quais me impulsionam a viver. Esse grande sonho agora se torna realidade e por isso, expresso, com toda a alegria do meu coração: grandes coisas fez o Senhor por nós, por isso estamos alegres!

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
CF	Capacidade Funcional
DF	Doença Falciforme
EPE	Escala de Percepção de Esforço
FC	Frequência Cardíaca
GAF	Grupo Anemia Falciforme
GC	Grupo Controle
IEF	Eletroforese por Focalização Isoelétrica
IMC	Índice de Massa Corpórea
IPAC	Questionário Internacional de Atividade Física
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Resolução
LAn	Limiar Anaeróbio
LG	Limiar Glicêmico
LL	Limiar de Lactato
LV	Limiar Ventilatório
MFEL	Máxima Fase Estável de Lactato Sanguíneo
NO	Óxido de Nitrogênio
ONCF	Osteonecrose da Cabeça Femoral
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PE	Ponto de Exaustão
PI máx	Pressão Inspiratória máxima
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PNAIPDF	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme
PSE	Percepção Subjetiva do Esforço
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
STA	Síndrome Torácica Aguda

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMI	Treinamento Muscular Inspiratório
TMII	Teste Muscular Incremental
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mutação na Hemoglobina	16
Figura 2 - Crises Vasclusivas na Anemia Falciforme	20
Figura 3 - Mecanismos contra regulatórios da glicemia durante o exercício	38
Figura 4 - Metabolismo glicolítico da fibra muscular esquelética.....	40
Figura 5 - Representação gráfica da coleta de dados	47

RESUMO

Introdução: A prescrição de exercícios para os pacientes com anemia falciforme (AF) ainda permanece incerta, dado o alto nível de complexidade envolvido no manejo da doença, havendo a necessidade de se identificar as medidas seguras para prescrição de exercício físico entre esse grupo, comparando com os achados de grupos saudáveis. Portanto, o **objetivo** primário deste trabalho é testar a hipótese de que existe diferença entre o LG de indivíduos com AF em relação a controles saudáveis e objetivo secundário é verificar se existe correlação entre LG e PSE de indivíduos com AF em relação a controles saudáveis. **Métodos:** Estudo analítico de corte transversal, no qual foram avaliados 36 indivíduos de ambos os sexos, ativos e sedentários com idades entre 20 e 45 anos divididos em dois grupos: GC e AF. Os voluntários foram submetidos a um Teste Muscular Inspiratório Incremental (TMII) e avaliados o LG, PE e suas respectivas variáveis: Carga Relativa, Carga absoluta e Borg. **Resultados:** Observou-se que não existiu diferença estatisticamente significativa entre a $PI_{máx}$ do GC e GA $114 \pm 18,6$ vs $99 \pm 9,6$ cmH₂O respectivamente e correlação entre o LG e o Borg de indivíduos com AF ($p \geq 0,05$). Houve redução da força de resistência, demonstrados pela Carga Relativa no LG e PE $54 \pm 21,2$ vs $18 \pm 10,2$ e 74 ± 13 vs $28 \pm 9\%$ $PI_{máx}$ respectivamente. Não houve diferença entre o Borg do LG e PE $12 \pm 3,5$ vs $13 \pm 2,9$ e $15 \pm 2,4$ vs $17 \pm 2,9$ respectivamente. **Conclusão:** Nossos resultados evidenciam que a força de resistência dos músculos inspiratórios de indivíduos com AF é inferior à de saudáveis e que o Borg pode ser mais sensível que a Carga relativa para prescrição do TMI nesta população.

Palavras-Chave: Exercício; Treinamento muscular inspiratório; Anemia falciforme.

ABSTRACT

Introduction: Exercise prescription for patients with sickle cell anemia (SCA) remains uncertain, given the high level of complexity involved in managing the disease, with the need to identify safe measures for exercise prescription among this group, compared with the findings of healthy groups. Therefore, the primary objective of this work is to test the hypothesis that there is a difference between the LG of individuals with FA in relation to healthy controls and a secondary objective is to verify if there is a correlation between LG and PSE of individuals with FA in relation to healthy controls. **Methods:** Analytical cross-sectional study, in which 36 individuals of both sexes, active and sedentary, aged between 20 and 45 years, divided into two groups: CG and AF, were evaluated. The volunteers were submitted to an Incremental Inspiratory Muscle Test (TMII) and evaluated the LG, PE and their respective variables: Relative load, Absolute load and Borg. **Results:** It was observed that there was no statistically significant difference between MIP of CG and GA 114 ± 18.6 vs 99 ± 9.6 cmH₂O respectively and correlation between LG and Borg of individuals with SCA ($p\geq 0.05$). There was a reduction in endurance strength, demonstrated by Relative Load on LG and PE 54 ± 21.2 vs 18 ± 10.2 and 74 ± 13 vs $28\pm 9\%$ P_{lmax} respectively. There was no difference between the Borg of LG and PE 12 ± 3.5 vs 13 ± 2.9 and 15 ± 2.4 vs 17 ± 2.9 respectively. **Conclusion:** Our results show that the resistance strength of the inspiratory muscles of individuals with SCA is lower than that of healthy individuals and that the Borg may be more sensitive than the Relative Load for prescription of the IMT in this population.

Keywords: Exercise; Inspiratory muscle training; Anemia, Sickle Cell.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo Primário	15
2.2	Objetivo Secundário	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	Caracterização do Problema	16
3.2	Revisão do Conhecimento que Justifica a Hipótese Testada	28
3.2.1	O conhecimento atual sobre o exercício na anemia falciforme	28
3.2.2	Medidas para prescrição do exercício	36
3.2.2.1	<i>Limiar Anaeróbio</i>	36
3.2.2.2	<i>Limiar Glicêmico</i>	37
3.2.2.3	<i>Limiar Ventilatório</i>	41
3.2.2.4	<i>Escalas Subjetivas de Esforço</i>	41
4	DELINEAMENTO E MÉTODOS	44
4.1	Desenho do Estudo	44
4.2	Locais das Coletas	44
4.3	Critérios de Seleção da Amostra	44
4.4	Protocolo do Estudo	45
4.4.1	Teste Muscular Inspiratório Incremental (TMII)	45
4.4.2	Coletas sanguíneas e análise da curva glicêmica	46
4.4.3	Análise da percepção subjetiva do esforço	46
4.5	Categorização das Variáveis	47
4.5.1	Variáveis Genéricas	47
4.5.2	Variáveis Dependentes (desfecho)	48
4.5.3	Variáveis Independentes (preditoras)	48
4.6	Cálculo do Tamanho Amostral	48
4.7	Análise dos Dados	48
4.8	Critérios Éticos	48
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
6	CONCLUSÕES	67
	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICES	76

1 INTRODUÇÃO

No ano de 1949 o pesquisador Pauling e colaboradores deram início ao campo da biologia molecular com a descoberta da base molecular da anemia falciforme (AF)¹. Trata-se de uma doença hereditária ao qual há mutação do gene que codifica a cadeia da b-globina, transformando o ácido glutâmico em valina na sua cadeia de sexta posição. Essa mudança molecular produz uma série de repercussões funcionais que estão relacionadas ao fenômeno da falcização, causadas pela polimerização do eritrócito após entrega do oxigênio aos tecidos². As principais repercussões disso são crises vaso-oclusivas, disfunção autonômica e danos endoteliais que causam episódios de dor intensa e podem levar a quadros de insuficiência renal e hipertensão pulmonar³.

A AF é a doença genética com maior predomínio mundial, com cerca de 25 a 40% de prevalência em africanos⁴. No Brasil estima-se que cerca de 60 a 100 mil pessoas possuem AF. O principal contingente de prevalência se encontra no recôncavo da Bahia, onde se concentra a maior parte de indivíduos de etnia negra, sendo esta considerada uma patologia étnico-racial pelos três pilares classificação: origem geográfica, etiologia genética e estatísticas de prevalência^{5,6}.

Uma das principais consequências da AF é a diminuição da capacidade funcional⁷. Estudos⁸⁻¹⁰ mostram que indivíduos com AF possuem redução da capacidade oxidativa, diminuição da capacidade para exercício, muitas vezes associado a episódios de dor intensa que dificultam as atividades de vida diária e participação do indivíduo na comunidade.

O EF constitui um dos principais tratamentos para aumento da capacidade cardiorrespiratória e qualidade de vida em várias enfermidades¹¹. Numa revisão sistemática prévia¹², avaliamos os efeitos do EF em indivíduos com AF, os estudos relatam principalmente, melhora da tolerância ao exercício e estabilização dos parâmetros clínicos inflamatórios como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-a) e Interleucina 6. Além disso, observou-se que o exercício físico não precisa

necessariamente ser modulado a uma faixa próxima a alta intensidade para obtenção de bons resultados, o que fortalece a segurança de sua aplicação.

Uma modalidade de EF que tem ganhado abrangência na atualidade é o Treinamento Muscular Inspiratório (TMI). Sua aplicação se dá desde atletas¹³ a pneumopatas¹⁴ e cardiopatas¹¹, com o objetivo de aumentar a capacidade funcional e promover maior qualidade de vida. Estudos^{15,16} ainda embrionários, apontam efeitos promissórios do TMI em indivíduos com AF, com melhora da força muscular inspiratória, dispneia, dor e qualidade de vida. No entanto, as prescrições, como na maioria dos casos, são heterogêneas e se baseiam apenas na porcentagem da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{máx}).

É sabido que uma das alterações apresentadas em indivíduos com AF é a diminuição da velocidade aeróbia e anaeróbia durante o teste cardiopulmonar¹⁷. A avaliação do Limiar Anaeróbio (LAn)¹⁸ constitui um dos pontos fundamentais para modulação de carga e volume do EF, independentemente da modalidade praticada. O método padrão ouro para determinar o LAn é o Limiar de Lactato (LA), no entanto, esta é uma medida pouco acessível a prática clínica devido o alto custo financeiro e dificuldade de aplicação, uma possibilidade para sua substituição é o Limiar Glicêmico (LG)¹⁹. Num estudo anterior²⁰ do nosso grupo de pesquisa, verificou-se que é possível utilizar o LG dos músculos inspiratórios para prescrição do TMI em indivíduos saudáveis, além disso, houve boa associação com a escala de percepção subjetiva do esforço de Borg, o que aumenta ainda mais a sua aplicabilidade clínica.

Até o momento, a literatura científica não avaliou as reais condições de condicionamento dos músculos inspiratórios na AF, como força de resistência e carga relativa do LAn para prescrição do TMI. A hipótese aventada neste estudo é que indivíduos com AF possuem menor condicionamento dos músculos inspiratórios em relação a controles saudáveis, o que poderá ser fator determinante para prescrição de carga e volume no TMI. Além disso, a hipótese secundária aventa a ideia de substituição do LG através de sua monitorização pelo Borg o aumenta sua aplicabilidade clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

- Testar a hipótese de que existe diferença entre o LG de indivíduos com AF em relação a controles saudáveis.

2.2 Objetivo Secundário

- Verificar se existe correlação entre LG e PSE de indivíduos com AF em relação a controles saudáveis.

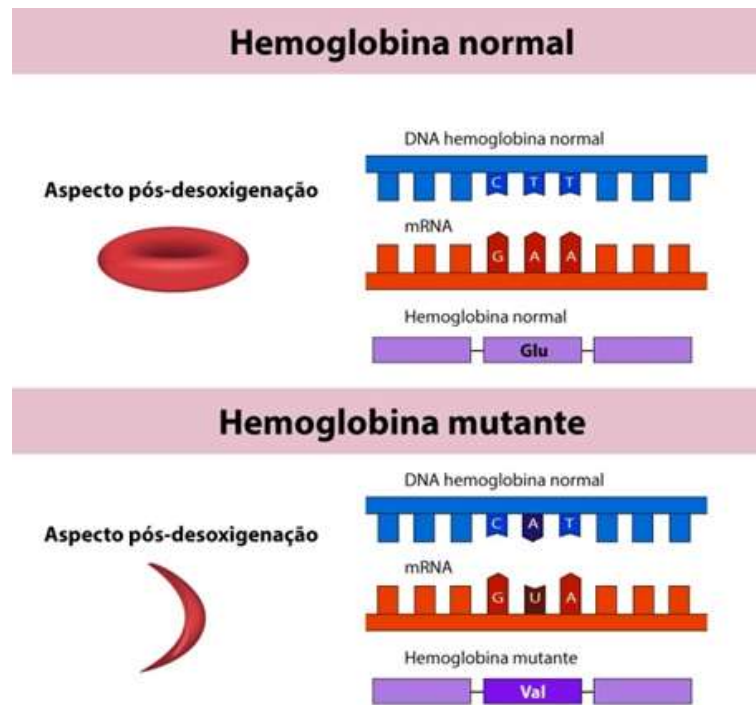
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Caracterização do Problema

O termo Doença falciforme (DF) se refere ao conjunto de hemoglobinopatias determinadas por modificações nas estruturas das células sanguíneas, as quais geram uma hemoglobina atípica HbS, sendo o 'S' derivado do inglês *sickle* (foice, português), referindo-se ao formato afoiçoado das células hemolíticas dos pacientes da doença ²¹.

Tal distúrbio é consequência de uma mutação no gene da globulina beta, que resulta na troca da base nitrogenada timina (T) por uma adenina (A) na posição seis da cadeia, gerando a permuta do ácido glutâmico pela valina na síntese proteica ²².

Figura 1 - Mutação na Hemoglobina



Fonte: acervo dos autores

O gene HbS pode combinar com diferentes anormalidades das hemoglobinas,

gerando estados heterozigóticos patológicos: HbSC, HbS β -talassemias, HbSD e HbSOArab, que são hemoglobinopatias compostas e β -globinas. No caso da homozigose para o gene HbS, tem-se a mais comum e mais grave apresentação da DF, denominada anemia falciforme (AF). Todavia, tanto nos casos heterozigóticos quanto nos homozigóticos, os estados do gene HbS são classificados como DF^{23, 24}.

O diagnóstico da DF se dá por meio da eletroforese por focalização isoelétrica (isoelectric focusing electrophoresis, IEF) e da cromatografia líquida de alta resolução (high performance liquid chromatography, HPLC). Além desses, outros exames são compatíveis com DF, ao se detectar bandas ou picos de hemoglobina S (SS, SC, SD ou SBetaTal)⁵.

A AF é uma das enfermidades genéticas mais frequentes no Brasil e no mundo, sendo considerada um problema de Saúde Pública, em virtude das altas taxas de morbidade e mortalidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 5% da população é afetada por doenças hematológicas, sendo a mortalidade por AF uma realidade, especialmente nos países do continente africano^{21,26,27}.

Há registros de que a mutação genética causadora da AF tenha ocorrido inicialmente no continente africano, como uma forma de defesa contra a malária, uma vez que as pessoas com AF geralmente apresentam maior resistência à malária do que as pessoas que não têm essa doença. Tal evento está ligado ao fato de que os protozoários *plasmodium* se reproduzem no interior das hemácias humanas, de modo que as hemácias falcêmicas não estão aptas a esse tipo de finalidade. Acredita-se que o tráfico de escravos tenha oportunizado a disseminação dessa mutação por todos os continentes, com maior prevalência na população afrodescendente²⁸.

Sobre o mecanismo de proteção das hemácias falcêmicas, há estudos com diversas explicações. Todavia, é consensual o entendimento de que a Hb S confere alguma proteção aos eritrócitos contra a hemólise provocada pelos plasmódios. Atribui-se tal

processo à atuação de processos metabólicos intra eritrocitários que agem inibindo o andamento do ciclo dos plasmódios no interior das hemácias e em alguns casos à incapacidade de transmissão intercelular entre células endoteliais e receptores de membrana dos eritrócitos²⁹.

Atualmente, em algumas partes da África, até 45% da população tem o traço falciforme²⁸. Segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), no Brasil, a cada ano, cerca de 3.500 (três mil e quinhentas) crianças, ou seja 1:1000 (uma para cada mil nascidos vivos) nascem com AF. Desse modo, calcula-se que haja, em território brasileiro, entre 25.000 a 50.000 indivíduos com AF e que 4% da população brasileira possua o traço falciforme^{25,30}.

A constatação da alta prevalência da AF no Brasil, bem como o reconhecimento de sua gravidade e implicações na qualidade de vida da população foram condições importantes para estabelecimento da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF) do Ministério da Saúde. Tal iniciativa refletiu na adoção de estratégias importantes para a prevenção e enfrentamento da doença, como a triagem neonatal, vacinação, uso profilático de penicilina, assistência e tratamento precoce e ocasionou impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes²⁸.

Todavia, o progresso alcançado no sentido da realização do diagnóstico e da terapêutica da AF, ainda não foi suficiente para que a sobrevivência média do paciente com AF supere a quinta década de vida. A pessoa com AF apresenta uma expectativa de vida estimada em torno dos 30 anos de idade, o que se agrava em regiões onde o diagnóstico precoce, o acesso à profilaxia com uso de penicilina e imunização pneumocócica, bem como o tratamento medicamentoso são mais difíceis²³.

Ao analisar a distribuição da AF nas regiões brasileiras é possível notar que o estado brasileiro com maior incidência desta enfermidade genética é a Bahia, com

proporção de 1:650 (um para cada seiscentos e cinquenta nascidos vivos); o Rio de Janeiro com 1:1.300 (um para cada mil e trezentos nascidos vivos); e, assumem a mesma posição os estados do Maranhão, Pernambuco, Minas Gerais e Goiás, com 1:1.400 (um para cada mil quatrocentos vivos) ²⁷.

O fato de a Bahia ser o estado brasileiro com a maior concentração da população negra do país justifica a maior incidência e prevalência da AF nessa área. Calcula-se a presença do gene da Hemoglobina S (HbS) em 7 a 10% da população baiana. Segundo os dados apontados pelo Ministério da Saúde, a cada mês são contabilizados em torno de 40 novos casos, havendo atualmente um grupo de mais de 15 mil pessoas com AF no estado²². Além disso, os dados da triagem neonatal de 2014 revelaram que no estado da Bahia, a cada 627 nascimentos, tem-se uma criança com AF, o que é ainda mais grave ao tratar-se da capital baiana, já que a cada 530 nascimentos há uma criança com DF ³¹.

Desde o defeito molecular às manifestações clínicas, o quadro clínico do indivíduo com AF é determinado por alterações que podem enquadrar-se em três níveis: molecular e celular; tecidos e órgãos e o organismo completo do paciente³².

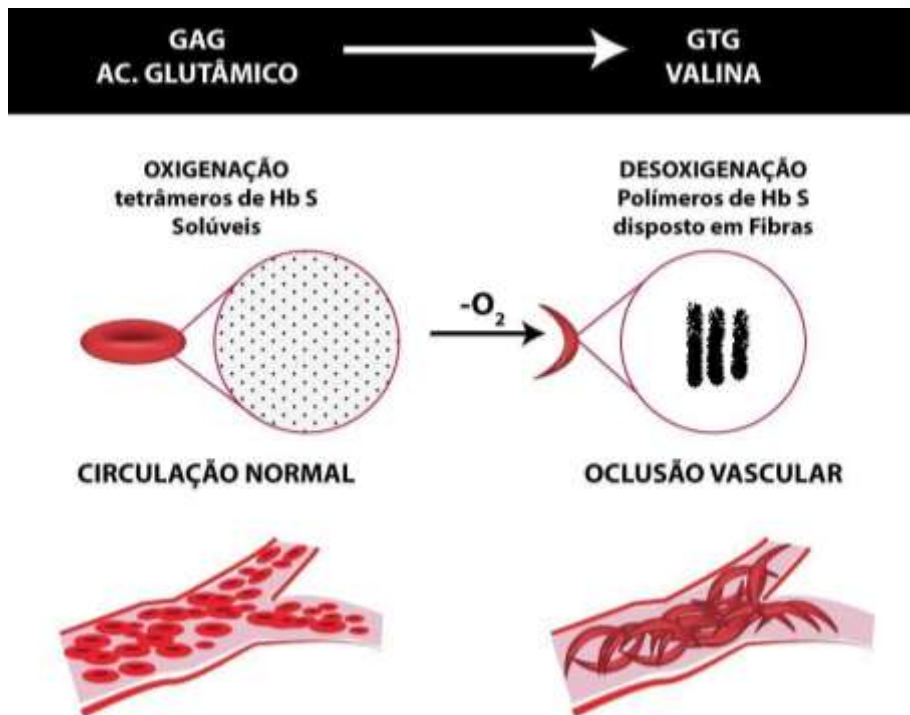
A hemoglobina S apresenta alterações em suas propriedades físico-químicas, as quais modificam a forma e o funcionamento das hemácias, conforme esclarece Galiza Neto e Pitombeiro ³³, 2003, p. 54:

A hemoglobina mutante possui propriedades físico-químicas bastante diferentes da hemoglobina normal devido à perda de duas cargas elétricas por molécula de hemoglobina (por causa da perda de ácido glutâmico). Exibe ainda diferente estabilidade e solubilidade, demonstrando uma forte tendência à formação de polímeros quando na sua forma de desoxiemoglobina.

Com a presença do aminoácido valina, na baixa pressão de oxigênio, a hemoglobina sofre alterações moleculares que acarretam na formação de polímeros e de um eritrócito em forma de foice. Como resultado do processo de polimerização, o eritrócito falcizado sofre perda de água e íons potássio (K+). Conseqüentemente, há o enrijecimento da membrana plasmática e aumento da viscosidade do citoplasma,

diminuindo a elasticidade e capacidade deformatória da célula, logo, tornando a hemácia incapaz de transitar livremente pelos vasos de menor calibre que compõem a microcirculação. Soma-se a esse processo o aumento da adesão da hemácia ao endotélio vascular, mediada pelo complexo de integrina $\alpha 4\beta 1$, trombospondina, fator de von Willebrand e fibronectina, resultando na vasocclusão ^{26,33}.

Figura 2 - Crises Vasoclusivas na Anemia Falciforme



Fonte: acervo dos autores

Desse modo, acredita-se que a vasocclusão na AF esteja relacionada principalmente aos seguintes eventos: eritro falciformação; aumento da adesão entre células endoteliais, leucócitos e plaquetas; vasculopatia proliferativa; estado inflamatório crônico e hipercoagulabilidade ²⁵.

Além disso, as alterações ocorridas na membrana dos eritrócitos falciformes acarretam o rompimento da mesma, conduzindo à hemólise intravascular e anemia hemolítica crônica. A média de vida das hemácias falcêmicas é de 10 dias, um

tempo muito mais curto que o tempo habitual das hemácias normais, 120 dias^{34, 35}.

Por sua vez, a hemólise intravascular altera o metabolismo do óxido nítrico e resulta na vasculopatia proliferativa. As alterações endoteliais geram um estado inflamatório crônico que retroalimenta positivamente a cascata da coagulação, liberando os multímeros de Fator de von Willebrand, o que exacerba a interação entre as células sanguíneas e o endotélio vascular³⁶.

A AF é uma enfermidade multissistêmica, com quadro clínico de grande variabilidade. A condição clínica dos pacientes oscila entre casos assintomáticos e formas incapacitantes com complicações crônicas potencialmente fatais que acometem, principalmente, os adultos, sujeitando-os a frequentes hospitalizações²⁶.

Destarte, o indivíduo com AF, pode desfrutar de períodos de estabilidade da doença, com relativo bem-estar e períodos marcados por crises de falcização, com manifestações da doença³³. Ademais, sabe-se que o estado do sujeito pode estar relacionado a diversos fatores, sejam eles ambientais ou genéticos, responsáveis por ocasionarem a falcização da hemoglobina e a vasclusão. Entre os fatores genéticos destacam-se a concomitância das talassemias com os níveis de Hb fetal. Entre os fatores ambientais estão os hábitos culturais e as condições socioeconômicas, destacando-se a exposição ao estresse psíquico, ao frio e ao esforço físico³⁷.

Os episódios de vasclusão provocados pelas células anormais podem culminar em dano ao endotélio, disfunção orgânica e complicações sistêmicas. Assim, a ocorrência de vasclusão é o evento fisiopatológico que assume o protagonismo na gênese de grande parte dos sinais e sintomas que formam o quadro clínico dos indivíduos com AF, tais como: sequestro esplênico, autoesplenectomia, crises álgicas, crises hemolíticas, necrose asséptica do fêmur, úlceras de membros inferiores, priapismo, síndrome torácica aguda, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, retinopatia, insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral,

síndrome coronariana aguda, entre outros ^{23,33}.

Os pacientes com AF também têm maior predisposição a infecções devido aos sucessivos infartos esplênicos que causam fibrose e mau funcionamento desse órgão. Além disso, outras condições crônicas como atraso no desenvolvimento e crescimento na puberdade, nefropatia e insuficiência cardíaca podem surgir no paciente ³⁸.

O indivíduo com AF, muitas vezes também tem que lidar com crises algicas associadas à inflamação sistêmica, a qual precipita a destruição dos glóbulos vermelhos e o aparecimento de infecções. A fisiopatologia dessa manifestação clínica está ligada à formação de polímeros e à vasoclusão, presentes na AF, o que resulta em inflamações crônicas e recorrentes, com episódios agudos e consequente desenvolvimento de diversas manifestações clínicas dessa doença ³⁶.

Desse modo, a AF é marcada por uma rede interligada de fatores que se retroalimentam e propiciam um ciclo permanente de inflamação crônica. Os eritrócitos aderem ao endotélio vascular e ocasionam obstrução e até hipóxia local que, por sua vez, agrava a falcização. Assim, os efeitos das alterações das hemácias atingem o tecido e desencadeiam o processo inflamatório, ativando as citocinas inflamatórias. Como resultado, há um aumento da coagulação e, em casos mais graves, fibrose ³⁰.

Outra condição que acomete com frequência os indivíduos com AF é o sequestro esplênico. Trata-se de uma complicação aguda da maior gravidade, sendo responsável pela alta morbidade e mortalidade entre o grupo com AF. Sua fisiopatologia está ligada à dificuldade de locomoção pela circulação do baço, enfrentada pela hemácia falcizada, resultando em agregação intraesplênica de grandes volumes de sangue; diminuição da concentração de hemoglobina; aumento da eritropoiese e das dimensões do baço, conduzindo, em muitos casos o indivíduo ao choque hipovolêmico ³⁹.

O sequestro esplênico ocorre em pacientes tão jovens quanto cinco semanas de vida até a idade adulta, porém a maior incidência se dá entre três meses e cinco anos. No baço dos pacientes falcêmicos pode haver obstrução por células falcizadas, que evolui para trombose, atrofia e fibrose do baço, sendo comum na faixa etária dos seis anos a auto esplenomegalia³⁴.

O quadro clínico do sequestro esplênico é caracterizado por súbito mal-estar, piora progressiva da palidez e dor abdominal acompanhados de sudorese, taquicardia e taquipnéia, grande aumento das dimensões do baço e sinais de choque hipovolêmico. As taxas de mortalidade durante o primeiro episódio podem alcançar 12% dos casos e em aproximadamente 20% dos casos a síndrome torácica aguda (STA) acompanha o quadro³⁹.

Neste sentido, o déficit da função esplênica, somado às alterações do complemento, das imunoglobulinas, da função leucocitária e da imunidade celular, faz com que os doentes falciformes sejam mais suscetíveis a quadros infecciosos por microorganismos encapsulados, principalmente do trato respiratório e septicemias, que representam a primeira causa de hospitalização e morbidade entre esse grupo²⁶.

A introdução de antibioticoprofilaxia e vacinação rotineira contra pneumococo, meningococo e Haemophilus influenzae b diminuiu drasticamente a frequência de infecções e a mortalidade. Entretanto, mesmo com essas medidas, a infecção pneumocócica invasiva continua a ser vista, com incidência de até 3% entre as crianças falciformes³⁶.

Frequentemente os pacientes com AF são acometidos por anemia hemolítica. Tal evento ocorre devido à curta sobrevivência das hemácias e destruição dos eritrócitos durante as crises de falcização. Além disso, a hemólise promove a liberação de hemoglobina e da enzima arginase no plasma sanguíneo, tornando essas moléculas predispostas a reações com outros componentes sanguíneos. Ao reagir com o

vasodilatador óxido de nitrogênio (NO), a hemoglobina promove a diminuição de sua concentração no endotélio, o que resulta na inibição da vasodilatação, aumento da resistência vascular e conseqüentemente, aumento da resistência vascular periférica. Em tais condições, a anemia hemolítica pode relacionar-se à hipertensão pulmonar, sobrecarga cardíaca e retardo da maturação sexual ²⁶.

Os sujeitos acometidos pela AF também sofrem com o priapismo, devido ao aprisionamento das hemácias falcizadas no corpo cavernoso, com incidência de até 100% dos pacientes do sexo masculino. Em alguns casos, se manifesta de forma intermitente, com duração de 30 minutos a 4 horas, ou prolongado, se mantendo por mais de 4 horas, evoluindo, algumas vezes, para fibrose e impotência sexual ³⁹.

Outra complicação prevalente entre os indivíduos com AF é a osteonecrose da cabeça femoral (ONCF). Acomete de 9 a 37% dos pacientes adultos e é mais uma condição que pode comprometer a qualidade de vida dos mesmos. Ocorre devido à dificuldade de oxigenação do fêmur, pelo afoiçamento crônico e vasoclusão do leito vascular terminal. Muitas vezes provoca colapso ósseo subcondral, conseqüente osteoartrite, gerando quadros algícos intensos, além do comprometimento da capacidade funcional do membro ^{34,40}.

Ademais, alguns pacientes com AF têm que enfrentar mais uma das complicações da doença: as úlceras que ocorrem principalmente nos membros inferiores. As mesmas podem se apresentar de forma crônica, dolorosas e múltiplas. Acometem principalmente indivíduos do sexo masculino acima de 10 anos de idade. Seu aparecimento depende de vários fatores, entre eles: o fenômeno de vasoclusão, hipóxia tecidual, hemólise e fatores genéticos ⁴¹.

Apesar de não haver a descrição de uma cardiopatia específica relacionada à AF, nota-se que as alterações cardiovasculares também são frequentes entre o grupo de pacientes com AF. Relacionam-se ao processo de adaptação ao quadro de anemia crônica e aos danos no aparelho cardiovascular próprios da doença ⁴².

Por ser uma anemia crônica, a AF gera, no sistema cardiovascular, o estado de alto débito cardíaco. Tal estado ocorre devido à hipóxia tissular, que resulta na acidose láctica, com consequente liberação de bradicinina e adenosina, evoluindo para a vasodilatação, logo, aumento do fluxo sanguíneo, com vistas ao reequilíbrio da oferta de oxigênio. Esse evento, ocasiona o aumento do retorno venoso para as cavidades cardíacas, aumenta a pré-carga dos ventrículos e a força de contração miocárdica. Além disso, tem-se o aumento da viscosidade sanguínea, acarretando um fator de desgaste cardíaco, pela necessidade de sustentar um débito elevado sem a compensação da queda da viscosidade. Na tentativa de se adaptar, há o aumento progressivo da massa cardíaca e a dilatação das quatro câmaras, principalmente do ventrículo esquerdo, muitas vezes resultando em disfunção diastólica do VE⁴³.

Particularmente nas alterações cardiovasculares relacionadas à AF, são frequentes as seguintes complicações clínicas: cardiomegalia, isquemia miocárdica, disfunção biventricular e hipertensão pulmonar. Podem ocorrer devido à anemia hemolítica crônica ou secundárias a distúrbios pulmonares ou à sobrecarga de ferro em transfusões de sangue⁴⁴.

Por outro lado, a síndrome torácica aguda (STA), uma das complicações pulmonares da AF, é a principal causa de morte entre pacientes com AF, especialmente nos menores de 20 anos e a segunda causa de hospitalização. Sua fisiopatologia envolve infecção, embolia gordurosa (por necrose óssea), trombose pulmonar *in situ* e vasooclusão. Consiste em um conjunto de sinais e sintomas incluindo dispnéia, dor torácica, febre e tosse, associada a um infiltrado na radiografia de tórax^{45,46}.

Espera-se que entre o grupo de adultos com AF haja minimamente uma crise de STA durante a vida, sendo que 13% requeiram o uso de ventilação mecânica, mantendo uma média de 10,5 dias de internação hospitalar de 10,5 dias, com taxa de mortalidade de 3%⁴⁶.

Um dos fatores que pode estar relacionado ao comprometimento paulatino da função pulmonar é a alteração da estrutura da caixa torácica, associada aos episódios de isquemia óssea nas costelas, que gera substituição do parênquima pulmonar por tecido fibrótico e afeta a elasticidade do pulmão, bem como a força muscular inspiratória. Desse modo, pode acarretar a redução da capacidade ventilatória, com consequente restrição pulmonar e limitação para atividades cotidianas³⁴.

Alguns estudos coadunam com a afirmação acima, ao revelarem que pacientes com AF apresentam força muscular inspiratória reduzida, com valores de PI máx abaixo do previsto para o grupo etário avaliado^{28,47}. Além disso, observa-se a redução da Capacidade Funcional (CF) entre o grupo com AF¹⁰.

As complicações cardiorrespiratórias consequentes da AF, especialmente a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, somadas ao metabolismo basal alterado, contribuem para a diminuição da CF do indivíduo¹⁶. Sabe-se que quanto maior o nível de lactato basal maior é o grau de falcização das hemácias e que a taxa metabólica basal desses indivíduos é 20% maior do que a de indivíduos sem a doença⁹. Tal fato se dá, principalmente pela elevação da eritropoese e do trabalho cardíaco decorrente da hemólise crônica¹⁰.

A grande variabilidade clínica da AF faz com que os impactos do adoecimento sejam sentidos em diversas áreas da vida, ocasionando prejuízos na qualidade de vida dos sujeitos³⁴. Suas repercussões, em muitos casos, limitam a participação dos indivíduos em atividades físicas, laborais e sociais; afetam as relações sociais e ocasionam o adoecimento mental. Alguns pacientes referem que as dificuldades enfrentadas cotidianamente são marcadas pelo intenso sofrimento frente ao estigma da doença, limitações do cotidiano, perda da capacidade de trabalho e sentimento de inutilidade³⁵.

Uma das manifestações clínicas resultantes das alterações sofridas pelos pacientes

falcêmicos é a intolerância ao esforço, com manutenção do ciclo de perda da força muscular global, redução da capacidade funcional e restrição para as atividades diárias. Tal constatação foi defendida por alguns autores ⁴⁸, ao identificarem que pacientes com AF apresentavam dispneia ao subir rampas ou escadas, deambular de forma rápida ou executar tarefas que demandam esforço físico.

As medidas comumente assumidas durante o tratamento e acompanhamento do paciente com AF são: nutrição adequada, hidratação, profilaxia para infecções e cuidados relativos a condições climáticas. Como terapia farmacológica adota-se o uso da hidroxiureia e como opção curativa admite-se o transplante de células-tronco³⁴.

A hidroxiureia é a única terapia farmacológica com eficácia comprovada em pacientes com sintomas frequentes relacionados à AF. Promove o aumento da produção de Hb F e do volume corpuscular médio; reduz o número de reticulócitos; diminui a polimerização da Hb S e as crises de falcização; reduz a expressão das moléculas de adesão, diminuindo o número de proteínas receptoras localizadas nas células endoteliais, logo, a adesão vascular e conseqüentemente o número de crises vaso oclusivas. Portanto, o uso da hidroxiureia pode resultar em melhorias importantes na qualidade de vida dos usuários ⁴⁴.

Um estudo⁴⁸ realizado na Bahia concluiu que nos pacientes com AF há um prejuízo na CF em relação aos valores previstos para a população brasileira, remetendo à necessidade de intervenções que intencionem a melhora da CF, dentro dos fatores reversíveis.

A situação se apresenta ainda mais complexa ao se analisar que a prática de atividade física intensa está contraindicada para o grupo de pacientes falcêmicos, pois poderá provocar desidratação, aumento da temperatura corporal, hipóxia e a acidose e desencadear o processo de falcização ⁹. Destarte, em muitos casos, o receio das complicações e o desconhecimento dos profissionais de saúde quanto

aos benefícios do exercício físico moderado para os sujeitos com AF, acabam retirando desse grupo os benefícios ofertados por tais práticas.

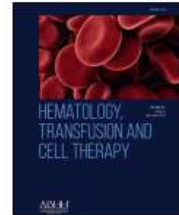
Apesar de não haver cura para a AF, uma afecção genética, existem tratamentos preventivos, os quais consistem em aconselhamento genético, elaboração de planejamento familiar e tratamento das complicações da doença. Por outro lado, quando se trata de terapêuticas para as complicações, as ações se direcionam no sentido de reduzir as complicações da doença, bem como os episódios de falcização e de acometimento do sujeito por infecções²⁷.

O exuberante quadro sintomatológico da AF dificulta o processo de diagnóstico dessa enfermidade. Neste sentido, nota-se uma fragilidade na detecção dos doentes e uma manutenção de altos índices de morbidade e mortalidade, o que remete à necessidade de maior sensibilização e preparo dos profissionais de saúde e estruturação de políticas voltadas para a promoção da saúde integral dos sujeitos com AF, contemplando outras práticas, além das farmacológicas, que revertam em ganhos na qualidade de vida desse grupo de pacientes^{27,49}.

3.2 Revisão do Conhecimento que Justifica a Hipótese Testada

3.2.1 O conhecimento atual sobre o exercício na anemia falciforme

Para melhor compreensão das pesquisas disponíveis na literatura científica sobre exercício e anemia falciforme, segue o artigo original, intitulado **Exercício físico na anemia falciforme: uma revisão sistemática**, fruto dessa tese.



Review article

Physical exercise in sickle cell anemia: a systematic review



Dayse Mota Rosa Pinto^a, Marvyn de Santana do Sacramento^{id b,c,*},
Pedro Henrique Silva Santos^{d,e}, Wasly Santana Silva^{id f}, Edna Conceição de Oliveira^{id f},
Giulliano Gardenghi^{id g,h,i,j}, Ana Marice Teixeira Ladeia^{id a},
Jefferson Petto^{a,b,c}

^a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brazil

^b Actus Cordios Reabilitação Cardiovascular, Respiratória e Metabólica, Salvador, BA, Brazil

^c Centro Universitário Social da Bahia (UNISBA), Salvador, BA, Brazil

^d Fundação Estatal de Saúde da Família (FESF-SUS), Salvador, BA, Brazil

^e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Bahia - IGM), Salvador, BA, Brazil

^f Faculdade Adventista da Bahia (FADBA), Capoeiruçu, BA, Brazil

^g Hospital Encore, Aparecida de Goiânia, Goiás, GO, Brazil

^h Faculdade Ceafi, Goiânia, GO, Brazil

ⁱ Lifecare, Hugol, Unidade de Terapia Intensiva em Queimados, Goiânia, Go, Brazil

^j Hospital e Maternidade São Cristóvão, São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 April 2020

Accepted 29 June 2020

Available online 15 September 2020

Keywords:

Exercise

Inflammation

Sickle cell disease

Hematology

ABSTRACT

Introduction and objective: Sickle cell anemia (SCA) is a genetic condition that alters the conformation of deoxygenated red blood cells, which results in their stiffening and the occurrence of vaso-occlusive crises, endothelium damage, organ dysfunction and systemic complications. Additionally, SCA limits the participation of individuals in physical and social activities. As we consider that physical exercise promotes the recovery of functional capacity and cardiorespiratory conditioning, we aim to verify the patterns of prescription, the effects and safety of exercise for individuals with SCA.

Methodology: We systematically reviewed the published literature focusing on clinical trials that correlated physical exercise with SCA patients and cross-sectional studies that applied the stress test. The data research was based on the PRISMA recommendations and the following databases were used: Medline by PubMed, Cochrane, PEDro, Scielo.

Results: Six studies which were based on the evaluation of 212 patients aged between 13 and 40 years, were selected from 122 identified studies. Those studies associated the individual effort tolerance improvement, its inflammatory profile adjustment and the absence of alteration in the autonomic nervous system activity to physical exercise or stress test.

* Corresponding author at: Av. Oceânica, 2717, Ondina, Salvador, BA, CEP: 40170-010, Brazil.

E-mail address: marvynsantana@gmail.com (M.S. do Sacramento).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.018>

2531-1379/© 2020 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusion: Low-to-moderate intensity physical exercise increased the SCA individual tolerance without causing vaso-occlusive crises, nor changes in the hemorheological and inflammatory profiles.

© 2020 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Sickle cell anemia (SCA) is a recessive genetic condition, consequence of two S hemoglobin genes bonding, that mostly occurs among the black population. This factor is responsible for the abnormal shape in deoxygenated red blood cells that leads to stiffening and favors vaso-occlusive crises, endothelial and chronic damage to noble organs, such as the heart, kidneys and brain.¹

The polymerization of hemoglobin and the painful crises under conditions of high-level effort activity result in physical capacity and social interaction losses. SCA negatively affects the quality of life of its patients since childhood, as children during the school period have their tolerance to effort reduced, when compared to their healthy peers, and this is manifested in other social areas of adulthood.²

Physical exercise is one of the main tools for rehabilitation, as it acts in the recovery of functional capacity and cardiorespiratory conditioning, in addition to promoting social interaction and to stimulating patient autonomy.³ However, the prescription of exercise for this population still remains uncertain, given the high level of complexity involved in the management of this disease. Factors, such as the hematological, hemorheological and immunological profiles, are already altered in this population and are directly influenced by physical exercise, which may contribute to the emergence of vessel occlusive crises if the exercise dosage exceeds the ideal values.⁴

Studies, such as that of Merlet et al.,⁵ have already demonstrated positive responses to the gain of skeletal muscle microvasculature after 8 weeks of exercise in patients with sickle cell disease; however, different from the homozygous form, both the sickle cell trait and the different forms of sickle cell disease, such as hemoglobin C and beta-thalassemia, have milder repercussions, when we evaluate exercise tolerance.⁴ Therefore, using the prescription values of the population with sickle cell disease as a reference, can overestimate the physical capacity of the patient with sickle cell anemia, increasing the number of adverse effects.

In the absence of a guideline that can guide the prescription of exercise in this population, this review study aims to verify the forms of prescription, the effects and safety of physical exercise for people with sickle cell anemia.

Method

This study consists of a systematic literature review performed in accordance with the criteria established by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and

Meta-Analyses (PRISMA) guideline.⁶ Literature searches were made in the following databases: MEDLINE via Pubmed, Cochrane clinical trial register CENTRAL, PEDro database, Scielo with the intersections of the Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (Mesh): ((Sickle cell anemia) AND (exercise)), along with their synonyms. The review was registered with PROSPERO with id: CRD42020152850.

Selection

An experienced reviewer searched the databases and selected the most relevant papers that appeared to be pertinent, according to the title and abstract. Two reviewers examined the papers in more detail, reading the full texts. After a discussion between the reviewers, the divergences in choosing the final papers were taken to a third reviewer. Gray literature was also accessed through the reference lists and non-indexed journals through Google Scholar.

Eligibility criteria

Clinical trials that correlated physical exercise to individuals with sickle cell anemia and cross-sectional studies with stress test application were included. Studies that did not follow the previous patterns or the ones in duplicate were excluded by EndNote X9 software from Clarivate Analytics® (Philadelphia, USA).

Methodological quality

The methodological quality was evaluated according to the scale proposed by Downs & Black,⁷ which consists of 27 topics with an approach to: report (10 points), external validity (3 points), bias (7 points), confounding variable (6 points) and power (1 point), totaling 27 points. Those two authors performed that task independently and compared results at the end of the evaluations. Any divergence of opinions was discussed among the researchers.

Results

A total of 122 studies were identified, of which six were selected for this review. The study selection process is shown in [Figure 1](#). This review was based on the evaluation of 212 participants aged between 13 and 40 years. The characteristics of the samples, types of intervention and outcome of the study are shown in [Table 1](#).

Table 1 – Characteristics of the selected studies.

Authors/year	Purpose of the systematic review	Type of scientific experiment	Sample	Protocol	Result
Abd El-Kader & Al-Shreef ⁹ 2018	Measurement of the ergocycle exercise effects on inflammatory and immunological parameters.	Randomized clinical trial.	N: 60 volunteers. SCAG: 30 volunteers; gender is not mentioned; 26.54 ± 6.73 years old. CGSCA: 30 volunteers; gender is not mentioned; 24.91 ± 7.32 years old.	12 weeks of a treadmill exercise 3-days-per-week: 5 min of warm-up, 30 min of training at 60–70% of HRmax and 10 min of cool-down.	SCAG decrease in the counts of TNF- α , IL-6, white blood cell, neutrophils, monocytes and CD3, CD4 and CD8, compared to CGSCA. CGSCA did not change significantly during the follow-up of the study.
Liem et al. ⁹ 2017	Safety check of cyclical exercise performed at home by children and adolescents.	Uncontrolled clinical trial.	N:13 volunteers; Single group; 7 Women; 15 ± 2.8 years old.	Three exercise sessions/week for 12 weeks on a stationary bicycle placed at home at 50–100% of VT, during 10–30 min were prescribed.	Improvement of VO ₂ max and peak power output without any adverse events correlated to the exercise.
Hedreville et al. ¹⁰ 2014	ANS activity check before and after moderate physical exercise.	Cross-sectional comparison.	N: 16 volunteers. SCAG: 7 volunteers; 3 women; 33 ± 10.8 years old. Non-SCAG: 9 volunteers; 4 women; 35 ± 8.4 years old.	Exercise test on an ergocycle with incremental load work to the 1st VT.	No difference in ANS activity due to ET evaluated by HRV. SCAG had lower RMSSD and SDNN values than CGWSCA.
Balayssac-Siransy et al. ¹¹ 2011	Rheological profile comparison among SCAG and Non-SCAG after submaximal exercise test.	Comparative cross-section.	N: 38 volunteers.	Symptom-limited exercise test on an ergocycle. Twenty min duration with absolute workload in exercise test.	Some Hematological (HC, Hct, RC) and hemorheological Variables (Bv, Pv, RCSI) no changes after 20 min. ($p > 0.05$)

- Table 1 (Continued)

Authors/year	Purpose of the systematic review	Type of scientific experiment	Sample	Protocol	Result
Lima Filho et al. ¹² 2014	Exercise response on PSAP investigation.	Cross-sectional comparison.	SCAG: 17 volunteers; no woman; 25 ± 3 years old. Non-SCAG : 21 volunteers; no woman; 22 ± 1 years old. N: 64 volunteers.	Modified Bruce protocol, with a symptoms-limited graded treadmill exercise.	WBC is highest in SCAG (4.2 ± 1.2 compared to Non-SCAG (10.3 ± 2.2) and increases in both groups during activity, but has not been reevaluated after 20 min. 57% of the SCAG sample had PH at rest; during exercise effort this SCAG presented higher values than SCAG without HP: 51.9 ± 11.4 and 30.4 ± 4.9 respectively.
Waltz et al. ¹³ 2012	Endpoint test of incremental cycling exercise on hematological and hemorheological parameters.	Cross-sectional comparison.	SCAG: 44 volunteers; 22 women; 25 ± 6.8 years old. Non-SCAG: 20 volunteers; 11 women; 28 ± 5.1 years old. N: 21 volunteers. SCAG: 8 volunteers; 4 women; 34 ± 3.6 years old. Non-SCAG: 13 volunteers; 6 women; 35 ± 2.1 years old.	Ergocycle exercise that increases in intensity until anaerobic threshold achievement. The speed exercise was kept between 60 and 70 RPM during the test.	The values of lc, nt, lymphocytes, monocytes, reticulocytes, Hb, Htc returned to normal within 12 h after ET. Only fibrinogen value increased (2.7 ± 0.2 to 3.1 ± 0.2 g/L) and platelet count decreased (458 ± 52 to 386 ± 58 10 ⁹ /L) for SCAG, comparing rest and 60 h after ET.

ANS: autonomic nervous system; Bv: blood viscosity; CGSCA: control group sickle cell anemia ; CGWSCA: control group without sickle cell anemia; HC: hemoglobin concentration; concentration; ET: exercise training; Hct: hematocrit; Hrmax: maximal heart rate; HRV: heart rate variability; lc: leukocytes; nb: blood viscosity; Non-SCAG: group without SCA; nt: neutrophils; PH: pulmonary hypertension; Pv: plasma viscosity; RC: red cells count; RCSI: red cell stiffness index; RMSSD: square root of the mean squared differences of successive R-R normal intervals; PSAP: systolic pulmonary artery pressure; RPM: rotations per minute; SCA: sickle cell anemia; SCAG: sickle cell anemia group; SDNN: standard deviation of the R-R normal; VT: ventilatory threshold; WBC: white cell count.

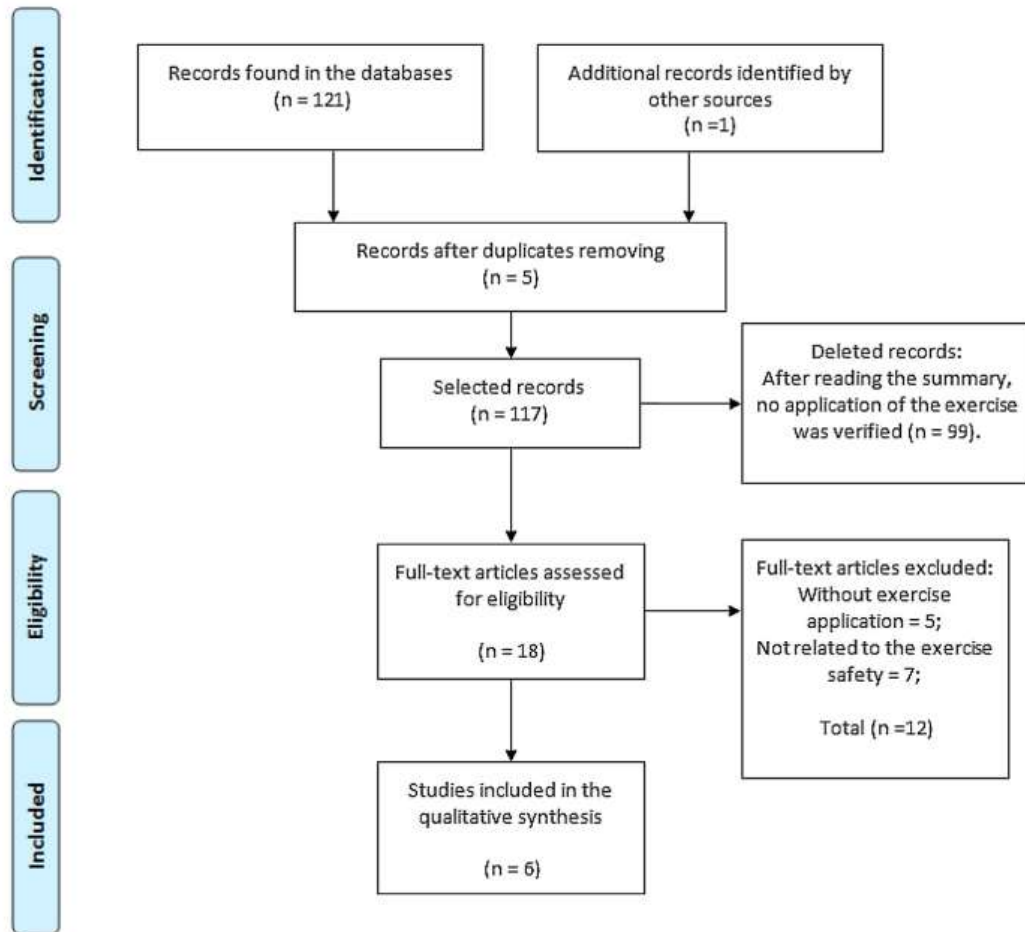


Figure 1 – Flowchart of article selection.

Table 2 – Bias risk assessment.

Authors	Report (10 points)	External validity (3 points)	Bias (7 points)	Confusion variable (6 points)	Power (1 point)	Total (27 points)
Abd El-Kader & Al-Shreef ⁶ 2018	9	3	5	3	1	21
Liem et al. ⁹ 2017	9	1	5	3	1	19
Hedreville et al. ¹⁰ 2014	6	1	3	2	1	13
Balayssac-Siransy et al. ¹¹ 2011	6	1	3	2	1	13
Lima Filho et al. ¹² 2014	7	2	3	2	0	15
Waltz et al. ¹³ 2012	7	1	3	2	1	14

Methodological quality

Better results were found in the two clinical trials mentioned above when evaluating the risk of bias using the Downs & Black scale,⁷ compared to the observational studies. The other variables showed high-to-moderate methodological quality, except for the external validity, in which observational studies were rated 1, as can be seen in Table 2.

Discussion

Few studies are found in the published literature that investigate the effects of physical exercise on SCA patients: these are two clinical trials with a 12-week monitoring^{8,9} and four cross-sectional studies that evaluated the acute effect of exercise.¹⁰⁻¹³ These published results demonstrate physical exercise or stress test promoted an improvement in exercise

tolerance, a decrease in the Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) and Interleukin (IL) 6 without any change in ANS activity. No significant changes were found in hemoglobin, hematocrit, white blood cells, such as monocyte, lymphocyte and reticulocyte counts. Furthermore, the study by Lima Filho et al.¹² showed that more than 50% of the individuals with SCA under study presented Pulmonary Hypertension (PH) at rest and for this subgroup the pulmonary pressure values increased in a non-linear manner (from 26.8 ± 2.0 (23–29) to 51.9 ± 11.4 (36–87) mmHg). On the other hand, the sickle cell group without previous PH presented rest and exercise values equal to 23.2 ± 4.2 (15–28) and 30.4 ± 4.9 (20–35) mmHg, respectively.

Individuals with SCA have reduced cardiorespiratory capacity. The abnormal conformation of red blood cells, which leads to a sickle-like shape after deoxygenation, preventing the recapture and distribution of O₂, causes dyspnea, muscle acidosis and a decrease in exercise tolerance as consequence.^{13,14} In this regard, the uncontrolled clinical trial carried out by Liem et al.⁹ got relevant answers to this topic. The unsupervised training conducted at home on an ergocycle increased the workload withstood by children and adolescents with SCA. The exercise was carried out three times a week and its speed varied between 50 and 100% of the first ventilatory threshold. At this low intensity, for exercise performed during 10–30 min, no vaso-occlusive crises or adverse events were reported. This finding demonstrates that physical exercise does not necessarily need to be modulated close to a high intensity to contribute to the health of this population, including interventions, such as Yoga, already showing good adherence and pain reduction in hospitalized children with sickle cell disease.¹⁵

Vaso-occlusion crises are triggered by the constraint of diapedesis performance, as polymerized red blood cells block the normal flow through capillaries. This characteristic, along with the higher concentration of dense cells and white blood cells in blood circulation, favors capillary obstruction, which can lead to several problems, such as renal failure, pulmonary hypertension and thromboembolism, in addition to painful crisis.¹⁶

Thus, the inflammatory activity is an aspect that requires special attention when prescribing exercise for patients with SCA. The inflammation process may increase the risk of vaso-occlusive crises by the interaction of pro-inflammatory molecules and the activation of white blood cell release, which increases the process of platelet adhesion.¹⁷ However, the randomized clinical trial conducted by Abd El-Kader & Al-Shreef⁸ showed an opposite result. In their study, the intervention of a treadmill exercise (frequency of three times per week performed for 12 weeks during a period of 30 min at the first ventilatory threshold) resulted in a decrease in the TNF- α , IL-6, white blood cell count, neutrophils, monocytes, CD3, CD4 and CD8 counts. Although physical exercise is a potentially inflammatory practice, the correct exercise prescription decreases the inflammatory activity and increases the anti-inflammatory potential in the acute and chronic inflammatory balance, once it stimulates the release of IL-6 by muscles, anti-inflammatory IL-10 and IL-1 receptor antagonists.¹⁸⁻²¹

Two other interventional cross-sectional studies also investigated inflammatory and hematological parameters

and showed positive results. Waltz et al.¹¹ found that, despite the discrepancy of basal measures between individuals in the sickle cell and control groups, the performance of a submaximal test (below the first ventilatory threshold) causes an increase in measurements of leukocytes (9.5 ± 0.7 and $5.3 \pm 0.5 \cdot 10^9/L$), neutrophils (4.53 ± 0.55 and $2.78 \pm 0.39 \cdot 10^9/L$), lymphocytes (3.24 ± 0.26 and $1.91 \pm 0.19 \cdot 10^9/L$), monocytes (1.25 ± 0.01 and $0.42 \pm 0.03 \cdot 10^9/L$) and reticulocytes ($12.19 \pm 1.68\%$ and $1.14 \pm 0.15\%$) at the time of exercise, respectively for SCA and control individuals. However, those measures return to basal values within 36 h after test performance. Balaysac-Siransy et al.¹¹ performed a 20-min symptom-limited exercise test on an ergocycle, conducted at approximately 50% of the peak power output. The authors did not find any marked hematological and hemorheological profile alterations in individuals with SCA (see Table 1). No clinical complications due to the test were reported in either Waltz et al.¹³ or Balaysac-Siransy et al.¹¹ studies.

Intravascular hemolysis is another process that can favor blood vessel occlusion. The release of free cell hemoglobin in the blood plasma detached from erythrocytes decreases the bioavailability of nitric oxide molecules, which control the rate of cell adhesion and vasodilation, among other functions. This condition can achieve a chronic stage that can favor vascular proliferation and pulmonary arterial hypertension.²⁰ In the Lima Filho et al.¹² study it can be observed that the use of the Bruce protocol resulted in a pulmonary systolic arterial blood pressure increase. This finding is reasonable if we consider the exercise applied was a predetermined protocol in which the participants probably reached higher intensities than the anaerobic threshold value. This consolidates the idea that patients with SCA should be recommended to perform exercises of workloads at the first ventilatory threshold (aerobic threshold), or just below it, which seem to bring benefits without clinical complications.⁸⁻¹¹ The idea is reinforced, yet again, that the greater the health complexity of the individual, the more specific the exercise prescription must be in order to achieve benefits with maximum safety.

Furthermore, stroke is a common event during childhood of individuals with SCA. Heart rate variability (HRV) is one method to assess the risks for an individual to have stroke or even other cardiovascular diseases. There is a worse prognosis concern in low HRV, or the predominant activity of the sympathetic nervous system over the parasympathetic.²¹ The study by Hedreville et al.¹⁰ showed a decreased parasympathetic activity in the sickle cell group, without significant post-exercise changes for both groups. This parasympathetic hypoactivity favors the occurrence of inflammatory processes by blocking the cholinergic anti-inflammatory pathway.²² Several studies have shown an improvement in cardiac autonomic function due to physical exercise intervention,²³ mainly when it comes to activities such as running or cycling.^{24,25} However, these activities should be carefully considered for people with SCA, as those physical activities increase the venous return significantly.

One of the best strategies for managing the clinical condition for patients with SCA has been shown to be the employment of evaluation tools, such as HRV, inflammatory activity analysis and the intervention of anaerobic threshold

training for the prescription of physical exercises. Other possibilities of exercise require more detailed scientific evidence, such as inspiratory muscle training and handgrip, which have shown good results in reports of practical experience.²⁶

In short, the analysis of the published literature presented in this review and the perspective of studies that may evaluate new interventions will allow for a more detailed prescription of physical exercise in terms of safety and potential benefits to SCA individuals. Finally, medium- and long-term benefits for SCA patients would be achieved, considering the hypothesis that physical exercise be responsibly prescribed, following the above-discussed aspects. Among them, are the reduction in the numbers of rehospitalizations and social activities withdrawals and the improvement in the quality-of-life of the SCA population. Nevertheless, it is urgent that healthcare professionals who work with SCA patients suggest this therapeutic possibility, as in most cases these individuals are not instructed on the benefits of safe-level physical exercise.²⁷

Conclusion

First ventilatory threshold (anaerobic threshold) physical exercise not only indicates safety, as it does not trigger vaso-occlusive events and consequent clinical complications, but also causes benefits by increasing exercise tolerance and decreasing inflammation in people with sickle cell anemia. However, exercises above the anaerobic threshold can be potentially harmful for these individuals.

Academic links

This study is part of the doctoral thesis of Dayse Mota Rosa Pinto at the Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, supervised by Professor Jefferson Petto, PhD.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for supporting this work.

REFERENCES

- Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-73.
- Millis RM, Baker FW, Ertugrul L, Douglas RM, Sexcius L. Physical performance decrements in children with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc*. 1994;86(2):113-6.
- Bradley SM, Michos ED, Miedema MD. Physical activity, fitness, and cardiovascular health: insights from publications in JAMA network open. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e198343.
- Liem RI. Balancing exercise risk and benefits: lessons learned from sickle cell trait and sickle cell anemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):418-25.
- Merlet AN, Messonnier LA, Coudy-Gandilhon C, Béchet D, Gellen B, Rupp T, et al. Beneficial effects of endurance exercise training on skeletal muscle microvasculature in sickle cell disease patients. *Blood*. 2019;134(25):2233-41.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:377-84.
- Abd El-Kader SMA, Al-Shreef FM. Impact of aerobic exercises on selected inflammatory markers and immune system response among patients with sickle cell anemia in asymptomatic steady state. *Afr Health Sci*. 2018;18(1):111-9.
- Liem RI, Akinosun M, Muntz DS, Thompson AA. Feasibility and safety of home exercise training in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12):e26671.
- Hedreville M, Charlot K, Waltz X, Sinnapah S, Lemonne N, Etienne-Julan M, et al. Acute moderate exercise does not further alter the autonomic nervous system activity in patients with sickle cell anemia. *PLoS One*. 2014;9(4):e95563.
- Balayssac-Siransy E, Connes P, Tuo N, Danho C, Diaw M, Sanogo I, et al. Mild haemorrhological changes induced by a moderate endurance exercise in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2011;154(3):398-407.
- Lima-Filho NN, Figueiredo MS, Vicari P, Cançado R, Carvalho AC, Bordin JO, et al. Exercise-induced abnormal increase of systolic pulmonary artery pressure in adult patients with sickle cell anemia: an exercise stress echocardiography study. *Echocardiography*. 2016;33(12):1880-90.
- Waltz X, Hedreville M, Sinnapah S, Lamarre Y, Soter V, Lemonne N, et al. Delayed beneficial effect of acute exercise on red blood cell aggregate strength in patients with sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;52(1):15-26.
- Petto J, de Jesus JB, Vasques LM, Pinheiro RL, Oliveira AM, Spinola KA, et al. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):26-30.
- Moody K, Abrahams B, Baker R, Santizo R, Manwani D, Carullo V, et al. A randomized trial of yoga for children hospitalized with sickle cell vaso-occlusive crisis. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(6):1026-34.
- Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:1221-39.
- Benatti F, Pedersen B. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:86-97.
- Collao N, Rada I, Francaux M, Deldicque L, Zbinden-Foncea H. Anti-inflammatory effect of exercise mediated by toll-like receptor regulation in innate immune cells — a review. *Int Rev Immunol*. 2019;4:1-14.
- Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(4):1154-62.
- Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):820-8.
- Bodapati RK, Kizer JR, Kop WJ, Kamel H, Stein PK. Addition of 24-hour heart rate variability parameters to the cardiovascular health study stroke risk score and prediction of incident stroke: the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):1-9.
- Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci*. 2014;182:65-9.
- Berger M, Raffin J, Pichot V, Hupin D, Garet M, Labeix P, et al. Effect of exercise training on heart rate variability in patients

- with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(8):1254-62.
24. Sá JC, Costa EC, Silva E, Tamburús NY, Porta A, Medeiros LF, et al. Aerobic exercise improves cardiac autonomic modulation in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol*. 2016;202:356-61.
 25. May LE, Knowlton J, Hanson J, Suminski R, Paynter C, Fang X. Effects of exercise during pregnancy on maternal heart rate and heart rate variability. *Sports Med*. 2015;8(7):611-7.
 26. Petto J, Sacramento MS, Dias CM. Prescrição do exercício físico para crianças com anemia falciforme: evidências científicas e experiência prática. In: Ladeia AMT, Salles C, Dias CM, editors. *Anemia falciforme e comorbidades associadas na infância e na adolescência*. Curitiba: Editora e Livraria Appris; 2020. p. 109-24.
 27. Petto J, Sacramento MS, Silva VC, Mata CS, Cordeiro AL, Santos AC. Knowledge of patients with falciform disease about physiotherapeutic treatment. *J Phys Res*. 2018;8(4):505-10.

3.2.2 Medidas para prescrição do exercício

3.2.2.1 Limiar Anaeróbio

O Limiar Anaeróbio (LAN) é um importante indicador de aptidão aeróbia. Refere-se à máxima intensidade de um exercício realizado, durante o qual a produção de energia é predominantemente resultante de processos oxidativos, sem acúmulo progressivo nas concentrações sanguíneas de lactato. Portanto, serve como um parâmetro para prescrição de intensidades de exercícios e avaliação das alterações fisiológicas frente ao treinamento físico⁵⁰.

Antes da adoção do LAN como parâmetro, utilizava-se a avaliação do consumo máximo de oxigênio, por meio de teste máximo para verificar a aptidão aeróbia. Posteriormente, foi difundida a avaliação através de teste submáximo, analisando-se parâmetros ventilatórios, ao qual nomeou-se de Limiar Anaeróbio. Desde então, algumas variáveis têm sido utilizadas para a determinação desse parâmetro, como a lactatemia, velocidade crítica e glicemia⁵¹.

Diante da possibilidade de uso de diferentes variáveis para definição do LAN e com o intuito de evitar controvérsias e confusões acerca de tão grande terminologia, existe a tendência de não generalizar o termo limiar anaeróbio para todos os meios de

identificação do fenômeno. Desse modo, adota-se a denominação conforme a variável usada para aferição, ou seja, se for com lactato, denomina-se de limiar de lactato (LL); caso opte pela verificação por meio da glicemia, denomina-se Limiar Glicêmico e caso seja por parâmetros ventilatórios, de limiar ventilatório (LV)⁵².

A correlação positiva entre os diferentes mecanismos para verificação do LAn já foi observada por alguns autores, os quais defendem ser possível determinar o LAn por qualquer um destes parâmetros fisiológicos. Tal afirmação foi ratificada em um estudo que analisou a possibilidade de determinação do LAn em exercício resistido por meio de protocolo crescente utilizando a glicemia e lactato sanguíneo, constatando uma forte correlação entre a intensidade do LAn por parâmetros glicêmicos e lactatêmicos, sem diferença significativa entre as duas metodologias^{50,53, 54}.

Dentre os parâmetros utilizados para determinação do LAn, o LL é apontado como o padrão-ouro, ao estimar a máxima fase estável de lactato sanguíneo (MFEL). Trata da mais alta concentração de lactato sanguíneo e intensidade de exercício que pode ser mantida ao longo do tempo, sem um contínuo acúmulo de lactato no sangue, ao representar o ponto de máximo equilíbrio do organismo em relação aos mecanismos de liberação e remoção do ácido láctico produzido nos músculos durante o processo de produção de energia necessária para a realização de um exercício físico de média e longa duração, em velocidade constante⁵⁴.

Todavia, ainda que se configure como um parâmetro relevante para prescrição de exercícios físicos, o lactímetro, aparelho utilizado para identificação do LL, apresenta custo quase 10 vezes maior do que o glicosímetro, o que por vezes inviabiliza a sua utilização na prática diária do profissional que trabalha como o exercício físico^{54,55}.

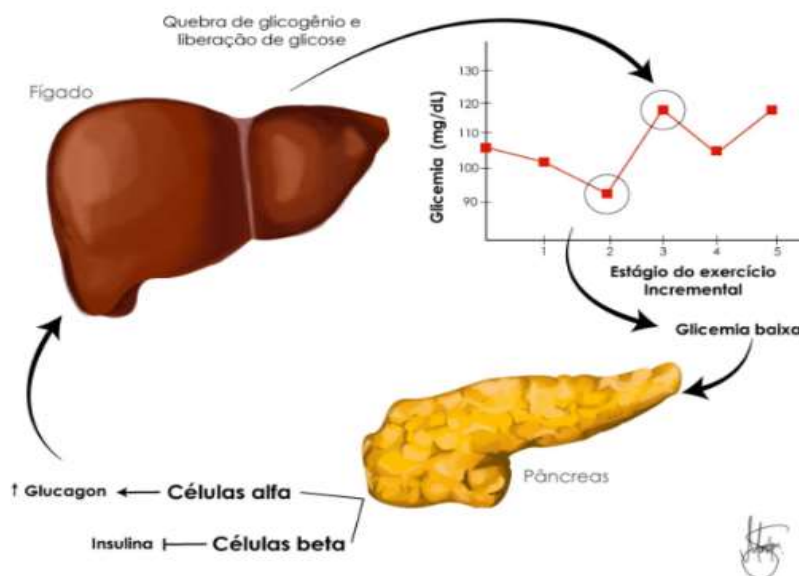
3.2.2.2 Limiar Glicêmico

Outra medida comumente admitida para levantamento do LAn é o LG. Tem sido

utilizado como um parâmetro fisiológico confiável para determinar a carga do treino, de fácil aplicação prática e baixo custo e que necessita de um menor volume de sangue para sua análise, podendo substituir de forma confiável a curva de lactato para determinação do LAn, o que foi demonstrado em alguns estudos ^{50,54}.

Acerca do mecanismo de ocorrência do LG, cabe considerar que a diminuição inicial da glicemia em intensidade sub-LG se deve ao aumento do fluxo sanguíneo nos músculos ativos sem queda significativa da concentração de insulina plasmática, o que promove maior estimulação do GLUT-4 e captação de glicose. Além disso, no momento da contração muscular ocorre a liberação de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático, o que estimula maior translocação de GLUT-4 para o sarcolema e resulta na captação de glicose para os músculos ativos. Por outro lado, em intensidade supra-LG há uma forte estimulação simpática com aumento das concentrações de catecolaminas circulantes e liberação de outros hormônios hiperglicemiantes como glucagon e cortisol. Sinergicamente, estes hormônios estimulam a liberação de glicose na corrente sanguínea através do fígado, sendo esta liberação maior do que a captação pelo músculo esquelético ⁵².

Figura 3 - Mecanismos contra regulatórios da glicemia durante o exercício

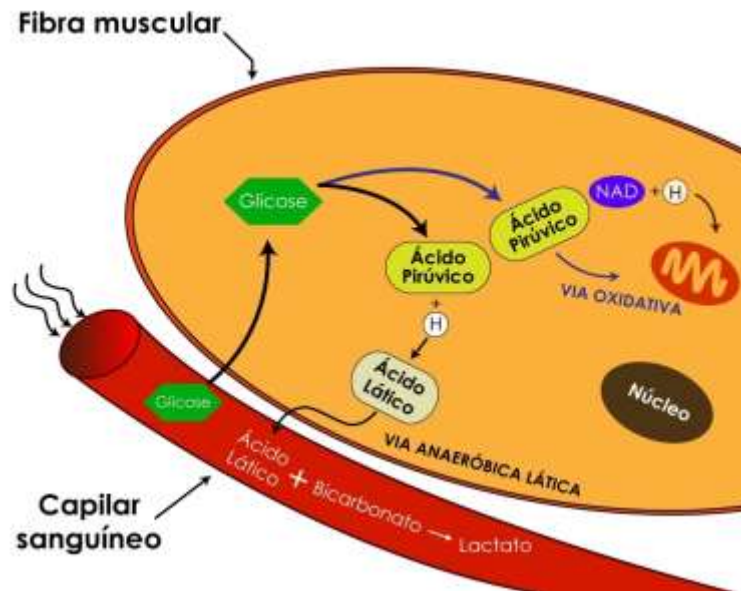


Fonte: acervo dos autores

A comparação do LG entre indivíduos sedentários e fisicamente ativos requer uma análise criteriosa, a fim de esclarecer os impactos do exercício físico no organismo dos sujeitos. Um estudo que comparou o LG entre diabéticos tipo-2 fisicamente ativos e diabéticos tipo 2- sedentários, identificou que o LG entre os fisicamente ativos ocorreu em intensidades absolutas superiores para os indivíduos fisicamente ativos quando comparados aos sedentários⁵². Entretanto, não encontramos na literatura um estudo que fizesse tal comparação entre sujeitos com AF.

O Teste Muscular Inspiratório Incremental (TMII) é um método validado⁵⁶ e que pode ser utilizado para determinar o LG dos músculos inspiratórios. O principal músculo inspiratório é o diafragma, responsável por até 70% da função ventilatória total de repouso⁵⁷. Sua formação morfológica em mamíferos geralmente é estabelecida por 55% de fibras tipo I com metabolismo oxidativo e resistente a fadiga, usada primordialmente durante a respiração basal ou próxima a ela, tendo como principal substrato energético o ácido graxo; 25% das fibras são do tipo IIa de metabolismo intermediário; 20% são fibras tipo IIx de metabolismo glicolítico, fortes, potentes e suscetíveis a fadiga⁵⁸. Durante o TMII o fluxo da glicose sanguínea para o músculo esquelético segue a demanda metabólica, imposta pelas contrações musculares, sendo mediada por meio da difusão facilitada pela proteína GLUT4⁵⁷, deslocada a superfície da célula por sinalizações moleculares complexas, incluindo a Proteína Quinase Ativada por Monofato de Adenosina (AMPK), Ca^{2+} e a Óxido Nítrico Sintase (NOS) na parte proximal da cascata de sinalização⁵⁹. Este processo faz com que o nível de glicose do sangue caia, ativado pelos mecanismos já descritos nesta sessão. O LG corresponde, portanto, ao menor ponto de glicemia da curva e é seguido por um aumento às vezes abrupto, mas, normalmente linear após o LGT4⁶⁰.

Figura 4 - Metabolismo glicolítico da fibra muscular esquelética



Fonte: acervo dos autores

Embora exista a especulação de que indivíduos com doença metabólica pré instalada haja diminuição da sensibilidade do LG em determinar o LA, um estudo conduzido por Moreira SR et al.⁶¹, opõe-se a esta ideia. Esse trabalho mostrou em análises intragrupo que não existe diferença significativa entre os métodos LL, equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2), equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/CO_2) e o LG para determinar o LA de indivíduos diabéticos ativos e sedentários. Em outro estudo⁶², observou-se que a ingestão prévia de maltodextrina e glicose não alterou o comportamento basal da glicemia durante um TEFM. Ambos os testes reafirmam a ideia da segurança e sensibilidade do LG em determinar o LA mesmo em condições adversas.

Estudos^{7, 63, 64} com portadores de AF mostram diminuição da capacidade funcional, deficiência no consumo de oxigênio, menor carga de trabalho no teste cardiopulmonar e diminuição da carga relativa no LA. Dos mecanismos envolvidos nesta resposta anormal ao exercício encontram-se a anemia crônica, disfunção

cardiorrespiratória, diastólica, endotelial e autonômica ^{7, 63, 65}.

O TMI é um dos exercícios mais utilizados na atualidade para melhora da capacidade funcional. De maneira convencional, a prescrição do TMI se baseia na utilização da Pressão Inspiratória Máxima como parâmetro de determinação da carga de treinamento ⁶⁶. Porém, nosso grupo de pesquisa sugeriu a utilização do LG dos músculos inspiratórios e do Borg para determinação da carga de treino ²⁰. Além disso, verificamos em um ensaio clínico que pacientes pós cirurgia cardíaca, obtiveram melhor resultado utilizando o LG que a PImáx ⁵². No entanto, até o momento não existe na literatura estudo que avalie o LA dos músculos inspiratórios em indivíduos portadores de anemia falciforme comparado a controles saudáveis.

3.2.2.3 Limiar Ventilatório

Outrossim, outro índice utilizado para determinação do LAn é o LV. Identificado por Wasserman e McIlroy ⁶⁷, visa determinar, ao longo do teste de esforço progressivo, a intensidade de esforço em que o lactato no sangue sofre elevação em relação ao valor de repouso. Portanto, permite indicar a capacidade aeróbia dos indivíduos, sendo apontado na literatura como um indicador da MFEL.

Diante das dificuldades muitas vezes enfrentadas para levantamento dos parâmetros destacados acima, têm sido buscadas alternativas não invasivas que possam estimar o LAn. Desse modo, objetiva-se alcançar metodologias indiretas que estimem a MFEL, reduzindo assim custo e aumentando a precisão da medida ⁶⁸.

3.2.2.4 Escalas Subjetivas de Esforço

Uma medida indireta que merece atenção é a escala de percepção de esforço (EPE) desenvolvida por Borg, também chamada de escala de percepção subjetiva de esforço (PSE) de Borg. Trata-se de um método não invasivo, de baixo custo e de fácil aplicação, para monitoramento da intensidade de esforço físico. Com pontuação

que varia de 6 a 20, a escala permite nivelar a intensidade do esforço abaixo do primeiro Limiar, no Limiar e Acima do 2º limiar ou ponto de compensação cardiorrespiratória ⁶⁹. A escala de Borg é representada na Tabela 1.

Tabela 1 - Escala de percepção de esforço de Borg.

6	-
7	Muito fácil
8	-
9	Fácil
10	-
11	Relativamente fácil
12	-
13	Ligeiramente cansativo
14	-
15	Cansativo
16	-
17	Muito cansativo
18	-
19	Exaustivo
20	-

A PSE pode ser explicada pela ativação dos impulsos motores transmitidos ao córtex sensorial, os quais informam sobre o nível de ativação muscular. Assim, as respostas fisiológicas causadas pelo estresse físico produzem sinais sensitivos, havendo a possibilidade do sujeito experimentar tensão e desconforto durante o exercício físico, definindo a intensidade subjetiva de esforço ⁷⁰. Tradicionalmente, a PSE é entendida como a integração de sinais periféricos (músculos e articulações) e centrais (ventilação) que, interpretados pelo córtex sensorial, produzem a percepção geral ou local do empenho para a realização de uma determinada tarefa. Segundo este modelo, a PSE seria gerada a partir da interpretação de estímulos sensoriais, por meio do mecanismo de retroalimentação (feedback) ⁷¹.

Algumas pesquisas sugerem uma forte relação da PSE com outros indicadores internos de intensidade de exercício, especialmente o consumo de oxigênio e a frequência cardíaca (FC) mantidos na fase estável de exercícios contínuos^{70,72}. Neste sentido, é apontado como um método para auxiliar na quantificação da carga de sessões de treinamento de modalidades esportivas com características aeróbias e cíclicas.

Além disso, a comparação entre os parâmetros comumente usados para a identificação do LAn e a PSE tem sido estudada, revelando a forte relação do Borg ao LG e o ponto de exaustão⁷². Tal associação pode ser explicada pelo fato dos músculos inspiratórios, durante o esforço físico, gerarem uma sobrecarga cardiorrespiratória, resultando em adaptações metabólicas e cardiorrespiratórias no momento do LG e na intensidade máxima. Portanto, acredita-se ser possível determinar o LG dos músculos inspiratórios através da escala de PSE e estimar a carga relativa do PE dos músculos inspiratórios durante o TMII⁷¹.

4 DELINEAMENTO E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Estudo analítico de corte transversal.

4.2 Locais das Coletas

Laboratório de pesquisa do Centro Universitário UniFTC, localizado na cidade de Salvador- Bahia.

4.3 Critérios de Seleção da Amostra

Foram avaliados 36 indivíduos de ambos os sexos, eutróficos, ativos e sedentários com idades entre 20 e 45 anos, divididos em dois grupos: controle e anemia falciforme. Para classificar o voluntário como ativo ou irregularmente ativo, utilizou-se o Questionário Internacional de Atividade Física (versão longa) desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças Norte-Americano⁷³. Esse questionário foi escolhido por permitir classificar de maneira detalhada o estado físico do voluntário. Além disso, possibilita maior chance de comparações com outros estudos, já que apresenta aplicação mundial e está adaptado à realidade brasileira⁷⁴.

Foram adotados como critérios de exclusão: indivíduos com diabetes mellitus, distúrbios musculoesqueléticos ou pulmonares que comprometessem a mecânica ventilatória; doenças cardiovasculares, pela potencial diminuição da aptidão cardiorrespiratória e risco cardiovascular ao esforço; rebaixamento do nível de consciência e/ou cognição; doenças renais, histórico de tabagismo, utilização de estimulantes ou anabolizantes pela predisposição a alterações metabólicas, o que poderia interferir no LG, em uso de hidroxiuréia, presença de crises dolorosas ou internação por complicações da anemia falciforme em dois meses.

4.4 Protocolo do Estudo

Os voluntários foram submetidos a uma anamnese detalhada onde foi avaliado o histórico de tabagismo, doenças renais, diabetes, uso de estimulantes ou anabolizantes e doenças cardiovasculares.

A estatura foi medida com auxílio de estadiômetro Sanny®, executada com os sujeitos descalços e com os glúteos e ombros apoiados em encosto vertical. A massa corporal total mensurada por balança digital Filizola® com capacidade máxima de 150kg, aferida pelo Inmetro, com certificado próprio, especificando margem de erro de aproximadamente 100g.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com as medidas de massa e altura, de acordo com a equação de Quetelet: $\text{massa(kg)} / \text{altura}^2(\text{m})$. O ponto de corte de IMC adotado foi preconizado pela V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)⁷⁵, ou seja: eutróficos (IMC 18,5-24,9kg/m²).

Além da anamnese, para avaliar as alterações cardiovasculares foi mensurada a pressão arterial (PA) por meio do tensiômetro adulto médio da marca Premiun®, devidamente calibrado pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO) e estetoscópio duo-sonic Premiun®. Para avaliar se o indivíduo tinha alterações musculoesqueléticas ou pulmonares foi feito um exame físico detalhado, acompanhado da inspeção da pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) mensurada pelo POWERbreathe® K5.

4.4.1 Teste Muscular Inspiratório Incremental (TMII)

A resistência dos músculos inspiratórios foi avaliada através de um TMII realizado no POWERbreathe® K5, devidamente conectado ao software de computador BreatheLink ®. Este teste de característica incremental não contínuo, é composto

por até 10 estágios com intervalo de 2 minutos entre eles. Inicia-se com 10% do valor máximo incrementando 10% a cada nível, realizando no final de cada um, as coletas de glicemia e Borg. Como o equipamento só impõe a carga determinada na quarta inspiração, foram realizadas 19 incursões em cada nível, com ciclo respiratório de 5 segundos guiado por um bip do aparelho. O teste foi interrompido na carga em que o voluntário não foi capaz de vencer a carga ou expressasse incapaz de continuar o teste, denominando este o PE.

4.4.2 Coletas sanguíneas e análise da curva glicêmica

As coletas sanguíneas foram realizadas por punção em uma das polpas digitais, após a assepsia com álcool (70%) utilizando lancetas e luvas de procedimentos descartáveis. Os valores de glicemia foram obtidos pela aplicação do sangue em fita teste acoplada ao monitor de glicose G-TECH free® (expressos em mg/dL), obtendo o resultado imediatamente após o contato com o sangue na lanceta.

O limiar glicêmico foi determinado por meio de inspeção visual, no menor valor da curva glicêmica construída no teste segundo o que Simões et al.⁷⁶, propuseram .

4.4.3 Análise da percepção subjetiva do esforço

Para análise da percepção subjetiva do esforço no TMII usou-se a escala subjetiva de esforço BORG⁷⁷. O BORG é uma escala de pontuação que varia de 06 a 20, podendo ser utilizada eficientemente devido sua relação com frequência cardíaca. Por exemplo, 60 bpm seriam equivalentes ao número 6 da escala, assim como 200 bpm seriam equivalentes ao número 20. A figura 5 apresenta a sequência para a coleta de dados do estudo.

Figura 5 - Representação gráfica da coleta de dados



Fonte: OLIVEIRA et al, 2018⁴⁰

4.5 Categorização das Variáveis

Para análise primária dos dados as variáveis foram: carga relativa que se refere a %PImáx e carga absoluta dada em cmH₂O. Como análise secundária: pressão arterial sistólica (PAS) e glicemia. Todas variáveis são referentes ao comportamento da curva glicêmica nos dois pontos de corte adotados em nosso estudo, LG e PE que se referem ao último estágio do TMII completado com sucesso.

4.5.1 Variáveis Genéricas

- Idade
- Sexo
- IMC
- Pressão arterial
- Prática de exercício físico

4.5.2 Variáveis Dependentes (desfecho)

- Limiar Glicêmico
- Borg
- Ponto de exaustão

4.5.3 Variáveis Independentes (preditoras)

- Anemia falciforme
- Prática de exercício físico

4.6 Cálculo do Tamanho Amostral

Foi realizado, inicialmente, cálculo de tamanho amostral, no programa BioEstat 5.0, adotando nível de confiança de 95%, com poder estatístico de 80% utilizando uma correção estimada de 45% entre o LG e o Borg, totalizando 38 participantes.

4.7 Análise dos Dados

Para análise descritiva foi utilizado a média e desvio padrão por se tratar de uma amostra linear, confirmado após o teste de normalidade D'Agostinho (k- amostras). As comparações entre o LG e PE foram feitas pelo teste t Student bidirecional para amostras relacionadas; as correlações entre o BORG e as variáveis coletadas por inspeção visual foram feitas pelo coeficiente de correlação linear de Pearson. Utilizado o programa BioEstat 5.0.

4.8 Critérios Éticos

Encontra-se em conformidade às recomendações previstas na resolução 466/12 do Ministério da Saúde (MS), que trata de pesquisa que envolve seres humanos no que se refere às exigências éticas e científicas fundamentais para sua

realização⁷⁸. Neste sentido, atendeu aos critérios dignidade, autonomia, privacidade e sigilo.

Tem parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário UniFTC. Os participantes foram esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho estão apresentados sob a forma de um artigo científico, o qual responde aos objetivos deste estudo.

Este artigo apresenta os resultados referentes a comparação do Limiar Glicêmico entre indivíduos com AF e saudáveis. Foi submetido para publicação na Revista Brasileira de Exercício Físico.

----- Mensagem encaminhada -----

De: Jean Louis Peytavin <jeanlouis@convergenceseditorial.com.br>

Data: sex., 25 de mar. de 2022 às 10:17

Assunto: [RBFEX] Agradecimento pela submissão

Para: Dayse Mota Rosa Pinto <dayserosa.mota@gmail.com>

Dayse Mota Rosa Pinto,

Agradecemos a submissão do trabalho "LIMIAR GLICÊMICO DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS: INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME" para a revista Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão: <https://convergenceseditorial.com.br/index.php/revistafisiologia/authorDashboard/submission/5133>

Login: dayserosa

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Jean Louis Peytavin

Guillermina Arias

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício

guillermina@convergenceseditorial.com.br

<http://convergenceseditorial.com.br/index.php/revistafisiologia>

Ativar o Windows

Acesse as configurações do computador para ativar o Windows.

LIMIAR GLICÊMICO DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS: INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

RESUMO

Introdução: A prescrição de exercícios para os pacientes com anemia falciforme (AF) ainda permanece incerta, dado o alto nível de complexidade envolvido no manejo da doença, havendo a necessidade de se identificar as medidas seguras para prescrição de exercício físico entre esse grupo, comparando com os achados de grupos saudáveis. Portanto o **objetivo** deste trabalho é testar a hipótese de que existe diferença entre o Limiar Glicêmico (LG) e ponto de exaustão (PE) dos músculos inspiratórios entre indivíduos saudáveis e com AF; como objetivo secundário verificar se existe associação entre o LG e a Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) dos músculos inspiratórios em indivíduos com AF. **Métodos:** estudo observacional comparativo de corte transversal, no qual foram avaliados 36 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 20 e 45 anos divididos em dois grupos: Grupo Controle (GC) e Grupo Anemia Falciforme (GAF). Os voluntários foram submetidos a um Teste Muscular Inspiratório Incremental (TMII), no qual foi determinado o LG e , PE e suas respectivas variáveis: Carga Relativa, Carga absoluta e PSE. **Resultados:** verificamos diferença entre o LG e o PE, descritos como percentual da P_{lmáx}, dos músculos inspiratórios entre o GC e o GAF $54\pm 21,2$ vs $18\pm 10,2$ e 74 ± 13 vs $28\pm 9\%$, respectivamente. Não verificamos correlação entre o LG e a PSE dos músculos inspiratórios dos indivíduos com AF. **Conclusão:** Nossos resultados apontam que a força de resistência dos músculos inspiratórios de indivíduos com AF é inferior a de indivíduos saudáveis, o que também sugere ser o LG mais sensível que a Pressão Inspiratória máxima para prescrição do TMI nesta população.

Palavras-Chave: exercício; treinamento muscular inspiratório; anemia falciforme.

INTRODUÇÃO

No ano de 1949 o pesquisador Pauling e colaboradores deram início ao campo da biologia molecular com a descoberta da base molecular da anemia falciforme (AF)¹. Trata-se de uma doença hereditária na qual há mutação do gene que codifica a cadeia da b-globina, transformando o ácido glutâmico em valina na sua cadeia da sexta posição. Essa mudança molecular produz uma série de repercussões funcionais que estão relacionadas ao fenômeno da falcização, causadas pela polimerização do eritrócito após entrega do oxigênio aos tecidos².

Os episódios de vasoclusão, provocados pelas células anormais, podem culminar em dano ao endotélio, disfunção orgânica e complicações sistêmicas³.

Assim, a ocorrência de vasclusão é o evento fisiopatológico que assume o protagonismo na gênese de grande parte dos sinais e sintomas que formam o quadro clínico dos indivíduos com AF^{4,5}, tais como: sequestro esplênico, autoesplenectomia, crises álgicas, crises hemolíticas, necrose asséptica do fêmur, úlceras de membros inferiores, priapismo, síndrome torácica aguda, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, retinopatia, insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda, sobrevida reduzida⁶ e morte⁷, com expectativa de vida estimada em torno dos 30 anos de idade⁸.

Por meio de um estudo transversal e descritivo, nosso grupo de pesquisa observou que indivíduos com AF possuem redução da capacidade oxidativa e conseqüentemente, diminuição da capacidade funcional (CF)⁹, o que impacta diretamente na qualidade de vida (QV) do grupo¹⁰. Tal verificação foi confirmada por um estudo transversal analítico que também observou um prejuízo na CF de sujeitos com AF em relação aos valores previstos para a população brasileira, ao destacar que pacientes com AF apresentaram dispnéia ao subir rampas ou escadas, deambular de forma rápida ou executar tarefas que demandam esforço físico¹¹.

Numa revisão sistemática prévia¹², realizada pelo nosso grupo, visualizamos que o exercício físico (EF) pode ser uma boa ferramenta para melhorar a CF dessa população e estabilização dos parâmetros clínicos inflamatórios como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interleucina. Apesar de os estudos apontarem para essa direção, existe ainda uma carência de estudos com delineamento mais robusto e detalhado sobre os efeitos crônicos do EF nesses indivíduos.

Uma modalidade de EF já utilizada em outras populações, com excelentes resultados na melhora da CF e QV é o Treinamento Muscular Inspiratório^{13,14,15}. Dois estudos: um randomizado¹⁶ e um estudo de caso¹⁷ apontam efeitos promissores da aplicação do TMI em indivíduos com AF. Dentre as melhoras, destacam-se: aumento da força muscular inspiratória, diminuição dos episódios de dispnéia, da dor e ganhos na QV. No entanto, esse corpo de evidências ainda não é suficiente, com lacunas importantes a serem investigadas. Dentre elas, vem sendo estudada com mais força pelo nosso grupo a prescrição da carga não baseada na P_{lmáx}, mas sim no LG dos músculos inspiratórios.

Nosso grupo de estudo aplicou o TMI em ambiente hospitalar em indivíduos pós cirurgia cardíaca e verificamos que houve melhor resultado da CF no grupo que realizou o TMI baseado no LG¹⁸. Portanto, o objetivo primário deste trabalho é testar a hipótese de que existe diferença entre o LG de indivíduos com AF em relação a controles saudáveis. Além disso, verificamos, em outro trabalho, que existe uma correlação forte entre o L e a escala de PSE, o que pode tornar mais prática a utilização do LG na prescrição do TMI¹⁹. No entanto, isso não foi investigado entre o grupo com AF. Portanto, o objetivo secundário deste trabalho é verificar se existe correlação entre LG e PSE de indivíduos com AF em relação a controles saudáveis.

MÉTODOS

Estudo observacional comparativo de corte transversal, no qual foram avaliados 36 indivíduos de ambos os sexos, eutróficos, ativos e sedentários com idades entre 20 e 45 anos, divididos em: grupo anemia falciforme (GAF) e grupo controle (GC). O estudo foi realizado no laboratório de pesquisa do Hospital Santa Izabel e no laboratório de pesquisa de fisiologia do exercício da Faculdade Social da Bahia (FSBA), ambos localizados na cidade de Salvador- Bahia.

Para classificar o voluntário como ativo ou irregularmente ativo, utilizou-se o Questionário Internacional de Atividade Física (versão longa) desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças Norte-Americano²⁰. Este questionário foi escolhido por permitir classificar de maneira detalhada o estado físico do voluntário. Além disso, possibilita maior chance de comparações com outros estudos, já que apresenta aplicação mundial e está adaptado à realidade brasileira²¹.

A estatura foi medida com auxílio de estadiômetro Sanny®, executada com os sujeitos descalços e com os glúteos e ombros apoiados em encosto vertical. A massa corporal total mensurada por balança digital Filizola® com capacidade máxima de 150kg, aferida pelo Inmetro, com certificado próprio, especificando margem de erro de aproximadamente 100g. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com as medidas de massa e altura, de acordo com a equação de

Quetelet: massa(kg)/altura² (m). O ponto de corte de IMC adotado foi preconizado pela V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)²², ou seja: eutróficos (IMC 18,5-24,9kg/m²).

Foram adotados como critérios de exclusão: indivíduos com diabetes mellitus, distúrbios musculoesqueléticos ou pulmonares que comprometessem a mecânica ventilatória; doenças cardiovasculares, pela potencial diminuição da aptidão cardiorrespiratória e risco cardiovascular ao esforço; rebaixamento do nível de consciência e/ou cognição; doenças renais, histórico de tabagismo, utilização de estimulantes ou anabolizantes pela predisposição a alterações metabólicas, o que poderia interferir no LG, em uso de hidroxiúria, presença de crises dolorosas ou internação por complicações da AF em dois meses.

Os voluntários foram submetidos a uma anamnese detalhada, onde foi avaliado o histórico de tabagismo, doenças renais, diabetes, uso de estimulantes ou anabolizantes e doenças cardiovasculares. Além da anamnese, para avaliar as alterações cardiovasculares foi mensurada a pressão arterial (PA) por meio do tensiômetro adulto médio da marca Premiun®, devidamente calibrado pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO) e estetoscópio duo-sonic Premiun®. Para avaliar se o indivíduo tinha alterações musculoesqueléticas ou pulmonares foi feito um exame físico detalhado, acompanhado da inspeção da PImáx mensurada pelo POWERbreathe® K5. A tabela 1 apresenta as características antropométricas e clínicas da amostra.

Tabela I. Parâmetros antropométricos e clínicos dos grupos controle e anemia falciforme.

Variáveis	GC	GAF	Valor de p
IMC (kg/m ²)	26±3,7	23±2,8	<0.01
Idade (anos)	31±7	28±6,7	0,18
PAS (mmHg)	126±10,7	127±8	0,60
PAD (mmHg)	74±5	77±4,2	0,04
PI _{máx} (cmH ₂ O)	114±18,6	99±9,6	0,07
Glicemia (mg/dL)	101±12	106±14,6	0,33

GAF- Grupo Anemia Falciforme; GC- Grupo Controle; PAS - Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica. *teste t student bidirecional não pareado.

Protocolos de Estudo

Teste Muscular Inspiratório Incremental (TMII)

A resistência dos músculos inspiratórios foi avaliada através de um TMII realizado com o POWERbreathe® K5, devidamente conectado ao software de computador BreatheLink®. Este teste de característica incremental não contínuo, é composto por até 10 estágios com intervalo de 2 minutos entre eles. Inicia-se com 10% do valor máximo incrementando 10% a cada nível, realizando no final de cada um, as coletas de glicemia e borg.

Como o equipamento só impõe a carga determinada na quarta inspiração, foram realizadas 19 incursões em cada nível, com ciclo respiratório de 5 segundos guiado por um bip do aparelho. O teste foi interrompido na carga em que o voluntário não foi capaz de vencer a carga ou expressasse incapaz de continuar o teste,

denominando-se este o PE.

Coletas sanguíneas e análise da curva glicêmica

As coletas sanguíneas foram realizadas por punção em uma das polpas digitais, após a assepsia com álcool (70%), utilizando lancetas e luvas de procedimentos descartáveis. Os valores de glicemia foram obtidos pela aplicação do sangue em fita teste acoplada ao monitor de glicose G-TECH free® (expressos em mg/dL), obtendo o resultado imediatamente após o contato com o sangue na lanceta.

O limiar glicêmico foi determinado por meio de inspeção visual, no menor valor da curva glicêmica construída no teste, segundo o que Simões et al.²³, propuseram .

Análise da percepção subjetiva do esforço

Para análise da percepção subjetiva do esforço no TMII usou-se a escala subjetiva de esforço (BORG)²⁴. O borg é uma escala de pontuação que varia de 06 a 20, podendo ser utilizada eficientemente devido sua relação com frequência cardíaca. Por exemplo, 60 bpm seriam equivalentes ao número 6 da escala, assim como 200 bpm seriam equivalentes ao número 20.

Categorização das Variáveis

Para análise primária dos dados foram utilizadas as variáveis: carga relativa, que se refere a % P_{lmáx} e carga absoluta, dada em cmH₂O. Como análise secundária: percepção subjetiva do esforço de borg (PSE) e glicemia. Todas variáveis são referentes ao comportamento da curva glicêmica nos dois pontos de corte adotados em nosso estudo, LG e PE que se referem ao último estágio do TMII completado com sucesso.

Crêterios  ticos

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de  tica em Pesquisa do Hospital Santa Izabel. Todos os voluntários receberam as informa es sobre a pesquisa, momento no qual foram explicitados os riscos e os benefícios que o trabalho poderia gerar segundo a resolu o do Conselho Nacional de Saúde 466/12²⁵.

C culo do Tamanho Amostral

Foi realizado, inicialmente, cáculo de tamanho amostral, no programa BioEstat 5.0, adotando nível de confiança de 95%, com poder estatístico de 80% utilizando uma corre o estimada de 45% entre o LG e o borg, totalizando 38 participantes.

Análise dos Dados

Para análise descritiva foi utilizado a média e desvio padrão por se tratar de uma amostra linear, confirmado após o teste de normalidade D'Agostinho (k-amostras). As compara es entre o LG e PE foram feitas pelo teste t Student bidirecional para amostras relacionadas; as correla es entre o borg e as variáveis do LG foram feitas pelo coeficiente de correla o linear de Pearson. Utilizado o programa Graphpad Prism 8.0.

RESULTADOS

A figura 1 apresenta o comportamento médio da glicose e do borg no TMII. Observa-se no gráfico [(a)] que houve antecipa o do LG e PE dos músculos inspiratórios, além disso, o GAF apresentou glicemia mais elevada que os indivíduos saudáveis. O exame do gráfico [(b)] mostra que o borg de indivíduos com AF   superestimado em rela o a indivíduos saudáveis que apresentaram aumento linear de acordo com a evolu o da carga relativa no TMII.

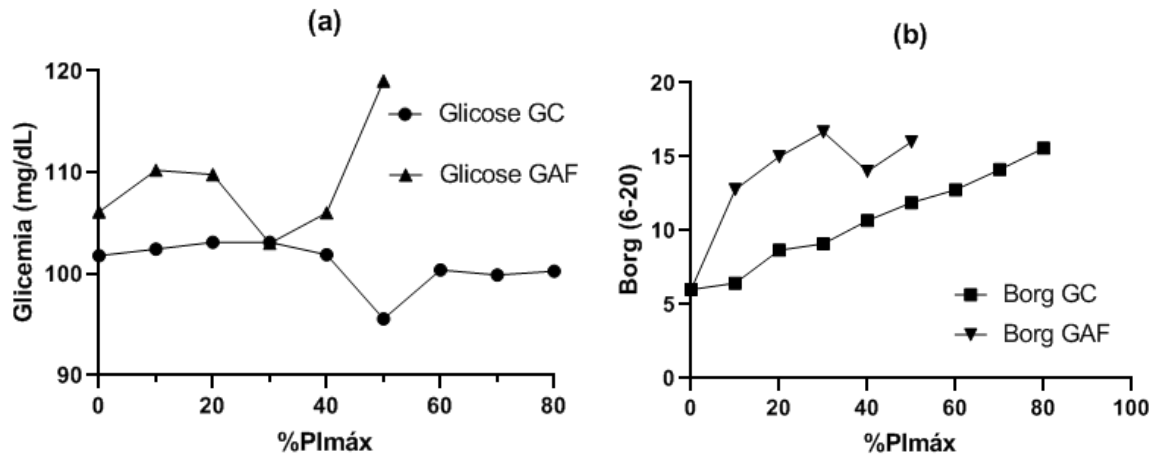


Figura 1 - Comportamento da glicemia [(a)] e Borg [(b)] no grupo controle (GC) e grupo anemia falciforme (GAF) durante o Teste Muscular Inspiratório Incremental (TMII).

O comportamento da glicemia durante o TMI permitiu a inspeção visual individualizada do LG. Foi extraído junto ao LG os respectivos valores de Carga Relativa e borg, apresentados na tabela 1. As mesmas foram coletadas no PE. A análise estatística demonstrou diferença entre indivíduos com AF e saudáveis das cargas relativas e absolutas do LG e PE ($p < 0,05$), no entanto, observa-se que o borg manteve escore semelhante em ambos os grupos ($p \geq 0,05$).

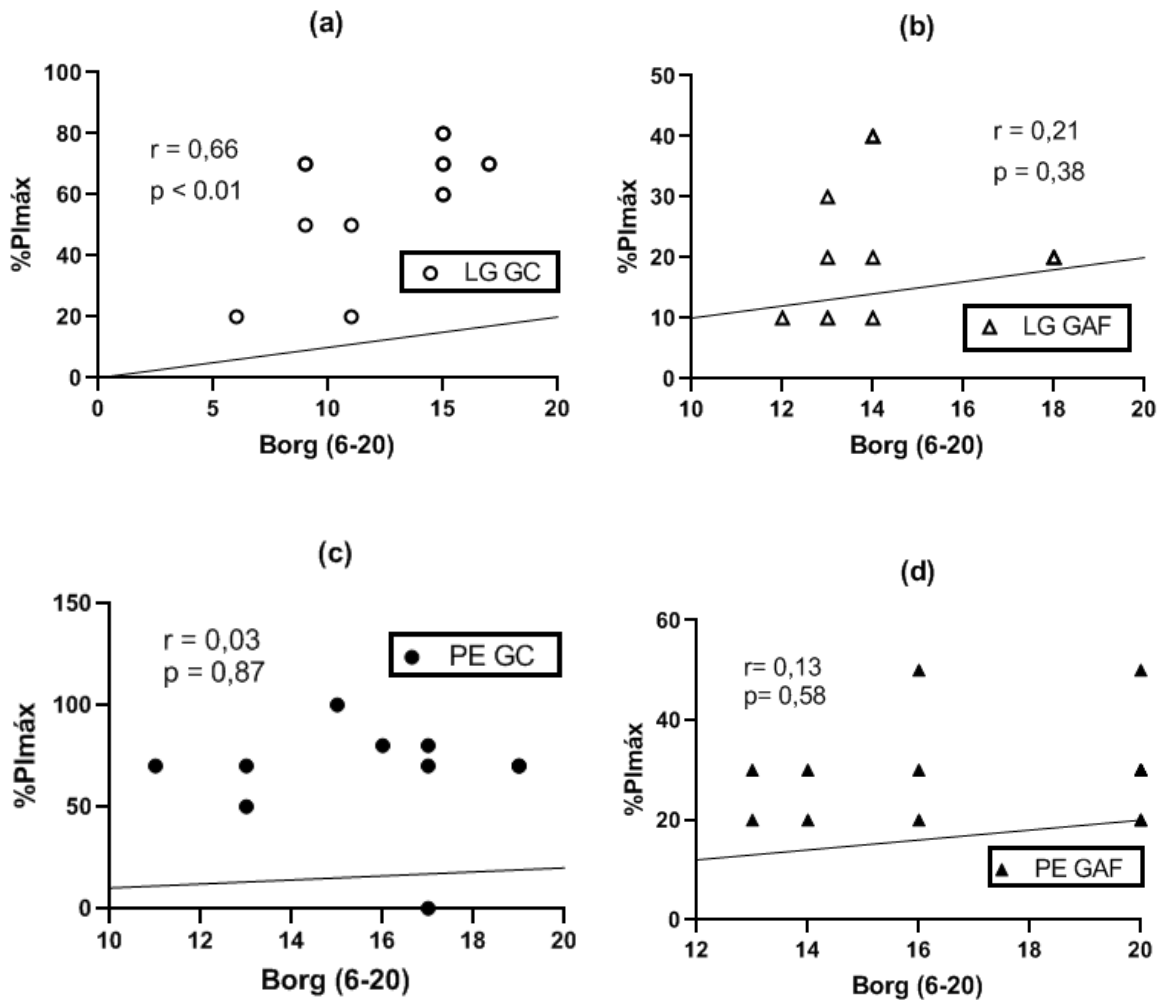
Tabela 2. Comparação entre as variáveis do Limiar Glicêmico (LG) e Ponto de Exaustão (PE) no Grupo Controle (GC), Grupo Anemia Falciforme (GAF) durante o Teste Muscular Inspiratório Incremental (TMII).

Análise Extragrupo	GC	IC 95%	GAF	IC 95%	Valor de p
Carga relativa LG (%P_{lmáx})	54±21,2	43-64	18±10,2	14- 24	<0,01*
Carga relativa PE (%P_{lmáx})	74±13	68-80	28±9	24-33	<0,01*
Carga absoluta LG (cmH₂O)	63±27	49-76	20±12,8	13-26	<0,01*
Carga absoluta PE (cmH₂O)	92±14	22-36	29±18	83-101	<0,01*
Borg LG (6-20)	11 (6)	10- 13	13 (1)	12-14	0,28#
Borg PE (6-20)	15±2,4	14-16	17±2,9	15-18	0,28*

GA- Grupo Anemia; GC- Grupo Controle; LG- Limiar Glicêmico; PE- Ponto de Exaustão. *teste t student bidirecional não pareado; #teste de mann whitney.

Como análise secundária deste trabalho a figura 2 mostra a correlação entre o LG e o borg (a), (b) entre o PE e borg (c), (d). Observa-se distribuição linear dos resultados com boa correlação (66%) entre a carga relativa e o borg ($p < 0,01$) de indivíduos saudáveis, demonstrando que quanto maior a carga relativa do LG maior será a percepção subjetiva do esforço. A análise do gráfico (b) mostra que houve grande variação da carga relativa do LG, porém o borg se manteve estável, sem correlação ($\geq 0,05$). Os gráficos do PE [(c) e (d)] mostram que houve grandes variações do borg, porém a carga relativa se manteve estável em ambos os grupos, sem correlação ($\geq 0,05$).

Figura 2. Teste de correlação entre o borg e Limiar Glicêmico (LG) no Grupo Controle (GC) [(a)] e Grupo Anemia Falciforme (GAF) [(b)], entre o Ponto de Exaustão (PE) e o borg no GC [(c)] e GAF [(D)].



Discussão

Nossos resultados apontam que os indivíduos com AF têm perda de condicionamento dos músculos inspiratórios quando comparado a pessoas saudáveis. Observa-se que houve antecipação do LG e PE, que aconteceu mesmo diante de boa força muscular inspiratória. Além disso, embora não significativa, a figura 1 mostra maior PSE para mesma carga relativa inspiratória no GAF. Isso pode ser explicado por alguns mecanismos fisiopatológicos da AF.

Sabe-se que a mudança do ácido glutâmico pela valina na hemoglobina de indivíduos com AF causa uma série de repercussões biológicas, dentre elas a polimerização do eritrócito, disfunção endotelial, crises vaso oclusivas e hemólise, que em última instância induz a um processo de anemia crônica²⁶⁻²⁸. Estes fatores em conjunto, retroalimentam a acidez muscular, pelo acúmulo de íons H⁺, que pode favorecer a hiperativação do metaborreflexo diafragmático e diminuição da capacidade funcional, principalmente pela necessidade de recorrência à via anaeróbia de produção energética, que leva a mecanismos de fadiga e exaustão²⁹. Isto fica claro ao analisar a figura 1. Nota-se que a glicemia de indivíduos com AF se encontra mais elevada em relação aos indivíduos saudáveis e que a gênese do LG acontece de maneira precoce. Além disso, o comportamento do borg leva ao entendimento de que existe uma hiperativação da PSE, provavelmente pelo hiperreflexo diafragmático.

O músculo diafragma é o principal músculo da inspiração³¹. Sua formação morfológica em mamíferos geralmente é estabelecida por 55% de fibras tipo I de resistência e 25% do tipo IIa de força de resistência, o que equivale a 80% da quantidade total de fibras musculares³². Esta morfologia pode ser um fator determinante na prescrição do TMI e o LG permite a detecção da carga ideal para o treinamento da força de resistência e otimização do desempenho diafragmático¹⁸.

A análise de uma revisão sistemática da literatura³⁰ mostra que a prescrição do TMI ainda é muito heterogênea, de maneira geral, baseada no percentual da PImáx, que pode variar entre 30 a 80%, com diferenças no volume e frequência semanal. Esta pode ser considerada uma limitação, principalmente em indivíduos com perda de resistência e não somente de força muscular inspiratória. Em virtude deste problema, nosso grupo de pesquisa sugeriu utilizar o LG dos músculos inspiratórios para prescrição do TMI no pré-operatório de cirurgia cardiovascular¹⁸. Nossos resultados mostraram menores perdas de força muscular inspiratória, capacidade funcional e menor tempo de internação comparado a controles que realizaram o treinamento convencional baseados em 40% da PImáx. Esses resultados são semelhantes aos deste trabalho em indivíduos com AF no que

tange ao LG, que aconteceu em torno de 20% da P_{Imáx}.

Camcioglu B et al.¹⁷ avaliaram os efeitos do TMI a 30% da P_{Imáx} em um caso de AF e ataques recorrentes da síndrome aguda do tórax e observaram, além de melhora na força muscular inspiratória, aumento da capacidade funcional, qualidade de vida, diminuição da dispnéia e dor. Galvão F et al.¹⁶, por sua vez, realizaram TMI domiciliar em indivíduos com AF a 30% da P_{Imáx} nas primeiras semanas de adaptação e posteriormente evoluíram a 40, 50 e 60%. Nesse estudo, não houve superioridade do TMI em relação ao grupo controle, que treinou sem válvula de resistência. Possivelmente isso está relacionado a baixa efetividade do treinamento com altas cargas, que pode desfavorecer a biomecânica e fisiologia do exercício.

A análise de correlação do LG (figura 2) mostra que houve grande variação da carga relativa e pequena do borg no grupo AF, com ausência de correlação. Apesar de a princípio parecer ser este um ponto negativo, a pequena variação do borg, pode aumentar sua sensibilidade para determinar o LG. Esses resultados convergem com o que publicamos anteriormente¹⁹, no entanto, cabe ressaltar que avaliamos indivíduos apenas saudáveis, compatíveis com o grupo controle deste estudo, que obteve correlação.

O PE revela que não existe correlação entre a intensidade da carga e o borg em ambos os grupos. Estudos posteriores, com maior tamanho amostral e de metodologia mais rebuscada, especialmente que avaliem as respostas autonômicas no LG e PE são necessários para maiores associações e conclusões a este respeito. Os resultados atuais permitem inferir que a utilização da carga relativa para determinar o PE pode ser superior ao borg.

Dentre os pontos fortes deste trabalho destaca-se a sua originalidade, já que, ao que sabemos, esta é a primeira pesquisa a investigar o LG dos músculos inspiratórios de indivíduos com AF. Através de nossos resultados sugerimos que o LG é uma ferramenta útil, juntamente com o borg para adequar as cargas e volumes de treinamento. Além disso, a prescrição do TMI deve ser individualizada segundo a condição clínica do paciente.

Conclusão

Nossos resultados fornecem evidências de que o Limiar Glicêmico dos músculos inspiratórios de indivíduos com Anemia Falciforme é precedido dos saudáveis.

Referências

1. Eaton W.A. Linus Pauling and sickle cell disease. *Biophys Chem.* 2003;100(1-3):109-16. doi: 10.1016/s0301-4622(02)00269-7. PMID: 12646356.
2. Mandal AK, Mitra A, Das R. Sickle Cell Hemoglobin. *Subcell Biochem.* 2020;94:297-322. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_12. PMID: 32189305.
3. Zago, M.A, Pinto, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007, 29(3): 207-214.
4. Pompeo, C.M. Fatores de risco para mortalidade em pacientes com doença falciforme: uma revisão integrativa. *Esc. Anna Nery* 2020, 24(2): e 20190194. Disponível em:<https://www.scielo.br/j/ean/a/3NqZsB7H5GvYTVNC6KZQnKC/?format=pdf&lang=pt>.
5. Galiza Neto, G.C, Pitombeira, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2003, 39 (1): 51-56.
6. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinicbased population study. *Lancet.* 2001;357(9257):680-3.
7. Pompeo, C.M. Ferreira Júnior, M.A, Cardoso, A.I.Q, Souza, M.C, Mota, F.M, Ivo, M.L. Sobrevida de pacientes com doença falciforme diagnosticados durante a triagem neonatal: revisão sistemática. *Research, Society and Development,* 2021,10 (11): 2525-3409.
8. Ramos, J.T; Amorim, F.S; Pedroso, F.K; Nunces, A.C.C.N; Rios, M.A. Mortalidade por doença falciforme em um estado do nordeste brasileiro. *R. Enferm. C. O. Min.* 2015, 5 (2): 1604-1612.

9. Petto J., de Jesus J.B., Vasques L.M., Pinheiro R.L., Oliveira A.M., Spinola K.A. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):26–30.
10. Sacramento, M.S; Cordeiro, A.L.L; Santos, A.C.N; Petto, J; Mata, C.S; Silva, V.C. Conhecimento dos pacientes com doença falciforme acerca do tratamento fisioterapêutico. *Rev. Pesq. Fisio,* 2018; 8(4): 505-510. Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/2145>.
11. Ohara, D. G, Ruas, G, Walsh, I.A.P, Castro, S.S, Jamami, M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther.* 2014,18(1):79-87. Disponível em:<https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000139>>. ISSN 1809-9246. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000139>.
12. Pinto, D.M.R, Sacramento, M.S, Santos, P.H.S, et al. Physical exercise in sickle cell anemia: a systematic review. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Jul-Sep;43(3):324-331. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.018. Epub 2020 Sep 15. PMID: 33032952; PMCID: PMC8446247.
13. Medeiros, A.I.C, Fuzari, H.K.B, Rattesa, C, Brandão, D.C, Melo Marinho P.E. Inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *J Physiother.* 2017 Apr;63(2):76-83. doi: 10.1016/j.jphys.2017.02.016. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28433237.
14. Almeida, L.B, Seixas, M.B; Trevizan, P.F, et al. Efeitos do treinamento muscular inspiratório no controle autonômico: revisão sistemática. *Fisioterapia e Pesquisa* [online]. 2018, 25 (3):345-351. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-2950/17015425032018>.
15. Esquivel, M.S; Petto, J; Karsten, M. Treinamento muscular inspiratório de força em atletas. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins, J.A; Karsten, M; Dal Corso, S (Org). PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2017. p. 113–51.
16. Galvão F, Zanoni, C.T, Moreira, M.M, Paschoal, I.A, Saad, S.T.O. Effects of home-based inspiratory muscle training on sickle cell disease (SCD) patients. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Oct-Dec;43(4):443-452. doi: 10.1016/j.htct.2020.08.005. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32967805; PMCID: PMC8573026.

17. Camcioğlu, B, Boşnak-Güçlü, M, Karadalli, M.N, Akı ŞZ, Türköz-Sucak G. The Role of Inspiratory Muscle Training in Sickle Cell Anemia Related Pulmonary Damage due to Recurrent Acute Chest Syndrome Attacks. *Case Rep Hematol.* 2015;2015:780159. doi: 10.1155/2015/780159. Epub 2015 Apr 28. PMID: 26060589; PMCID: PMC4427807.
18. Cordeiro A.L.L, Mascarenhas, H.C, Landerson, L, et al. Inspiratory Muscle Training Based on Anaerobic Threshold on the Functional Capacity of Patients After Coronary Artery Bypass Grafting: Clinical Trial. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020 Dec 1;35(6):942-949. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0448. PMID: 33113311; PMCID: PMC7731849.
19. Petto, J, Silva, W.S, Mestre, W. S, Silva, V.C, Oliveira, F.T.O. Blood glucose threshold of the inspiratory muscles: is it possible to determine it by Borg? *Rev Andal Med Deporte.* 2021;14(3): 165-170
<https://doi.org/10.33155/j.ramd.2021.06.003>.
20. US Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Executive Summary. 1996.
21. Matsudo, S, Araujo, T, Matsudo, V, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde.* 2001, 6:2. Disponível em:
<https://rbafs.org.br/RBAFS/article/view/931>.
22. Xavier, H. T, Izar, M.C, Faria Neto, J.R, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online].* 2013, v. 101, n. 4 suppl 1 [Acessado 21 Fevereiro 2022] , pp. 1-20. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.2013S010>>. Epub 07 Nov 2013. ISSN 1678-4170.
23. Simões, H.G; Moreira, S.R; Moffatt, R.J; Campbell, C.S.G. Métodos para identificar o limiar anaeróbio em indivíduos com diabetes tipo 2 e em indivíduos não-diabéticos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online].* 2010, 94(1): 71-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000100012>.
24. Scherr J, Wolfarth B, Christle J. W, Pressler, A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *European journal of applied physiology.* 2013, 113(1), 147-155. doi: 10.1007 / s00421-012-2421-x.

25. Brasil. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Portaria GM n.466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, 2012.
26. Piel, F.B, Steinberg, M.H, Rees. DC Sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017; 376 (16): 1561–1573.
27. Millis, R.M, Baker, F.W, Ertugrul, L, Douglas, R.M, Sexcius L. Physical performance decrements in children with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc.* 1994;86(2):113–116.
28. Steinberg, M.H. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Scientific WorldJournal.* 2008;8:1295-1324.
29. Waltz, X., Hedreville, M., Sinnapah, S., Lamarre, Y., Soter, V., Lemonne, N. Delayed beneficial effect of acute exercise on red blood cell aggregate strength in patients with sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;52(1):15–26.
30. Beaumont, M, Forget, P, Couturaud, F, Reychler, G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2018 Jul;12(7):2178-2188. doi: 10.1111/crj.12905. Epub 2018 May 23. PMID: 29665262.
31. Lukaszuk, B, Miklosz, A, Zendzian-Piotrowska, M, Wojcik, B, Gorski, J, & Chabowski, A. Changes in the diaphragm lipid content after administration of streptozotocin and high-fat diet regime. *Journal of diabetes research,* 2017.
32. Lessa, T.B, Abreu, D.K, Bertassoli, B,M, Ambrósio, C.E. Diaphragm: A vital respiratory muscle in mammals. *Ann Anat.* 2016;205:122–127.

6 CONCLUSÕES

- O exercício físico de primeiro limiar ventilatório (limiar anaeróbico) traz benefícios ao aumentar a tolerância ao exercício e diminuir a inflamação em pessoas com anemia falciforme.
- O Limiar Glicêmico dos músculos inspiratórios de indivíduos com Anemia Falciforme é precedido dos saudáveis.

REFERÊNCIAS

1. Eaton WA. Linus Pauling and sickle cell disease. *Biophys Chem.* 2003;100(1-3):109-16. doi: 10.1016/s0301-4622(02)00269-7. PMID: 12646356.
2. Mandal AK, Mitra A, Das R. Sickle Cell Hemoglobin. *Subcell Biochem.* 2020;94:297-322. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_12. PMID: 32189305.
3. Lima-Filho NN, Figueiredo MS, Vicari P, Cançado R, Carvalho AC, Bordin JO. Exercise-induced abnormal increase of systolic pulmonary artery pressure in adult patients with sickle cell anemia: an exercise stress echocardiography study. *Echocardiography.* 2016;33(12):1880–1890.
4. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil Sickle cell disease in Brazil. *Rev. Bras.Hematol. Hemoter.* 2007; 29(3):203-204
5. Branco BR, Gonçalves MR, Umpierre RN, Agostinho MR, de Oliveira EB, Roman R, et al.. *TelessaúdeRS-UFRGS.*
6. Soares LF, et al. Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva.* 22(11):3773-3780, 2017 <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.04392016>.
7. Powell AW, Alsaied T, Niss O, Fleck RJ, Malik P, Quinn CT, Mays WA, Taylor MD, Chin C. Abnormal submaximal cardiopulmonary exercise parameters predict impaired peak exercise performance in sickle cell anemia patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jun;66(6):e27703. doi: 10.1002/pbc.27703. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30848046; PMCID: PMC6472963.
8. Petto J, de Jesus JB, Vasques LM, Pinheiro RL, Oliveira AM, Spinola KA. Resting blood lactate in individuals with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):26–30.
9. Sacramento MS, Cordeiro ALL, Santos ACN, Petto J, Mata CS, Silva VC. Conhecimento dos pacientes com doença falciforme acerca do tratamento fisioterapêutico. *Rev. Pesq. Fisio,* 2018; 8(4): 505-510. Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/2145>.
10. Ohara DG, Ruas G, Walsh IAP, Castro SS, Jamami M. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther.* 2014,18(1):79-87. Disponível em:<https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000139>>. ISSN 1809-9246. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000139>.
11. Bradley SM, Michos ED, Miedema MD. Physical Activity, Fitness, and

- Cardiovascular Health: Insights From Publications in JAMA Network Open. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e198343. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8343. PMID: 31441931.
12. Pinto DMR, do Sacramento MS, Santos PHS, Silva WS, de Oliveira EC, Gardenghi G, Ladeia AMT, Petto J. Physical exercise in sickle cell anemia: a systematic review. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Jul-Sep;43(3):324-331. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.018. Epub 2020 Sep 15. PMID: 33032952; PMCID: PMC8446247.
 13. HajGhanbari B, Yamabayashi C, Buna TR, Coelho JD, Freedman KD, Morton TA, Palmer SA, Toy MA, Walsh C, Sheel AW, Reid WD. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. *J Strength Cond Res*. 2013 Jun;27(6):1643-63. doi: 10.1519/JSC.0b013e318269f73f. PMID: 22836606.
 14. Langer D, Charususin N, Jácome C, Hoffman M, McConnell A, Decramer M, Gosselink R. Efficacy of a Novel Method for Inspiratory Muscle Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Phys Ther*. 2015 Sep;95(9):1264-73. doi: 10.2522/ptj.20140245. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25858974.
 15. Galvão F, Zanoni, C.T, Moreira, M.M, Paschoal, I.A, Saad, S.T.O. Effects of home-based inspiratory muscle training on sickle cell disease (SCD) patients. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Oct-Dec;43(4):443-452. doi: 10.1016/j.htct.2020.08.005. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32967805; PMCID: PMC8573026.
 16. Camcioğlu, B, Boşnak-Güçlü, M, Karadalli, M.N, Akı ŞZ, Türköz-Sucak G. The Role of Inspiratory Muscle Training in Sickle Cell Anemia Related Pulmonary Damage due to Recurrent Acute Chest Syndrome Attacks. *Case Rep Hematol*. 2015;2015:780159. doi: 10.1155/2015/780159. Epub 2015 Apr 28. PMID: 26060589; PMCID: PMC4427807.
 17. Powell AW, Alsaied T, Niss O, Fleck RJ, Malik P, Quinn CT, Mays WA, Taylor MD, Chin C. Abnormal submaximal cardiopulmonary exercise parameters predict impaired peak exercise performance in sickle cell anemia patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jun;66(6):e27703. doi: 10.1002/pbc.27703. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30848046; PMCID: PMC6472963.
 18. Domínguez R, Maté-Muñoz JL, Serra-Paya N, Garnacho-Castaño MV. Lactate Threshold as a Measure of Aerobic Metabolism in Resistance Exercise. *Int J Sports Med*. 2018 Feb;39(3):163-172. doi: 10.1055/s-0043-122740. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29284165.
 19. Oliveira CJ, Baldissera V, Simões GH, Aguiar PA, Azevedo MSP, Poian OFAP, et al. Identificação do limiar de lactato e limiar glicêmico em exercícios

- resistidos. *Rev Bras Med Esporte*. 2006;12(6): 333-337.
<https://doi.org/10.1590/S1517-86922006000600007>
20. Petto J, Silva WS, Mestre WS, Silva VC, Oliveira FTOI. Blood glucose threshold of the inspiratory muscles: is it possible to determine it by Borg? *Rev Andal Med Deporte*. 2021;14(3): 165-170.
<https://doi.org/10.33155/j.ramd.2021.06.003>
 21. Lopes WSL, Gomes R. A participação dos conviventes com a doença falciforme na atenção à saúde: um estudo bibliográfico. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020, 25 (8):3239-3250.
 22. Ramos JT, Amorim FS, Pedroso FK, Nunces ACCN, Rios MAI. Mortalidade por doença falciforme em um estado do nordeste brasileiro. *R. Enferm. C. O. Min*. 2015;5(2):1604-1612.
 23. Pompeo CM. Fatores de risco para mortalidade em pacientes com doença falciforme: uma revisão integrativa. *Esc. Anna Nery* 2020, 24(2): e 20190194. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/ean/a/3NqZsB7H5GvYTVNC6KZQnKC/?format=pdf&lang=pt>.
 24. Toledo SLO, Trindade GC, Pimenta CT, Lopes AF, Alpoim PN, Rios DRA, Pinheiro MB. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com Doença Falciforme. *Rev. méd. Minas Gerais*. 2020, 30:e-3001. Disponível em:
<http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2652>.
 25. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme. Brasília, 2018.
 26. Teixeira SLS, Lima CMA, Cerqueira GLMC, Alvarez REC, Cardoso AJC, Guimaraes JMM. Doença falciforme: da fisiopatologia aos cuidados. In: Pinho PH, et al (org). *Saúde da família em terras baianas*. Cruz das Almas: Editora UFRB, 2020, p.24-38.
 27. Ramos PRB, Ramos BEM, Carvalho MHP, Silva DM, Dutra Junior PHF. Portadores da doença falciforme: reflexos da história da população negra no acesso à saúde. *Rev Eletron. Comum. Inf. Inov. Saúde*. 2020;14(3): 681-691.
 28. Queiroz JVS, Rodrigues MVM, Oliveira. Deficiência de G6PD, anemia falciforme e suas implicações sobre a malária. *Revista Bionorte*, 2017;6(2): 13-21.
 29. Ferreira AF, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora A, Palha NR, et al. Sickle Hemoglobin Confers Tolerance to Plasmodium Infection. *Cell*, 2011;145:398-

409. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529713/>.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM n.55, de 29 de Janeiro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Brasília, 2010.
 31. Figueiredo JO. Morbidade e Mortalidade por Doença Falciforme em Salvador, Bahia. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva). Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, 2016.
 32. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter, 2007;29(3): 207-214.
 33. Galiza Neto P. Aspectos moleculares da anemia falciforme. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2003;39(1): 51-56.
 34. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Fundamentos em Hematologia 7ª edição, Editora Artmed, 2018.
 35. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. Brasília, 2015.
 36. Stypulkowski JB, Manfredini V. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter (online). 32(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000001>.
 37. MACHADO, L.S.B; GONÇALVES, M.G.P; SILVA, F.L.M; CURY, C.M.H. Aspectos Bioquímicos e Hematológicos da Anemia Falciforme. Revista Científica da FMC. 2021, 16(2): 78-89.
 38. Barros AS, Assunção BR, Santos CCD. Anemia falciforme: uma revisão acerca da doença, novos métodos, diagnósticos e tratamento. Revista eletrônica acervo saúde. 2017, vol. suplementar (9):856-S863. Disponível em: <https://www.acervosaude.com.br/doc/REAS91.pdf>.
 39. Bruniera P. Crise de sequestro esplênico na doença falciforme. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):259-261.
 40. Leandro MP, Sá CKC, Filho DPS, Souza LAA, Salles S, Tenorio MCC, Paz CLSL, et al. Associações e fatores de risco da osteonecrose da cabeça femoral na doença falciforme: Revisão Sistemática. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2020,42 (S2):6.
 41. Palladino SF. Úlcera de membros inferiores na anemia falciforme. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):288-290.

42. Araujo CG. Avaliação Cardiológica em Pacientes com Doença Falciforme. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.
43. Silva JL. Capacidade Funcional Para Exercício e Nível de Atividade Física de Crianças e Adolescentes com Anemia Falciforme. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2019.
44. Sant'ana PGS, Araújo AM, Pimenta CT, Bezerra MLPK, Borges Junior SP, Martins Neto, et al. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 2017;39(1):40-45.
45. Brunetta DM, Clé DV, Haes TM, Roriz-Filho JS, Moriguti J. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Revista Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(3):231-7.
46. Gualandro SFM, Fonseca GHH, Gualandro DM. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. *Rev. Bras. Hematol. Hemot.* [online]. 2007, 29(3), 291-298. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300020>.
47. Friggoto KG, Garcia GSB, Valviesse VRA, Tiago CFDS, Ávila MGFI. Manifestações Hematológicas Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes Acompanhados em Ambulatório de Hematologia de Baixa Complexidade no Interior do Rio de Janeiro. *Rev. Hemat. Transfusion and Cell Therapy*. 2021, 43. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2531137921001656?token=040E7185B1EE75727D5BC0FCBCF493E94EC5FF878BF1B25B45E930FADA3939F2C1891F74A264A6A927FA1565C8565506&originRegion=us-east-1&originCreation=20211219130121>.
48. Cardoso LR, Rodrigues EM, Oliva MVCS, Martinez BP, Pirez TQ. Capacidade Funcional em pacientes com Doença Falciforme em Salvador- Bahia. *ASSOBRAFIR Ciência*. 2016;7(2):23-30. Disponível em: <https://assobrafirciencia.org/article/5dd53b210e8825d934c8fca7/pdf/assobrafir-7-2-23.pdf>.
49. Connes P, Machado R, Hue O, Harvey R. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2011;49(1):151-163.
50. Azevedo PHSM, Garcia A, Duare JMP, Rissato GM, Carrara VKP, Marson RA. Limiar Anaeróbico e Bioenergética: uma abordagem didática. *Revista da Educação Física*. 2009; 20(3): 453-464.

51. Silva LGM, Pacheco ME, Campbell CSG, Baldissera V, Simões HG. Comparação entre protocolos diretos e indiretos de avaliação da aptidão aeróbia em indivíduos fisicamente ativos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* [online]. 2005;11(4):219-223. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922005000400003>.
52. Cordeiro ALL, Mascarenhas HC, Landeerson L, Araújo JS, Borges DL, Melo TA, Guimarães A, Petto J. Inspiratory Muscle Training Based on Anaerobic Threshold on the Functional Capacity of Patients After Coronary Artery Bypass Grafting: Clinical Trial. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* [online]. 2020;35(6): 942-949. Disponível em: <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0448>.
53. Madrid B, Sotero RS, Campbell CSG, Sousa IRS, Carvalho FO, et al. Reprodutibilidade do protocolo de lactato mínimo com intensidade do esforço prévio individualizado pela PSE. *Motriz: Revista de Educação Física* [online]. 2012; 18(4): 646-655. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-65742012000400003>.
54. Barros CLM, Mendes TT, Mortimer LACF, Ramos GP, Silami-Garcia E. Máxima fase estável do lactato: uma nova proposta de estimativa através de um teste progressivo em cicloergômetro. *Motricidade*. 2021;8(2):742-750. Edições Desafio Singular Vila Real, Portugal.
55. Esquivel MS, Petto J, Karsten M. Treinamento muscular inspiratório de força em atletas. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva. Martins JA, Karsten M, Dal Corso S (Org). PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2017:113–51.
56. Oliveira FTO, Petto J, Esquivel MS, Dias CMCC, Oliveira ACS, Aras R. Comparação da força e resistência dos músculos inspiratórios entre ativos e sedentários. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*. 8(2): 223–229. Disponível em: <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v8i2.1926>.
57. Lukaszuk B, Miklosz A, Zendzian-Piotrowska M, Wojcik B, Gorski J, Chabowski A. Changes in the diaphragm lipid content after administration of streptozotocin and high-fat diet regime. *Journal of diabetes research*, 2017.
58. Polla B, D'antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax* 2004; 59: 808-817. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1747126/pdf/v059p00808.pdf>.
59. Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell metabolism*, 2007 5(4), 237-252. doi: 10.1016/j.cmet.2007.03.006

60. Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:203-225. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.07.010.
61. Moreira SR, Simões GC, Hiyane WC, Campbell CSG, Simões HG. Identificação do limiar anaeróbio em indivíduos com diabetes tipo-2 sedentários e fisicamente ativos. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2007; 11:289-296.
62. Sapata KB, Fayh APT, Oliveira ARD. Efeitos do consumo prévio de carboidratos sobre a resposta glicêmica e desempenho. *Revista Brasileira de medicina do esporte.* 2006;12:189-194.
63. van Beers EJ, van der Plas MN, Nur E, Bogaard HJ, van Steenwijk RP, Biemond BJ, Bresser P. Exercise tolerance, lung function abnormalities, anemia, and cardiothoracic ratio in sickle cell patients. *Am J Hematol.* 2014 Aug;89(8):819-24. doi: 10.1002/ajh.23752. Epub 2014 May 16. PMID: 24799296.
64. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1309-16. doi: 10.1164/rccm.2002036. PMID: 11991885.
65. Alvarado AM, Ward KM, Muntz DS, Thompson AA, Rodeghier M, Fernhall B, Liem RI. Heart rate recovery is impaired after maximal exercise testing in children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 2015 Feb;166(2):389-93.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.064. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25477159; PMCID: PMC4308440.
66. Alsaied T, Niss O, Powell AW, Fleck RJ, Cnota JF, Chin C, Malik P, Quinn CT, Taylor MD. Diastolic dysfunction is associated with exercise impairment in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Aug;65(8):e27113. doi: 10.1002/pbc.27113. Epub 2018 May 21. PMID: 29781568; PMCID: PMC6019177.
67. Medeiros AIC, Fuzari HKB, Rattesa C, Brandão DC, de Melo Marinho PÉ. Inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *J Physiother.* 2017 Apr;63(2):76-83. doi: 10.1016/j.jphys.2017.02.016. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28433237.
68. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the Threshold of Anaerobic Metabolism in Cardiac Patients during Exercise. *Am J Cardiol.* 1964a;14:844–852. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14232808/>.
69. Branco BR, Gonçalves MR, Umpierre RN, Agostinho MR, de Oliveira EB,

Roman R, et al. TelessaúdeRS-UFRGS.

70. Kaercher PL, Glanzel MH, Rocha GG, Schmidt LM, Nepomuceno P, Stroschoen L, et al. Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg como Ferramenta de Monitorização da Intensidade de Esforço Físico. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, 2018, 12(80): 1180-1185. Disponível em: <http://www.rbpfex.com.br/index.php/rbpfex/article/view/1603>.
71. Bonafé C, Soares BH, Pasqualloti A. Comparativo da Frequência Cardíaca e Percepção Subjetiva de Esforço Durante o Treinamento Funcional. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*. 2021,1(9):245-251. Disponível em: <http://www.rbpfex.com.br/index.php/rbpfex/article/view/2423/1760>.
72. Scherr J, Wolfarth B, Christle J. W, Pressler, A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *European journal of applied physiology*. 2013; 113(1):147-155. doi: 10.1007 / s00421-012-2421-x.
73. Graef FI, Kruehl FM. Frequência cardíaca e percepção subjetiva do esforço no meio aquático: diferenças em relação ao meio terrestre e aplicações na prescrição do exercício – uma revisão. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte [online]*. 2006; 12(4): 221-228. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922006000400011>.
74. US Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. *Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Executive Summary*. 1996.
75. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*. 2001;6:2. Disponível em: <https://rbafs.org.br/RBAFS/article/view/931>.
76. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]*. 2013;101(4) suppl 1 [Acessado 21 Fevereiro 2022]:1-20. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.2013S010>. Epub 07 Nov 2013. ISSN 1678-4170.
77. Simões HG, Moreira SR, Moffatt RJ, Campbell CSG. Métodos para identificar o limiar anaeróbio em indivíduos com diabetes tipo 2 e em indivíduos não-diabéticos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]*. 2010; 94(1): 71-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000100012>.
78. Brasil. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Portaria GM n.466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, 2012.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **LIMIAR GLICÊMICO DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS: INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME**

Pesquisador Responsável: **Jeferson Petto**

Pesquisador Colaborador: **Dayse Mota Rosa Pinto**

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: **Escola Bahiana de Medicina**

Telefones para contato: **(71) 99387-9008**

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

R.G: _____.

O Sr.(^a) _____ está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**LIMIAR GLICÊMICO DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS: INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME**”, de responsabilidade do pesquisador Jeferson Petto.

Justificativa e Objetivo

A prescrição de exercícios físicos para os pacientes com anemia falciforme (AF) ainda permanece incerta, dado o alto nível de complexidade envolvido no manejo da doença, havendo a necessidade de se identificar as medidas seguras para prescrição de exercício físico entre esse grupo, comparando com os achados de grupos saudáveis. Portanto o objetivo deste trabalho é testar a hipótese de que existe diferença entre o Limiar Glicêmico (LG) e ponto de exaustão (PE) dos músculos inspiratórios entre indivíduos sadios e com AF; como objetivo secundário verificar se existe associação entre o LG e a Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) dos músculos inspiratórios em indivíduos com AF.

Passos do Estudo

Em primeiro lugar, se faz necessário dizer que todas as informações pessoais (nome, endereço, fotos e dados pessoais) não serão expostas na pesquisa. **É necessário também dizer que os participantes não terão nenhuma despesa financeira relacionada à pesquisa.**

O primeiro passo de nosso trabalho será coletar os dados clínicos através de um questionário (Questionário Internacional de Atividade Física) e de um exame físico. No questionário haverá perguntas sociodemográficas como: histórico de tabagismo, doenças renais, diabetes, uso de estimulantes ou anabolizantes e doenças cardiovasculares. Na avaliação física serão mensuradas as seguintes variáveis: pressão arterial, medida da estatura, massa corporal e pressão inspiratória máxima.

O segundo passo será o teste muscular inspiratório incremental. Consistirá em: 1) realização de 19 inspirações em um aparelho denominado POWERbreathe® K5, devidamente conectado ao software de computador BreatheLink, com 10% do valor da pressão inspiratória que foi encontrada para o participante; 2) coleta sanguínea por punção em uma das polpas digitais, após a assepsia com álcool (70%) utilizando lancetas e luvas de procedimentos descartáveis, com identificação da glicemia; 3) responder a escala subjetiva de esforço BORG. Após o intervalo de dois minutos será incrementada 10% da carga e repetido os outros passos do teste. O teste será interrompido na carga em que o voluntário não for capaz de vencer a carga ou expressasse incapaz de continuar o teste, determinando o ponto de exaustão.

Riscos e benefícios

O presente estudo pode apresentar riscos de origem psicológica, intelectual e emocional como constrangimento, desconforto, medo, vergonha e estresse ao responder o questionário e ao realizar exames antropométricos. Estes serão minimizados com medidas de aplicação dos questionários e exames individualmente, em ambiente privativo.

Além disso, há risco de sigilo como quebra de anonimato e vazamento de informações pessoais, no entanto, para que estes sejam minimizados somente os autores terão acesso a esses dados. A identificação dos participantes será por iniciais do seu nome e os dados não

serão transferidos via e-mail ou rede social entre os autores. Isso diminui o risco de vazamento e a exposição dos participantes. Os possíveis dados que venham a ser coletados durante a realização do projeto terão caráter confidencial, com acesso restrito aos pesquisadores responsáveis pelo estudo e ao próprio indivíduo, podendo este retirar seus dados dos bancos de armazenamento a qualquer momento. Os dados ficarão sob posse dos pesquisadores por um período máximo de 5 anos, após este período os pesquisadores incineram os dados.

Durante a coleta da amostra de sangue há o risco do participante sentir dor local. Para minimizar este risco, a coleta será realizada pela pesquisadora, que é uma enfermeira devidamente preparada para realizar esse tipo de coleta, mas, caso o participante sinta algum mal estar, será encaminhado para atendimento médico, ao serviço de saúde público mais próximo.

Como benefício direto, este estudo poderá beneficiar os indivíduos com anemia falciforme, possibilitando uma prescrição de exercícios físicos mais adequada e ajustada às necessidades do grupo

Como benefício indireto, os resultados da pesquisa serão devolvidos à comunidade científica através da publicação de artigos científicos para que mais estudos sejam realizados.

Esse estudo não apresenta riscos de agravamento da condição clínica do participante. Qualquer dúvida do voluntário em relação a algum procedimento poderá ser sanada diretamente com o pesquisador responsável.

Fica assegurado o direito do voluntário, a qualquer momento do estudo, desistir de participar da pesquisa.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ou

Eu, _____, RG nº _____, responsável legal por _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Salvador, BA _____ de _____ de 2022.

Nome e assinatura da voluntária ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha