

Program of combined physical exercise reduces the perception of pain in a patient with sickle cell anemia. Case report

Programa de exercício físico combinado reduz a percepção da dor em paciente com anemia falciforme. Relato de caso

Renata Botelho¹, Ricardo Luís Fernandes Guerra^{1,2}, Vânia D'Almeida³, Alessandra Medeiros^{1,4}

DOI 10.5935/1806-0013.20170114

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Sickle cell anemia is one of the most common hereditary hematological disease in the world. Among many clinical manifestations, the main characteristic of this disease is the painful crises. Considering the increasing number of individuals with sickle cell anemia in Brazil, the increase in life expectancy of these individuals, who are advised to restrict physical activity, it is important to investigate this subject since exercises have been listed as relevant in health promotion. The objective of this study was to analyze the perception of pain, some physiological responses and the quality of life of a patient with sickle cell anemia undergoing a program of physical exercises (aerobic and resistance).

CASE REPORT: Female patient, 56 years old, diagnosed with sickle cell anemia as a child, and in the course of this research did not make routine use of drugs in the control of the disease. On physical and ergo-spirometric examination, and during four-month of combined exercise, she did not present critic clinical condition, only some characteristic difficulties such as musculoskeletal pain, low cardiorespiratory resistance, and early fatigue.

CONCLUSION: The results suggested that a program of combined and regular exercises produced important changes in the patient, in several aspects related to her health, including the reduction of musculoskeletal pain and increased general physical fitness, contributing to the improvement of the perception of quality of life.

Keywords: Health promotion, Musculoskeletal pain, Physical exercise, Physiology, Quality of life, Sickle cell disease.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A anemia falciforme é uma das doenças hematológicas hereditárias mais frequentes no mundo. Dentre as diversas manifestações clínicas, a principal característica dessa doença são as crises dolorosas. Considerando o crescente número de indivíduos com anemia falciforme no Brasil, o aumento da expectativa de vida desses indivíduos, e que ainda recebem orientação para restringirem práticas de esforços físicos, investigações sobre o tema se tornam relevantes, uma vez que o exercício físico tem sido elencado como estratégia na promoção da saúde. O objetivo deste estudo foi analisar a percepção da dor, algumas respostas fisiológicas e a qualidade de vida de uma portadora de anemia falciforme submetida a um programa de exercício físico combinado (aeróbio e resistido).

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 56 anos de idade, diagnosticada com anemia falciforme quando criança, e no decorrer desta pesquisa não fez uso rotineiro de fármacos para o controle da doença. No exame físico e ergoespirométrico, e durante o período de intervenção de quatro meses de exercício físico combinado, não apresentou quadro clínico crítico, apenas algumas dificuldades características, como: dores osteomusculares, baixa resistência cardiorrespiratória e fadiga precoce.

CONCLUSÃO: Os resultados sugeriram que um programa de exercício físico combinado e regular produziu alterações importantes para a paciente, em diferentes aspectos relacionados à sua saúde, dentre elas destacam-se a diminuição da dor osteomuscular e aumento da aptidão física geral, contribuindo para a melhora da percepção da qualidade de vida.

Descritores: Anemia falciforme, Dor musculoesquelética, Exercício físico, Fisiologia, Promoção da saúde, Qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia decorrente da troca de um ácido glutâmico por uma valina na sexta posição da beta-globina, dando origem à hemoglobina S (HbS). O gene responsável por codificar essa proteína está localizado no cromossomo 11. Em situações de ausência ou diminuição da tensão de oxigênio, a HbS sofre polimerização, alterando a morfologia das hemácias (falcização), as quais carregam menos oxigênio e apresentam dificuldades em circular adequadamente pelos pequenos vasos sanguíneos, resultando em obstrução do fluxo sanguíneo capilar e sua própria destruição precoce¹. AF é uma das doenças hematológicas hereditárias mais frequentes no mundo. No Brasil, tem importância epidemiológica significativa

1. Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista, Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde, Santos, SP, Brasil.

2. Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista, Departamento de Ciências do Movimento Humano, Santos, SP, Brasil.

3. Universidade Federal de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia, São Paulo, SP, Brasil.

4. Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista, Departamento de Biociências, Santos, SP, Brasil.

Apresentado em 05 de abril de 2017.

Aceito para publicação em 17 de julho de 2017.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Unidade I, Av. Ana Costa, 95 - 1º Andar - Vila Mathias
11060-001 Santos, SP, Brasil.

E-mail: renatabotelho2@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

em virtude da prevalência, de 2 a 8% da população, e da morbimortalidade que apresenta e por isso, tem sido apontada como uma questão de saúde pública². Contudo, devido aos avanços no tratamento, a taxa de mortalidade infantil diminuiu significativamente nas últimas décadas, porém, o número de adultos com AF com complicações tardias aumentou³.

O mecanismo fisiopatológico da doença pode acarretar diversas manifestações clínicas agudas e crônicas, como: síndrome torácica aguda, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral⁴. Dentre as manifestações características da doença, as crises de dor vaso-oclusiva são frequentes, promovendo dor nos ossos, nos músculos e nas articulações, resultantes da obstrução da microcirculação pelos eritrócitos falciformes⁵.

O esforço físico intenso é um dos fatores que pode contribuir para esse processo⁶, podendo agravar as complicações e ocasionar a morte súbita nesses pacientes. No entanto, estudo de Harmon et al.⁷ observou que o número absoluto de óbitos em pessoas com AF, devido ao exercício físico (EF), é pequeno e que a mortalidade ocorreu com praticantes de EF intenso. Desse modo, existem algumas recomendações para a prática de EF, a fim de diminuir os riscos e agravos na doença, como: controle da intensidade e duração do exercício e da hidratação durante a sua realização^{8,9}. Seguindo as recomendações, o estudo de Barbeau et al.¹⁰ demonstrou que o EF regular em intensidade moderada (60-75%) pode diminuir o risco de reação inflamatória relacionada ao exercício, e aumentar a reserva vasodilatadora, diminuindo os riscos de crise vaso-oclusiva.

As deficiências sistêmicas causadas pela doença podem levar a um estilo de vida mais sedentário, que por sua vez pode resultar em uma perda global de força muscular e capacidade cardiorrespiratória. Ivo e de Carvalho¹¹ relataram que pacientes com AF apresentaram dispnéia ao caminhar, subir as escadas ou rampas, ou realizando atividades físicas vigorosas, o que indica uma perda da capacidade funcional nessa população. Em virtude dessas alterações, limitações e dores, é comum também ocorrer um impacto variável na qualidade de vida (QV) desses pacientes¹².

Em consequência dos riscos inerentes da prática de EF mal orientado, e informações ainda insipientes na literatura científica, profissionais ainda relutam em recomendar o EF. Estudos sobre os efeitos do EF em pacientes com AF relataram efeitos benéficos na dor, na força e na QV em crianças^{13,14}. Porém, pouco se conhece sobre os possíveis efeitos em adultos, especialmente, do EF combinado. Considerando o crescente número de casos de AF no Brasil, o aumento da expectativa de vida desses indivíduos e a progressiva diminuição da capacidade funcional devido às complicações, especificamente as crises dolorosas, investigações sobre o tema se tornam relevantes, tanto para pacientes que irão se beneficiar diretamente dos efeitos do EF, quanto para profissionais da área da saúde, que poderão identificar estratégias terapêuticas para esses pacientes.

O objetivo deste estudo foi analisar a percepção de dor, algumas repostas fisiológicas e a QV de uma portadora de AF submetida a um programa de EF combinado.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 56 anos de idade, obteve diagnóstico de AF quando criança, e passou por um tratamento multiprofissional

junto à família, para maior compreensão sobre a doença, os sinais de gravidade e as medidas adequadas para prevenção e tratamento das crises. No decorrer desta pesquisa e nos seis meses anteriores, ela não fez uso rotineiro de fármacos para controle da doença, apenas relatou o uso nas crises dolorosas. No teste de hemoglobina apresentou anemia moderada (9,7 g/dL), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁵. No exame físico e ergoespirométrico, não apresentou quadro clínico crítico (úlceras, infecções bacterianas e demais complicações renais, oftalmológicas, neurológicas, cardiovasculares e pulmonares)¹⁶, apenas algumas dificuldades características da doença, como: dores osteomusculares (principalmente nos membros inferiores e na região lombar), baixa resistência cardiorrespiratória e fadiga precoce no teste ergoespirométrico. No mais, levava uma vida fisicamente ativa de acordo com dados obtidos pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ).

Antes do início das atividades, foram aplicados os questionários de dor (Inventário Breve de Dor - BPI)¹⁷ e nível de atividade física pelo IPAQ, forma Curta¹⁸, foram realizadas avaliações antropométricas (massa corporal, estatura e índice de massa corporal - IMC), e os testes de aptidão física (flexibilidade de membro superior e inferior, coordenação motora, agilidade, força de membro superior, inferior e abdominal e equilíbrio estático)¹⁹. Para mensuração da capacidade cardiorrespiratória foi realizado o teste de ergoespirometria em esteira rolante, sendo adotado o protocolo de Bruce adaptado, com carga progressiva até a exaustão voluntária máxima. Durante o teste foi realizado o acompanhamento da frequência cardíaca (FC), por meio de um frequencímetro (POLAR[®] T31), da pressão arterial (esfigmomanômetro e estetoscópio Premium) e da percepção subjetiva de esforço (PSE-Escala de Borg)²⁰. Ainda nas avaliações, foi mensurado o nível de hemoglobina, por meio da coleta sanguínea capilar e análise por hemoglobímetro (Agabe).

Além disso, para análise do efeito pré e pós-programa de EF na QV da paciente (caráter qualitativo), foi elaborada uma entrevista semiestruturada, objetivando a autopercepção de melhoras ou piores em relação a: dores, sono, humor, autoestima, saúde, prazer, estímulo, postura e exercícios.

O programa de EF adotado teve duração de quatro meses (48 sessões). O treinamento ocorreu de forma combinada (aeróbio e resistido na mesma sessão)²¹, e a sobrecarga foi aplicada de acordo com os resultados obtidos nos testes e pela PSE no decorrer do programa. Foram realizadas três sessões semanais de 60 minutos cada, composta por 30 minutos de treinamento aeróbio (realizada na FC entre o limiar anaeróbio um e o limiar anaeróbio dois [110-125 bpm]) e 30 minutos de treinamento resistido, com a realização de três séries, de 10 a 12 repetições, para os grandes grupos musculares, sendo intercalado trabalho para membros inferiores e superiores. A ordem adotada durante todo experimento foi o treinamento aeróbio seguido do resistido e a voluntária realizou as 48 sessões de EF previstas (100% de presença).

As características gerais da paciente, os resultados absolutos e as respectivas classificações dos testes funcionais (aptidão física), antes e após o período de EF, podem ser observadas na tabela 1. Destaca-se o aumento da pressão arterial diastólica (PAD) após o protocolo de treinamento e o discreto decréscimo no valor da hemoglobina. Além disso, os resultados finais indicaram que a paciente apresentou melhora em todas as variáveis após o programa de EF, exceto, no equilí-

Tabela 1. Valores de índice de massa corporal, frequência cardíaca, pressão arterial, testes bioquímicos e de aptidão funcional antes e após programa de exercícios físicos

Variáveis	Pré		Pós		Δ%
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	21,7		21,4		-1,38
Frequência cardíaca de repouso (bpm)	70		68		-2,86
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120		120		0,00
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70		90		28,57
Hemoglobina (g/dL)	9,7		9,4		-3,09
Testes	Pré	Classificação	Pós	Classificação	Δ%
Flexibilidade em membros inferiores (cm)	61,1	Bom	61,3	Bom	0,33
Coordenação (seg.)	8,26	Muito Bom	7,45	Muito Bom	-9,81
Agilidade (seg.)	18,8	Muito Bom	16	Muito Bom	-14,89
Resistência de força em membros superiores (rep/t)	20	Fraco	22	Regular	10,00
Flexibilidade em membros superiores (cm)	+ 4,0	Muito Bom	+ 7,50	Muito Bom	87,50
Resistência abdominal (rep/t)	13	Bom	15	Bom	15,38
Resistência de força em membros inferiores (rep/t)	17	Regular	21	Muito Bom	23,53
Equilíbrio estático (seg.)	30	Muito Bom	30	Muito Bom	0,00

Pré = pré-período de treinamento físico; Pós = pós-período de treinamento físico; Δ% = Percentual de mudança da avaliação pré para a pós; Rep/t: repetições por tempo.

brio estático, que se manteve. As capacidades que obtiveram maiores diferenças foram: flexibilidade de membro superior, resistência de força de membro inferior, resistência abdominal e agilidade.

Os resultados da FC, da PSE, consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.), e tempo total obtido durante o teste de ergoespirometria estão apresentados na tabela 2. Pode-se observar diminuição nos resultados do VO₂ máx. e maior permanência no teste após o programa de EF. Além disso, para uma mesma carga de trabalho, a voluntária apresentou a FC e a PSE menor em relação aos dados iniciais.

Em relação à dor, no BPI, a paciente relatou que os principais pontos de dor em ambas as avaliações, se concentraram nos membros inferiores e na coluna lombar. Porém, na avaliação após o programa de EF, foi relatado diminuição na intensidade da escala de dor e redução da interferência da dor nas atividades diárias para caminhar, no trabalho, nas atividades sociais, no sono e no humor (Tabela 3). Em relação à avaliação qualitativa sobre a QV, a paciente relatou redução da dor na coluna lombar, sentiu significativa melhora na

Tabela 3. Percepção da dor – Inventário Breve de dor antes e após programa de exercícios físicos

Dor	Pré	Pós	Δ%
Intensidade média	7	5	- 20
No momento da entrevista	8	4	- 40
Alívio com o exercício	-	80%	-
Interferência da dor	Pré	Pós	Δ%
Atividade geral	7	4	- 30
Disposição	6	2	- 40
Capacidade para andar	3	0	- 30
Trabalho	8	5	- 30
Relações com outras pessoas	0	0	0
Sono	2	1	- 10
Humor	2	0	- 20

Pré = pré-período de treinamento físico; Pós = pós-período de treinamento físico; Δ% = percentual de mudança da avaliação pré para a pós.

Tabela 2. Dados obtidos no teste ergoespirométrico: frequência cardíaca, escala de Borg, VO₂ máximo e tempo total do teste antes e após programa de exercícios físicos

Fases	Pré	Pós
Adaptação	FC: 75 bpm	FC: 70 bpm
1° (3 min)	Fácil (9) - 83 bpm	Muito fácil (7) - 78 bpm
2° (3 min)	Relativamente fácil (11) - 92 bpm	Fácil (9) - 89 bpm
3° (3 min)	Ligeiramente cansativo (13) - 107 bpm	Relativamente fácil (11) - 100 bpm
4° (3 min)	Cansativo (16) - 118 bpm	Ligeiramente cansativo (13) - 112 bpm
5° (3 min)	Exaustão - 129 bpm	Exaustão - 123 bpm
VO ₂ máximo (mL/kg/min)	21,7	20,31
Tempo total (min)	12,48	14,10

Pré = pré-período de treinamento físico; Pós = pós-período de treinamento físico; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; VO₂ máx = capacidade máxima de oxigênio.

postura, passou a ter mais disposição para as atividades do dia a dia e sentiu aumento significativo da força ou resistência muscular. *“Sinto que estou melhorando, não me sinto mais tão cansada durante o meu trabalho, ou com as atividades em casa mesmo e sinto falta quando não venho aos exercícios, acho que meu corpo fica mais pesado”*.

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da AF diferem entre os pacientes, enquanto alguns têm quadros graves e passam por diversas complicações, outros evoluem apenas com sintomas leves^{22,23}. Em relação à paciente do caso, apesar de levar uma vida fisicamente ativa, como visto pelo IPAQ, o diagnóstico precoce e o acompanhamento profissional e familiar adequado foram muito importantes e, provavelmente, contribuíram para um quadro clínico controlado, sem necessidade de uso rotineiro de fármacos, permitindo assim, maior expectativa de vida. De fato, autores afirmam que o diagnóstico precoce, somado à atuação de equipe multiprofissional especializada e à participação da família tem um papel central na redução das complicações associadas à doença, além de prolongar o tempo de vida dos pacientes^{24,25}. A dor é uma manifestação clínica comum da AF e os pacientes, via de regra, procuram atendimento médico²⁶. De fato, o estudo de Martins, Moraes e Silveira²⁷ realizado em um hemocentro no Brasil, demonstrou que a causa mais prevalente dos atendimentos realizados em indivíduos com AF decorreram das crises algícas, perfazendo um total de 64,4% dos casos.

No presente caso, os maiores incômodos relativos à dor, apresentados pela participante, foram nos membros inferiores e na região lombar, o que corrobora com o estudo de Taylor et al.²⁸ sobre a múltipla dimensão da dor crônica em adultos com doença falciforme, sendo a região do quadril a mais acometida pela dor crônica, seguida pela coluna.

Com relação às variáveis hemodinâmicas, a voluntária apresentou pressão arterial sistólica (PAS) e PAD dentro dos limites de normalidade, porém, notou-se aumento da PAD após o programa de EF. O aumento da PAD para 90 mmHg caracteriza o ponto de corte entre normotensão e hipertensão^{29,30}. Neste caso, a proposta de intervenção pelo exercício combinado pode ter sido responsável pelo aumento da PAD (porém, dentro da normalidade), ao final do período de EF, provavelmente por uma maior resistência vascular periférica total e pelo estresse parietal telessistólico ocasionados pelo exercício resistido³¹.

Os resultados obtidos na ergoespirometria confirmaram que a capacidade cardiorrespiratória da paciente, definida pelo VO₂ pico, foi menor comparada a pessoas sem a doença, assim como no estudo de Liem et al.³². O estudo de Van Beers et al.³³, também afirmou que as respostas cardiorrespiratórias, mostraram-se abaixo da média em 83% dos pacientes com AF. Além disso, a eficiência de captação de oxigênio parece ser menor entre adultos com AF submetidos a testes de esforço submáximo³⁴.

Alguns estudos examinaram os mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício em pacientes com AF, e descobriram que vários fatores podem contribuir, como: redução da capacidade de transporte de oxigênio relacionada ao baixo nível de hemoglobina, as adaptações cardíacas funcionais e as estruturais resultantes da anemia crônica e as disfunções pulmonares^{9,32,33}.

A paciente apresentou VO₂ máximo e FC máxima abaixo do previsto para a idade e condição física³⁵, tanto antes quanto depois da intervenção pelo EF combinado. Essa condição pode ser atribuída, em parte, à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (devido a FC máx menor do que a prevista), e/ou a diminuição do nível de hemoglobina. No entanto, apesar da diminuição no VO₂ máx relativo, a participante apresentou um aumento no tempo total do teste (13%), diante do mesmo protocolo (Bruce adaptado). Assim, pode-se suscitar que o baixo nível de hemoglobina possa ter levado à diminuição do teor de oxigênio total, mas por outro lado pode ter melhorado o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, aumentado o débito cardíaco após o período de treinamento³⁶.

Em relação à causa da AF, não há indícios evidentes na literatura que o EF tenha potencial para alterar a concentração de hemoglobinas S ou reverter o processo de falcização. No presente relato detectou-se redução de 0,3 g/dL na concentração de hemoglobina plasmática após o programa de EF, porém, tal diferença não apresenta grande relevância biológica. Ademais, não foi mensurado se essa discreta redução foi de hemoglobinas alteradas (HbS) ou de hemoglobinas normais (HbAA). No entanto, não apresentou qualquer sintoma grave da doença durante o experimento, sugerindo que o EF combinado, programado e orientado, não traz riscos ou malefícios para o portador de AF.

A capacidade funcional pode influenciar o desempenho em realizar as atividades da vida diária. Neste contexto, foi relatado pela participante que, na maioria das vezes, sua capacidade funcional era influenciada pela dor. No estudo de Lobo, Marra e Silva³⁶, os resultados do domínio referente aos aspectos físicos, que incluem impacto da saúde física no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais, também foram significativamente comprometidos pela dor. Nesse âmbito, também foram avaliados parâmetros de aptidão física sendo que os valores absolutos demonstraram que após o programa de EF houve melhora em todas as variáveis, exceto para equilíbrio estático a qual apresentou manutenção. Além disso, nos testes de resistência de força de membros superiores e inferiores a classificação passou de fraca para boa e de regular para boa, respectivamente. Não foram encontrados na literatura estudos que utilizassem testes semelhantes em portadores de AF, porém, tais respostas encontradas tornam-se relevantes, principalmente, quando se trata do contexto da QV da participante, uma vez que é influenciada por aspectos físicos, além dos emocionais e sociais³⁷.

Sendo assim, este caso demonstra que, apesar das condições cardiorrespiratórias não terem sido melhoradas pelo protocolo de EF combinado, observou-se tendência à melhora nos aspectos de aptidão física, de dor e na percepção da QV, tendência que deve ser enfatizada, uma vez que a paciente em questão era fisicamente ativa (conforme classificação do IPAQ), permitindo suscitar que melhores resultados poderiam ter sido observados em caso de indivíduos sedentários.

É importante salientar os riscos inerentes a prática de EF não controlado e supervisionado por profissionais qualificados, principalmente as pessoas que possuem complicações graves da AF. Os riscos são desde agravos nas complicações da doença, até a morte súbita, que por sua vez, estimulam o receio dos médicos sobre as recomendações de EF em pacientes com AF⁹. De forma geral, o EF induz mudanças metabólicas (produção de ácido láctico, espécies reativas de oxigênio e outras citocinas circulantes)^{38,39}, alterações de temperatura e a desi-

dratação durante o exercício, que podem estimular a polimerização de HbS⁴⁰ e desencadear a crise vaso-oclusiva⁹.

No entanto, os resultados atuais apoiam a segurança e os potenciais benefícios do envolvimento de pessoas com AF em programas de EF, assim como relato nos estudos de Tinti et al.¹⁴ e Balayssac-Siransy et al.⁴¹, desde que sigam algumas recomendações específicas^{8,9}. Primeiramente, antes do início do programa de EF, é aconselhada a realização do teste ergométrico para identificar a intensidade do exercício que o paciente poderá sustentar sem a ocorrência de fadiga, dores ou outros sintomas. Posteriormente, é recomendado aos pacientes que comecem gradualmente a exercitar-se, evitar os esforços intensos e cessar a ação em caso de fadiga. No mais, pausas a cada 20 minutos são importantes para realização de hidratação e evitar acúmulo excessivo de ácido láctico^{8,9}.

CONCLUSÃO

Espera-se que os resultados desta pesquisa contribuam para o planejamento de intervenções preventivas e de promoção da saúde para pacientes com AF por meio de assistência multiprofissional adequada, incluindo a presença do profissional de Educação Física, visando a diminuição e melhora da dor, melhora das condições fisiológicas e resistência aos esforços, e, conseqüentemente, melhora da percepção da QV, permitindo aos indivíduos com AF maior aptidão na realização de atividades da vida diária em decorrência da prática de EF.

REFERÊNCIAS

- Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(4):204-10.
- Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr.* 2010;86(4):279-84. English, Portuguese.
- McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1749-58.
- Mya ST, Norris EI, Sweet LT. Sickle cell disease in the older adult. *Pathology.* 2017;49(1):1-9.
- Stettler N, McKiernan CM, Melin CQ, Adejoro OO, Walczak NB. Proportion of adults with sickle cell anemia and pain crises receiving hydroxyurea. *JAMA.* 2015;313(16):1671-2.
- Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood.* 2012;120(18):3647-56.
- Harmon KG, Drezner JA, Klossner D, Asif IM. Sickle cell trait associated with a RR of death of 37 times in National Collegiate Athletic Association football athletes: a database with 2 million athlete-years as the denominator. *Br J Sports Med.* 2012;46(5):325-30.
- Ethical guidelines for publication in clinical hemorheology and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;44(1):1-2.
- Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):151-63.
- Barbeau KF, Woods LT, Ramsey MS, Litaker DM, Pollock JS, Pollock LA, et al. Exercise in sickle cell anemia: Effect on inflammatory and vasoactive mediators. *Endothelium.* 2008;8(2):147-55.
- Ivo ML, de Carvalho EC. [Nursing care for patients with sickle cell disease, in the light of Roy' model. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2003;11(2):192-8. Portuguese.
- Braga JA. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):233-8.
- Alcorn R, Bowser B, Henley EJ, Holloway V. Fluidotherapy and exercise in the management of sickle cell anemia. A clinical report. *Phys Ther.* 1984;64(10):1520-2.
- Tinti G, Somera R, Valente FM, Domingos CR. Benefits of kinesiotherapy and aquatic rehabilitation on sickle cell anemia. *Genet Mol Res.* 2010;9(1):360-4.
- WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Azar S, Wong TE. Sickle cell disease: a brief update. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):375-93.
- Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer.* 2011;19(4):505-11.
- Pardini R, Matsudo SM, Matsudo VK, Araujo T, Andrade E, Braggion GF, et al. Validation of international physical activity questionnaire (IPAQ): pilot study in Brazilian young adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(6):5-9.
- Clark BA. Tests for fitness in older adults: AAHPERD Fitness Task Force. *J Phys Educ Recreat Dance.* 1989;60(3):66-71.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
- Kraemer WJ, Keuning M, Ratamess NA, Volek JS, McCormick M, Bush JA, et al. Resistance training combined with bench-step aerobics enhances women's health profile. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(2):259-69.
- Zago MA, Pinto AC. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):207-14.
- Ilesanmi OO. Pathological basis of symptoms and crises in sickle cell disorder: implications for counseling and psychotherapy. *Hematol Rep.* 2010;2(1):2.
- Bender MA, Douthitt Seibel G. Sickle cell disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. (editors) *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2015.
- Kanter J, Jordan LB. Improving the healthcare model for management of adults with sickle cell disease in the PPACA Era. *J Hematol Transfus.* 2015;3(1):1037.
- Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):94-101.
- Martins PR, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hemoter Hematol.* 2010;32(5):378-83.
- Taylor LE, Stotts NA, Humphreys J, Treadwell MJ, Miaskowski C. A review of the literature on the multiple dimensions of chronic pain in adults with sickle cell disease. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(3):416-35.
- Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):1-82.
- National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults. Melbourne: National Heart Foundation of Australia; 2016.
- Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Ferrari AH, Pinheiro LA, Romão LJ, et al. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(5):365-70.
- Liem RI, Reddy M, Pelligrà SA, Savant AP, Fernhall B, Rodeghier M, et al. Reduced fitness and abnormal cardiopulmonary responses to maximal exercise testing in children and young adults with sickle cell anemia. *Physiol Rep.* 2015;3(4):1-8.
- Van Beers EJ, Van Der Plas MN, Nur E, Bogaard HJ, Van Steenwijk RP, Biemond BJ. Exercise tolerance, lung function abnormalities, anemia, and cardiothoracic ratio in sickle cell patients. *Am J Hematol.* 2014;89(8):819-24.
- Charlot K, Waltz X, Hedreville M, Sinnaph S, Lemonne N, Etienne-Julan M, et al. Impaired oxygen uptake efficiency slope and off-transient kinetics of pulmonary oxygen uptake in sickle cell anemia are associated with hemorheological abnormalities. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;60(4):413-21.
- Artur HH, Dorian U. Valores de referência para o teste cardiopulmonar para homens e mulheres sedentários e ativos. *Soc Bras Cardiol.* 2010;96(1):54-9.
- Lobo C, Marra VN, Silva RM. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):247-58.
- Strickland OL, Jackson G, Gilead M, McGuire DB, Quarles S. Use of focus groups for pain and quality of life assessment in adults with sickle cell disease. *J Natl Black Nurses Assoc.* 2001;12(2):36-43.
- Pathare A, Kindi SA, Daar S, Dennison D. Cytokines in sickle cell disease. *Hematology.* 2003;8(5):329-37.
- Wood KC, Granger DN. Metabolites sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(9):926-32.
- Moheeb H, Wali YA, El-Sayed MS. Physical fitness indices and anthropometrics profiles in school children with sickle cell trait/disease. *Am J Hematol.* 2007; 82(2):91-7.
- Balayssac-Siransy EA, Connes P, Tuo N, Danho C, Diaw M, Sanogo I, et al. Mild hemorheological changes induced by a moderate endurance exercise in patients with sickle cell anemia. *Br J Haematol.* 2011;154(3):398-407.