



**PROGRAMA**  
DE CIÊNCIAS  
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

RAFAEL ALEXANDRE DE OLIVEIRA DEUCHER

**Variabilidade da frequência cardíaca durante a realização do teste  
de AVD-Glittre em indivíduos com anemia falciforme**

RIO DE JANEIRO

2020

FICHA CATALOGRÁFICA  
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e  
Informação – SBI – UNISUAM

Deucher, Rafael Alexandre de Oliveira.

Variabilidade da frequência cardíaca durante a realização do teste de AVD-Glittre em indivíduos com anemia falciforme / Rafael Alexandre de Oliveira Deucher. – Rio de Janeiro, 2020.

93p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação).

Centro Universitário Augusto Motta, 2020.

1. Anemia falciforme, 2. Sistema nervoso autônomo, 3. Atividade de vida diária.

RAFAEL ALEXANDRE DE OLIVEIRA DEUCHER

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A REALIZAÇÃO DO  
TESTE DE AVD-GLITTE EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro


2020

## VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A REALIZAÇÃO DO TESTE DE AVD-GLITTRE EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, na linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Data da aprovação: 25/11/2020

### BANCA EXAMINADORA:

Orientador: 

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

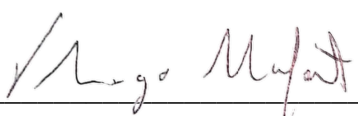
Prof. Dr. RENATO SANTOS DE ALMEIDA

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

Prof. Dr. IGOR RAMATHUR THELLES DE JESUS

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

Prof. Dr. THIAGO THOMAZ MAFORT

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

## DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a todos os pacientes que contribuem para a evolução da Ciência, aceitando fazer parte de estudos e liberando seus dados coletados para publicação. Sem essa percepção de cidadania, não haveríamos trabalhos científicos robustos que promovem o ganho intelectual da comunidade científica e, principalmente, um melhor tratamento aos próprios pacientes.

Dedico também a minha filha Maria Carolina E. Deucher que, mesmo sendo uma criança de menos de três anos, me ensina muito, me fazendo enxergar diariamente a importância de amar. Filha, o papai te ama incondicionalmente!

Ainda também dedico a todos os profissionais de saúde que, de forma árdua, estão na linha de frente ao combate do novo coronavírus. Essa pandemia fez com que estes profissionais tivessem que trabalhar por muitas vezes sem o descanso necessário, levou todos os envolvidos a um teste emocional severo e, por fim, ainda tirou a vida de alguns desses profissionais que se dedicavam em salvar os acometidos da covid-19.

## **AGRADECIMENTOS**

Meu maior agradecimento é para o professor Dr. Agnaldo José Lopes. Agradeço a paciência ao ensinar, o comprometimento com o aluno e sua demonstração, por diversas vezes ao longo destes dois anos, de ser um ser humano com farta empatia.

*“Gente grande de verdade sabe que é pequena e, por isso mesmo, cresce. Gente pequena acha que já é grande o suficiente e, para crescer, tenta diminuir outras pessoas”*

**Mário Sergio Cortella**

## Resumo

A doença cardiovascular está sendo cada vez mais reconhecida como uma das principais contribuintes para a mortalidade prematura em pacientes com anemia falciforme (AF). Estes indivíduos apresentam crises vaso-oclusivas que ocasionalmente podem estar associadas a anormalidades no sistema de condução cardíaca e infarto do miocárdio. Há evidências crescentes de função anormal do sistema nervoso autônomo (SNA) na AF, que pode acarretar um aumento no risco de morte súbita. As anormalidades clínicas tendem a piorar com o aumento do grau de disfunção autonômica cardiovascular. Portanto, o controle autonômico anormal da resistência vascular periférica pode predispor os indivíduos com AF à vasoconstrição prolongada em resposta aos estímulos estressantes e exacerbar as alterações do SNA. Nesse sentido, o Teste de *Glittre Activities of Daily Living* (T-AG) foi desenvolvido para abordar a necessidade de uma avaliação objetiva mais ampla e mais representativa da funcionalidade ao envolver tarefas que simulam as atividades de vida diária. Uma vez que há um interesse crescente no estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) como método não invasivo de avaliação da atividade nervosa autonômica em indivíduos com AF, nós avaliamos a VFC durante as multitarefas do T-AG que engloba tanto atividades de membros superiores quanto de membros inferiores. O objetivo deste estudo avaliar o comprometimento autonômico através da VFC em adultos com AF durante a realização do T-AG e, secundariamente, correlacionar as possíveis anormalidades com a capacidade pulmonar e a função muscular respiratória e periférica. Foi realizado um estudo transversal em 16 adultos com AF com idade  $\geq 18$  anos e, adicionalmente, nós também avaliamos 12 controles com idade  $\geq 18$  anos. Esses indivíduos submeteram à análise da VFC durante o T-AG. Os testes de função pulmonar constituíram de espirometria, medida da capacidade de difusão pulmonar pelo CO (DLco) e mensuração da força muscular respiratória (FMR). A função muscular periférica (FMP) foi avaliada através do *handgrip* e da força de quadríceps (FQ). A amostra avaliada foi composta por adultos com SCA, com uma mediana de idade de  $29,9 \pm 8$  anos. Em relação aos controles, os adultos com AF mostraram menores valores de função pulmonar (incluindo FMR), *handgrip* e força de quadríceps. Em relação ao T-AG, a mediana do valor de tempo para realizar as tarefas foi de 257 (198–368) segundos nos adultos com SCA, que foi significativamente maior que o tempo esperado para completá-lo observados nos controles. Comparados aos controles, os adultos com AF mostraram menor VFC, com ênfase para uma pior modulação parassimpática por redução dos seguintes índices: RMSSD (raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado, que representa a modulação vagal); pNN50 (percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente, que também representa modulação vagal); HF (alta frequência da VFC, que representa modulação parassimpática); e SD1 (desvio padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade, que também representa atividade vagal) ( $P < 0,001$  para todos). Em relação aos controles, adultos com AF mostraram maior desequilíbrio simpático-vagal (elevação da razão entre baixa frequência e alta frequência – razão LF/HF) e menor complexidade do SNA (diminuição da “entropia aproximada”). O tempo de T-AG apresentou correlações significativas com os seguintes índices de atividade parassimpática: RMSSD ( $r_s = -0,650$ ,  $P < 0,01$ ); pNN50 ( $r_s = -0,932$ ,  $P < 0,0001$ ), HF ( $r_s = -0,579$ ,  $P < 0,01$ ), and SD1 ( $r_s = -0,814$ ,  $P < 0,0001$ ). Adicionalmente, nós observamos correlações significantes entre os índices de



atividade parassimpática e as medidas de DLco, *handgrip* e força de quadríceps. Em conclusão, adultos com AF apresentam reduzida VFC, com baixa atividade parassimpática, desequilíbrio simpático-vagal e alterações na complexidade do SNA. Além do mais, a diminuição da VFC se associa com maior tempo de T-AG, maior dano na difusão pulmonar e disfunção da força muscular.

**Palavras chaves:** Anemia falciforme, Sistema nervoso autônomo, Variabilidade da frequência cardíaca.

## Abstract

Cardiovascular disease is increasingly recognized as a major contributor to premature mortality in patients with sickle cell anemia (SCA). These individuals have vaso-occlusive crises that can occasionally be associated with abnormalities in the cardiac conduction system and myocardial infarction. There is growing evidence of abnormal autonomic nervous system (ANS) function in SCA, which can lead to an increased risk of sudden death. Clinical abnormalities tend to worsen with the increase in the degree of cardiovascular autonomic dysfunction. Therefore, abnormal autonomic control of peripheral vascular resistance may predispose individuals with SCA to prolonged vasoconstriction in response to stressful stimuli and exacerbate ANS changes. In this sense, the Glittre Activities of Daily Living Test (GA-T) was developed to address the need for a broader and more representative objective assessment of functionality by involving tasks that simulate activities of daily living. Since there is growing interest in the study of heart rate variability (HRV) as a non-invasive method of assessing autonomic nervous activity in individuals with SCA, we assessed HRV during multitasking of the GA-T that encompasses both upper limb activities and lower limbs. The aim of this study was to evaluate autonomic impairment through HRV in adults with SCA during the performance of the GA-T and, secondarily, to correlate the possible abnormalities with lung capacity and respiratory and peripheral muscle function. A cross-sectional study was carried out in 16 adults with SCA aged  $\geq 18$  years and, in addition, we also evaluated 12 controls aged  $\geq 18$  years. These individuals underwent HRV analysis during the GA-T. The pulmonary function tests consisted of spirometry, measurement of the pulmonary diffusion capacity by CO (DLco) and measurement of respiratory muscle strength (RMS). Peripheral muscle function (PMF) was assessed using handgrip and quadriceps strength (QS). The evaluated sample consisted of adults with SCA with a median age of  $29.9 \pm 8$  years. In relation to controls, adults with SCA showed lower values of lung function (including RMS), handgrip and QS. In relation to the GA-T, the median time to perform tasks was 257 (198–368) seconds in adults with SCA, which was significantly longer than the time expected to complete observed in the controls. Compared to controls, adults with SCA showed lower HRV, with an emphasis on worse parasympathetic modulation by reducing the following indices: RMSSD (square root of successive differences between normal RR intervals adjacent to the square, which represents vagal modulation); pNN50 (percentage of normal RR intervals that differ more than 50 ms from its adjacent, which also represents vagal modulation); HF (high frequency of HRV, which represents parasympathetic modulation); and SD1 (standard deviation of the Poincaré graph perpendicular to the identity line, which also represents vagal activity) ( $P < 0.001$  for all). In relation to controls, adults with SCA showed greater sympathetic-vagal imbalance (increased ratio between low frequency and high frequency - LF / HF ratio) and less complexity of the ANS (decreased “approximate entropy”). The GA-T time showed significant correlations with the following parasympathetic activity indexes: RMSSD ( $r_s = -0.650$ ,  $P < 0.01$ ); pNN50 ( $r_s = -0.932$ ,  $P < 0.0001$ ), HF ( $r_s = -0.579$ ,  $P < 0.01$ ), and SD1 ( $r_s = -0.814$ ,  $P < 0.0001$ ). Additionally, we observed significant correlations between parasympathetic activity indexes and measures of DLco, handgrip and QS. In conclusion, adults with SCA present reduced HRV, with low parasympathetic activity, sympathetic-vagal imbalance and changes in the complexity of the ANS. Furthermore, the decrease in HRV is associated with a longer GA-T time, greater damage in pulmonary diffusion and muscle strength dysfunction.

**Key words:** Sickle cell anemia, Autonomic nervous system, Heart rate variability.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
ACS	<i>Acute chest syndrome</i>
AF	Anemia falciforme
ApEn	Entropia aproximada, que mede a regularidade e complexidade de uma série temporal
AVD	Atividade de vida diária
AVD-Glittre	Atividades de vida diária Glittre
AVE	Acidente vascular encefálico
CF	Capacidade funcional
DLco	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMP	Função muscular periférica
FMR	Força muscular respiratória
FPM	Força de preensão manual
FQ	Força de quadríceps
Glittre-ADL	<i>Glittre Activities of Daily Living</i>
HP	Hipertensão pulmonar
Hb	Hemoglobina
HF	Faixa de alta frequência
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IAM	Infarto agudo do miocárdio
iRR	Intervalos de R-R
IQR	Interquartile range
LH	Faixa de baixa frequência
Max HR	Máximo de batimentos por minuto
Mean RR	Média de todos os intervalos RR normais.
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde

pNN50	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente
PMF	<i>Peripheral muscle function</i>
PAPm	Pressão média da artéria pulmonar
RMSSD	Raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
SCA	Sickle cell anemia
SD1	Desvio padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade
SD2	Desvio padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNS	Sistema nervoso simpático
SNP	Sistema nervoso parassimpático
STA	Síndrome torácica aguda
TC6'	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE'	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFP	Teste de função pulmonar
TINN	Interpolação triangular do histograma de intervalo NN, expressa a variabilidade global dos intervalos RR
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta
VO <sub>2</sub> max	Consumo máximo de oxigênio
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1.	Definições e índices utilizados na variabilidade da frequência cardíaca.....	35
Quadro 2.	Apoio financeiro.....	52

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1.	Repercussões do ciclo vicioso da AF no músculo esquelético.....	38
Figura 2.	Perspectiva de execução do teste de AVD-Glittre.....	40

## Sumário

<b>RESUMO</b>	<b>VIII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>X</b>
<b>CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>18</b>
1.1 INTRODUÇÃO	18
1.1.1 ASPECTOS GERAIS DA ANEMIA FALCIFORME	20
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME	24
1.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME	27
1.1.4 ENVOLVIMENTO CARDIOVASCULAR NA ANEMIA FALCIFORME E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	30
1.1.5 ENVOLVIMENTO MUSCULOESQUELÉTICO NA ANEMIA FALCIFORME	35
1.2 JUSTIFICATIVAS	40
1.2.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	41
1.2.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	42
1.2.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	43
1.3 OBJETIVOS	44
1.3.1 PRIMÁRIO/GERAL	44
1.3.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS	44
1.4 HIPÓTESES	44
<b>CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS</b>	<b>45</b>
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	45
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	45
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	45
2.3 AMOSTRA	45
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	45
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	46
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	46
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	46
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	46
2.4.2 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR	46
2.4.3 FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA	47
2.4.3.1 FORÇA DE PREENSÃO MANUAL	47
2.4.3.2 FORÇA DE QUADRÍCEPS	47
2.4.4 TESTE DE AVD-GLITRE	47
2.4.5 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	48
2.5 DESFECHOS	50
2.5.1 DESFECHO PRIMÁRIO	50



2.5.2	DESFECHO SECUNDÁRIO	50
2.6	ANÁLISE DOS DADOS	50
2.6.1	TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA)	50
2.6.2	VARIÁVEIS DE CONTROLE	50
2.6.3	VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO	51
2.6.4	VARIÁVEIS DE CONFUSÃO	51
2.6.5	PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
2.6.6	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	51
2.7	APOIO FINANCEIRO	52
<b><u>CAPÍTULO 3</u> PRODUÇÃO INTELECTUAL</b>		<b>53</b>
3.1.	ARTIGO #1	53
3.1.1.	METADADOS DO ARTIGO #1.	53
3.1.2.	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO ARTIGO #1 DE ACORDO COM A PROPOSTA <i>CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT).</i>	53
<b><u>CAPÍTULO 4</u> CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>		<b>81</b>
<b><u>REFERÊNCIAS</u></b>		<b>82</b>
<b><u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u></b>		<b>88</b>
<b><u>ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP</u></b>		<b>91</b>

# Capítulo 1 Revisão de Literatura

---

## 1.1 Introdução

A anemia falciforme (AF) é uma doença de origem no território Africano por estar intimamente relacionada ao fenótipo da raça negra além de ser mais facilmente propagada em regiões de endemia da malária. Quando houve a comercialização nas Américas do povo africano, vendidos como escravos para o trabalho forçado, ocorreu então a disseminação desta doença em território americano. A AF é uma doença genética que se caracteriza pela mutação do gene da  $\beta$ -hemoglobina e é muito prevalente e incidente em nosso país dada a grande proporção de população negra no Brasil. Devido a essa característica de diferença tanto genótipa quanto fenótipa associada à imigração, a AF se distribui de forma heterogênea pelo Brasil, similar à colonização de pessoas negras e pardas, sendo mais prevalente em estados com maior número de cidadãos negros como o estado da Bahia e Rio de Janeiro (ANVISA, 2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Conforme dito previamente, essa variabilidade regional de incidência pode ser melhor explicada quando analisado dados numéricos das taxas de incidência do banco de dados do Ministério da Saúde (MS). Um a cada 650 nascidos vivos são diagnosticados com AF na Bahia enquanto, no Paraná, esse número é bem menos, sendo 1 a cada 13.500 nascidos vivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Então, pelas taxas de incidência, pode se dizer que o estudo da AF em nosso país é de grande importância para a população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; PIEL et al., 2013).

Participando mundialmente no enfrentamento da AF, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a AF como um problema de saúde pública mundial. Conforme conseguimos ter melhores rotinas de triagem, reconhecimento precoce da doença e tratamentos mais efetivos, há como consequência a diminuição da mortalidade infantil dos portadores de AF. Com isso, o aumento da incidência e prevalência da AF no mundo tende a aumentar progressivamente (PIEL et al., 2013).

As manifestações clínicas surgem pela anemia crônica, crises vaso oclusivas, fenômenos álgicos, fazendo que a doença seja sistêmica envolvendo diversos

órgãos e sistemas. Pacientes portadores de AF apresentam, quando comparados a indivíduos saudáveis, uma pior qualidade de vida, comprometimento da capacidade funcional e consequências emocionais. Além dos fenômenos dolorosos crônicos o quadro clínico se apresenta por episódios álgicos agudos, infecções, alterações cardiovasculares, comprometimento pulmonar, retardo no crescimento e na maturação sexual e fenômenos isquêmicos no sistema nervoso central, dentre outros (ANVISA, 2001; REES et al., 2010).

A dor é o fenômeno com maior número de admissão hospitalar, tanto em crianças quanto em adultos. Esta manifestação clínica está intimamente ligada aos eventos vaso-oclusivos, sendo estes essenciais para a fisiopatologia da doença. As crises álgicas podem ser agudas intermitentes ou persistentes ou, ainda, apresentar-se de apresentação crônica (PLATT et al., 1991; REES et al., 2010). Algumas situações como inflamação, frio, comprometimento da umidade relativa do ar, abuso de álcool e alterações no ciclo menstrual podem servir como “disparo” inicial que deflagra os fenômenos álgicos (REES et al., 2010). A dor aguda é, na verdade, a maior responsável pelas admissões hospitalares em indivíduos com AF; entretanto, sabe-se que a infecção é a maior causa de morbimortalidade nestes indivíduos (REES et al., 2010). Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela manifestação das complicações infecciosas nestes pacientes são: hipoesplenismo ou asplenismo funcional; a redução da perfusão tissular; e hipoventilação (ROGERS et al., 2011; RESS et al., 2010).

Complicações cardiovasculares são comuns na AF. Assim, o melhor reconhecimento, acompanhamento e tratamento da AF promove melhor qualidade de vida e, conseqüentemente, maior sobrevida para os pacientes com AF. De fato, há um maior número de pessoas que são acometidas por complicações cardíacas conforme a idade avança. Hipertensão pulmonar (HP), alterações das câmaras cardíacas esquerda e direita, comprometimento da condução cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM), alteração da capacidade funcional cardiovascular e morte súbita relacionada à cardiopatia são as principais alterações cardiovasculares associadas à AF (GLADWIN et al., 2012; VOSKARIDOU et al., 2012). A doença cardiovascular está sendo cada vez mais reconhecida como um fator associado à mortalidade prematura em pessoas com AF (ADEBIYI et al., 2019).

O sistema nervoso autônomo (SNA) é o responsável pela contínua adaptação cardíaca, intestinal, pulmonar e da função vascular periférica. Uma forma simples de

ter acesso ao desempenho do SNA é quantificando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Sabe-se que, quando há uma queda na VFC secundária ao estímulo de esforço físico, por exemplo, pode-se assumir que este fenômeno seja um preditor independente de mal prognóstico nos pacientes com doenças cardíacas (CONNES & COATES, 2013). O número de mortes súbitas sem causa detectável é alto nos pacientes com AF, e até 40% destes óbitos não são elucidados na autópsia. Hoje há evidências importantes que demonstram uma íntima relação entre a função anormal do SNA na AF e o aumento no risco de morte súbita (KOLO et al., 2013; SANGKATUMYONG et al., 2008).

O desequilíbrio autonômico causado pela “retirada” do impulso parassimpático em repouso e a reatividade autonômica prejudicada durante diferentes desafios foram previamente relatados em indivíduos com AF, com o grau de alteração refletindo a gravidade clínica (HEDREVILLE et al., 2014; CHARLOT et al., 2015). Sabe-se que o SNA desempenha um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo, pois os vasos sanguíneos, principalmente as arteríolas, são inervados por nervos do sistema nervoso simpático (CHALACHEVA et al., 2019). Portanto, o controle autonômico anormal da resistência vascular periférica pode predispor os indivíduos com AF à vasoconstrição prolongada em resposta aos estímulos estressantes e exacerbar as alterações do SNA (ADEBIYI et al., 2019).

Nesse sentido, o teste de Atividades de Vida Diária Glittre (AVD-Glittre) foi desenvolvido para abordar a necessidade de uma avaliação objetiva mais ampla e mais representativa da funcionalidade ao envolver tarefas que simulam as AVD, incluindo movimentos de braço sem suporte, caminhar e subir escadas, alcance, preensão manual e deslocamento de pesos (SKUMLIEN et al., 2006; REIS et al., 2018). Uma vez que há um interesse crescente no estudo da VFC como método não invasivo de avaliação da atividade nervosa autonômica em pessoas com AF, nós hipotetizamos que, ao avaliar a VFC durante as multitarefas do AVD-Glittre, que engloba tanto atividades de membros superiores quanto inferiores, pode-se melhor demonstrar o comprometimento do SNA nessa população de pacientes (SKUMLIEN et al., 2006; REIS et al., 2018).

### **1.1.1 Aspectos gerais da anemia falciforme**

Devido a essa característica de diferença tanto genótipa quanto fenótipa associada à imigração, a AF se distribui de forma heterogênea pelo Brasil, sendo mais prevalente entre as pessoas com antecedentes da população negra e parda. No sudeste do Brasil, a média global de prevalência dos portadores heterozigóticos é de 2%, enquanto se isolarmos a população exclusivamente negra atinge o patamar de 10% de portador heterozigótico (ANVISA, 2001).

A hemoglobina (Hb) é uma proteína tetramérica com uma estrutura quaternária de quatro subunidades de diferentes combinações de subunidades de globina, sendo que cada subunidade de globina é associada a um cofator o qual carrega uma molécula de oxigênio. A Hb se expressa nas células sanguíneas como reticulócitos, células jovens ou, ainda, como eritrócitos que constituem a fase madura da célula (KATO et al., 2018).

A AF é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil. A doença surge pela mutação pontual na  $\beta$ -hemoglobina que, quando em homozigose, é capaz de produzir a Hb S (HbS). Este tipo de Hb, em situações de estresse como a hipóxia, desenvolve uma polimerização com falcização da hemácia. A HbS é menos reológica e menos solúvel que a Hb fetal (HbF) e a Hb normal (HbA), o que, em parte, é responsável pelos sintomas da apresentação clínica (REES et al., 2010; ANVISA, 2001).

Os níveis de HbF associam-se na proporção inversa à gravidade da AF, ou seja, a doença falciforme tende a ser menos agressiva em pacientes com maiores níveis de HbF. Sabe-se que existem cinco diferentes halótipos associados ao gene da HbS, incluindo: Senegal, Benin, Banto, Camarões e Árabe-Indiano (ANVISA, 2001).

Pacientes que desenvolvem AF apresentam, como dito anteriormente, homozigose do gene afetado HbS/HbS, e geralmente seus pais são portadores heterozigóticos produzindo HbA e HbS. O gene HbS ainda pode apresentar outras combinações, o que clinicamente corresponde a outras alterações também sintomáticas relacionadas a diversas hemoglobinopatias conhecidas como doenças falciformes. São estas as associações entre HbS e Hb C (HbC), HbS e Hb D (HbD) e entre HbS e  $\beta$ -talassemia (ANVISA, 2001).

Desde a década de 1980, intensificou-se muito o conhecimento sobre diversas patologias, inclusive sobre a doença falciforme. Nos países com maiores recursos para pesquisa, a doença falciforme foi amplamente estudada em diversos

programas que foram instituídos para o precoce reconhecimento da doença, além da intervenção imediata, já no recém-nascido. Estas medidas contribuem para o amadurecimento no conhecimento do profissional destinado ao cuidado desta patologia, além de melhorar o manejo da doença, prevenção de possíveis complicações e aumento da expectativa de vida (KATO et al., 2018).

Pode-se dizer que os fenômenos de eventos vaso-oclusivos e hemólise são os grandes responsáveis pela fisiopatologia da AF, e para que esses fenômenos possam acontecer a polimerização da HbS é essencial pois assim propriedades inatas as Hb normais são alteradas. Com a mudança de morfologia do eritrócito ocorrem os fenômenos vaso-oclusivos, inflamatórios e hipoxêmicos (STEINBERG et al., 1998). Devido a uma morfologia patológica do eritrócito falciforme, a afinidade por oxigênio fica bastante reduzida, o que exacerba a hipoxemia e promove ainda mais a polimerização da HbS. Outro fator que também contribui muito para a hipoxemia do eritrócito falciforme é a presença excessiva de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), o qual diminui a afinidade de oxigênio pela Hb fazendo com que este seja facilmente liberado para os tecidos independentemente da pressão parcial de oxigênio tissular (KATO et al., 2018). As alterações que unem o defeito molecular da HbS às manifestações clínicas dos pacientes com AF podem ser consideradas em três esferas: 1) moléculas e células; 2) tecidos e órgãos; e 3) fatores relacionados ao paciente como prevalência de doenças infectocontagiosas (ZAGO & PINTO., 2007).

Uma característica da AF é a variabilidade da apresentação clínica independente da comum fisiopatologia, pois enquanto alguns apresentam quadro clínico robusto de sinais e sintomas com internamentos frequentes, outros podem ser quase que totalmente assintomáticos. Não apenas a fisiopatologia define a quantidade e intensidade de sinais e sintomas, a característica hereditária, hábitos de vida e fatores adquiridos como os socioeconômicos podem ser responsáveis pela grande amplitude de variabilidade clínica (ZAGO & PINTO, 2007).

As complicações relacionadas à AF podem ser distinguidas entre agudas e crônicas. As complicações consideradas agudas são infecções, anemia grave e fenômenos vaso-oclusivos, enquanto as complicações consideradas crônicas são dor, anemia, complicações neurológicas, alterações pulmonares, hipertensão, insuficiência renal, osteoporose, cardiomiopatia diastólica, retardo na puberdade, colelitíase, úlceras de membro inferior e retinopatia proliferativa (PLATT et al., 1991).

A dor – que pode ser um fenômeno agudo ou crônico – é relacionada aos eventos vaso-oclusivos descritos acima como sendo essenciais para a fisiopatologia da doença. As alterações reológicas nos eritrócitos, o aumento de adesão ao endotélio vascular e a inflamação são diretamente relacionados aos eventos vaso-oclusivos e por consequência às crises álgicas. Estas crises podem ser intermitentes, geralmente as agudas, ou persistentes quando de apresentação crônica (PLATT et al., 1991).

Quando um paciente com AF apresenta uma crise álgica, este deve ser tratado conforme a intensidade da manifestação clínica geralmente se aplicando uma escala de dor e avaliando se a dor, ao invés de uma manifestação da AF, não pode estar relacionada com outras enfermidades ameaçadoras à vida como o IAM. A grande maioria dos episódios álgicos é controlada pelo próprio paciente em ambiente domiciliar, porém em certas crises haverá a necessidade de procura hospitalar e até uso de opioide. As dores são sintomas que podem se iniciar antes dos seis meses de idade e permanecer presente por toda vida do indivíduo (PLATT et al., 1991; ZAGO & PINTO, 2007).

Complicação, também, bastante comum da AF é a infecção. A infecção é considerada a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com AF. Mecanismos relacionados à promoção a infecção nesta coorte de pacientes são o hipoesplenismo ou asplenismo funcional, secundário aos infartos repetidos do baço, alteração da perfusão tissular global, pelo comprometimento principalmente de pequenos vasos, presença de cateteres permanentes, imobilização e hipoventilação. Os sítios mais comuns de infecção são os pulmões, bacteremias primárias e meningite (ROGERS et al., 2011; HALASA et al., 2007).

Além da infecção, outra presente complicação do paciente com AF é a anemia crônica que pode apresentar episódios de exacerbação. Geralmente o paciente com AF convive com uma Hb em torno de 8 g/dL e um hematócrito de 20 a 30%, pois além da hemólise estes enfermos apresentam uma menor concentração plasmática de eritropoietina e deficiência de ferro e folato. Contudo, as maiores causas de queda abrupta dos níveis de Hb são as crises aplásticas, estas muito relacionadas às infecções agudas, crises de sequestro esplênico e crise de hiper-hemólise (WEST, 1992; KATO et al., 2018; ZAGO & PINTO, 2007).

Para que os portadores de AF possam apresentar uma melhor qualidade de vida, menos crises e maior sobrevida são necessários, sendo fundamental o

diagnóstico precoce da doença. Medicamentos como a hidroxicarbamida e o transplante de células-tronco fazem parte do arsenal terapêutico, sendo que estas medidas, muito provavelmente, devem atuar nas diversas linhas de frente da fisiopatologia relacionada à AF (KATO et al., 2018).

A divisão de hematologia do *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos considera prioridade o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento farmacológico da AF, dando-se o *status* de *fast-track* para liberação de novas drogas e possibilitando que diversas destas estejam em fase II ou III nos ensaios clínicos (KATO et al., 2018).

## 1.1.2 Epidemiologia da anemia falciforme

A Hb falciforme é a mutação patológica mundialmente mais comum da Hb. Com a Hb falciforme, o paciente poderá ser portador sem doença ativa, se for heterozigoto, desenvolver a doença falciforme, se for homozigoto, ou apresentar outras hemoglobinopatias conforme a associação com Hb C, D, E ou  $\beta$ -talassemia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Mesmo com a elevada prevalência mundial e importância epidemiológica, pois sem reconhecimento do traço falciforme ou da doença não haverá acompanhamento, os dados disponíveis mundialmente ainda são considerados raros. As principais fontes de informação da AF são uma coorte de estudo na Jamaica que se iniciou em 1973 e um estudo cooperado nos Estados Unidos da América (EUA). O estudo jamaicano analisou mais de 100.000 nascimentos em Kingston e o estudo americano, o qual durou 20 anos consecutivos, acompanhou mais de 3.000 indivíduos. Ambos fornecem bastantes dados sobre o desenvolvimento, crescimento, complicações, epidemiologia e clínica do indivíduo doente (SERJEANT & SERJEANT, 1993; BONDS et al., 2005).

Diversas evidências demonstram uma mudança substancial na evolução clínica da AF desde década de 1970 até os dias atuais para crianças e adultos. Sem o reconhecimento da patologia e sem o correto tratamento, a maioria das crianças acometidas pela AF morreria nos primeiros anos de vida. Com a melhora do diagnóstico, seguido de acompanhamento profissional, atualmente a expectativa de vida de pacientes com AF é de, em média, 67 anos em Londres, Inglaterra. Contudo,



a expectativa de vida, diagnóstico precoce e acompanhamento especializado não é tão boa em países menos desenvolvidos. Dados de estudos africanos demonstram uma mortalidade infantil de 50-90% em crianças de até 5 anos (GROSSE et al., 2011).

A OMS reconheceu a AF como um problema de saúde pública mundial. A tendência para o futuro é que a incidência e a prevalência da AF aumentem progressivamente, pois diversos países estão diminuindo a mortalidade infantil e há um aumento cada vez mais significativo no movimento das pessoas pelo mundo (PIEL, 2013).

Segundo Kato et al. (2018), a distribuição geográfica da Hb falciforme apresenta duas forças motrizes, sendo elas: a endemidade da malária e o movimento populacional. A “Hipótese da Malária” surgiu na década de 1950 na África Sub-Saariana pelo fato de que os indivíduos heterozigóticos, portadores da Hb falciforme, parecem ter uma proteção natural ao *Plasmodium falciparum* responsável por desencadear a malária (KATO et al., 2018).

A incidência de nascimentos apresentando AF foi estimada em 230.000 recém-nascidos em 2010 na África Sub-Saariana. Esse número estrondoso refletiu 75% de todos os nascimentos de AF mundiais naquela data. As estimativas são que esse número aumente muito nos próximos 40 anos, tornando-se um grande desafio epidemiológico, pois nestes países o rastreamento perinatal e pós-natal é muito precário. Nos últimos 20 anos foram diagnosticados 40.000 novos casos de AF e mais de 1,1 milhão de portadores em 76 milhões de nascimentos nos EUA (KATO et al., 2018).

Um mapa contemporâneo criado com modelo geoestatístico Bayesiano e usando dados de grandes pesquisas sobre AF conseguiu demonstrar a distribuição e frequência da Hb falciforme pelo mundo. Os resultados obtidos nesta pesquisa demonstraram uma distribuição heterogênea da Hb falciforme, porém com alta frequência na África Sub-Saariana, Médio Oriente, Índia e regiões com relação migratória com estas citadas. É estimado que, em 2010, o número de neonatos portadores da Hb falciforme foi de 5.476.000 (IQR 5.291.000–5.679.000) e que o número de neonatos homozigóticos foi de 312.000 (IQR 294.000–330.000). Estes dados demonstram a necessidade de aumento no controle epidemiológico desta doença, pois a Hb falciforme terá um impacto importante nos sistemas públicos de saúde de todo o mundo (PIEL et al., 2013). Projeções demográficas estimam que o

número de nascimentos anuais de crianças com AF pelo mundo deverá ultrapassar a marca de 400.000 nascimentos em 2050 (PIEL et al., 2013).

No Brasil, a prevalência da Hb falciforme varia muito de uma região para outra, de 0,15% a 7,4%, sendo mais prevalente e incidente no Nordeste e Sudeste do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; BANDEIRA et al., 2007). Conforme dito anteriormente, a AF é uma doença de origem primária no continente africano, sendo trazida para as Américas por causa do comércio forçado, de escravos africanos, no nosso continente. Por esse motivo, a doença se distribui de forma heterogênea pelo Brasil, sendo mais prevalente entre as pessoas com antecedentes da população negra e parda. No sudeste do país, a média global da prevalência de portadores heterozigóticos é de 2%, enquanto se isolarmos a população exclusivamente negra atinge o patamar de 10% de portador heterozigótico (ANVISA, 2001). Vinculado a esta característica epidemiológica da doença, em 2009 o Ministério da Saúde do Brasil incluiu a doença falciforme nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra pelos artigos 187/188 da Portaria MS/GM número 2.048, que regulamenta o Sistema Único de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A AF é a doença hereditária mais prevalente no Brasil com diferentes incidências pelo país. Na Bahia, a incidência de nascidos vivos com AF é de 1 para cada 650 nascimentos, no Rio de Janeiro 1 cada 1.300, sendo que no Paraná e Santa Catarina essa proporção é de 1 a cada 13.500 nascimentos. A triagem de incidência para o gene da Hb S também tem números significativamente diferentes conforme a região do país: na Bahia 1 em cada nascido vivo é portador de traço de AF, no Rio de Janeiro 1 a cada 20 e nos três estados do Sul apenas 1 a cada 65 nascidos (BANDEIRA et al., 2007).

A AF traz problemas emocionais e econômicos para a população acometida, sendo que o rápido reconhecimento destas alterações faz que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida e diminui a morbimortalidade. Por isso, há necessidade cada vez maior de programas de triagem neonatal bem-estabelecidos. No Brasil, desde 2001, a triagem neonatal para hemoglobinopatias é realizada em conjunto com o hipotireoidismo congênito e a pesquisa de fenilcetonúria. Esse teste é popularmente conhecido como “teste do pezinho”. A triagem neonatal de hemoglobinopatias tem o foco principal na detecção precoce da doença. Porém,

além de realizar o diagnóstico, ela é essencial para instituir medidas de prevenção e de promoção à saúde (BANDEIRA et al., 2007).

Finalizando, a agilidade na detecção precoce, além das vantagens acima descritas, possibilita o aconselhamento genético, auxilia o tratamento das infecções e das crises álgicas e, ainda, possibilita uma vida melhor para esta coorte de pacientes (BANDEIRA et al., 2007).

### **1.1.3 Manifestações clínicas em portadores de anemia falciforme**

As manifestações clínicas da AF não são similares, ou comuns, em todos os pacientes acometidos por esta doença. Tanto a frequência quanto a gravidade das manifestações clínicas dependem de diversos fatores, como o genótipo, quantidade de HbF, ou co-herança com  $\alpha$ -talassemia, perfil sócio-econômico, perfil nutricional e acesso aos serviços de saúde (KATO et al., 2018; REES et al., 2010).

As manifestações clínicas da AF podem ser agudas ou crônicas, conforme a evolução da doença e a idade do indivíduo acometido. Fazem parte das manifestações agudas as infecções, anemia grave e fenômenos vaso-oclusivos. Estes últimos compreendem as dores agudas, o acidente vascular encefálico, a síndrome torácica aguda (STA), as complicações renais, o infarto ósseo ou dactilite, o infarto do miocárdio, o priapismo e os eventos trombóticos venosos. As manifestações consideradas crônicas na AF, por sua vez, são as dores crônicas, anemia, déficits neurológicos, asma, hipertensão pulmonar, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose, cardiopatias diastólicas, úlceras vasculares em membro inferior e retinopatia proliferativa (REES et al., 2010).

A maior causa de admissão hospitalar nos pacientes com AF é a dor aguda. Ela se manifesta principalmente nos adolescentes e adultos jovens, mas continua sendo a principal causa de hospitalização tanto em crianças como em adultos. A dor geralmente está relacionada com fenômenos vaso-oclusivos em sua fisiopatologia, porém é de extrema importância que seja feito o diagnóstico diferencial desta apresentação clínica. Faz-se necessária a investigação de patologias ameaçadoras à vida, como por exemplo o IAM, dependendo da topografia que o sintoma álgico se manifesta (ANVISA, 2001; RESS et al., 2010; KATO et al., 2018).

Contudo, a grande maioria dos fenômenos dolorosos é manejada no domicílio pelo próprio paciente, sendo que um terço dos pacientes com AF podem apresentar dores agudas diariamente. Dores podem ser relacionadas à isquemia e inflamação e, por isso, diversos indivíduos apresentam “gatilhos” para o disparo doloroso, que incluem o frio, a baixa umidade do ar, a desidratação, o estresse, o abuso de álcool e a menstruação em mulheres de idade fértil (REES et al., 2010; KATO et al., 2018). Episódios de dor frequente podem estar relacionados com hemoconcentração, baixo nível de Hb, história de asma ou hipóxia noturna (RESS et al., 2010). O tratamento dos episódios álgicos deve ser efetivo, com graduação da dor por escalas de avaliação e uso de opioides quando houver dor forte referida pelo paciente (ANVISA, 2001; RESS et al., 2010).

A STA é a segunda maior responsável pelas admissões hospitalares nos pacientes portadores de AF. Conforme a idade do paciente avança, esta síndrome torna-se mais grave. Associada à dor torácica, ela consiste em uma forma aguda de injúria alveolar, definida por infiltrados alveolares em pelo menos um segmento pulmonar. A STA resulta da combinação de infecção, embolia gordurosa e fenômenos vaso-oclusivos. A gravidade desta apresentação clínica da AF leva em torno de 13% dos pacientes a necessitarem de ventilação mecânica e 3% dos pacientes evoluem para óbito (RESS et al., 2010; KATO et al., 2017).

A infecção é a maior causa de morbimortalidade no indivíduo acometido por AF. Diversos mecanismos fisiopatológicos inatos à AF são responsáveis pela manifestação de insultos infecciosos nestes pacientes, principalmente o hipoesplenismo ou asplenismo funcional, a redução da perfusão tissular e a hipoventilação. O hipoesplenismo funcional inicia-se na infância, sendo que a consequência da hipoperfusão esplênica acaba com perda total da função do órgão como asplenismo funcional (ROGERS et al., 2011; RESS et al., 2010). Pacientes acometidos pela diminuição, ou perda da função esplênica apresentam maior risco de contaminação por germes encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza* (ROGERS et al., 2011; RESS et al., 2010).

Pacientes com AF podem apresentar bacteremias primárias, como resultado da disfunção esplênica, meningite e pneumonia. Nesta última, germes atípicos *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella* são patógenos prevalentes. Após a implantação de programas de imunização com vacinas conjugadas, atuando diretamente no combate de *S. pneumoniae* e *H. influenza tipo*

*b*, associada à profilaxia farmacológica com antimicrobiano (penicilina), houve substancial melhora no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes mais suscetíveis à infecção (ROGERS et al., 2011; RESS et al., 2010).

Em mais de metade dos pacientes com AF, a anemia crônica, com períodos de agudização, se manifestará clinicamente. A anemia geralmente é de etiologia multifatorial como a hemólise, baixos níveis de eritropoietina, deficiência de folato e de ferro; porém, o tipo mais comum de evento anêmico é secundário ao sequestro esplênico e à crise aplástica. O sequestro esplênico é caracterizado por ser uma manifestação aguda que cursa com hipovolemia associada a uma queda abrupta da Hb sérica, quadro que pode ser fatal principalmente nas crianças. Já a anemia hemolítica crônica compensada se configura por ser uma apresentação clínica comum nestes pacientes e sem um quadro clínico exacerbado pela adaptação destes a essa situação clínica (KATO et al., 2018; WEST et al., 1992).

Eventos cerebrovasculares são prevalentes nos pacientes com AF. Estes têm uma chance aumentada, tanto de apresentar fenômenos cerebrais isquêmicos quanto hemorrágicos, sendo os infartos cerebrais mais incidentes em pacientes jovens e as complicações hemorrágicas nos pacientes adultos. Infartos cerebrais clinicamente silenciosos e ataques isquêmicos transitórios também acometem pacientes com AF (RESS et al., 2010; KATO et al., 2018).

Crianças com AF apresentam 300 vezes mais chance de serem vítimas de um acidente vascular encefálico (AVE) quando comparadas às crianças sem esta hemoglobinopatia. Aos 45 anos de idade, um em cada quatro pacientes com AF irá apresentar algum tipo de doença cerebrovascular, sendo que a maioria dos casos está associada à vasculopatia na carótida interna distal ou segmentos da artéria cerebral média (RESS et al., 2010; KATO et al., 2018).

Transfusões de concentrados de hemácias com o objetivo de manter o hematócrito acima de 30% reduz o risco de novo evento neurovascular quando há um fluxo aumentado no exame de Doppler transcraniano. Em alguns países, existem programas de busca ativa dos pacientes e avaliação transcraniana com Doppler com o objetivo de diminuir a incidência e prevalência de AVE (RESS et al., 2010; KATO et al., 2018).

A HP é uma manifestação clínica bastante comum dentre os pacientes com AF. Configura-se pelo aumento da pressão na artéria pulmonar. A HP é definida quando a pressão média artéria pulmonar (PAPm) se apresenta com valor igual ou

acima de 20 mmHg (SIMONNEAU et al., 2019). Em torno de 9% dos pacientes portadores de AF apresentam HP moderada, ou seja, com a PAPm igual ou acima de 20 mmHg. O risco de óbito por progressão da HP, mesmo com pressões moderadas, é alto nos pacientes com AF, o que torna essa complicação de extrema importância clínica. O reconhecimento e busca ativa da HP é realizado em exame de ecocardiograma de rotina, avaliando-se o refluxo da valva tricúspide. Atualmente, não há um tratamento específico para HP em pacientes com AF. Porém, deve-se tratar complicações que irão cursar com o aumento da incidência de HP, como hipóxia, apneia do sono, tromboembolismo pulmonar crônico, disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica, anemia grave e sobrecarga de ferro (RESS et al., 2010; GLADWIN et al., 2004; SIMONNEAU et al., 2019).

Outra manifestação clínica muito prevalente e comum nos pacientes com AF é a asma, já que mais de 70% das crianças com AF apresentam algum grau de hiperresponsividade brônquica. Diagnosticar o indivíduo com AF que apresenta asma é de extrema importância, pois esta tem uma correlação estreita com o aumento da incidência de STA e maior mortalidade quando comparados a sujeitos com AF sem a hiperresponsividade brônquica (MEHARI & KLINGS, 2016).

Por último, é importante salientar a complicação renal no paciente com AF. Esta é quase que inevitável pela tendência de polimerização, dentro da medula renal, da HbS secundária à baixa pressão parcial de oxigênio e acidemia local. A disfunção renal pode estar presente antes do primeiro ano de vida, sendo a albuminúria muito comum na infância e com aproximadamente 20% dos adultos apresentando algum grau de síndrome nefrótica. Cerca de 30% dos pacientes irão desenvolver insuficiência renal, que está relacionada com o aumento de mortalidade nesta população (RESS et al., 2010).

#### **1.1.4 Envolvimento cardiovascular na anemia falciforme e sistema nervoso autônomo**

O envolvimento cardiovascular na AF é prevalente e relativamente comum para os pacientes. Com a melhora das opções de tratamento nas últimas décadas e acompanhamento médico ambulatorial, aumentou-se a expectativa de vida fazendo com que pacientes atinjam idades mais avançadas que antigamente. Devido a esse

fenômeno, houve uma maior identificação de pacientes com AF com cardiopatias e disfunções cardíacas associadas a esta hemoglobinopatia (GLADWIN & SACHDEV, 2012; VOSKARIDOU et al., 2012).

Disfunção cardíaca do coração esquerdo e direito, HP, disritmia, IAM, alteração da capacidade funcional cardiovascular, acúmulo cardíaco de ferro e morte súbita relacionada à cardiopatia são as principais alterações cardiovasculares associadas à AF. A disfunção do ventrículo esquerdo é associada com alterações diastólicas em diversos graus. Inicialmente a anemia hemolítica crônica característica neste paciente resulta em necessidade de aumento do débito cardíaco, com objetivo de manter a oxigenação tissular adequada, pois há queda do conteúdo arterial de oxigênio sem um grande aumento da frequência cardíaca (FC). Como o débito cardíaco é o produto da FC com o volume sistólico, uma vez que a frequência não se altera é necessário um incremento no volume sistólico (GLADWIN & SACHDEV, 2012; VOSKARIDOU et al., 2012; KNOBEL, 2013).

Com a necessidade fisiológica de aumento do volume sistólico, inicia-se a dilatação progressiva do ventrículo esquerdo com posterior adaptação do miocárdio à hipertrofia excêntrica, sendo proporcionalmente pior essa alteração fisiopatológica em pacientes com menores níveis de Hb. A injúria direta do miocárdio secundário à doença microvascular relacionada à AF e, possivelmente, o depósito de ferro também podem estar associadas às alterações anatômicas cardíacas que levam a piora da sua função (GLADWIN et al., 2012; VOSKARIDOU et al., 2012).

Evidências demonstram que metade dos pacientes com AF acometidos de hipertensão pulmonar, que conforme definição é considerada quando PAPm se apresenta igual ou maior que 20 mmHg no cateterismo das câmaras cardíacas direitas, apresentam algum grau de disfunção diastólica (GLADWIN et al., 2012; VOSKARIDOU et al., 2012; SIMONNEAU et al., 2019).

Alterações sistólicas do ventrículo esquerdo associadas à AF são mais raras. Geralmente os pacientes que desenvolvem alterações sistólicas do coração esquerdo apresentam outras condições clínicas relacionadas a esta cardiopatia como hipertensão arterial sistêmica e comprometimento da função renal.

Mesmo em pacientes sem HP, é prevalente a dilatação das câmaras cardíacas direitas também; entretanto, isso ocorre sem a presença de disfunção funcional do ventrículo direito associada. Sabe-se que a STA é uma manifestação clínica importante da AF e, dentre os pacientes afetados pela doença, em torno de

13% apresentam *cor pulmonale* na admissão hospitalar. A HP é uma das principais complicações vasculares dos pacientes com AF, sendo a anemia hemolítica o principal fator fisiopatológico desta anormalidade. A reação do óxido nítrico com a Hb descompatibilizada é responsável pela inativação deste gás, fazendo com que sua característica vasodilatadora seja substituída por vasoconstrição reativa. Além da anemia hemolítica, contribuem para a promoção fisiopatológica da AF a esplenectomia, funcional ou cirúrgica, a hipoxemia, a fibrose pulmonar e o tromboembolismo pulmonar crônico (GLADWIN et al., 2012; VOSKARIDOU et al., 2012).

Pacientes acometidos por AF também apresentam injúrias isquêmicas do miocárdio, assim como o IAM. Porém, com etiologia isquêmica diferente da clássica apresentação fisiopatológica relacionada à doença aterosclerótica que acomete a população em geral. Geralmente os infartos do miocárdio nos indivíduos com AF têm manifestações clínicas comuns, aos infartos de pacientes sem AF, mas sem a presença de obstrução de grandes vasos coronarianos evidenciados pelo cateterismo cardíaco. Este insulto isquêmico deve-se pela perda de compatibilidade entre oferta e demanda de oxigênio devido à doença crônica microvascular do miocárdio. Deve-se, nestes pacientes, aumentar a oferta do conteúdo arterial de oxigênio, com transfusões sanguíneas e demais suportes associados à reversão das isquemias da microcirculação (GLADWIN et al., 2012; VOSKARIDOU et al., 2012; KNOBEL, 2013).

Morte súbita, presente tanto em doentes hospitalizados quanto em ambulatoriais, também é relacionada a um fenômeno cardiovascular nesta população de pacientes. Até 40% das mortes podem acontecer de forma súbita e sem uma explicação clínica robusta (GLADWIN et al., 2012).

O SNA é o responsável pela pronta adaptação cardíaca, intestinal, pulmonar e vasomotora periférica aos estímulos que diariamente interagem conosco. Esse sistema é complexo com uma interface entre sensores centrais e periféricos, que possuem diferentes funções e posições anatômicas (CONNES & COATES, 2013).

Quando existe um comprometimento na atuação habitual do SNA, como a perda da VFC frente a um estímulo que deveria aumentar a amplitude desta, este pode ser relacionado como um preditor independente de mau prognóstico em pacientes com injúrias cardíacas ou outras doenças. Sabe-se que os pacientes acometidos pela AF apresentam diferentes graus de comprometimento da função do



SNA, o que significa diminuir a sua atividade que pode implicar em manifestações clínicas associadas. Há um interesse crescente da população científica em desvendar o quão intenso que essa diminuição da atividade do SNA interfere na fisiopatologia, assim como nas complicações clínicas do paciente portador de AF (CONNES & COATES, 2013).

Foi demonstrado por Oguanobi et al. (2012) que lesões ulceradas de membro inferior, disfunções eréteis, tontura postural e STA de repetição são mais prevalentes em indivíduos com AF e disfunção do SNA do que nos portadores de AF sem comprometimento do SNA (OGUANOBI et al., 2012)

A fisiopatologia da alteração funcional do SNA nos pacientes que manifestam a AF ainda não está totalmente clara. Todavia, há uma íntima relação entre os fenômenos hipoxêmicos, comuns nestes indivíduos, e a diminuição da função habitual do SNA. Connes & Coates (2013) sugerem que a vasoconstrição, mediada pelo SNA, pode ser o gatilho regional de muitas crises sintomáticas nestes pacientes (CONNES & COATES, 2013).

A VFC pode ser o reflexo de diversos fatores que interferem na frequência cardíaca considerada normal. A VFC mostra que a estrutura geradora do sinal não é apenas linear, mas também envolve contribuições não lineares. A frequência cardíaca (FC) é um sinal não estacionário e a sua variação pode conter indicadores de doenças atuais ou avisos sobre doenças cardíacas iminentes (ACHARYA et al., 2006). A avaliação da FC, quando acompanhada por um determinado período de tempo, se torna uma ferramenta não invasiva de estudo e acompanhamento da atividade do SNA (ACHARYA et al., 2006).

Os índices avaliados para análise da VFC correspondem às medidas do domínio de tempo, às medidas do domínio de frequência e ao desvio padrão do gráfico de Poincaré, perpendicular e ao longo da linha de identidade, conforme esquematizados no Quadro 1 (ACHARYA et al., 2006; SHAFFER & GINSBERG, 2017).

As medidas na análise do domínio de tempo são as seguintes: 1) Max HR, máximo de batimentos por minuto; 2) Mean RR, média de todos os intervalos RR normais; 3) SDNN, desvio-padrão de todos os intervalos RR normais, representando a atividade autonômica global; 4) RMSSD, raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado, representando a modulação vagal; 5) pNN50, percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms

de seu adjacente, representando a modulação vagal; e 6) TINN, a interpolação triangular do histograma de intervalo NN, representando a atividade autonômica global (CORREA, 2010).

As medidas na análise do domínio de frequência podem ser avaliadas pelas seguintes variáveis: 1) LF, baixa frequência, que é um marcador predominantemente de atividade do sistema nervoso simpático (SNS); 2) HF, alta frequência, que é um marcador de atividade do sistema nervoso parassimpático (SNP); e 3) LF/HF, que representa o “equilíbrio simpático-vagal” onde um alto valor dessa razão indica dominância simpática do impulso autonômico cardíaco (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996; ACHARYA et al., 2006).

Finalmente, pode-se avaliar o desvio padrão do gráfico Poincaré. Este gráfico fornece as seguintes variáveis: 1) SD1, desvio padrão perpendicular à linha de identidade que descreve a variabilidade de curto prazo (representa modulação parassimpática); 2) SD2, desvio padrão ao longo da linha de identidade que descreve a variabilidade de longo prazo (representa atividade autonômica cardíaca global (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

**Quadro 1.** Definições e índices utilizados na variabilidade da frequência cardíaca.

Índice	Unidade	Definição
Max HR	Bpm	Máximo de batimentos por minuto
Mean RR	Ms	Média de todos os intervalos RR normais.
SDNN	Ms	Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais.
ApEn	Não possui	Entropia aproximada, que mede a regularidade e complexidade de uma série temporal.
RMSSD	Ms	Raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado.
pNN50	%	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente.
TINN	Ms	Interpolação triangular do histograma de intervalo NN, expressa a variabilidade global dos intervalos RR.
LF	% e ms	Faixa de baixa frequência.
HF	% e ms	Faixa de alta frequência.
SD1	Ms	Desvio padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade.
SD2	Ms	Desvio padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade.

Adaptado de SHAFFER & GINSBERG, 2017.

### 1.1.5 Envolvimento musculoesquelético na anemia falciforme

Pacientes com AF apresentam diversas alterações particulares quando se avalia o músculo esquelético. As alterações evidenciadas no músculo dos portadores de AF são de etiologia multifatorial, como a anemia crônica em que há menor rede de capilares musculares, comprometimento muscular estrutural, remodelamento do uso energético e recorrência de fenômenos vaso-oclusivos (ex., hipoxemia, isquemia, injúria de reperfusão, inflamação, estresse oxidativo e necrose tissular) (MERLET et al., 2019; PIEL et al., 2017).

As complicações musculares na AF são diversas; entretanto, ainda não há na literatura claras evidências de como o músculo realmente é danificado pela AF. Sabe-se claramente que os fenômenos vaso-oclusivos estão presentes no músculo esquelético destes indivíduos, acarretando com que estes apresentem maior índice de atrofia muscular, contratura, fibrose e mionecrose do que pessoas não portadoras de AF. Enquanto a mionecrose pode ser considerada uma complicação relativamente rara na AF, hipoxemia tissular, associada a eventos de isquemia e reperfusão, são reconhecidamente promovedores das alterações microvasculares, do remodelamento estrutural e do remodelamento energético do músculo de pacientes com AF (MERLET et al., 2019, ELTZSCHIG et al., 2011).

O remodelamento microvascular muscular na AF se apresenta principalmente com a menor presença de capilares nas fibras musculares, dilatação do capilar muscular e menor tortuosidade deste. A queda da densidade capilar (entendida como o menor número absoluto de capilares por milímetro quadrado de tecido muscular) pode ser uma consequência de fenômenos vaso-oclusivos crônicos nos capilares menores. Como, além da menor densidade, há também uma menor tortuosidade do capilar muscular, a troca gasosa nos miócitos de pacientes com AF mostra-se prejudicada quando comparada aos indivíduos saudáveis (MERLET et al., 2019).

A dilatação dos capilares musculares ainda não apresenta uma clara explicação etiológica e, provavelmente, não deve ser pela oclusão crônica dos capilares menores. Sabe-se que à dilatação capilar não é acompanhada de um proporcional reforço de sua parede, fazendo com que seja desenvolvida uma fragilidade capilar. Contudo, capilares com maiores diâmetros podem ajudar na passagem de eritrócitos com hemoglobinas morfológicamente comprometidas que é o caso dos portadores de AF. No entanto, ainda não se sabe se essa possível resposta adaptativa, expressada pela dilatação capilar, possa ser proporcionalmente compensatória à perda da tortuosidade, associada a uma menor densidade tissular, na perfusão muscular final destes indivíduos (MERLET et al., 2019).

Tanto adultos como crianças portadores de AF apresentam graus de alterações da estrutura muscular. As crianças são acometidas por atrofia muscular, quando comparadas às saudáveis. Esta alteração muscular é relacionada à diversos fatores como estilo de vida mais sedentário, comprometimento nutricional, distúrbios de crescimento e diferença de composição corporal. Nos adultos com AF, observa-

se a presença de amiotrofia. Esta pode ser diretamente demonstrada quando se compara a área ocupada por 100 fibras musculares entre aqueles que apresentam AF e os saudáveis sem hemoglobinopatias. A área de 100 fibras musculares dos acometidos por AF apresenta-se bem menor, demonstrando que as fibras são mais delgadas. Além desta alteração morfológica (menor espessura), a AF cursa com alteração na disposição das fibras tipo I e tipo II. A proporção de fibras tipo I (mais lentas), quando comparados àquela de indivíduos não doentes, é bem maior que a de fibras tipo II (mais rápidas). Esse fenômeno explica, mesmo que parcialmente, o porquê da menor aptidão física dos acometidos por AF (MERLET et al., 2019).

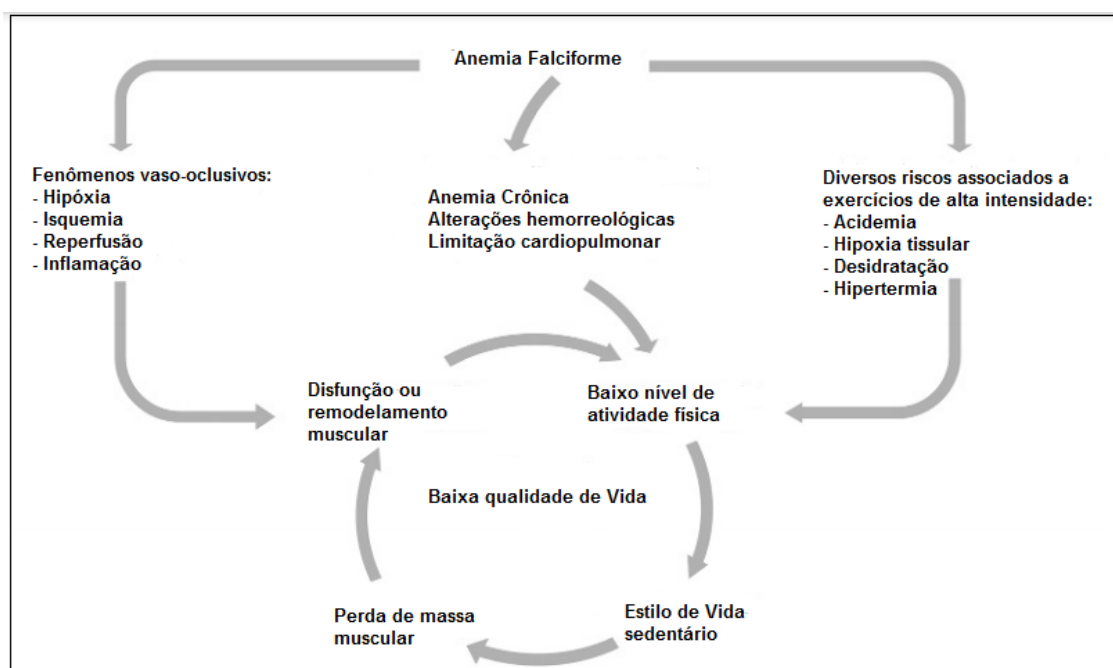
Alterações nas características musculares energéticas também são evidenciadas nos pacientes com AF, pois estes apresentam em sua alteração metabólica a redução da atividade máxima de enzimas chaves da oxidação dos ácidos graxos e do ciclo de Krebs. Conseqüentemente, durante o estresse físico muscular, o consumo de oxigênio tissular é claramente menor nos pacientes com AF quando comparado àquele de indivíduos saudáveis. Mesmo não se sabendo precisamente as razões deste remodelamento energético, a hipóxia deve ser em parte a responsável. Como consequência desta particularidade energética presente no metabolismo, a diminuição da capacidade física nestes doentes é frequentemente presente (MERLET et al., 2019).

A função muscular, avaliada pela força e pela presença de fadiga, também está comprometida na AF quando comparada às pessoas sem AF. Alguns estudos foram capazes de demonstrar o comprometimento da força muscular em adultos com AF. As explicações possíveis para esta perda de força são a perda muscular relacionada à amiotrofia, menor estímulo muscular devido ao estilo de vida sedentário comum entre os pacientes com AF, recrutamento neural inadequado e, novamente, as recorrentes crises vaso-oclusivas. Estes achados patológicos da função muscular estão tão evidentes que, atualmente, a fadiga está sendo considerada um possível “sintoma maior” da AF (PIEL et al., 2017; MERLET et al., 2019).

Estas alterações musculoesqueléticas relacionadas à AF promovem uma piora da qualidade de vida, pois fazem com que indivíduos acometidos por elas sejam menos ativos fisicamente. A menor atividade física predispõe um incremento no estímulo fisiopatológico que leva a uma piora da qualidade muscular conforme mostra a Figura 1. Por fim, sabe-se ainda que não apenas a menor performance

muscular leva o indivíduo com AF a ser menos tolerante ao esforço físico, sendo o comprometimento cardiopulmonar crônico e alterações hematológicas, como alteração hemorreológica da hemácia e anemia, fatores fundamentais na contribuição do baixo desempenho físico (MERLET et al., 2019).

**Figura 1:** Repercussões do ciclo vicioso da AF no músculo esquelético



Adaptado de Merlet, A.N et al. *Med Sci. Sports Exerc.*, Vol. 51, No. 1, pp.4-11, 2019.

### 1.1.6 Capacidade funcional em portadores de anemia falciforme

A capacidade funcional (CF) é um conceito multidimensional que caracteriza a capacidade que as pessoas têm para suprir suas necessidades de vida. Fatores como envelhecimento, obesidade e doença crônica, como a AF e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podem afetar negativamente o estado funcional desses indivíduos. Uma vez que o estado funcional reduzido é observado nos indivíduos com AF, torna-se necessárias avaliações funcionais capazes de realizar o diagnóstico precoce deste insulto, a fim de diminuir a morbidade desta população (MERLET et al., 2019; REIS et al., 2018).

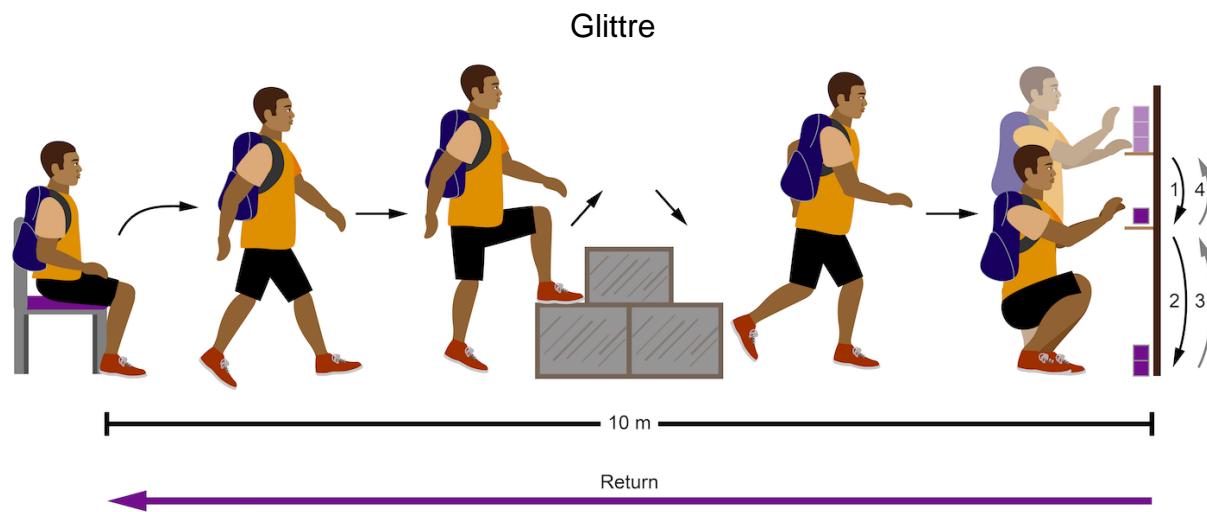
Além do comprometimento das pressões de enchimento cardíaco, devido às disfunções diastólicas previamente discutidas, sugere-se que a anemia crônica, as alterações vasculares pulmonares e as miopatias contribuem para essa perda da CF

nestes indivíduos (GLADWIN et al., 2012). As alterações crônicas associadas às possíveis recorrentes STA também são responsáveis pela diminuição da CF. Quando se avalia a função pulmonar através de espirometria em crianças com AF, pode-se notar um padrão pulmonar restritivo associado à redução progressiva do volume pulmonar (HOSTYN et al., 2013; MACLEAN et al., 2008).

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6') avalia o esforço submáximo do indivíduo, mimetizando o esforço da atividade básica diária demonstrando sua CF para a prática de exercício, sendo então um teste útil para demonstrar a perda da CF nos indivíduos com AF quando comparados a indivíduos saudáveis. Anthi et al. (2007) comparou duas coortes de pacientes com AF no TC6', demonstrando que a distância percorrida e o consumo máximo de oxigênio ( $VO_2max$ ) eram significativamente reduzidos em pacientes portadores de anemia falciforme associados a HP. A distância percorrida no TC6' se mostrou inversamente proporcional à resistência vascular pulmonar e à pressão média da artéria pulmonar, sendo diretamente proporcional ao  $VO_2max$ , sugerindo-se que o incremento da pressão na artéria pulmonar contribui para a perda da CF (ANTHI et al., 2007). Segundo publicação recente em crianças com AF que foram submetidas ao TC6', estas apresentaram um pior resultado funcional, com menores distâncias percorridas quando comparados aos valores previstos para idade e estatura, demonstrando que o início da diminuição da CF inicia-se durante a infância (HOSTYN et al. 2013).

Há mais de uma década, Skumlien et al. (2006) foram os responsáveis pela elaboração de um teste capaz de avaliar a CP de pacientes com DPOC – o teste de AVD-Glittre –, que é um conjunto padronizado de atividades semelhantes às atividades cotidianas sabidamente difíceis para pacientes com DPOC. Este teste consiste em múltiplas tarefas que exigem atividade muscular dos membros superiores e inferiores: caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir/descer escadas, agachar-se, ajoelhar-se, carregar e erguer objetos conforme ilustrado na Figura 2 (SKUMLIEN et al., 2006; REIS et al., 2018).

**Figura 2:** Perspectiva de execução do teste de AVD-



O teste de AVD-Glittre é facilmente reproduzível, válido e confiável para medir a CP em pacientes com DPOC estável, DPOC exacerbada, insuficiência cardíaca, pacientes obesos e em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (REIS, 2018). A resposta fisiológica ao teste de AVD-Glittre é semelhante à resposta fisiológica ao TC6'; porém, o  $VO_2\text{max}$  é um pouco maior durante o teste de Glittre ADL (KARLOH et al., 2014; REIS et al., 2018).

Hoje nós possuímos equações de referência para o teste de AVD-Glittre com base em dados coletados de indivíduos normais da população brasileira. Sendo assim, há diversos parâmetros como frequência cardíaca máxima, variação de frequência cardíaca, tempo de execução do teste, dentre outros, como referência. Estes dados nos possibilitam a comparação destes indivíduos com pacientes portadores de AF (REIS et al., 2018; SKUMLIEN et al., 2006).

## 1.2 Justificativas

Conforme relatado pela OMS, a AF se tornou um problema de saúde pública mundial. A tendência para o futuro é que a incidência e a prevalência da AF aumentem progressivamente, pois diversos países estão diminuindo a mortalidade infantil e há um aumento cada vez mais significativo no movimento das pessoas pelo mundo (PIEL, 2013). Além disso, é sabido que pacientes acometidos pela AF apresentam diferentes graus de comprometimento da função do SNA, o que significa



que a atividade deste pode implicar em manifestações clínicas associadas (CONNES & COATES, 2013).

Atualmente há um interesse crescente da comunidade científica em desvendar com qual intensidade essa diminuição da atividade do SNA interfere na fisiopatologia, assim como nas complicações clínicas do paciente portador de AF (CONNES & COATES, 2013). Sabe-se que infelizmente até 40% das mortes em adultos com AF ocorrem por eventos de morte súbita sem causa detectável na autópsia; no entanto, há evidências crescentes de que a função anormal do SNA na AF pode acarretar um aumento no risco de morte súbita (KOLO et al., 2013; SANGKATUMYONG et al., 2008).

O teste de AVD-Glittre foi desenvolvido para abordar a necessidade de uma avaliação objetiva mais ampla e mais representativa da funcionalidade ao envolver tarefas que simulam as AVD, incluindo movimentos de braço sem suporte, caminhar e subir escadas, alcance, preensão manual e deslocamento de pesos (SKUMLIEN et al., 2006; REIS et al., 2018). Devido a diversos estudos prévios, sabe-se que a VFC pode, através de índices utilizados para sua análise, demonstrar o grau de comprometimento da atuação do SNA (ANDRADE et al., 2020).

Como nós possuímos uma coorte de pacientes com AF que tende cada vez mais ser prevalente – a de adultos – e como a disfunção progressiva do SNA acarreta piora da morbidade e mortalidade nesta população, a realização de um estudo avaliando uma possível disautonomia do SNA por um método não invasivo através da VFC, durante um teste de campo submáximo, pode ser útil a aquisição desse conhecimento para que, no futuro, consigamos identificar, e possivelmente tratar, de forma precoce essa grave alteração presente nos pacientes portadores da AF.

### **1.2.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação**

Os resultados da atual pesquisa poderão contribuir para um maior interesse na utilização da VFC durante o esforço em pacientes com AF. Uma vez demonstrada a disautonomia pela VFC nestes pacientes, poderemos refinar nosso conhecimento com estudos futuros em pacientes portadores de AF, estudar a qualidade de vida conforme a intensidade do comprometimento do SNA, conhecer

de forma clara o prognóstico destes indivíduos e, também, traçar estratégias de reabilitação cardiopulmonar, incluindo a melhoria da força muscular e dos aspectos psicológicas. Como consequência, poderemos diminuir a morbi-mortalidade e proporcionar uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com AF que apresentem comprometimento progressivo do SNA.

### **1.2.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde**

Segundo o Ministério da Saúde (MS), as doenças raras são, na maioria das vezes, crônicas, progressivas, degenerativas e podem levar à morte. De acordo com a OMS, até o ano de 2018, existiam identificadas cerca de 8 mil dessas doenças e a estimativa é que de 6% a 8% da população global tenha alguma enfermidade desse tipo. Cerca de 80% destas doenças são decorrentes de fatores genéticos, segundo afirmação da OMS. Alguns exemplos incluem AF, doença de Gaucher, distrofia muscular, talassemia, epidermólise bolhosa, neurofibromatose, esclerose múltipla e osteogênese Imperfeita, dentre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020).

Segundo o MS, em 2015 a doença falciforme já era uma das mais frequentes doenças genéticas no Brasil, atingindo, sobretudo, a população afrodescendente. Estimava-se naquele ano que 25 mil a 50 mil pessoas apresentavam a doença no Brasil. Esta, como dito anteriormente, apresenta alta morbidade e mortalidade precoce (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020).

Desde 2005, foi instituído, no âmbito do SUS, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias, por meio da portaria nº 1.391 MS/GM, de 16 de agosto daquele ano, demonstrando a importância e prioridade que o MS dispensa para essa afecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020).

Há cinco anos, o MS incorporou ao SUS o transplante de células-tronco hematopoéticas entre parentes a partir da medula óssea. Isto ocorreu porque, nessa época, estudos já demonstravam que o procedimento permitia um aumento de sobrevivência de dois anos em 90% dos casos transplantados e em outros casos deixaram de utilizar a morfina para o controle da dor. O procedimento de transplante é indicado para pacientes com doença falciforme em uso de hidroxiureia que

apresente pelo menos mais outra manifestação clínica associada que inclui, entre outras, fenômenos vaso-oclusivos ou priapismo. Sabe-se, atualmente, que ambas as complicações podem estar relacionadas com a disfunção do SNA, presente na maioria dos pacientes com AF (JESUS & DEKERMACHER, 2009; CONNES & COATES, 2012).

Sendo assim, a demonstração do envolvimento do SNA em pacientes com AF pode ser de grande importância para o MS. Isto é justificado pelo fato da disfunção do SNA nestes pacientes estar associada a uma piora de qualidade de vida e possível necessidade de tratamento com alto custo para o Estado (MERLET et al, 2019; CONNES & COATES, 2012).

### **1.2.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável**

Para avaliação da VFC, usamos o teste de AVD-Glittre. Este é um teste com multitarefas que simulam as AVD. A VFC foi analisada por método não invasivo com monitor cardíaco telemétrico V800 (Polar OY, Finland) para o registro e análise desta durante a execução do teste de AVD-Glittre. Ambas ferramentas, tanto o monitor quanto a estrutura que possibilitava a realização do teste de AVD-Glittre, podem ser utilizadas em diversos outros estudos e sem um alto custo para aquisição.

Sabemos que há, em nosso país, uma grande diferença entre recursos estruturais e humanos, quando compara-se o sistema público de saúde com o privado. Este foi um estudo transversal realizado em adultos com SCA com idade  $\geq$  18 anos que eram acompanhados regularmente no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Essa linha de pesquisa tende a fazer com que pacientes da rede pública de saúde recebam um tratamento cada vez melhor, pois há uma força motriz associada à pesquisa que melhora o raciocínio e atuação dos profissionais de saúde. Sendo assim, pesquisas como estas tornam-se não apenas financeiramente sustentáveis como, também, socialmente adequadas.

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Primário/Geral**

Avaliar o comportamento do SNA através da VFC em adultos com AF durante a realização do teste AVD-Glittre.

### **1.3.2 Secundários/Específicos**

1. Correlacionar as possíveis anormalidades com a função pulmonar avaliada por meio da espirometria, medida da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco) e mensuração da força dos músculos respiratórios.
2. Correlacionar as possíveis anormalidades com a função muscular periférica através da análise da força de preensão palmar e da força de quadríceps.

## **1.4 Hipóteses**

H0 = Há associação entre o comportamento simpático-vagal avaliado através da VFC durante o teste de AVD-Glittre com piora da função pulmonar e muscular, dos músculos da respiração e periféricos, nos pacientes portadores de AF quando comparados com indivíduos saudáveis.

H1 = Não há associação entre o comportamento simpático-vagal avaliado através da VFC durante o teste de AVD-Glittre com piora da função pulmonar e muscular, dos músculos da respiração e periféricos, nos pacientes portadores de AF quando comparados com indivíduos saudáveis.

## Capítulo 2 Participantes e Métodos

---

### 2.1 Aspectos éticos

O protocolo experimental foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012. O projeto foi aprovado sob o número CAAE No. 09131519.6.0000.5235 (**ANEXO 1**). Todos os indivíduos participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após serem informados sobre a natureza do estudo e o protocolo a ser realizado (**APÊNDICE 1**).

### 2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal e observacional.

#### 2.2.1 Local de realização do estudo

O presente estudo foi realizado no HUPE-UERJ, onde foram recrutados os pacientes e, também, na UNISUAM, onde foram recrutados os indivíduos do grupo controle.

### 2.3 Amostra

#### 2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Foram recrutados 16 participantes que eram acompanhados regularmente no HUPE-UERJ e, ainda, 12 indivíduos que foram o grupo controle, recrutados na UNISUAM.

### **2.3.2 Critérios de inclusão**

1. Adultos com AF e com idade  $\geq 18$  anos que eram acompanhados regularmente no HUPE - UERJ.
2. Estabilidade clínica confirmada por estado estacionário da doença, ou seja, sem transfusão de sangue nos últimos 3 meses e ausência de episódios de infecção, fenômenos vaso-oclusivos ou STA pelo menos 1 mês antes da inclusão no estudo.

### **2.3.3 Critérios de exclusão**

1. Doenças agudas ou crônicas conhecidas (incluindo doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, doença renal, doença hepática, asma e diabetes) não relacionadas à AF.
2. Sintomas falciformes significativos e/ou crises vaso-oclusivas a menos de 4 semanas do estudo.
3. Uso de medicamentos cardioativos como  $\beta$ -bloqueadores, glicosídeos e antiarrítmicos, ou outros medicamentos conhecidos por afetar as funções autonômicas como antidepressivos, diuréticos, anti-histamínicos e aspirina.
4. Cirurgia anterior em membro superior, quadril ou membro inferior;
5. Limitação de locomoção.

## **2.4 Procedimentos/Methodologia proposta**

### **2.4.1 Avaliação clínica**

Os participantes inicialmente preencheram o TCLE. Em seguida, foram coletados os dados demográficos/antropométricos e os dados clínicos.

### **2.4.2 Testes de função pulmonar**

Os testes de função pulmonar (TFP) constituíram de espirometria, medida da DLco e mensuração da força muscular respiratória (FMR). Todos esses exames

foram realizados em um equipamento HDpft 3000 (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), e seguiram a padronização e interpretação estabelecidas pela *American Thoracic Society* (MILLER et al., 2005). A DLco foi medida pelo método padronizado de respiração única, tendo sido expressa como a média de duas medidas consecutivas. Foram adotadas as equações nacionais para o cálculo dos valores previstos de cada participante (PEREIRA et al., 2007; NEDER et al., 1999).

## **2.4.3 Força muscular periférica**

### **2.4.3.1 Força de preensão manual**

A força de preensão manual (FPM) foi mensurada por meio de um dinamômetro hidráulico isométrico (SH5001, Saehan Corporation, Coreia) na mão do lado dominante do corpo. Os participantes foram posicionados de acordo com recomendações prévias (CROSBY et al., 1994), mantendo o cotovelo flexionado a 90°, com antebraço em meia pronação e punho neutro. Foi utilizado um tempo de 60 segundos de descanso entre 3 tentativas, sendo o maior valor utilizado para análise.

### **2.4.3.2 Força de quadríceps**

A força de quadríceps (FQ) foi mensurada através de um dinamômetro de tração com capacidade do sensor de 200 kg (E-lastic 5.0, E-sporte SE, Brasil). A amplitude de movimento na execução do teste foi determinada em 90°, começando a partir de 90° com o joelho em flexão. A força máxima foi avaliada após uma contração sustentada de 5 segundos na perna dominante. O maior valor de 3 ensaios com intervalos de 1 minuto entre eles foi considerado para análise (ANDRADE JUNIOR et al., 2020).

## **2.4.4 Teste de AVD-Glittre**

O teste de AVD-Glittre é um teste com multitarefas que simulam as AVD, incluindo o levantamento de uma cadeira, a caminhada ao longo de um percurso

interposto na sua metade por uma escada, a retirada de objetos de uma prateleira e a colocação destes mesmos objetos em outra; o participante também precisa colocar os objetos no chão e, em seguida, retorná-los de volta às prateleiras (SKUMLIEN et al., 2006).

O teste se inicia com o participante sentado, com uma mochila nas costas com um peso pré-selecionado de 2,5 kg para mulheres e 5 kg para homens. Em seguida, o participante se levanta, percorre um trajeto de 10 m no qual existe uma escada posicionada no meio do trajeto, com dois degraus de 17 cm de altura e 27 de comprimento cada, nos quais o participante deve subir e descer. Após isso, o indivíduo, ao chegar ao final do trajeto, se depara com uma estante com 2 prateleiras, contendo 3 objetos de 1 kg. O participante tem que mudar o local no qual estão os objetos da prateleira, de forma única da prateleira mais alta até a prateleira de baixo e depois colocar os objetos no chão; após isso é realizado o caminho reverso da disposição dos artefatos. Terminada a sequência, o participante retorna a cadeira, passando novamente pela escada e senta-se. O ciclo é repetido 5 vezes, o mais rápido possível. O protocolo foi realizado duas vezes com intervalo de 30 minutos, e os dados do teste de AVD-Glittre de menor duração foram utilizados para análise (SKUMLIEN et al., 2006).

#### **2.4.5 Análise da variabilidade da frequência cardíaca**

O monitor cardíaco telemétrico V800 (Polar OY, Finland) foi usado para o registro e análise da VFC durante todo o AVD-Glittre. Os sinais dos intervalos de *R-R* (iRR) captados pelo monitor cardíaco foram exportados para o software *Kubios software* (Kuopio, Finlândia) para o cálculo dos índices de VFC através das medidas em domínio de tempo, domínio de frequência e análise não linear do gráfico de Poincaré. As medidas na análise do domínio de tempo foram as seguintes:

- Média dos intervalos RR (iRR);
- Frequência cardíaca máxima;
- Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN), que representa a atividade autonômica global;



- Raiz quadrada das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais adjacentes ao quadrado (RMSSD), que representa a modulação vagal;
- Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente (pNN50), que também representa a modulação vagal;
- Interpolação triangular do histograma de intervalo NN (TINN) que representa a atividade autonômica global (CORRÊA et al., 2010).

As medidas na análise do domínio de frequência foram as seguintes:

- *Total power* (TP, 0.04-0.15 Hz), que reflete a atividade autonômica global; esta foi especificada como baixa frequência [LF, (0.04-0.15 Hz)] que é um marcador predominantemente de atividade do sistema nervoso simpático e alta frequência [HF, (0.15-0.4 Hz)] que é um marcador de atividade do sistema nervoso parassimpático;
- Relação LF/HF representa o “equilíbrio simpático-vagal” onde um alto valor dessa razão indica dominância simpática do impulso autonômico cardíaco.

Finalmente nós avaliamos as seguintes medidas não lineares do gráfico de Poincaré:

- Desvio padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade (SD1), que descreve a variabilidade de curto prazo (representa modulação parassimpática);
- Desvio padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade. (SD2) que descreve a variabilidade de longo prazo (representa atividade autonômica cardíaca global);
- Relação SD2/SD1;
- Entropia aproximada (ApEn), que detecta alterações em uma série temporal, indicando a complexidade do ANS.

## **2.5 Desfechos**

### **2.5.1 Desfecho primário**

Comportamento da VFC obtida durante as múltiplas tarefas incorporadas ao teste de AVD-Glittre.

### **2.5.2 Desfecho secundário**

Avaliar a correlação entre o comprometimento do SNA, em pacientes com AF, com força muscular e função pulmonar.

## **2.6 Análise dos dados**

### **2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)**

O cálculo do tamanho da amostra foi feito no software MedCalc 8.2 (MedCalc Software Mariakerke, Bélgica). Uma vez que o desfecho principal foi a associação entre o comportamento simpático-vagal e o tempo para realizar as múltiplas tarefas do teste de AVD-Glittre em adultos com AF, o tamanho da amostra foi calculado com o objetivo de alcançar uma correlação de pelo menos 0,4. Com uma análise bidirecional aceitando alfa de 0,05 e beta de 0,20, o tamanho estimado da amostra foi de 28 indivíduos.

### **2.6.2 Variáveis de controle**

Medidas obtidas através da mensuração da VFC durante as AVD simuladas no teste de AVD-Glittre.

### **2.6.3 Variáveis de exposição**

Tempo total do teste de AVD-Glittre; AF; espirometria; medida da capacidade de difusão do CO; força dos músculos da respiração; força de handgrip e força de quadríceps.

### **2.6.4 Variáveis de confusão**

Idade; peso; altura; índice de massa corporal; HP; uso de medicamentos cardioativos não referidos pelos participantes; nível de aptidão física.

### **2.6.5 Plano de análise estatística**

A distribuição da amostra foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os resultados foram expressos pelos valores da mediana e intervalos interquartis ou pelas frequências (percentagens). As comparações dos dados demográficos, função pulmonar, FMP, tempo de teste de AVD-Glittre e VFC entre os indivíduos com AF e os controles foram avaliadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney (não paramétrico) para dados numéricos, e pelo teste exato de Fisher para dados categóricos. As associações entre índices de VFC, tempo de teste de AVD-Glittre, função pulmonar e FMP foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Spearman ( $r_s$ ). O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise dos dados foi realizada por utilizar o software SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA).

### **2.6.6 Disponibilidade e acesso aos dados**

O banco de dados será disponibilizado na íntegra, após a de identificação dos participantes, via plataformas digitais como material anexo às submissões.

## 2.7 Apoio financeiro

Segue especificações no **Quadro 2**.

**Quadro 2. Apoio financeiro.**

<b>CNPJ</b>	<b>Nome</b>	<b>Tipo de Apoio financeiro</b>	<b>E-mail</b>	<b>Telefone</b>
33.654.83 1/0001-36	CNPq	Auxílio à pesquisa	central.atendimento@faperj.br	(21) 2333- 2000
30.495.39 4/0001-67	FAPERJ	Auxílio à pesquisa	atendimento@cnpq.br	(61) 3211 4000

## Capítulo 3 Produção Intelectual

### 3.1. Artigo #1

#### 3.1.1. Metadados do artigo #1.

<b>Journal:</b>	<i>Asian Journal of Sports Medicine</i>
<b>Two-year Impact Factor (YEAR)<sup>5</sup>:</b>	1,22
<b>Classificação Qualis (ANO)<sup>6</sup>:</b>	A4
<b>Submetido/Revisado/Aceito em:</b>	Submetido em junho/2020

#### 3.1.2. Contribuição dos autores do artigo #1 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*<sup>7</sup>.

Iniciais dos autores, em ordem:	RAOD	ASF	LPASN	MSC	JVP	AJL
<b>Concepção</b>	X			X	X	X
<b>Métodos</b>	X	X	X			X
<b>Programação</b>	X		X	X		X
<b>Validação</b>	X	X				X
<b>Análise formal</b>	X	X			X	X
<b>Investigação</b>	X	X	X	X		X
<b>Recursos</b>	X				X	X
<b>Manejo dos dados</b>	X	X				X
<b>Redação do rascunho</b>	X					X
<b>Revisão e edição</b>	X	X	X	X	X	X
<b>Visualização</b>	X		X			X
<b>Supervisão</b>	X		X			X
<b>Administração do projeto</b>	X					X
<b>Obtenção de financiamento</b>						X

<sup>5</sup> Disponível para consulta em: [www.scimagojr.com](http://www.scimagojr.com)

<sup>6</sup> Disponível para consulta em: [www.sucupira.capes.gov.br](http://www.sucupira.capes.gov.br)

<sup>7</sup> Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

**Manuscrito submetido na revista *Asian Journal of Sports Medicine***

**Heart Rate Variability in Adults with Sickle Cell Anemia during a  
Multitasking Field Test**

**Authors names and affiliations:**

Rafael Alexandre de Oliveira Deucher,<sup>1</sup> Arthur de Sá Ferreira,<sup>1</sup> Leila Paula Alves da Silva Nascimento,<sup>1</sup> Mariana Soares da Cal<sup>2</sup> Jannis Vasileios Papathanasiou<sup>3,4</sup>, and Agnaldo José Lopes<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Rehabilitation Sciences Post-Graduate Program, Augusto Motta University Center (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup> School of Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup> Department of Medical Imaging, Allergology and Physiotherapy, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

<sup>4</sup> Department of Kinesitherapy, Faculty of Public Health, Medical University of Sofia, Bulgaria

*Authors' e-mail address:*

Rafael Alexandre de Oliveira Deucher: raodeucher@yahoo.com.br

Arthur de Sá Ferreira: asferreira@unisiam.edu.br 0000-0001-7014-2002

Leila Paula Alves da Silva Nascimento: leilapasn@gmail.com 0000-0001-7371-0095

Mariana Soares da Cal: marianaadacal@yahoo.com.br

Jannis Vasileios Papathanasiou: giannipap@yahoo.co.uk 0000-0003-2557-5508

Agnaldo José Lopes: agnaldolopes.uerj@gmail.com 0000-0001-8598-4878

*Correspondence author:* Rehabilitation Sciences Post-Graduate Program, Augusto Motta University Center (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil. E-mail: [agnaldolopes.uerj@gmail.com](mailto:agnaldolopes.uerj@gmail.com)

## Abstract

**Background:** The integrity of the autonomic nervous system (ANS) is essential for keeping physiological processes stable, even under stress. Since there is growing interest in heart rate variability (HRV) analysis for the noninvasive assessment of the ANS in sickle cell anemia (SCA) patients, we studied the behavior of the ANS in the presence of a stressor that simulates daily-life multitasking, the Glittre ADL test (GA-T).

**Objective:** To evaluate the involvement of the ANS using HRV in adults with SCA during the GA-T and to quantify the strength of the correlation of HRV with lung and muscle functions.

**Methods:** In this cross-sectional study, 16 adults with SCA and 12 controls underwent HRV assessment during the GA-T, pulmonary function tests (spirometry, diffusing capacity for carbon monoxide (DL<sub>CO</sub>), and respiratory muscle testing). Peripheral muscle function (handgrip strength (HGS) and quadriceps strength (QS)) were also measured.

**Results:** Compared to controls, adults with SCA showed lower HRV, with worse parasympathetic modulation due to reductions in the following indices: the root-mean-square difference of successive normal iRRs (iRR) (RMSSD); the percentage of pairs of consecutive iRRs whose difference is > 50 m (pNN50); the high-frequency component of heart rate variability (HF); and the standard deviation of instantaneous beat-to-beat variability (SD1) (P

< 0.001 for all). Compared to the controls, individuals with SCA showed greater sympathovagal imbalance (higher ratio between low-frequency and HF components) and lower complexity of the ANS (lower approximate entropy). The GA-T time was correlated with parasympathetic activity indices: RMSSD ( $r_s = -0.650$ ,  $P < 0.01$ ); pNN50 ( $r_s = -0.932$ ,  $P < 0.0001$ ), HF ( $r_s = -0.579$ ,  $P < 0.01$ ), and SD1 ( $r_s = -0.814$ ,  $P < 0.0001$ ). Correlations between parasympathetic activity indices and DL<sub>CO</sub>, HGS, and QS measures were also significant.

**Conclusions:** Adults with SCA have low HRV, with low parasympathetic activity, sympathovagal imbalance, and abnormal ANS complexity. In addition, lower HRV is associated with longer GA-T time, greater impairment of pulmonary diffusion, and greater muscle strength dysfunction.

*Keywords:* Sick cell anemia, Heart rate variability, Functional capacity

## 1. Background

Sickle cell disease (SCD) is a hereditary condition with high prevalence and high morbidity and mortality worldwide (1). SCD encompasses a variety of genotypes characterized by the presence of the hemoglobin S gene that can occur in heterozygosity with other abnormal hemoglobin genes. In the homozygous form, the disease is called sickle cell anemia (SCA) and is characterized by a clinically more severe phenotype than the heterozygous form (2). In individuals with SCA, changes in blood rheology, chronic inflammatory processes, and vascular damage play a key role in the occurrence of disease complications (3). From the pathophysiological point of view, this chronic hemolytic condition involves recurrent episodes of inflammation, oxidative stress, and vascular



occlusion, causing acute manifestations, especially the vaso-occlusive crisis (VOC), which can also lead to chronic multiple-organ dysfunction, including of the heart (3).

Cardiovascular disease (CVD) is increasingly recognized as a major contributor to premature death in people with SCA (4). The cardiovascular abnormalities in these individuals include cardiomegaly, hyperdynamic precordium, systolic murmurs, and biventricular hypertrophy (5, 6). In addition, individuals with SCA experience VOCs that may occasionally be associated with abnormalities in the cardiac conduction system and myocardial infarction (5). Curiously, sudden death events with no detectable cause at autopsy sums up to 40% of all deaths in adults with SCA (6). However, there is increasing evidence of an abnormal function of the autonomic nervous system (ANS) in SCA, which may lead to an increased risk of sudden death. In addition, ANS dysfunction in SCA seems to be clearly associated with a reduction in the ankle-brachial systolic blood pressure index, erectile dysfunction, syncope, leg ulcers, and acute chest syndrome (ACS) (7).

The ANS imbalance caused by low parasympathetic activity at rest and impaired ANS reactivity during different challenges—both leading to autonomic imbalances—have been reported in individuals with SCA, with the degree of change reflecting the clinical severity (8, 9). The ANS plays an important role in blood flow regulation because the blood vessels, especially the arterioles, are innervated by nerves of the sympathetic nervous system (SNS) (3). Therefore, abnormal autonomic control of peripheral vascular resistance may predispose individuals with SCA to prolonged vasoconstriction in response to stress stimuli and exacerbate ANS changes (4).

The Glittre ADL test (GA-T)—which is an important stress stimulus—was developed to meet the need for a broader and more representative objective evaluation of functionality by involving tasks that simulate activities of daily living (ADLs), including arm activities performed without support, walking, going up stairs, reaching, handgrip and carrying weight

(10, 11). Since there is growing interest in the study of heart rate variability (HRV) as it comprises a noninvasive method for assessing the autonomic nerve activity in individuals with SCA, we decided to evaluate HRV during multitasking in the GA-T, which encompasses both upper- and lower-limb activities.

## 2. Objectives

To evaluate the involvement of the ANS using HRV in adults with SCA during GA-T and to quantify the strength of the correlation of HRV variables with pulmonary and peripheral muscle functions.

## 3. Methods

### 3.1. Participants

This cross-sectional study was performed in adults with SCA aged  $\geq 18$  years who were regularly monitored at Pedro Ernesto University Hospital of the State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil. Inclusion criteria for patients comprised a steady state of the disease (i.e. without blood transfusion in the past 3 months) and no occurrence of infection, ACS, or VOC within  $> 1$  month prior to study enrollment (9). The following exclusion criteria were used: known acute or chronic diseases, including CVD, stroke, kidney disease, liver disease, asthma, and diabetes; significant sickle cell symptoms and/or VOC less than 4 weeks from the beginning of the study; use of cardioactive drugs such as  $\beta$ -blockers, glucosides, and antiarrhythmic agents, or other drugs known to affect ANS functions (e.g. antidepressants, diuretics, antihistamines, aspirin); history of surgery on the upper or lower limbs; and inability to walk. We also evaluated 12 controls aged  $\geq 18$  years. This group was recruited at the Augusto Motta University Center, Rio de Janeiro, Brazil and was composed

of individuals able to walk who had no previous history of cardiopulmonary or musculoskeletal disease.

The Research Ethics Committee of the State University of Rio de Janeiro approved this study protocol (No. 1.718.917/2016) and all participants signed a written informed consent form.

### **3.2. Pulmonary function testing (PFT)**

PFT—spirometry, diffusing capacity for carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ), and respiratory muscle testing (RMT) —were performed on an HDpft 3000 device (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA) following the standardization and interpretation previously established (12).  $DL_{CO}$  was evaluated by the single breath-hold technique and was summarized as the mean of two measures. The predicted values were calculated using national equations (13-15).

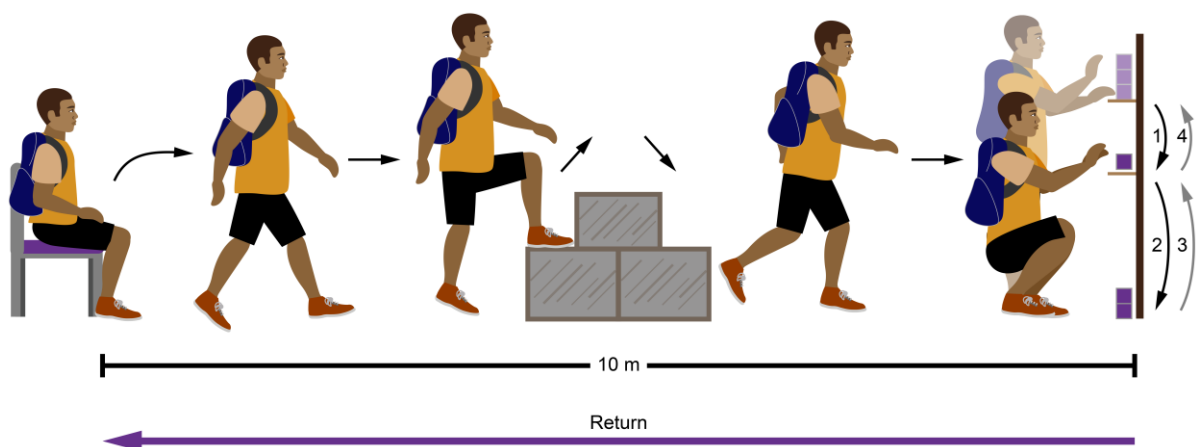
### **3.3. Peripheral muscle function (PMF)**

The PMF was evaluated through handgrip strength (HGS) and quadriceps strength (QS). HGS was measured by a maximal isometric strength test with the SH5001 device (Saehan Corporation, Korea) in the dominant upper limb. The participants were positioned according to standard recommendations (16), with their elbow flexed at  $90^\circ$ , the forearm half-pronated, and the wrist in a neutral position. HGS was summarized as the highest value of three attempts with a 60-s rest time. The QS was evaluated with a tension dynamometer (sensor capacity = 200 kg, E-lastic 5.0, E-sporte SE, Brazil). The range of motion within  $90^\circ$  during the test was determined, starting at  $90^\circ$  flexion at the knee. The maximum force was assessed in the dominant leg after a 5-s sustained isometric contraction. QS was summarized as the highest value from three attempts with a 1-min intervals (17).

### 3.5. GA-T

The GA-T was given as previously described (10, 11). The GA-T is a test that comprises multiple tasks that simulate ADLs, including lifting a chair, walking along a path interposed at its midpoint by a staircase, removing boxes from a shelf and placing those boxes on another shelf; and placing the boxes on the floor and then putting them back on a shelf (Figure 1). The protocol was performed twice at an interval of 30 min, and the data for the shorter GA-T were taken for analysis (10, 11).

**Figure 1.** In the Glittre ADL test, the participant carries a backpack on his back with a weight of 2.5 kg for women and 5 kg for men and walks a 10 m circuit. The participant, from the seated position, walks a course interposed in his half by a box with 2 steps to go up and 2 to go down. After going through the rest of the route, the participant is faced with a shelf containing 3 boxes of 1 kg each, located on the highest shelf, and must then move them, one at a time, to the lowest shelf and, later, up to the floor. Then, the boxes must be replaced on the lowest shelf and later on the highest shelf. Then, the participant comes back, taking the route in reverse. Immediately afterwards, he starts another lap, covering the same circuit, until he completes five laps.



### 3.6. Autonomic nervous system activity

The RR interval (iRR) signals captured by the telemetric cardiac monitor V800 (Polar OY, Finland) and were exported to Kubios software (Kuopio, Finland) to calculate the HRV indices during the GA-T.

HRV in the time domain, frequency domain, and Poincaré plot non-linear analysis were performed as described by the Task Force recommendations (19). Time domain analysis included the following variables: mean iRR; maximum heart rate (maximum HR); standard deviation of all normal iRRs (SDNN), which shows the general ANS activity; root-mean-square difference of successive normal iRRs (RMSSD), showing the parasympathetic nervous system (PNS) modulation; percentage of pairs of consecutive iRRs whose difference is  $> 50$  m (pNN50), which also shows PNS modulation; and triangular interpolation of the iRR histogram (TINN), which shows the general ANS activity (18). The frequency domain measures were mainly total power (TP, 0.04-0.15 Hz), which shows the general ANS activity, and its low-frequency component [LF, (0.04-0.15 Hz)], which is predominant an indicator of SNS activity, and its high-frequency component [HF, (0.15-0.4 Hz)], which is an indicator of PNS activity. Last, the LF/HF ratio shows the sympathovagal balance, a high value indicating SNS dominance (19, 20). At the end, Poincaré plot non-linear measures were evaluated: standard deviation of instantaneous beat-to-beat variability (SD1), which describes short-term variability (shows PNS modulation); standard deviation of long-term continuous iRRs (SD2), which describes long-term variability (shows general ANS activity); the SD2/SD1 ratio; and approximate entropy (ApEn), which detects changes in a time series, indicating ANS complexity.

### 3.5. Statistical analysis

The distribution of data was determined by the Shapiro-Wilk test. Data are summarized using mean  $\pm$  SD, median (interquartile range), or frequency (percentage). Between-group comparisons of demographic data, pulmonary function, PMF, GA-T time, and HRV were evaluated using independent samples *t* test or the Mann-Whitney test for numerical data and by Fisher's exact test for categorical data. The correlation between HRV, GA-T time, pulmonary function, and PMF variables were analyzed using the Spearman's correlation coefficient ( $r_s$ ). The significance level adopted was 5%. Data analysis was performed using SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

## 4. Results

Twenty-three adults with SCA were eligible for the study; seven individuals were excluded because they presented a VOC at less than 4 weeks before the study ( $n = 3$ ); use of cardioactive drugs or drugs that could affect autonomic functions ( $n = 3$ ); or inability to walk ( $n = 1$ ). Thus, the sample evaluated consisted of 16 adults with SCA, with a mean age of  $29.9 \pm 8$  years. Compared to controls, adults with SCA showed lower values of pulmonary function (including RMT), HGS, and QS. The demographic data, pulmonary function, and PMF of individuals with SCA and controls are shown in Table 1.

**Table 1** Demographic, Pulmonary Function and Peripheral Muscle Function Data of Patients and Controls<sup>a</sup>

Variables	Sickle cell anemia group ( <i>n</i> = 16)	Control group ( <i>n</i> = 12)	P value
<b>Demographic Data</b>			
Age, years	29.9 ± 8	30.5 ± 7.2	0.85
Sex, female/male	9/7	8/4	0.43
Weight, kg	63.8 ± 14.4	64.9 ± 10.4	0.82
Height, cm	164 ± 7	162 ± 5	0.43
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.6 ± 4.2	24.8 ± 3	0.40
<b>Pulmonary Function</b>			
FVC (% predicted)	75 (58–86)	96 (87–100)	<b>0.0004</b>
DLco (% predicted)	69 (57–98)	116 (103–118)	<b>&lt;0.0001</b>
PImax (% predicted)	49 (40–63)	101 (95–115)	<b>&lt;0.0001</b>
PEmax (% predicted)	48 (25–61)	94 (85–108)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Peripheral Muscle Function</b>			
HGS (kgf)	24 (17–36)	39 (33–46)	<b>0.006</b>
QS (kgf)	23 (14–31)	33 (30–36)	<b>0.002</b>

Abbreviations: BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide; PImax, maximal inspiratory pressure, PEmax, maximal expiratory pressure; HGS, handgrip strength; QS, quadriceps strength.

<sup>a</sup>Values expressed as mean ± SD or median and interquartile interval values.

The median time to perform the GA-T tasks was 257 (198–368) s in adults with SCA, which was significantly higher than the time observed in the controls. Regarding the HRV variables measured during the GA-T, adults with SCA showed values that differed from the controls for all indices, except for the SD1/SD2 ratio. The most striking differences between the two groups were observed for the following variables: RMSSD, pNN50, HF, LF/HF ratio, SD1, and ApEn ( $P < 0.0001$  for all). The GA-T measures and HRV indexes during the GA-T are shown in Table 2.



**Table 2** Glittre ADL Test and Heart Rate Variability Data of Patients and Controls<sup>a</sup>

<b>Variables</b>	<b>Sickle cell anemia group (n = 16)</b>	<b>Control group (n = 12)</b>	<b>P value</b>
<b>GA-T</b>			
Total time, s	257 (198–368)	179 (156–195)	<b>0.007</b>
<b>Heart rate variability</b>			
Maximum HR, bpm	141 (130–166)	130 (126–135)	<b>0.025</b>
Mean iRR, ms	499 (426–526)	610 (450–765)	<b>0.020</b>
SDNN, ms	18 (10–23)	26 (12–40)	<b>0.033</b>
RMSSD, ms	16 (10–19)	44 (37–52)	<b>&lt;0.0001</b>
pNN50, %	1.03 (0.35–2.53)	15.9 (12.5–22)	<b>&lt;0.0001</b>
TINN, ms	124 (100–166)	172 (128–203)	<b>0.031</b>
TP, ms <sup>2</sup>	448 (359–550)	762 (421–1365)	<b>0.008</b>
LF, ms <sup>2</sup>	80 (20–96)	117 (50–168)	<b>0.014</b>
LF, nu	83 (69–87)	94 (83–113)	<b>0.020</b>
HF, ms <sup>2</sup>	24 (12–44)	295 (199–326)	<b>&lt;0.0001</b>
HF, nu	15 (12–20)	37 (20–52)	<b>0.003</b>
LF/HF	1.96 (1.40–3.69)	0.91 (0.69–1)	<b>&lt;0.0001</b>
SD1, ms	8.20 (6.20–12.9)	36 (28–43)	<b>&lt;0.0001</b>
SD2, ms	26 (13–30)	50 (17–61)	<b>0.013</b>
SD2/SD1	2.64 (2–3.42)	2.51 (1.80–3.32)	0.68
ApEn	0.72 (0.57–0.92)	1.33 (1.26–1.52)	<b>&lt;0.0001</b>

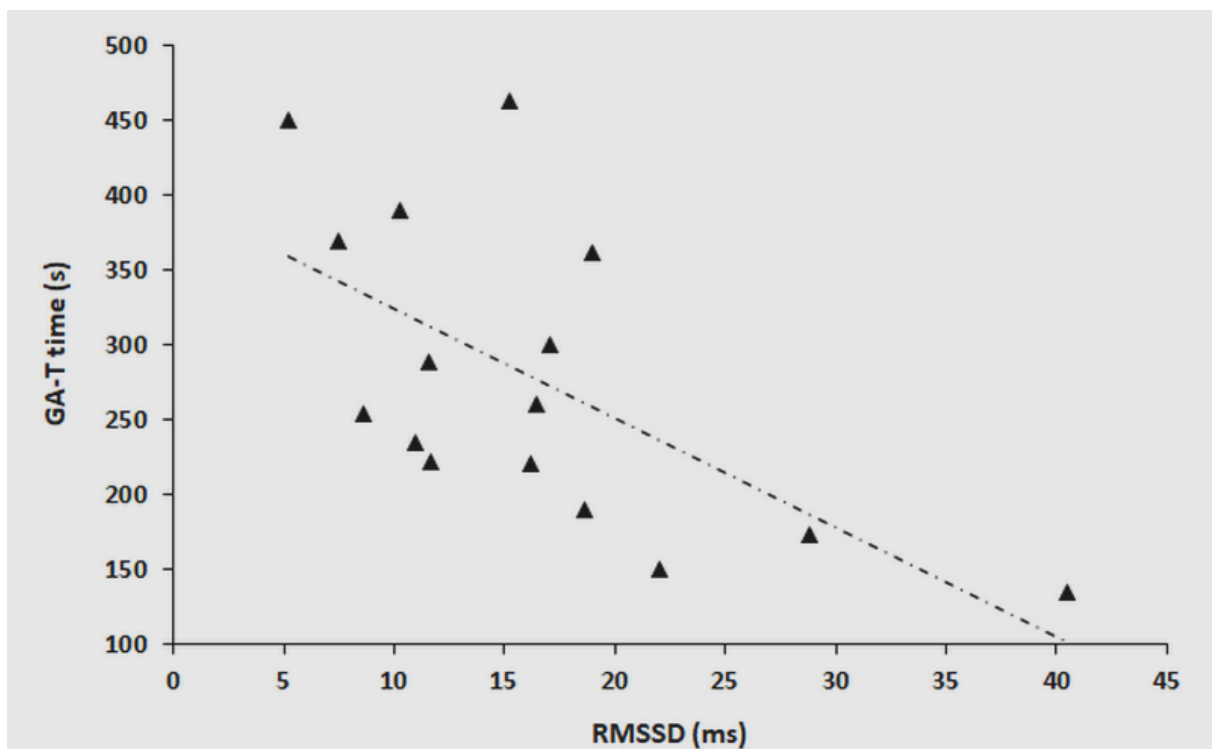
Abbreviations: HR, heart rate; iRR; R-R intervals; SDNN, standard deviation of all normal iRR; RMSSD, root-mean-square difference of successive normal iRRs; pNN50, percentage of pairs of consecutive iRRs whose difference is  $> 50$  m; TINN, triangular interpolation of iRR histogram; TP, total power; LF, low frequency in heart rate variability; HF, high frequency in heart rate variability; SD1, standard deviation of instantaneous beat-to-beat variability; SD2, standard deviation of long-term continuous iRRs; ApEn, approximate entropy.

<sup>a</sup>Values expressed as median and interquartile interval values.

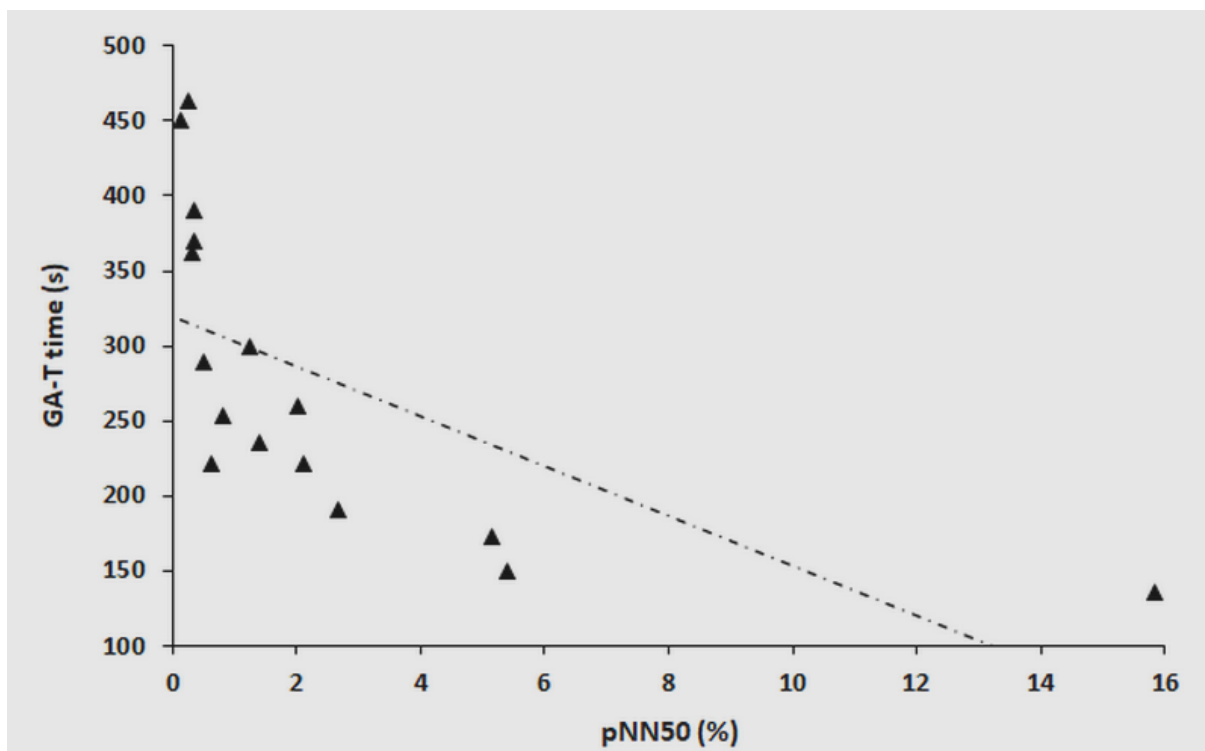
The correlation analysis between HRV variables, GA-T time, pulmonary function, and PMF are shown in Table 3 and Figure 2. The strongest correlations were between the PNS modulation indices (especially RMSSD, pNN50, and SD1) and the GA-T time, DL<sub>CO</sub>, maximal inspiratory pressure (P<sub>I</sub>max), HGS, and QS. Additionally, the GA-T time correlated significantly with DL<sub>CO</sub> ( $r_s = -0.673$ ,  $P = 0.004$ ), P<sub>I</sub>max ( $r_s = -0.755$ ,  $P = 0.0007$ ), HGS ( $r_s = -0.660$ ,  $P = 0.005$ ), and QS ( $r_s = -0.718$ ,  $P = 0.002$ ).

**Figure 2.** Relationships of the Glittre ADL test (GA-T) time with the root-mean-square difference of successive normal iRR (RMSSD,  $r_s = -0.650$ ,  $P < 0.01$ ) (A), the per cent of iRR differing by >50 ms from the preceding one (pNN50,  $r_s = -0.932$ ,  $P < 0.0001$ ) (B), the high frequency in heart rate variability (HF,  $r_s = -0.579$ ,  $P < 0.01$ ) (C), and the standard deviation measuring the dispersion of points in the plot perpendicular to the line of identity (SD1,  $r_s = -0.814$ ,  $P < 0.0001$ ) (D) in sickle cell anemia (SCA) individuals.

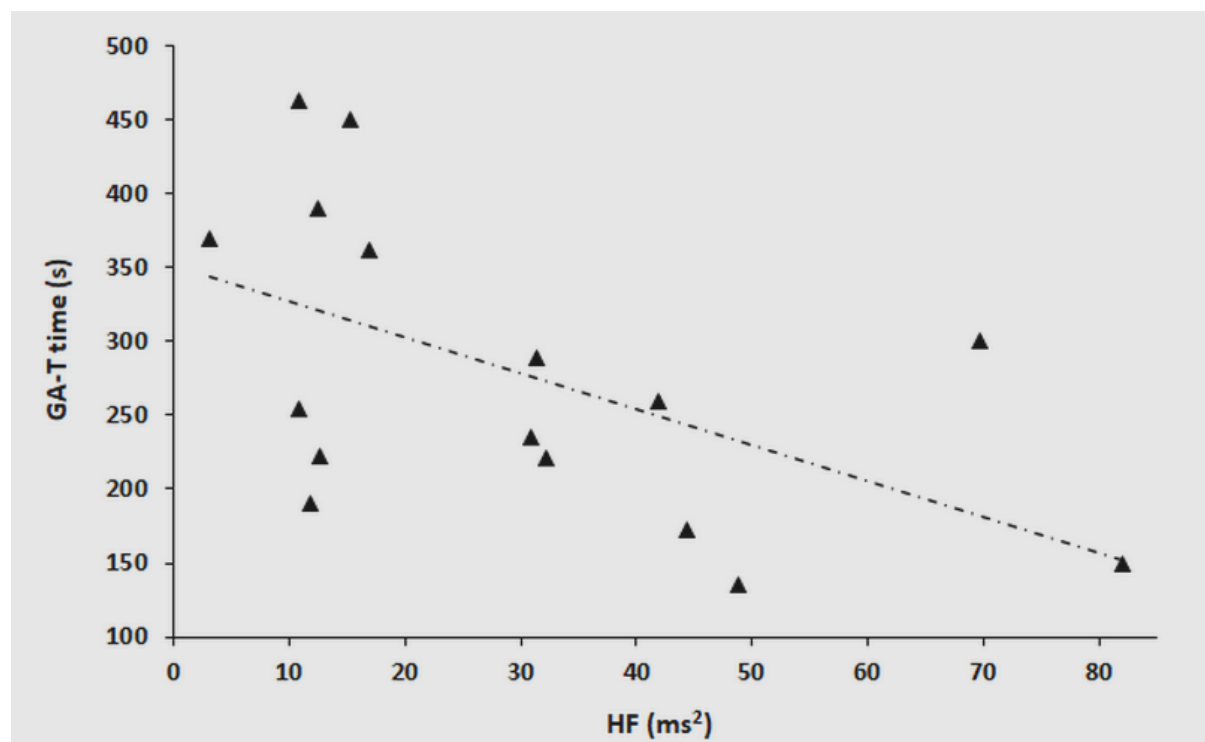
(A)



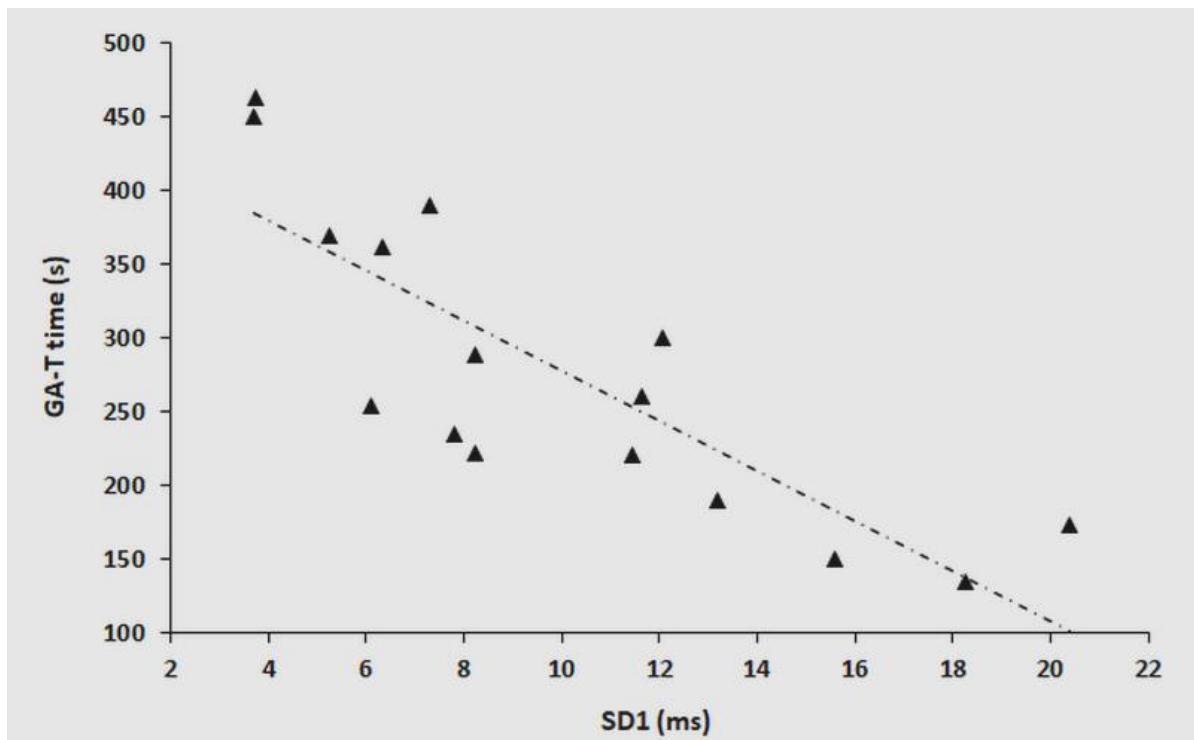
(B)



(C)



(D)



**Table 3** Spearman's Correlation Coefficients between Heart Rate Variability, Glittre ADL Test, Pulmonary Function, and Peripheral Muscle Strength

Variables	GA-T time	FVC	DLco	PImax	PEmax	HGS	QS
Maximum HR, bpm	0.100	-0.171	-0.303	0.113	-0.006	-0.215	-0.192
Mean iRR, ms	-0.274	0.229	0.477	0.118	0.105	0.339	0.336
SDNN, ms	<b>-0.535*</b>	0.435	0.381	<b>0.537*</b>	0.115	0.327	0.376
RMSSD, ms	<b>-0.650<sup>†</sup></b>	0.271	<b>0.605*</b>	<b>0.620<sup>†</sup></b>	0.302	<b>0.503*</b>	<b>0.508*</b>
pNN50, %	<b>-0.932<sup>§</sup></b>	0.188	<b>0.578*</b>	<b>0.733<sup>§</sup></b>	0.245	<b>0.501*</b>	<b>0.538*</b>
TINN, ms	<b>-0.526*</b>	0.186	0.383	<b>0.627<sup>†</sup></b>	0.075	0.120	0.191
Total power, ms <sup>2</sup>	<b>-0.529*</b>	0.100	0.472	0.489	-0.058	0.130	0.180
LF, ms <sup>2</sup>	-0.074	0.415	0.277	0.258	0.128	-0.007	-0.085
LF, nu	0.312	0.356	0.097	-0.149	-0.022	0.050	0.038
HF, ms <sup>2</sup>	<b>-0.579*</b>	0.138	<b>0.518*</b>	0.396	-0.010	0.224	0.299
HF, nu	0.209	-0.274	-0.439	0.003	-0.058	-0.352	-0.432
LF/HF	0.318	<b>0.544*</b>	0.034	-0.121	0.494	0.016	-0.171
SD1, ms	<b>-0.814<sup>§</sup></b>	0.229	<b>0.602*</b>	<b>0.745<sup>†</sup></b>	0.361	<b>0.496*</b>	<b>0.500*</b>
SD2, ms	-0.480	0.406	0.460	0.489	0.087	0.292	0.343
SD2/SD1	0.215	0.397	0.184	-0.141	-0.173	-0.088	-0.093
ApEn	<b>-0.653<sup>†</sup></b>	-0.091	-0.284	-0.364	-0.046	-0.337	-0.436

Abbreviations: GA-T, Glittre ADL test; FVC, forced vital capacity; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide; PImax, maximal inspiratory pressure, PEmax, maximal expiratory pressure; HGS, handgrip strength; QS, quadriceps strength; HR, heart rate; iRR; R-R intervals; SDNN, standard deviation of all normal iRR; RMSSD, root-mean-square difference of successive normal iRRs; pNN50, percentage of pairs of consecutive iRRs whose difference is > 50 m; TINN, triangular interpolation of iRR histogram; TP, total power; LF, low frequency in heart rate variability; HF, high frequency in heart rate variability; SD1, standard deviation of instantaneous beat-to-beat variability; SD2, standard deviation of long-term continuous iRRs; ApEn, approximate entropy.

Bold type indicates significant correlations. \*P < 0.05; †P < 0.01; ‡P < 0.0001

## 5. Discussion

The ANS regulates various physiological processes and its physiologic functioning is essential for maintaining stability, even in the presence of stressors. HRV, which is the variability in time and/or frequency of consecutive R waves of the heartbeat, has emerged as a noninvasive electrocardiographic marker of the influence of the activities of the SNS and PNS of the ANS on the sinoatrial node of the heart (21). Assuming the multitasking of the GA-T would be a strong stressor of the SNA in adults with SCA, we evaluated the phenotype of HRV in this population. Our main findings were that, compared to controls, adults with SCA had a marked reduction in HRV during the performance of the GA-T, in regard to the activity of both the SNS and the PNS. This reduced HRV occurred especially at the expense of parasympathetic activity, sympathovagal balance, and abnormal ANS complexity. In these individuals, there was a relationship between a lower HRV (especially of the indices that reflect vagal modulation) and a longer GA-T time, worse pulmonary diffusion, and lower respiratory and peripheral muscle strength. In addition, a worse performance on the GA-T (i.e., a longer time to perform its multiple tasks) was associated with worse pulmonary diffusion and respiratory/peripheral muscle strength. To the best of our knowledge, this study is the first to explore the performance of the ANS during the GA-T in individuals with SCA.

In SCA, the PNS functions seem to be more impaired than the SNS functions (5), with the relative predominance of the action of the SNS promoting peripheral vasoconstriction and reduction of local perfusion and, therefore, increasing the polymerization of hemoglobin S and the sickling of red blood cells (22). In the present study, when individuals with SCA were compared to controls, we observed lower PNS and SNS activity, although there was a clear parasympathetic withdrawal, with significantly lower RMSSD, pNN50, HF, and SD1 (all with  $P < 0.0001$ ). In addition, we observed a sympathovagal imbalance represented by the high LF/HF ratio. In line with these findings,



several studies have shown a persistent and sustained decrease in autonomic fluctuations in people with SCA, with a clear reduction in the PNS activity, both at rest and during exercise (3, 4, 8, 9, 22). Although the exact mechanism of cardiovascular autonomic dysfunction in SCA is not fully clear, many factors contribute to its pathophysiology, including fibromuscular dysplasia, damaged small vessel circulation, focal degeneration and apoptosis, procoagulant activity, abnormal coronary chemoreceptors, and increased oxidative stress (7). In SCA, long-term hypoxemia causes loss of cells in the ambiguous nucleus, which is a set of cells where several vagal efferent axons innervate the ganglionic plexuses on the dorsal surface of both atria (23).

HRV behaves as a complex, non-linear deterministic system with high variability that follows chaos theory and is modulated by the ANS (18). In fact, there is growing interest in evaluating the complexity of short-term cardiovascular control through HRV analysis. Non-linear analyses of the HRV are based on its random and nonperiodic nature and the fact that the HRV dynamics of a healthy heartbeat is variable. Thus, complexity and cardiovascular dynamics are inversely related because they represent less interaction between the ANS regulatory mechanisms (21). In the present study, we observed that adults with SCA had lower ApEn than control adults. In line with our results, data from the literature show that patients with cardiovascular diseases have reduced ANS complexity than healthy individuals, and the reduction in ApEn is an independent predictor of total mortality (24).

Several things contribute to the poor performance of individuals with SCA during exercise, such as low oxygen-carrying ability of hemoglobin, cardiopulmonary changes, muscle dysfunction, osteoarticular lesions, and poor physical fitness (25). Compared to the controls, adults with SCA required a median of almost 50% more time to perform the GA-T tasks. We also noted that the longer the GA-T time was, the lower the HRV was, and PNS activity was especially low. Similar to our findings, Hedreville et al. (8) observed that the

PNS activity indices were lower in patients with SCA than in healthy controls when these individuals were subjected to moderate acute exercise. Interestingly, we also observed a significant correlation between longer GA-T time and lower  $DL_{CO}$ , which is in agreement with other authors who studied functional exercise capacity in adults with SCA (25). This finding reinforces the use of reduced  $DL_{CO}$  as a marker of poor performance during exercise in individuals with SCA. It is also worth noting the relationships observed between the GA-T time and the PMF measures in our study, which indicate that the microvascular obstruction and the oxidative stress characteristic of SCA can negatively impact the peripheral muscles and reduce the performance of individuals during exercise (26).

A relationship between ANS behavior and pulmonary function has been discussed under both normal and pathological conditions (27-30). It has been hypothesized that HRV may be influenced by pulmonary function, regardless of cardiac autonomic control, with an increasing-decreasing HR resulting from a biphasic vagal response during the respiratory cycle that leads to instantaneous fluctuations in HRV—the so-called “respiratory sinus arrhythmia” (27, 30). To the best of our knowledge, no previously published work has analyzed the relationship between HRV and pulmonary function in individuals with SCA. Among the pulmonary function indices, we observed more significant correlations between  $DL_{CO}$  and vagal modulation parameters. These findings are in line with those observed by Pitocco et al. (29) in individuals with type 1 diabetes, where they found a close relationship between ANS dysfunction and  $DL_{CO}$  measures. It is hypothesized that ANS imbalance may modify the functioning of the peripheral and coronary microvasculature and play a role in abnormal regulation of pulmonary microcirculation (28). Thus, we hypothesized that ANS dysfunction is involved in the early reduction in  $DL_{CO}$  in people with SCA, possibly due to abnormal blood flow regulation at the pulmonary microvascular level. We also observed a significant relationship between HRV indices (especially those that reflect PNS activity) and

PI<sub>max</sub>. In this sense, it is important to note that the vagus, in addition to being involved in the innervation of the heart's PNS, also plays a role in the innervation of the respiratory muscles; therefore, there is some level of synchronicity between the activities of the respiratory and heart muscles (28).

Autonomic neuropathy may contribute to the pathogenesis of muscle dysfunction in various clinical conditions, with different degrees of impairment of the baroreflex mechanism of skeletal muscle. Here, the lower the HRV (especially the lower the PNS activity) the lower the PMF, as observed by Kabbach et al. (21), Camillo et al. (31), and Lima et al. (31, 32) in other patient populations, such as patients with chronic obstructive pulmonary disease or terminal liver disease. The relationship between HRV and PMF may have important implications. HGS has been described as a marker of the both regional (upper limbs) and integrity of global function of the individual, whereas an adequate HRV seems to reflect a healthy status with a self-regulated and adaptable cardiovascular system. In addition, HGS has been reported to be negatively associated with all-cause mortality (21). Therefore, an understanding of the relationships between HRV and PMF can help to determine whether HRV is associated with various aspects of SCA, thereby enabling the proposal of intervention strategies that can influence the results.

A major contribution of this study comprises the first evaluation of the phenotype of HRV in adults with SCA as compared to a control group during a submaximal test with multitasking that mimics ADLs. However, we must recognize its main limitations. First, the study population size was small, although the most significant correlations were almost always observed for the same parameters (i.e., PNS modulation indices). Second, we only evaluated adults with SCA, which prevents the generalization of our results to younger age groups of patients with the disease. Finally, the lack of normative values for HRV parameters during the GA-T makes it difficult to establish cutoff points for abnormal HRV in the

participants, although we used a control group. However, this study can serve as a theoretical reference for the design of other research aimed at evaluating intervention strategies that consider the ANS during submaximal exercise in patients with SCA. It is also worth noting that the relationships between HRV abnormalities, pulmonary dysfunction, and muscle dysfunction may also contribute to the future research in these individuals.

## 5.1. Conclusions

Adults with SCA have reduced HRV, and their low PNS activity, sympathovagal imbalance, and the abnormal complexity of the SLA are particularly important. In addition, a lower HRV is associated with a longer time to complete the GA-T, greater impairment in lung diffusion, and greater dysfunction of both respiratory muscle strength and peripheral muscle strength. Thus, the evaluation of HRV during GA-T may be worthwhile for the follow-up of individuals with SCA, including in the evaluation of their response to treatment.

## References

1. Carden MA, Little J. Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. *Haematologica*. 2019;104(9):1710-9.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
3. Chalacheva P, Kato RM, Shah P, Veluswamy S, Denton CC, Sunwoo J, et al. Sickle Cell Disease Subjects Have a Distinct Abnormal Autonomic Phenotype Characterized by Peripheral Vasoconstriction With Blunted Cardiac Response to Head-Up Tilt. *Front Physiol*. 2019;10:381.

4. Adebisi AA, Oyebowale OM, Olaniyi AJ, Falase AO. Heart rate variability study in adult Nigerian subjects with sickle cell disease during vaso-occlusive crisis. *Niger Postgrad Med J.* 2019;26(1):8-12.
5. Kolo PM, Sanya EO, Olanrewaju TO, Fawibe AE, Soladoye A. Cardiac autonomic dysfunction in sickle cell anaemia and its correlation with QT parameters. *Niger Med J.* 2013;54(6):382-5.
6. Sangkatumvong S, Coates TD, Khoo MC. Abnormal autonomic cardiac response to transient hypoxia in sickle cell anemia. *Physiol Meas.* 2008;29(5):655-68.
7. Oguanobi NI, Onwubere BJ, Anisiuba BC, Ike SO, Ejim EC, Ibegbulam OG. Clinical findings associated with cardiovascular autonomic dysfunction in adult sickle cell anaemia patients. *Acta Cardiol.* 2012;67(2):169-75.
8. 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.
9. Charlot K, Moeckesch B, Jumet S, Romana M, Waltz X, Divialle-Doumbo L, et al. Physical activity level is not a determinant of autonomic nervous system activity and clinical severity in children/adolescents with sickle cell anemia: A pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(11):1962-7.
10. Skumlien S, Hagelund T, Bjørtuft O, Ryg MS. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med.* 2006;100(2):316-23.
11. Reis CMD, Karloh M, Fonseca FR, Biscaro RRM, Mazo GZ, Mayer AF. Functional capacity measurement: reference equations for the Glittre Activities of Daily Living test. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):370-7.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.

13. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
14. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):729-37.
15. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-27.
16. Crosby CA, Wehbé MA, Mawr B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am*. 1994;19(4):665-70.
17. de Andrade Junior AB, Ferreira ADS, Assis ACB, Nascimento LPADS, Ribeiro CF, Papathanasiou JV, et al. Cardiac Autonomic Control in Women with Rheumatoid Arthritis During the Glittre Activities of Daily Living Test. *Asian J Sports Med*. 2020;11(2):e101400.
18. Corrêa PR, Catai AM, Takakura IT, Machado MN, Godoy MF. [Heart rate variability and pulmonary infections after myocardial revascularization]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):448-56.
19. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
20. Koopman FA, Tang MW, Vermeij J, de Hair MJ, Choi IY, Vervordeldonk MJ, et al. Autonomic Dysfunction Precedes Development of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *EBioMedicine*. 2016;6:231-7.
21. Kabbach EZ, Mazzuco A, Borghi-Silva A, Cabiddu R, Agnoletto AG, Barbosa JF, et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2221-30.

22. Charlot K, Hierso R, Lemonne N, Romana M, Tressières B, Lalanne-Mistrih ML, et al. Changes in autonomic nervous activity during vaso-occlusive crisis in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(3):484-6.
23. Ai J, Epstein PN, Gozal D, Yang B, Wurster R, Cheng ZJ. Morphology and topography of nucleus ambiguus projections to cardiac ganglia in rats and mice. *Neuroscience*. 2007;149(4):845-60.
24. Cygankiewicz I, Corino V, Vazquez R, Bayes-Genis A, Mainardi L, Zareba W, et al. Reduced Irregularity of Ventricular Response During Atrial Fibrillation and Long-term Outcome in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2015;116(7):1071-5.
25. Marinho CL, Maioli MC, Soares AR, Bedirian R, Melo PL, Guimarães FS, et al. Predictive models of six-minute walking distance in adults with sickle cell anemia: Implications for rehabilitation. *J Bodyw Mov Ther*. 2016;20(4):824-31.
26. Gonçalves CEA, Silva PO, Soares MS, Bunn PS, Lima CMA, Lopes AJ. Muscle dysfunction is associated with poorer health-related quality of life in adults with sickle cell anaemia. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(1):43-53.
27. Sant' Anna M, Jr., Carvalhal RF, Carneiro JR, Lapa MS, Zin WA, Lugon JR, et al. Association between respiratory mechanics and autonomic function in morbid obesity. *Rev Port Pneumol*. 2014;20(1):31-5.
28. Ďurdík P, Vojtková J, Michnová Z, Turčan T, Šujanská A, Kuchta M, et al. Pulmonary function tests in type 1 diabetes adolescents with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2016;30(1):79-84.
29. Pitocco D, Santangeli P, Fuso L, Zaccardi F, Longobardi A, Infusino F, et al. Association between reduced pulmonary diffusing capacity and cardiac autonomic dysfunction in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(11):1366-9.

30. Bianchim MS, Sperandio EF, Martinhão GS, Matheus AC, Lauria VT, da Silva RP, et al. Correlation between heart rate variability and pulmonary function adjusted by confounding factors in healthy adults. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(3).
31. Camillo CA, Pitta F, Possani HV, Barbosa MV, Marques DS, Cavalheri V, et al. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung.* 2008;186(6):393-401.
32. de Lima DC, Ribeiro HS, Cristina R, Oliveira M, Generoso Sde V, Lima AS, et al. Functional status and heart rate variability in end-stage liver disease patients: association with nutritional status. *Nutrition.* 2015;31(7-8):971-4.



## Capítulo 4                    Considerações Finais

---

Conforme análise epidemiológica realizada por órgãos competentes do nosso país, a tendência é de aumento de adultos com AF no Brasil. Uma vez que esta é uma doença tão prevalente e incidente no Brasil e no mundo, seu estudo torna-se fundamental para um melhor cuidado futuro destes pacientes.

O comprometimento do SNA também vem sendo muito discutido ultimamente, pois este pode comprometer as AVD dos portadores da AF. Por isso, entender o grau de alteração de funcionamento do SNA nestes pacientes se torna importante.

O uso do teste de AVD-Glittre – inicialmente desenvolvido para avaliar a capacidade funcional de pacientes com pneumopatia por doença obstrutiva –, se mostrou igualmente interessante quando aplicado para avaliação em pacientes portadores de outras doenças como a AF.

Decidimos, então, avaliar o SNA por método não invasivo como o uso da análise da VFC, buscando correlacionar esta medida com a capacidade funcional. Conseguimos demonstrar que a hipótese de que haveria uma menor resposta do SNA nos pacientes portadores de AF era verdadeira e, além do mais, que ainda se correlaciona com comprometimento muscular periférico, função pulmonar e pior desempenho no cumprimento de tarefas que mimetizam as atividades básicas diárias.

Diversos aspectos ainda devem ser objetivo de estudo nos pacientes com AF. Identificar o envolvimento patológico do SNA traz à tona características muito particulares destes pacientes. Sabendo-se disso, os profissionais envolvidos com o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação destes podem direcionar cada vez mais sua atuação na prática clínica.

---

## Referências

---

ACHARYA, U. R.; JOSEPH, K. P.; KANNATHAL, N.; MIN LIM, C.; SURI, J. S. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006;44(12):1031-1051.

ADEBIYI, A. A.; OYEBOWALE, O. M.; OLANNIYI, A. J.; FALASE, A. O. Heart rate variability study in adult Nigerian subjects with sickle cell disease during vaso-occlusive crisis. *Niger Postgrad Med J.* 2019;26(1):8-12.

ANDRADE JUNIOR, A. B.; FERREIRA, A. S.; ASSIS, A. C. B.; NASCIMENTO, L. P. A. S.; RIBEIRO, C. F.; PAPATHANASIOU, J. V.; et al. Cardiac autonomic control in women with rheumatoid arthritis during the Glittre activities of daily living test. *Asian J Sports Med.* 2020;11(2):e101400.

ANTHI, A.; MACHADO, R. F.; JISON, M. L.; TAVEIRA-DA SILVA, A. M.; RUBIN, L. H.; HUNTER, L.; et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1272-1279.

ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de Doenças Falciformes. – Brasília : ANVISA, 2001.

BANDEIRA, F. M. G. C., BEZERRA, M. A. C.; SANTOS, M. N. N.; GOMES, Y. M.; ARAÚJO, A. S., ABATH, F. G. C. Importância dos programas de triagem para o gene hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(2):179-184.

BONDS, D. R. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease clinical phenotype. *Blood* 2005;19(2);99-110.

CHALACHEVA, P.; KATO, R. M.; SHAH, P.; VELUSWAMY, S.; DENTON, C. C.; SUNWOO, J. et al. Sick cell disease subjects have a distinct abnormal autonomic phenotype characterized by peripheral vasoconstriction with blunted cardiac response to head-up tilt. *Front Physiol.* 2019;10:381.

CHARLOT, K.; MOECKESCH, B.; JUMET, S.; ROMANA, M.; WALTZ, X.; DIVIALLE-DOUMDO, L. et al. Physical activity level is not a determinant of autonomic nervous system activity and clinical severity in children/adolescents with sickle cell anemia: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(11):1962-1967.

CONNES, P.; COATES, T. D. Autonomic nervous system dysfunction: implication in sickle cell disease. *C. R. Biologies.* 2013;336(3):142-147.

CORRÊA, P. R.; CATAI, A. M.; TAKAKURA, I. T.; MACHADO, M. N.; GODOY, M. F. Heart rate variability and pulmonary infections after myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):448-456.

CROSBY, C. A.; WEHBE, M. A.; MAWR, B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am.* 1994;19(4):665-670.

ELTZSCHIG, H.K.; ECKLE, T. Ischemia and reperfusion: from mechanism to translation. *Nat Med.* 2011;17(11):1391-1401.

GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V. Cardiovascular Abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):1123-1133.

GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V.; JISON, M. L.; SHIZUKUDA, Y.; PLEHN, J. F.; MINTER, K. et al. Pulmonary hypertension as risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(9):886-895.

GROSSE, S. D.; ODAME, I.; ATRASH, H. K.; AMENDAH, D. D.; PIEL, F. B.; WILLIAMS, T. N. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med.* 2011;41(6 Suppl 4):S398-S405.

HALASA, N. B.; SHANKAR, S. M.; TALBOT, T. R.; ARBOGAST, P. G.; MITCHEL, E. F.; WANG, W. C. et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1428-1433.

HEDREVILLE, M.; CHARLOT, K.; WALTZ, X.; SINNAPAH, S.; ETIENNE-JULAN, M.; SOTER, V. 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):1-5.

HOSTYN, S. V.; CARVALHO, W. B.; JOHNSTON, C.; BRAGA, J. A. P. Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle cell disease through the six minute walk test. *J Pediatr*. 2013;89(6):588-594.

JESUS, L. E.; DEKERMACHER, S. Priapism in children: review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr*. 2009;85(3):194-200.

KATO, G. J.; PIEL, F.B.; REID, C.D. GASTON, OHENE-FREMPONG, K.; KRISHNAMURTI, L. et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18010 (2018).

KATO, G. J.; STEINBERG, M. H.; GLADWIN, M. T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 127, 750-760 (2017).

KARLOH, M.; KARSTEN, M.; PISSAIA, F. V.; DE ARAUJO, C. L.; MAYER, A. F. Physiological responses to the Glittre-ADL test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Med*. 2014;46(1):88-94.

KNOBEL, E. Monitorização hemodinâmica no paciente grave. Ed. Atheneu. 2013. 1°ed.

KOLO, P. M.; SANYA, E. O.; OLANREWaju, T. O.; FAWIBE, A. E.; SOLADOYE, A. Cardiac autonomic dysfunction in sickle cell anaemia and its correlation with QT parameters. *Niger Med J*. 2013;54(6):382-385.

MACLEAN, J. E.; ATENAFU, E.; KIRBY-ALLEN, M.; MACCLUSKY, I. B.; STEPHENS, D.; GRASEMANN, H. et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(10):1055-1059.

MEHARI, A.; KLINGS, E. S. Chronic pulmonary complications of sickle cell disease. *Chest* 2016;149(50):1313-1324.

MERLET, A. N.; CHATEL, B., HOURDÉ, C., RAVELOJAONA, M., BENDAHAN, D., FÉASSON, L et al. How sickle cell disease impairs skeletal muscle function: Implications in daily life. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(1):4-11.

MILLER, M. R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A. et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: o que se deve saber sobre herança genética. Brasília: Ministério da Saúde. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020. Acesso ao site em 14/10/2020. [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/@\\_@search?SearchableText=anemia+falciforme](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/@_@search?SearchableText=anemia+falciforme).

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M. C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-727.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; PERES, C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999;32 (6):729-737.

OGUANOBI, N. I.; ONWUBERE, B. J.; ANISIUBA, B. C.; IKE, S. O.; EJIM, E. C.; IBEGBULAM, O. G. Clinical findings associated with cardiovascular autonomic dysfunction in adult sickle cell anemia patients. *Acta Cardiol*. 2012;67(2):169-175.

PEREIRA, C. A. C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406.

PLATT, O. S.; THORINGTON, B. D.; BRAMBILLA, D. J.; MILNER, P. F.; ROSSE, W. F.; VICHINSKY, E. et al. Pain Sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991;325(1):11-16.

PIEL, F. B., HAY, S. I., GUPTA, S., WEATHERALL, D. J.; WILLIAMS, T. N. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med.* 2013;10:e1001484.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; AND REES, D. C. Sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561-1573.

REES, D.C.; WILLIAMS, T. N; GLADWIN, M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376(9757):2018-2031.

REIS, C. M.; KARLOH, M.; FONSECA, F. R.; BISCARO, R. R. M.; MAZO, G. Z.; MAYER, A. F. Avaliação da capacidade funcional: equações de referência para o teste Glittre Activities of Daily Living. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):370-377.

ROGERS, Z. R.; WANG, W. C.; LUO, Z.; IYER, R. V.; SHALABY-RANA, E.; DERTINGER, S. D. et al. Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. *Blood* 2011;117(9):2614-2617.

SANGKATUMYONG, S.; COATES, T. D.; KHOO, M. C. K. Abnormal autonomic cardiac response to transient hypoxia in sickle cell anemia. *Physiol Meas.* 2008; 29(5):655-668.

SERJEANT, G. R.; SERJEANT, B. E. Management of sickle cell disease; lessons from the Jamaican Cohort Study. *Blood Rev.* 1993;7(3):137-145.

SIMONNEAU, G.; MONTANI, D.; CELERMAJER, D. S.; DENTON, C. P.; GATZOULIS, A.; KROWKA, M. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801913.

SKUMLIEN, S.; HAGELUND, T.; BJØRTUFT, O.; RYG, M. S. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. *Respir Med.* 2006;100(2):316-323.

SHAFFER, F.; GINSBERG J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health* 2017;5:258.

STEINBERG, M. H. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11(1):163-184.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.

VOSKARIDOU, E.; CHRISTOULAS, D.; TEPOS, E. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. *Br J Haematol.* 2012;157(6):664-673.

WEST, M. S.; WETHERS, D.; SMITH, J.; STEINBERG, M. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. The cooperative Study of Sickle cell Disease. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(8):893-909.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hemoter.* 2007;29(3):207-214.

# Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

---

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução nº466, de 10 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde)

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo denominado “RECONDICIONAMENTO FÍSICO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: EFEITO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM ADULTOS COM ANEMIA FALCIFORME”, nos quais os objetivos são:

- Avaliar o efeito da reabilitação na qualidade de vida e saúde geral dos pacientes com Anemia Falciforme através do uso de questionários.
- Avaliar as medidas de pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>) e pressão expiratória máxima (PE<sub>max</sub>) após a execução do plano de tratamento.
- Avaliar os parâmetros de força e resistência desses pacientes durante a realização do handgrip e da dinamometria isométrica com eletromiografia de superfície após plano de tratamento.
- Avaliar a fadiga geral após a execução do plano de tratamento.
- Avaliar a capacidade funcional através do teste de caminhada de seis minutos e do teste de AVD-Glittre, antes e após a execução do plano de tratamento.

Este estudo justifica-se, pois pacientes com anemia falciforme possuem importantes limitações funcionais que afetam negativamente o desempenho do dia-a-dia e contribuem para a piora da doença, sendo necessário fazer um estudo para propor um tratamento para os problemas causados pela doença.

Sua participação no referido estudo é a de submeter-se a um período de tratamento fisioterapêutico onde você terá que fazer alguns exercícios de alongamento, força, caminhar em uma esteira e exercício de equilíbrio como ficar sobre uma perna. Para avaliar se você está melhorando, você terá que realizar testes físicos para avaliar seu esforço, onde você terá que caminhar em um corredor e sentado fazer força com uma perna. Em todos os exames citados anteriormente haverá a presença de um fisioterapeuta para prestar qualquer suporte que você precisar. Além dos exames, o senhor (a) terá que responder aos questionários apresentados pelo pesquisador.



Através dos resultados dessa pesquisa, o senhor (a) terá alguns benefícios como: tratamento para o seu problema de saúde, informações sobre seu estado de saúde relacionado à capacidade física e verificação do adequado andamento do seu tratamento clínico nos últimos meses. Esses dados serão divulgados em meio científico.

Poderão existir desconfortos e riscos decorrentes do estudo, entre eles: tonteira, desmaio, palpitação, elevação ou diminuição da pressão arterial, falta de ar, mas haverá um fisioterapeuta em todo o momento com o senhor (a). Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma identificar-lhe, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados do estudo.

Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável (Leila Paula Alves da Silva Nascimento) que pode ser encontrada no telefone (21) 98086-8000. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9797 ramal: 2015; e-mail: [comitedeetica@unisuam.edu.br](mailto:comitedeetica@unisuam.edu.br). É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada a sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta-corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de

confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

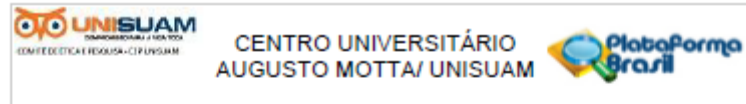
\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha

# Anexo 1 – Carta de aprovação do CEP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Recondicionamento físico em doenças negligenciadas: efeito sobre a qualidade de vida relacionada à saúde em adultos com anemia falciforme

**Pesquisador:** LEILA PAULA ALVES DA SILVA NASCIMENTO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 09131519.6.0000.5235

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.195.852

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de experimental em portadores adultos 18 anos de Anemia Falciforme, oriundos do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ). O estudo será realizado no Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM). Serão avaliados a qualidade de vida e o estado geral de saúde dos indivíduos em questão. Serão realizadas medidas funcionais e também serão utilizados questionários clínicos validados após a realização de um programa específico de recondicionamento físico.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a qualidade de vida relacionada às atividades da vida diária através do Lower extremity functional scale (LEFS) e Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) após a execução do plano de tratamento

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

São registrados adequadamente pelos autores e estão de acordo como escopo do projeto.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa relevante, bem delineada e que não apresenta nenhum Impeditivo ético para seu início imediato.

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

São apresentados adequadamente e em consonância com o delineamento do estudo.

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-0797 ( Ramal: 1015)  
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-0797 E-mail: comitedeetica@unisiam.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO  
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



Continuação do Parecer: 3.126.852

**Recomendações:**

Não há recomendação a fazer.

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

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

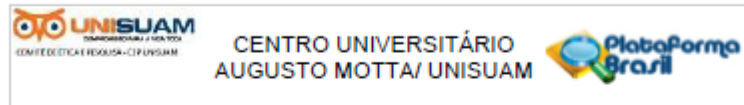
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1292771.pdf	07/02/2019 23:06:02		Aceito
Outros	Anuencia.pdf	07/02/2019 23:04:51	LEILA PAULA ALVES DA SILVA NASCIMENTO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Ciencia.pdf	07/02/2019 23:04:13	LEILA PAULA ALVES DA SILVA NASCIMENTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/02/2019 22:33:54	LEILA PAULA ALVES DA SILVA NASCIMENTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	07/02/2019 22:33:42	LEILA PAULA ALVES DA SILVA NASCIMENTO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	07/02/2019 22:33:09	LEILA PAULA ALVES DA SILVA NASCIMENTO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-0797 ( Ramal: 1015)  
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-0797 E-mail: [comitedetica@unuam.edu.br](mailto:comitedetica@unuam.edu.br)



Continuação do Parecer: 3.126.852

Não

RIO DE JANEIRO, 13 de Março de 2019

---

Assinado por:  
SUSANA ORTIZ COSTA  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)  
Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO