

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Christiano Gonçalves de Araújo

Belo Horizonte- MG

2018

Christiano Gonçalves de Araújo

AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Tese apresentada para o programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Belo Horizonte-MG-Brasil

Faculdade de Medicina / UFMG

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a. Dra Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora da Pós-Graduação: Prof^a. Dra Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitora de Pesquisa: Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Selmo Geber

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^a. Valéria Maria Augusto

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (Coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Subcoordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Pollyana Anício Magalhães Gontijo – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

Maria do Carmo Pereira Nunes, minha Orientadora, colega de trabalho e parceira nessa conquista. Não te vi, em momento nenhum, indisposta ou desanimada, sempre atenta à tese – e mais importante, aos pacientes. Muito obrigado!

Antonio Luiz Pinho Ribeiro, meu Coorientador, aqui repito o que disse em minha tese de mestrado: “ consegue unir com rara felicidade e competência, ação, ao sentimento, ao pensamento: - Segue amigo, com a sensível e corajosa compreensão das coisas, transformando a realidade”. É uma dádiva poder repetir o mesmo 10 anos depois.

Maria Betânia Solis Resende, colega que se tornou parceira, que se tornou amiga. Obrigado!

Maria Carmem M. Vasconcelos, nossa parceira no Hemominas, ajudando em tanta coisa e cuidando tão bem dos pacientes com doença falciforme.

À toda equipe do Projeto de Atenção Especializada (PAE) em doença falciforme, especialmente Milza e Nélio Januário. Tudo começou aí.

Ao Edson, “subchefe”, fundamental nessa tese e em tantas outras coisas, meu amigo.

Aos acadêmicos, Flávio, Rebeca e Júlia, obrigado pela ajuda e pelo companheirismo.

DEDICATÓRIAS

Aos 4 médicos que mais me influenciaram vida afora:

Luciano de Araújo, meu pai, com seu senso prático, ceticismo e justiça de ação, me fazendo sempre pensar e questionar modelos. Desde sempre vi em você a felicidade e o amor pela profissão. A gratidão de inúmeras pessoas pelo seu trabalho sempre me emocionou. Isso tudo, de certa forma, me fez escolher a medicina.

Graziela Chequer, exemplo de ética e integridade em tudo; excepcional médica, na mais alta acepção do termo; atenção, cuidado e respeito máximo aos pacientes e colegas.

Antonio Luiz Pinho Ribeiro, *doublé* de tantas coisas.... Como cabe o pesquisador, o professor, o médico da assistência, o administrador e o homem culto e musical em uma mesma pessoa?

Ao professor Luiz Otávio Savassi Rocha, por catalisar em mim a paixão pela Clínica Médica, pela Cardiologia, pela obra de Guimarães Rosa e Pedro Nava e pelo Choro; junto com a consciência dos limites, o respeito à pessoa, a complexidade da profissão e da ciência.

Aos meus filhos, que sinto como algo tão meu; um braço, uma ideia, um sentimento – e não me pertencem.

Ao meu Pai e minha Mãe – a mais que amada, minha irmã e meus irmãos, pela família construída e em construção, o apoio incondicional.... Tudo enfim.

À Rebeca, “que me beija com calma e fundo até minh’alma se sentir beijada”, por me fazer acreditar de novo, e sempre...

Aos meus amigos de todas as horas, que me aceitam com todas as minhas vicissitudes e falhas, sendo o que sou. E ainda me amam.

À minha cidade, Nova Era.

À minha instituição, Hospital das Clínicas da UFMG e ambulatório Bias Fortes. Desde que me formei nunca fiquei mais que 15 dias sem frequentar seus corredores, consultórios e enfermarias. Dando o melhor de mim.

“ (...) Sua vida foi entortada no verde, mas não fique triste, de modo nenhum, porque a tristeza é aboio de chamar o demônio, e o Reino do Céu, que é o que vale, ninguém tira da sua algibeira, desde que você esteja com a graça de Deus. (...) Modere esse mau gênio: faça de conta que ele é um poldro bravo, e que você é mais mandante do que ele... Reze e trabalhe, fazendo de conta que essa vida é um dia de capina com sol quente, que às vezes custa muito a passar, mas sempre passa. E você ainda pode ter muito pedaço bom de alegria... Cada um tem a sua hora e a sua vez: você há de ter a sua. (...)”

João Guimarães Rosa, em Sagarana: “A hora e a vez de Augusto Madraga”

“ (...) - Segundo, debes pôr os olhos em quem és, procurando conhecer-te a ti mesmo, que é o mais difícil conhecimento que se pode imaginar. Do fato de te conheceres decorrerá o de não te inchares como a rã que quis igualar-se ao boi. Mas se, ao invés disso, te pavoneares, logo aflorarão teus feios pés. (...)”

- Senhor, tanto me sustentarei sendo Sancho, a seco com pão e cebola, como sendo governador, com perdizes e capões. Além do mais, enquanto se dorme, são todos iguais, grandes e pequenos, pobres e ricos; e se imagina que por ser governador me há de carregar o diabo, antes prefiro ir como Sancho para o céu que como governador para o inferno. (...)”

Miguel de Cervantes, “O Engenhoso Fidalgo Dom Quixote de La Mancha”

RESUMO

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma das doenças hereditárias monogênicas mais comuns do mundo. Afeta vários órgãos e sistemas e é caracterizada por anemia hemolítica e fenômenos vaso-oclusivos que levam a crises dolorosas agudas e disfunção sistêmica crônica e progressiva. Tendo em conta o impacto na qualidade de vida e sobrevivência destes pacientes é essencial a busca de detecção precoce de envolvimento clínico e de marcadores prognósticos. **Objetivos:** O objetivo primário foi estudar as variáveis clínicas e cardiológicas determinantes de evolução desfavorável na DF. Os objetivos secundários foram descrever os achados do teste ergométrico e estudar os principais fatores associados com o tempo de exercício. **Métodos:** Foram selecionados prospectivamente 120 pacientes com diagnóstico de DF confirmada por eletroforese de hemoglobina que se submeteram a teste ergométrico sob protocolo padrão, ecocardiograma transtorácico, dosagem de BNP e avaliação dos parâmetros hematológicos. O desfecho analisado foi composto de pelo menos um dos seguintes eventos: (1) Morte relacionada à DF; (2) Mortalidade por qualquer causa; (3) Ocorrência de três ou mais episódios de crise algica em que foi necessária hospitalização ou medicação parenteral; (4) Ocorrência de síndrome torácica aguda, caracterizada por um infiltrado pulmonar recente detectado pela radiografia de tórax associado à presença de sinais e sintomas tais como dor no peito, febre, taquipneia, sibilos, tosse e/ou hipoxemia; (5) Hospitalização por outras complicações relacionadas a DF, especialmente infecção com risco de vida. Dados do acompanhamento foram obtidos através de pesquisa de prontuário e/ou contato telefônico. **Resultados:** Durante o seguimento médio de 10,1 meses (variando de 1,2 a 26), 27 pacientes (23%) apresentaram o desfecho clínico composto: 4 pacientes morreram (uma morte foi não relacionada com DF), 8 foram hospitalizados devido a ≥ 3 episódios dolorosos agudos, 11 apresentaram síndrome torácica aguda e 4 foram hospitalizados por outras complicações relacionadas com a DF. Os preditores independentes de eventos adversos foram velocidade do fluxo transmitral (onda A), concentração de hemoglobina e resposta pressórica anormal ao esforço. Ao teste ergométrico, a presença de alterações isquêmicas significativas do segmento ST foram detectadas em 20 pacientes (17%), ectopias supraventriculares foram frequentes, ocorrendo de forma isolada em 16% dos casos e de forma complexa com alguns episódios de taquicardia paroxística supraventricular em 17% dos pacientes. Resposta pressórica anormal foi encontrada em 11 pacientes (9%). Na análise multivariável através de regressão linear, que incluiu os marcadores laboratoriais da severidade da doença, a velocidade máxima de regurgitação tricúspide e a relação E/e' se apresentaram como fatores associados à duração do exercício, após ajuste para idade, hemoglobina e gênero. **Conclusões:** A avaliação cardiológica utilizando-se o teste ergométrico e ecocardiograma acrescenta informações relevantes para o acompanhamento clínico de pacientes com DF com potencial valor prognóstico. A resposta pressórica anormal ao esforço foi um preditor independente de eventos adversos na DF.

Palavras-chave: Doença falciforme. Teste ergométrico. Ecocardiografia. Resposta pressórica. Tempo de exercício. Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is one of the most common monogenic hereditary disease in the world. It affects several organs and systems and is characterized by hemolytic anemia and vaso-occlusive phenomena that lead to painful acute crises and to chronic and progressive systemic damage. In view of the impact on quality of life and survival of these patients, it is essential to search for the early detection of clinical involvement and prognostic markers. **Objectives:** The primary outcome was to study and to describe the main findings associated with adverse outcome in SCD. **Methods:** Patients with SCD confirmed by hemoglobin electrophoresis were prospectively enrolled into the study. We selected 120 patients who underwent exercise testing under standard protocol, transthoracic echocardiography, BNP measurement and assessment of hematological parameters. The endpoint was a combined endpoint including the following clinical events: (1) Death related to SCD, (2) All cause mortality, (3) Three or more acute painful episodes that require hospitalization or parenteral medication (4) Acute chest syndrome characterized by a newly pulmonary infiltrate detected by chest radiography with sudden onset of signs and symptoms like chest pain, fever, tachypnea, wheezing, cough and hypoxemia, (5) Hospitalization for another SCD-related complication, especially life-threatening infection. Follow-up data were obtained during clinical follow-up appointment or telephone interviews. Secondary outcomes were to describe the findings of exercise testing and the main factors associated with exercise time. **Results:** During the mean follow-up of 10.1 months (ranging from 1.2 to 26), the endpoint was reached in 27 patients (23%): 4 patients died (one death was unrelated to SCD), 8 were hospitalized due to ≥ 3 acute painful episodes, 11 had acute chest syndrome, and 4 were hospitalized with other SCD-related complications. The independent predictors of adverse events were hemoglobin concentration, late transmitral flow velocity (A wave), and abnormal blood pressure response to exercise. During exercise testing, significant ischemic ST abnormalities in the electrocardiogram were detected in 20 patients (17%), supraventricular premature contractions were frequent, isolated in 16% of the cases, and complexes with some episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia in 17% of the patients. Abnormal blood pressure response was found in 11 patients (9%). In the multivariable linear regression analysis including the laboratorial markers of disease severity, TR maximal velocity and E/e' ratio emerged as important factors associated with exercise duration, after adjustment for age, hemoglobin and gender. **Conclusions:** Comprehensive cardiologic evaluation including exercise testing and echocardiogram is useful clinical tool to evaluate SCD patients and can add prognostic clinical information.

Key words: Sickle cell disease. Exercise testing. Ecocardiogram. Exercise duration. Blood pressure response. Prognosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia falciforme
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
DC	Débito cardíaco
DF	Doença falciforme
DRC	Doença renal crônica
Hb	Hemoglobina
HP	Hipertensão pulmonar
ICFEP	Insuficiência cardíaca com a FE preservada
NT-ProBNP	Fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B
PSAP	Pressão sistólica em artéria pulmonar
TE	Teste ergométrico
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar
VO2	Consumo de oxigênio
VRT	Velocidade de regurgitação tricúspide

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	5
1.1 Epidemiologia	5
1.2: Referencial teórico	5
1.3 Alterações cardiovasculares na doença falciforme	7
1.3.1 Aumento das câmaras cardíacas	8
1.3.2 Isquemia miocárdica	8
1.3.3 Hipertensão pulmonar e cor pulmonale	9
1.3.4 Disfunção ventricular esquerda	10
1.3.5. Morte súbita e arritmia cardíaca	11
1.3.6 Importância da capacidade funcional	12
1.3.7 Avaliação da doença falciforme pela ergometria	12
2.OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo primário	14
2.2 Objetivos secundários	15
3.METODOLOGIA GERAL	15
3.1. Desenho do estudo	15
3.2. Caracterização geral da amostra	15
3.2.1 Avaliação Clínica	16
3.2.2 Critérios de inclusão	17
3.2.3 Critérios de exclusão	17
3.3. Definição dos desfechos clínicos	17
3.4. Procedimentos específicos	18
3.4.1. Eletrocardiograma	18
3.4.2. Ecocardiograma	18
3.4.3 Teste ergométrico	19
3.4.4 Dosagem do peptídeo natriurético cerebral (BNP)	20
3.5. Cálculo amostral e análise estatística	21
4. RESULTADOS	22
4.1 Artigo científico	22
5. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
6. REFERÊNCIAS	47
7. ANEXO E APÊNDICES	54

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

A Doença Falciforme (DF) é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil (1). Ocorre principalmente em afrodescendentes de forma autossômica recessiva e decorre da substituição de um aminoácido (ácido glutâmico por valina) da cadeia polipeptídica Beta da globina normal (Alfa 2 Beta 2), levando a formação da globina anormal chamada agora de “S” (Hb SS = alfa 2, beta S 2). Outros subtipos apresentam alteração em outros aminoácidos ou cadeias, ex. subtipo SC (HbSC= alfa 2, Beta S e beta C, decorrente da substituição do ácido glutâmico por lisina).

A prevalência de anemia falciforme (HbSS) está aumentando no mundo e constitui crescente problema de saúde pública, com a estimativa de nascimento de 300.000 crianças/ano. Índia, Brasil e Estados Unidos ocupam, respectivamente, a 2^o, 17^o e 19^o posições em números de nascimento/ano (4).

No sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos (portadores) é de 2%, valor que sobe a cerca de 6-10% entre negros. Estimativas, com base na prevalência, permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS, e mais de 8000 afetados com a forma homozigótica (HbSS). Estima-se o nascimento de 700-1000 casos anuais de pacientes com doença falciforme (HbSS e suas variantes) no país (2). Estima-se ainda que 4% da população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000-50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos (SC, SD, S β -talassemia) (2).

1.2 Referencial teórico

O mecanismo fisiopatológico básico é a polimerização dessa hemoglobina instável com formação de estruturas filamentosas nas hemácias, fenômeno conhecido como “falcização”, responsável pelas duas consequências que vão determinar o

acometimento clínico: a presença de anemia hemolítica crônica e a ocorrência de fenômenos vaso-oclusivos. Decorrente disso temos uma doença crônica sistêmica e progressiva entremeada por complicações agudas (2).

Desde a sua descrição em 1910 (3), houve acúmulo substancial de informações sobre a DF que hoje engloba não apenas o genótipo homocigoto HbSS (chamado de anemia falciforme) (4), mas também HbSBeta *minor e major*, HbSC e outros subtipos. Alguns genótipos, como HbSC, têm curso mais brando e níveis de hemoglobina (Hb) mais elevados que o da anemia falciforme propriamente dita (2,4,11).

A DF, embora de caracterização genotípica aparentemente simples, provocada pela mutação no gene da subunidade Beta da Hb que leva a substituição do sexto aminoácido da cadeia de ácido glutâmico por valina, potencializando a ligação entre as duas cadeias Beta, alterando sua arquitetura e flexibilidade; possui expressão fenotípica muito variada, com alguns pacientes apresentando curso brando enquanto outros apresentam formas graves e incapacitantes. Essa diversidade fenotípica pode ser explicada por fatores genéticos, ex. presença de genes que codificam a Hb F, presença concomitante de alfa talassemia, variação genética quanto a resposta inflamatória e adesão vascular, etc.; assim como fatores ambientais, ex. clima, temperatura, altitude, velocidade do vento, poluição atmosférica, fatores socioeconômicos e atividade física (4,5).

A somatória da mutação genotípica com os fatores moduladores vai determinar a expressão fenotípica que é consequência de duas alterações básicas (4,10):

- Ocorrência de crises vaso-oclusivas com injúria mediada por fenômenos de isquemia e reperfusão, que leva às crises agudas de dor e falência orgânica.
- Presença de anemia hemolítica crônica, levando às consequências da anemia e de vasculopatia progressiva, já que há disfunção endotelial, deficiência de óxido nítrico, alterações proliferativas na camada íntima e muscular dos vasos sanguíneos, hipercoagulabilidade, ativação plaquetária e de leucócitos (12,13).

A resultante é uma doença sistêmica, caracterizada por manifestações crônicas (vasculopatia, ex. doença cerebrovascular e hipertensão pulmonar; e disfunção orgânica progressiva) e agudas (crises vaso-oclusivas, que levam a dor e lesão

isquêmica aguda) (4,10).

Estudos epidemiológicos revelam que algumas manifestações clínicas estão mais relacionadas com o grau de hemólise - portanto com níveis mais elevados de LDH, bilirrubinas e concentração de Hb mais baixa - tais como vasculopatia crônica e hipertensão pulmonar, priapismo, úlceras cutâneas, retinopatia proliferativa, proteinúria, doença cerebrovascular e disfunção renal. Enquanto outras manifestações apresentam como fator mais relacionado a presença de fenômenos vasos-oclusivos e ocorrência de lesão através de isquemia e reperfusão, tais como número de crises álgicas, síndrome torácica aguda e asplenia funcional; tais pacientes usualmente cursam com níveis relativamente mais elevados de Hb e leucócitos (maior viscosidade) e menor concentração de HbF (4, 9,10).

1.3 Alterações cardiovasculares na doença falciforme

Nas últimas décadas, observou-se aumento da sobrevida dos pacientes (7,8), advindo principalmente do melhor conhecimento da doença e do uso de medidas que reduziram substancialmente a mortalidade, ex. antibioticoprofilaxia na infância, programas de triagem neonatal, utilização de *doppler* transcraniano, regime de hemotransfusões, maior cuidado no preparo e seleção dos hemoderivados e utilização quase universal da hidroxiureia no tratamento. A somatória de diagnóstico precoce, acompanhamento e tratamento adequado resultou em redução expressiva da morbidade e da mortalidade (2,7,8).

O ganho de sobrevida trouxe, concomitantemente, aumento da incidência da falência crônica de órgãos. Entre estas, o acometimento cardíaco é descrito, mas pouco diagnosticado (6,9,10,11), além de pouco valorizado no contexto geral da doença, não sendo sequer citado na mais recente diretriz sobre o tema (6).

As manifestações cardíacas na DF incluem cardiomegalia (aumento das câmaras), isquemia miocárdica, disfunção ventricular e cor pulmonale (9,10,11). As alterações cardiovasculares têm sido atribuídas principalmente à anemia hemolítica crônica e/ou consideradas reflexo das alterações pulmonares, do depósito de ferro secundário às transfusões de sangue e possíveis episódios de isquemia e microinfartos (26). Tais achados, acredita-se, poderiam estar

associados a uma miocardiopatia específica relacionada à DF (8,9,11,13).

1.3.1 Aumento das câmaras cardíacas

Na DF, assim como em outras anemias crônicas, o débito cardíaco (DC) está elevado devido ao aumento do volume sistólico, sendo a elevação do volume sanguíneo resultante do aumento do volume plasmático e da diminuição da resistência periférica. O aumento do DC leva ao aumento das câmaras cardíacas e hipertrofia miocárdica. Estas alterações, entretanto, são mais pronunciadas na DF que nas outras anemias (2,9). A elevação do DC na DF ocorre mesmo com Hb entre 9 e 10g/dl (nas anemias de outra natureza, usualmente ocorre quando menor que 7,0g/dl) (9,10,11).

Estudos hemodinâmicos mostram que o DC em repouso é maior nos pacientes com DF que naqueles com anemia crônica de outras etiologias, o que pode estar relacionado à diminuição da saturação do oxigênio do sangue arterial em consequência da menor afinidade da HbS pelo oxigênio e à formação de *shunts* intrapulmonares direito-esquerdo (9,10,13).

Estes fenômenos de adaptação circulatória à anemia crônica são responsáveis pela grande frequência de sopros sistólicos (ejetivos ou de insuficiência mitral funcional), hiperpulsatilidade arterial, cardiomegalia à radiografia do tórax, sinais eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda e aumento das câmaras cardíacas ao ecocardiograma (9,10,11,13).

1.3.2 Isquemia miocárdica

Estudos anatomopatológicos têm revelado a presença de microinfartos e fibrose miocárdica resultantes, aparentemente, da oclusão microvascular por hemácias falcizadas e trombos organizados (14,26,27). Entretanto, havia dúvida se a presença de hemácias seria um fenômeno *ante mortem* ou se ocorreria após a morte. Um estudo (dez pacientes com anemia falciforme e com sintomas cardiovasculares, nos quais foi realizada biópsia endomiocárdica) revelou fibras miocárdicas degeneradas

em graus variáveis, com aumento do tecido conjuntivo entre elas e com fibrose, relacionados a capilares obliterados por hemácias falciformes e por plaquetas, comprovando que o fenômeno da falcização parece estar implicado na lesão cardíaca *ante mortem* (9,14,15,16,17,26).

A presença de isquemia miocárdica aguda é pouco descrita nos pacientes com DF, com frequência apenas *post mortem*, provavelmente devido à pequena suspeita clínica (já que na vigência de dor torácica, a condução do caso como síndrome torácica aguda e crise algica é o mais usual), a infrequente realização de ECG e marcadores de necrose miocárdica mais específicos (ex. troponina I) e o relato frequente de descrição de coronárias epicárdicas normais à angiografia (quando realizada) (14,26,27). Assim, não se tem evidências baseadas em diretrizes sobre recomendação para tratamento específico com agentes anti-agregantes plaquetários ou outras medicações no contexto de possível isquemia miocárdica associada à DF (26,27), além de hidratação, medidas anti-isquêmicas (incluindo nitratos), transfusão e oxigenioterapia.

1.3.3 Hipertensão pulmonar e cor pulmonale

A presença de hipertensão pulmonar (HP) é estimada em cerca de 10% dos adultos com DF (30). Definida como uma pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 25 mmHg pelo cateterismo cardíaco, deve ser rastreada não invasivamente pelo ecocardiograma, principalmente através da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) de onde se estima a pressão sistólica da artéria pulmonar - PSAP (derivada da equação de Bernoulli, $PSAP = 4 \times VRT^2 + \text{valor estimado de pressão no átrio direito}$). A determinação da classe funcional e o valor dos peptídeos natriuréticos também auxiliam nesse rastreamento (9,30,42).

Uma VRT superior a 3 m/s e dosagem de NT-Pro BNP superior a 160 pg/dl definem um subgrupo de risco, com impacto no prognóstico e na conduta (ex. consideração de cateterismo cardíaco direito – CATE D). Valores intermediários de VRT entre 2,5 e 3 m/s já traduzem um impacto prognóstico, devendo, entretanto, ser submetido a cuidadosa avaliação clínica antes de se optar por medidas invasivas de diagnóstico

(9,42).

Os fenômenos vaso-oclusivos no pulmão, tanto micro quanto macrovasculares, por sua vez, causam infartos pulmonares que levam ao aumento da resistência, à hipertensão pulmonar e ao *cor pulmonale* (9,10,16,30). Um corpo crescente de evidências suporta a existência de outros mecanismos potencialmente contribuintes para a HP: Distonia do músculo liso, asplenia funcional, vasculopatia e disfunção endotelial associada à hemólise (12,13,18,24) (já que a hemólise intravascular, com liberação de Hb livre e arginase no plasma causa uma redução na bioatividade e biodisponibilidade do NO (óxido nítrico), com consequente vasoconstrição, aumento da adesividade endotelial e elevação da resistência vascular pulmonar), resposta vascular pulmonar exacerbada à hipóxia, anemia e obstruções microvasculares. Todos esses fatores etiológicos contribuem para um subtipo de HP nesses pacientes - Hipertensão pulmonar pré capilar pulmonar (HP e pressão estimada no capilar pulmonar menor ou igual a 15 mmHg) (6,9,20).

Além desse componente (pré capilar), há um segundo mecanismo presente em torno de 40-60% dos pacientes dependendo da série estudada, que é a HP secundária à hipertensão venocapilar pulmonar - hipertensão pulmonar pós capilar pulmonar (HP e pressão estimada no capilar pulmonar maior que 15 mmHg), secundária à disfunção do ventrículo esquerdo (19,20,22,30,42).

A distinção clínica entre os diversos mecanismos é muitas vezes difícil, sendo a hipertensão pulmonar na DF classificada genericamente como sendo pertencente ao grupo 5, ou seja, relacionada a múltiplos mecanismos, de acordo com a classificação de hipertensão pulmonar definida no mais recente simpósio mundial sobre o tema (21,30,42).

Assim, é necessário a realização de mensuração invasiva das pressões (cateterismo direito) para confirmação e determinação do principal mecanismo envolvido, procurando-se dividi-la em HP pré ou pós capilar pulmonar, com implicações no prognóstico e na conduta subjacentes (6,9,29,30,42).

1.3.4 Disfunção ventricular esquerda

Avaliada pelo ecocardiograma, há significativas evidências da pequena presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (pelo menos quando verificada pelos métodos usuais de mensuração da função sistólica do VE, ex. fração de ejeção - FE) e da descrição cada vez mais frequente de diferentes graus de disfunção diastólica do VE, como fatores causais na elevação da pressão venocapilar pulmonar e da consequente limitação funcional nesses pacientes, podendo-se definir a cardiopatia associada a DF como predominantemente uma insuficiência cardíaca (IC) com a FE preservada - ICFEP (9,10,39,41,43).

O diagnóstico de ICFEP requer:

- Presença de sintomas, associados ou não a sinais clínicos;
- Elevação dos níveis de peptídeos natriuréticos e
- Pelo menos uma alteração estrutural (ex. aumento da massa ventricular, elevação do volume no átrio esquerdo) ou funcional (ex. relação E/e elevada, alteração no fluxo transmitral, elevação da VRT) cardíaca (43,51).

O diagnóstico de ICFEP, já habitualmente difícil, na DF é ainda mais complexo pois esses pacientes frequentemente apresentam alterações secundárias à anemia, tais como aumento do AE, da massa ventricular e elevação das pressões de enchimento com níveis basais mais elevados dos peptídeos natriuréticos, muitas vezes superponíveis aos critérios utilizados nos estudos de ICFEP.

A ocorrência de disfunção ventricular parece estar relacionada com a dilatação e a hipertrofia das células cardíacas, o aumento do stress intramiocárdico, a presença de obstruções microvasculares e disfunção endotelial. A deposição e acúmulo de ferro em diversos órgãos, inclusive o coração, que ocorre nos pacientes submetidos a regime periódico de hemotransfusões não parece representar fator determinante na disfunção diastólica da maioria desses pacientes (9).

1.3.5. Morte súbita e arritmia cardíaca

Com o aumento da sobrevida dos pacientes com DF, houve alteração na causa dos

óbitos, com predominância atual de causas relacionadas ao acometimento progressivo de órgãos alvo, destacando-se nesse contexto a falência cardíaca secundária a *cor pulmonale* agudo e crônico agudizado, ocorrência de morte súbita, as complicações renais e por disfunção crônica de outros órgãos (6,8,10,14,26,29).

Dentre as causas mais comuns de óbito se destaca a presença de morte súbita, presente em torno de 40% das vezes, frequentemente no contexto de complicações agudas da doença (9,14,17). Embora possa ser causada por *cor pulmonale* agudo, também pode estar relacionada com a presença de arritmias cardíacas e/ou isquemia miocárdica, já que durante as crises vaso-oclusivas em que os pacientes são submetidos a monitorização eletrocardiográfica contínua percebe-se uma prevalência aumentada de alterações cardíacas (23,26,27).

1.3.6 Importância da capacidade funcional

Embora a fisiopatologia da doença cardíaca seja multifatorial, parece haver uma maior relação da cardiopatia com a presença de hemólise crônica, acometimento renal e níveis mais baixos de Hb do que com fenômenos vaso-oclusivos (9,12,18,24,25). Estudos avaliando as manifestações cardiovasculares da DF focam principalmente na análise da pressão arterial pulmonar e da função ventricular esquerda (9,10,16,39,40).

A presença de redução da capacidade funcional é um dos fatores relacionados com a elevação na velocidade de regurgitação tricúspide, HP e disfunção ventricular, fatores importantes no prognóstico (28,29,30). A capacidade funcional pode ser estimada pela anamnese ou através de métodos complementares como teste de caminhada de 6 minutos e teste ergométrico ou avaliada diretamente através de teste de esforço cardiopulmonar (TECP) (30,31,34,48, 62).

1.3.7 Avaliação da doença falciforme pela ergometria

O teste ergométrico ou ergometria faz parte da avaliação propedêutica cardiológica básica, estando amplamente disponível e apresentando excelente relação custo-

benefício na avaliação das mais diversas cardiopatias, fornecendo informações valiosas quanto a diagnóstico, resposta a intervenções terapêuticas, correlação de sintomas e alterações com o esforço e prognóstico (48,49).

As recomendações e os cuidados para a realização de exercício físico regular na DF com segurança não se encontram bem definidos, já que existem potenciais riscos para o mesmo, por ex. desencadeamento de alterações metabólicas como a produção de ácido láctico nos músculos, a presença de anemia levando à transição mais rápida do metabolismo aeróbico para o anaeróbico, potencial risco de desidratação, geração de radicais livres de oxigênio e alterações de temperatura corporal. Todas essas alterações poderiam, em tese, aumentar a possibilidade de ocorrência de fenômenos vaso oclusivos, rhabdomiólise e lesões osteomusculares (31,32,33).

A contrapartida são os potenciais benefícios, tais como redução da duração dos episódios algícos, reforço na força e no condicionamento da musculatura respiratória, efeito potencial anti-aterogênico, anti-inflamatório e antitrombótico, otimização da regulação autonômica e melhora na qualidade de vida, com potencial efeito modulador na redução da gravidade da doença (31,32,34,48).

Assim, não há contraindicação explícita para a realização de teste de esforço máximo nesses pacientes, desde que se observe cuidados com o aumento gradual da carga de esforço, minimização de variações abruptas de temperatura, precaução em relação ao risco de quedas e se providencie hidratação antes, durante e após o esforço (31,47,48,49,50).

Apesar da ausência de contraindicação formal, a utilização da ergometria na DF é muito restrita, com poucos estudos realizados (31,32,34,50) e ainda sem um valor definido.

O exame possivelmente considerado mais apropriado para avaliação funcional na DF seria o TECP (62) pela sua maior acurácia em determinar as respostas fisiopatológicas em diferentes contextos clínicos, mormente em se tratando de doença falciforme; porém, pelo seu custo, complexidade e pequena disponibilidade também é pouco utilizado, com número pequeno de estudos e alocação de poucos pacientes (34, 64).

O método mais comumente utilizado para avaliação funcional nesses pacientes é o teste de caminhada de 6 minutos, técnica que leva a uma intensidade de esforço muito variada durante a caminhada e que se correlaciona apenas modestamente com a VO_2 max, (coeficiente de correlação, r , em torno de 0,50) (48,52). Além de não ter padronizado resposta pressórica e cronotrópica, não é realizado com monitorização eletrocardiográfica, o que limita seu valor para o diagnóstico de isquemia e arritmias desencadeadas pelo esforço (47,48,49,52).

Os poucos trabalhos em crianças e adultos que utilizaram o teste ergométrico como ferramenta de investigação clínica, usualmente apresentaram relatos de prevalência de alterações do segmento ST e resposta cronotrópica na recuperação (32,34,36), mas nenhum que apresentasse correlação entre achados na ergometria e eventos adversos maiores na DF (29,32,34).

Diante dessa lacuna, optamos pela utilização do teste ergométrico nesse grupo específico de pacientes para a determinação mais objetiva da classe funcional e do tempo de esforço, além da utilização de variáveis oriundas do método que pudessem se correlacionar com o prognóstico.

Em paralelo foi planejado descrever os achados encontrados na ergometria, sua segurança e possíveis correlações com outros exames que realizamos simultaneamente (dosagem de BNP, mensuração da saturação de O_2 e ecocardiograma transtorácico).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

O objetivo primário foi estudar as variáveis clínicas e cardiológicas associadas a eventos adversos nos pacientes com DF, especialmente avaliar o impacto do teste de esforço na predição de desfechos.

2.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários foram descrever a segurança e os achados do teste ergométrico em pacientes com DF e determinar os principais fatores associados à tolerância ao exercício, expressa pelo tempo de esforço.

3 METODOLOGIA GERAL

3.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, prospectivo, com seguimento médio de pelo menos 6 meses.

3.2 Caracterização geral da amostra

O estudo surgiu do Projeto de Atenção Especializada (PAE) em doença falciforme, coordenado pelo NUPAD. A Pesquisa foi realizada no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, iniciada no primeiro semestre de 2014 e terminada no segundo semestre de 2017.

Os pacientes foram encaminhados do ambulatório geral de DF da Fundação Hemominas de Belo Horizonte de modo consecutivo e por ordem de chegada, sendo selecionados para o estudo 120 pacientes com idade superior a 18 anos com diagnóstico de DF confirmada por eletroforese de Hb, estáveis clinicamente e sem relato de internação no último mês.

Os pacientes incluídos foram submetidos a exame clínico realizado pelo acadêmico que aplicou questionário de avaliação padrão, supervisionados por mim; ecocardiograma transtorácico, teste ergométrico sob protocolo padrão e dosagem de BNP.

Os exames laboratoriais obtidos seguiram as indicações da equipe médica responsável pela assistência do paciente. Nenhum exame adicional foi solicitado com fins de pesquisa.

3.2.1 Avaliação clínica

Todos os pacientes foram avaliados através da anamnese e exame físico, dando-se ênfase à ausculta cardíaca e à pesquisa de sinais de congestão pulmonar, periférica e visceral. A classe funcional foi determinada conforme a classificação da *New York Heart Association* (NYHA: sendo classificado como NYHA I a ocorrência de dispneia apenas aos esforços maiores que os habituais, NYHA II aos esforços moderados, NYHA III aos esforços menores e NYHA IV aos mínimos esforços e até em repouso) preenchendo os dados de anamnese e exame físico no protocolo da pesquisa.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e os pacientes com achados alterados nos exames cardiológicos e/ou encaminhados previamente pelo hematologista assistente foram avaliados - e muitos continuam sendo acompanhados - no ambulatório de cardiologia do HC/UFMG – ambulatório Bias Fortes.

O termo de consentimento livre e esclarecido bem como o formulário de aprovação no COEP encontram-se nos anexos, ao final da tese.

3.2.2 Critérios de inclusão

1: Pacientes com idade superior a 18 anos provenientes do Ambulatório da Fundação Hemominas de Belo Horizonte, com diagnóstico de hemoglobinopatia SS ou SC, encaminhados com diagnóstico de DF, encaminhados da forma descrita.

2: Presença de estabilidade clínica nas últimas 4 semanas, definida por ausência de crises álgicas, febre, uso de analgésicos, piora funcional recente ou outras complicações relacionadas à DF.

3: Concordância voluntária e por escrito de participação no estudo.

3.2.3 Critérios de exclusão

1: Presença de outras miocardiopatias que não a da DF.

2: Presença de comorbidades graves associadas como doença pulmonar crônica limitante e doença renal crônica estágio III, IV e V.

3: Incapacidade para realizar esforço físico secundária a alteração ortopédica ou doença orgânica limitante, assim como doenças metabólicas, incluindo distúrbios da tireóide e *Diabetes Mellitus*, descompensadas.

3.3 Definição dos desfechos clínicos

Foram definidos como eventos clínicos adversos:

- Morte relacionada à DF;
- Morte por qualquer etiologia;
- Crises álgicas frequentes, definidas como 3 ou mais episódios em 1 ano e/ou requerendo uso de medicação parenteral e/ou internação ou comprovada incapacidade produtiva (escola/trabalho);
- Ocorrência de síndrome torácica aguda, caracterizada por um infiltrado pulmonar recente detectado pela radiografia de tórax associado à presença de sinais e sintomas tais como dor torácica, febre, taquipneia, sibilos, tosse e/ou hipoxemia;
- Internação hospitalar por qualquer complicação relacionada à doença, especialmente infecção com risco de vida.

Os dados do seguimento foram obtidos através de ligações telefônicas periódicas até a data de término do estudo, além de consulta dos prontuários eletrônicos de cada paciente disponíveis na Fundação Hemominas.

3.4 Procedimentos específicos

3.4.1 Eletrocardiograma

Eletrocardiogramas foram obtidos em todos os pacientes em repouso, utilizando-se as 12 derivações habituais. Laudo realizado de acordo com as diretrizes, ressaltando-se na análise a avaliação do ritmo, cálculo da frequência cardíaca em repouso, determinação do eixo, duração do intervalo QT, presença de sobrecargas, bloqueios ou alterações significativas da repolarização ventricular.

3.4.2 Ecocardiograma transtorácico

Os ecocardiogramas convencionais foram realizados por intermédio do aparelho Vivid Q (GE), com os pacientes na posição de decúbito lateral esquerdo, utilizando-se planos convencionais paraesternais e apicais, de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia (37). Os exames ecocardiográficos envolveram o emprego das técnicas de ecocardiografia bidimensional, Doppler pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores e Doppler tecidual. Foi registrada simultaneamente uma derivação eletrocardiográfica.

3.4.2.1 Avaliação da função ventricular esquerda e da pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP)

Ao ecocardiograma bidimensional foram obtidos planos padronizados em diferentes incidências para se avaliar a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica e contratilidade das paredes (37). A função sistólica do ventrículo esquerdo foi quantitativamente estimada, medindo-se os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção pelo método de Simpson biplanar. A função diastólica foi avaliada através da análise do fluxo mitral, Doppler tecidual septal e lateral, e volume do átrio esquerdo, conforme recomendado pelas diretrizes de análise da função diastólica do ventrículo esquerdo (37, 43). A presença e quantificação da regurgitação tricúspide foram determinadas pelo Doppler com mapeamento de fluxo em cores. A estimativa não invasiva da pressão sistólica em

artéria pulmonar por meio da medida da velocidade máxima da regurgitação tricúspide (VRT), empregando-se a equação de Bernoulli modificada. A pressão no átrio direito foi estimada, baseando-se no diâmetro da veia cava inferior e de sua variação respiratória (6,37,39,42). Todos os exames foram realizados por um único examinador.

3.4.3 Teste ergométrico

Os testes ergométricos foram realizados em esteira rolante Centurium 200 da Micromed Biotecnologia LTDA, no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, no 5º andar do Hospital das Clínicas da UFMG, norteado por diretrizes internacionais dedicadas a execução e interpretação do método (47,48,49).

No momento do convite para a realização dos exames, imediatamente antes e logo após a realização os pacientes foram orientados sobre a importância da hidratação e de utilização de vestimenta adequada. O exame foi iniciado após avaliação clínica, anamnese e exame físico, e um período de repouso para realização do ECG basal e orientações quanto ao método. Foi realizado treino para a melhor adaptação do paciente ao equipamento.

Os pacientes foram monitorizados durante o exame utilizando-se 13 derivações eletrocardiográficas (12 tradicionais modificadas para ergometria e CM5) e utilizou-se protocolo derivado do modelo tradicional de Bruce, em que se acrescenta um estágio inicial com a velocidade inicial do estágio 1 de Bruce, porém sem inclinação; um estágio 2 semelhante ao estágio 1 de Bruce (inclinação de 10% e a mesma velocidade inicial); estágios subsequentes seguem o modelo usual de Bruce. Variações no protocolo original de Bruce é sugerido em diretriz (48) para ser utilizado em pacientes com possibilidade maior de intolerância ao esforço, já que apresenta no estágio inicial incremento menor na carga de esforço possibilitando melhor adaptação ao exame, de forma que esse tenha a duração ideal de 8-12 minutos (47,62).

O teste foi máximo, com os pacientes permanecendo na esteira até atingirem os parâmetros subjetivos (dispnéia, fadiga, dor torácica ou em membros inferiores, incapacidade de acompanhar a esteira) de tolerância ao exame ou contraindicações usuais para a continuação do mesmo (ex. queda da PA, arritmias sustentadas) (47,48,49), seguido de um período de recuperação de pelo menos 6 minutos.

Foram estimados o VO_2 máximo e o número de MET no pico do esforço para avaliação da capacidade funcional; saturação basal e ao esforço; presença de alterações eletrocardiográficas do segmento ST e onda T; resposta cronotrópica e pressórica; presença e quantificação da ocorrência de ectopia ventricular e supraventricular.

A oximetria, embora apresente limitações em pacientes com DF (53,54), foi realizada em repouso e durante a realização do teste ergométrico através de dois oxímetros: OHMEDA 3800, GE e HELLCOR OXIMAX N-600X, um em cada dedo indicador.

3.4.4 Mensuração do peptídeo natriurético cerebral (BNP)

Antes da realização do teste ergométrico e do ecocardiograma, os pacientes foram submetidos a uma única coleta de sangue para mensuração do BNP, usando o Triage® Kit BNP test-Biosite® Inc., San Diego, USA. O BNP foi dosado imediatamente antes da realização do teste ergométrico.

A dosagem de peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP), principalmente quando associado à VRT e à determinação da classe funcional, auxilia no diagnóstico da função cardíaca, na triagem da hipertensão pulmonar e na determinação do risco desses pacientes (9,10,42,43), de modo que sua quantificação fornece informações diagnósticas e prognósticas de relevância (9,45,46).

Os estudos na DF utilizaram apenas o NT-ProBNP e não há ponto de corte definido para o prognóstico ou duração do esforço em relação ao BNP.

3.5 Cálculo amostral e análise estatística

É bem descrita na literatura a relação da classe funcional com o prognóstico e com presença de HP e disfunção diastólica na DF. De forma que o cálculo amostral foi realizado para se avaliar os fatores associados à duração do exercício em pacientes com doença falciforme. Para esse cálculo, utilizou-se o software G Power, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 0,05, poder estatístico de 90% e tamanho do efeito de 0,11. Utilizando-se o modelo de regressão linear, considerando-se o tempo do exercício (em minutos) a variável dependente e até 4 variáveis independentes, obteve-se uma amostra de 117 pacientes.

As variáveis categóricas foram apresentadas através de números e porcentagens; as variáveis contínuas foram expressas através da média, \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico, dependendo do padrão de distribuição de cada variável.

Para determinar os fatores associados com o tempo de esforço (duração do teste ergométrico) foi realizada análise univariada e multivariada através de modelos de regressão linear.

Análise de regressão de Cox foi realizada para determinar as variáveis associadas ao desfecho desfavorável. As variáveis clínicas, laboratoriais, ecocardiográficas e derivadas do teste ergométrico clinicamente relevantes ou que se associaram ao evento na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. As variáveis candidatas no modelo final foram idade, sexo, dois parâmetros laboratoriais (concentração de Hb e número de reticulócitos), quatro ecocardiográficos (velocidade de regurgitação tricúspide-VRT, relação E/e', a velocidade de pico da onda A e massa do ventrículo esquerdo indexada) e dois do teste ergométrico (resposta pressórica anormal e presença de isquemia). A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

4 RESULTADOS (formato de artigo científico)

4.1 Artigo: Exercise testing in patients with sickle cell disease: potential prognostic implication

Christiano Gonçalves de Araújo, MD¹; Maria Betânia Solis Resende, MD¹, Julia T Tupinambás, Rebeca C T M Dias, Flávio C Barros, Maria Carmen M. Vasconcelos, MD²; Antonio Luiz Pinho Ribeiro, MD, PhD¹; Maria Carmo P. Nunes, MD, PhD¹

Institutions:

1: School of Medicine and Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

2: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS Foundation), Belo Horizonte, Brazil

Introduction

Sickle cell disease (SCD) is an increasing global health problem associated with life-threatening complications and progressive organ damage.¹⁻⁴ Although the number of patients with SCD is expected to increase with treatment improvement, life expectancy is reduced by about 3 decades, even with the best medical care¹. This condition is characterized by the presence of abnormal erythrocytes damaged by hemoglobin S leading to a multisystem disorder^{2,5}. The pathophysiological hallmark of SCD is hemoglobin polymerization causing vaso-occlusion with ischemia-reperfusion injury and hemolysis^{5, 6}. Chronic complications result from two main mechanisms including large-vessel vasculopathy and progressive ischemic organ damage.^{1, 2, 5}

In the last decades, early diagnosis and effective treatment have greatly prolonged

survival of patients with SCD⁷ and thus cardiovascular complications are increasingly detected. Chronic anemia is associated with several well-described cardiac changes in patients with SCD, including left ventricular dilation, increased mass, and impaired diastolic function⁸⁻¹⁰. In addition, intravascular hemolysis may lead to precapillary pulmonary hypertension, which is one of the major complications of SCD with severe consequence on the right-side heart chambers^{3, 11-17}.

Patients with SCD are at increased risk for myocardial ischemia and sudden death, especially with the aging of the affected population^{6, 11, 18}. Chest pain is usually attributed to vascular occlusive crisis and the diagnosis of myocardial infarction is frequently missed, occasionally made only at autopsy¹⁸. Therefore, ischemic heart disease may be present in a significant number of patients with SCD.

Exercise testing has been used widely to detect myocardial ischemia in patients with chest pain syndromes or potential symptom equivalents¹⁹. However, the metabolic changes induced by exercise may stimulate erythrocytes sickling and promote vascular occlusions^{20, 21}. This fact raised a dilemma of either recommended exercise for these patients or deprives them from beneficial effects of physical activity. Although previous studies showed a normal exercise tolerance in SCD patients,^{22, 23} there are lack of evidence to indicate exercise programs for these patients. Furthermore, it is unclear whether exercise-induced parameters obtained from symptom-limited exercise test are associated with adverse outcome in the setting of SCD.

Therefore, in this study we sought to 1) verify the exercise tolerance in patients with SCD; 2) determine the factors associated with duration of exercise testing; 3) examine the impact of exercise-induced cardiovascular response on clinical outcome; 4) assess the feasibility and safety of exercise testing in the population with SCD.

Methods

Study population

Patients with SCD confirmed by hemoglobin electrophoresis were prospectively enrolled into the study. The patients who were unable to perform exercise testing due to orthopedic or other problems were excluded. The research protocol was approved by the Ethic Committee of the Federal University of Minas Gerais and written informed consent was obtained from all patients.

Exercise testing protocol

A symptom-limited exercise was performed on a treadmill (Centurium 200, Micromed, Brazil) using a modified Bruce protocol, which presents in the initial stages smaller increments in the load of effort allowing better adaptation and tolerance to exercise.

This protocol is derived from the standard Bruce protocol and presents stages of 3 minutes, being different only in the first one, that presents usual initial velocity of the first stage original protocol, changing only in the slope (first 3 minutes, without inclination), the second stage is similar the original first one of Bruce, after this it follows the usual protocol. Thus, the relation between workload and O₂ consumption is around 0.5 MET / minute until the third, thereafter ± 1.2 MET / minute¹⁹.

A 13-lead ECG was continuously monitored and recorded in each minute, and cuff blood pressure was recorded manually at rest, during the last 30 seconds of each stage and during the 6-min recovery period. After achieving maximal workload, all patients spent 1 minute in a cool-down period at a speed of 2.4 km per hour and a grade of 2.5 percent. After 1-min, all of them completed recovery phase in supine position.

The test was maximal, with patients remaining on the treadmill until they reached the subjective parameters (dyspnea, fatigue, chest pain or lower limbs, inability to follow the treadmill) of exercise intolerance or usual contraindications for its continuation (as sustained arrhythmias). The peak VO₂ and METs were determined at the exercise peak. Presence of ST-T changes; heart rate and blood pressure responses, and arrhythmias were evaluated.

Abnormal exercise blood pressure response was defined as either (1) increase in systolic blood pressure at peak of exercise < 20 mmHg or (2) no elevation of systolic blood pressure with exercise, or (3) a drop in exercise systolic blood pressure below resting value²⁴.

Oximetry was performed at rest and during the exercise test using two oximeters: OHMEDA 3800, GE and HELLCOR OXIMAX N-600X, one on each index finger.

Echocardiographic evaluation

Echocardiographic assessment was performed according to recommendations of the American Society of Echocardiography²⁵ using a commercially available echocardiograph (GE Vivid Q, Horten, Norway). LV ejection fraction was calculated according to the modified Simpson's rule, and LV mass was calculated using Devereux's formula²⁶. Diastolic function was assessed by pulsed-wave Doppler examination of mitral inflow, and by tissue Doppler imaging²⁷. Early diastolic velocity (e') at the medial and lateral border of the mitral annulus were obtained and the ratio between peak mitral E and e' (E/e') was calculated. Right ventricular function was assessed using peak systolic velocity at the tricuspid annulus using tissue Doppler imaging²⁸, tricuspid annular motion, and fractional area change, which was calculated as $(RV \text{ end-diastolic area} - RV \text{ end-systolic area})/RV \text{ end-diastolic area} \times 100$. Maximal tricuspid regurgitation (TR) velocity was obtained at the 4-chamber or parasternal views. All measurements were performed by a single investigator, blinded to clinical data, and were averaged from 3 beats.

Endpoint definitions

Initially, at baseline evaluation, the endpoint assessed was exercise testing duration. During the follow-up, the endpoint was composite combined into the following events: (1) death related to SCD, (2) all cause mortality, (3) three or more acute painful episodes that require hospitalization, (4) acute chest syndrome characterized by a newly pulmonary infiltrate detected by chest radiography associated with chest pain, fever, tachypnea, wheezing, cough and hypoxemia, (5) hospitalization for another SCD-related complication, especially life-threatening infection. Follow-up data were obtained during clinical follow-up appointment or telephone interviews.

Statistical analysis

Categorical data were presented as numbers and percentages, continuous data were expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range, depending on the pattern of distribution of each variable.

In order to determine the factors associated with exercise testing duration, linear regression models with univariable and multivariable analysis were performed. Cox regression analysis was performed to determine the characteristics that were independently associated with composite endpoint. Clinical, laboratorial, echocardiographic, and exercise testing variables that were clinically relevant or significantly associated with events in univariable analysis were included in the multivariable logistic regression model. The variables that entered into the final model were age, gender, laboratorial (reticulocytes, and hemoglobin concentrations), echocardiographic (TR maximal velocity, E/e' ratio, and LV indexed mass), and exercise testing (abnormal pressure response, and presence of ischemia) parameters. Statistical analysis was performed using SPSS, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Results

Clinical characteristics of the study population

A total of 120 patients were included, 75 carrying hemoglobin (Hb) SS, 43 HbSC, and 2 with sickle cell-beta zero thalassemia (Hb S- β^0 -thal). The mean age of the patients was 36 ± 12 years (range, 18-65 years), and 62 patients were women (52%). The majority of the patients are asymptomatic, in NYHA functional class (CF) I (77%), whereas 24 (20%) were in class II and 4 (3%) in class III. The clinical characteristics of the study population are summarized in Table 1. Sixteen patients (13%) had hypertension and 43 patients (36%) had renal dysfunction (stage I and II). Hospitalization in the past year occurred in 25 patients (21%), 2 or more times in 11 patients (9%).

Stroke was previously diagnosed in 16 patients (13%), who were under hypertransfusion. The medications most frequently used were folic acid (93%), hydroxyurea (62%), and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptors blockers (23%). Seven patients (6%) were taking furosemide. All patients were clinically stable presented with mild anemia with hemoglobin levels of 9.9 g/dl (Table 1). B-type natriuretic peptide concentrations were within the normal range.

The echocardiographic measurements are demonstrated in Table 2. The majority of the patients had normal ventricular dimensions with preserved systolic function. Left atrial volume was increased, whereas other parameters to assess diastolic function were normal, especially tissue Doppler-derived E/e' ratio, which was in normal range. Similarly right ventricular dimensions and tricuspid regurgitation maximal velocity jet were also within normal range. Only 2 patients with a tricuspid regurgitation jet velocity ≥ 3 m/s.

Exercise testing

Initially 120 patients were selected, but 7 were unable to perform the exam (2 due to maladjustment to the exercise testing and 5 due to physical reasons, including pain or dizziness), leaving 113 patients who completed the study protocol. Significant ischemic ST abnormalities during the effort were detected in 20 patients (17%). Exercise testing characteristics are presented in Table 3.

In the overall population, subjective assessment of functional capacity during anamnesis by NYHA functional class was associated with that measured by exercise testing, except that classified as CF II, that was really CF I when measured by ergometry, what means an underestimation of CF by anamnesis.

Funcional capacity was measured in METs, with the mean value of 8.9 ± 2.8 , range from 1.5 to 17.3. The patients in class I achieved 9.4 METs whereas those in class III achieved less than 4 METs. The relationship between functional class as assessed by anamnesis and ergometry are shown in Figure 1.

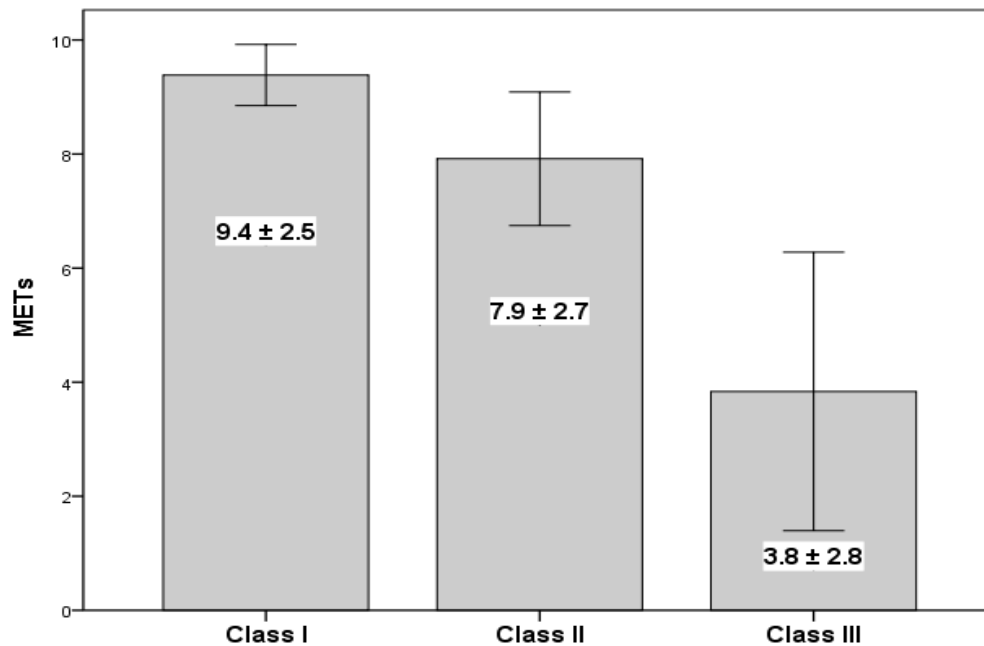


Figure 1: Association between functional capacity by NYHA functional class assessed by anamnesis and exercise capacity measured by ergometry.

Supraventricular premature contractions were frequent during exercise, isolated in 16% of the cases, and complexes with some episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia in 17% of the patients. Isolated ventricular premature contractions occurred in 14 patients (12%). Abnormal blood pressure response was found in 11 patients (9%) with the mean increase of systolic blood pressure of 14 mmHg compared to those with normal response, in whom the mean increase of blood pressure was 29 mmHg ($p=0.002$).

Following the exercise testing, within 48 hours, two patients experienced pain crises that required hospitalization for treatment.

Factors associated with exercise duration

Several clinical, laboratorial and echocardiographic variables were tested for a possible association with exercise tolerance (Table 4). The potential predictors that

were selected for the multivariable model were age, gender, oximetry at rest, hemoglobin concentration, and echocardiographic parameters of LV diastolic function, RV function and pulmonary pressure assessed by TR maximal velocity. TR maximal velocity and E/e' ratio were the main factors associated with exercise time in the univariable analysis.

In the multivariable linear regression analysis including the laboratorial markers of disease severity, TR maximal velocity and E/e' ratio emerged as important factors associated with exercise duration, after adjustment for age and gender.

Predictor of adverse events

During a mean follow-up of 10.1 months (range, 1.2 to 26), the endpoint was reached in 27 patients (23%): 4 patients died (one death was unrelated to SCD), 8 were hospitalized due to ≥ 3 acute painful episodes, 11 had acute chest syndrome, and 4 were hospitalized with other SCD-related complications.

Several variables were tested for a possible association with adverse outcome. (Table 5). The potential predictors that were selected for the multivariable model were genotype Hb SS, Hemoglobin levels, left ventricular mass, left atrial volume, right atrial area, tricuspid regurgitation peak velocity, peak transmitral A velocity, BNP levels, and abnormal blood pressure response to exercise. In the multivariable analysis, the independent predictors of adverse events were hemoglobin concentration, peak transmitral A velocity, and abnormal blood pressure response to exercise. The cumulative incidence of adverse events by systolic blood pressure response is shown in Figure 2.

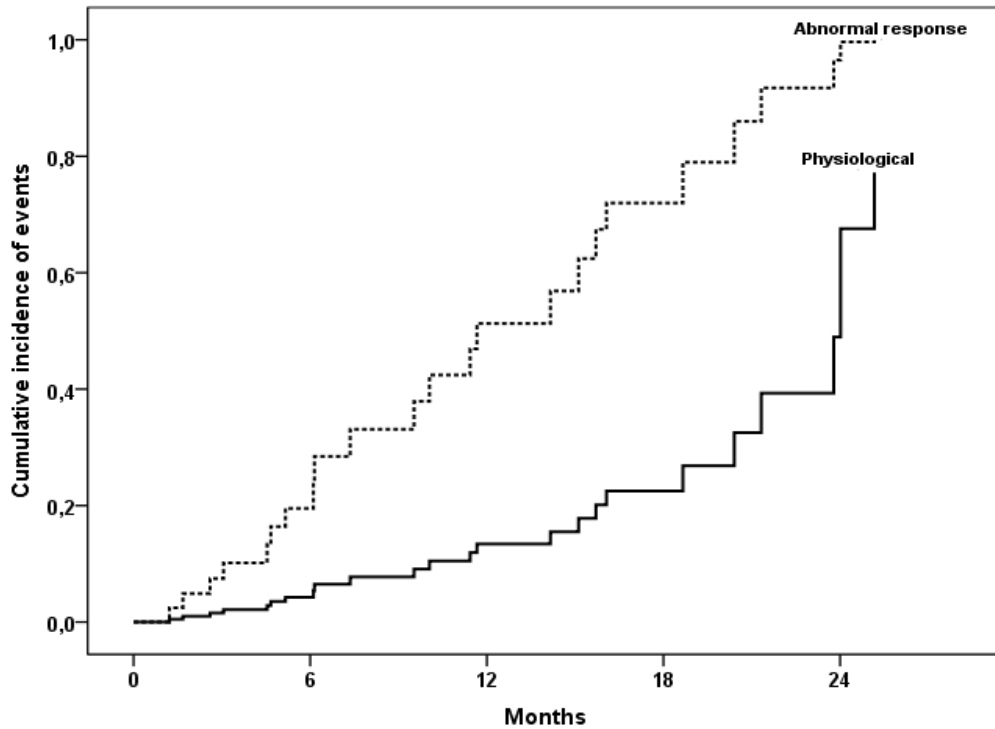


Figure 2: Cumulative incidence of adverse events in patients with SCD who presented abnormal blood pressure response to exercise compared to those with physiologic response (Breslow P-value of 0.027).

Discussion

Exercise testing in asymptomatic patients with SCD is feasible, relatively safe and can be performed in a hospital environment with an experienced team. Pain crises or other side effects were not common and can be resolved promptly with test termination. Only two patients experienced pain crises 48 hours after the exercise testing, which may not be related to the test.

The presence of complex supraventricular arrhythmias (frequent extrasystoles or unsustainable tachycardia episodes) varies greatly in the literature. In our study, 16% of the patients presented supraventricular arrhythmias, which is higher than expected for this group of patients^{19, 29}. This is probably due to left atrial enlargement and

diastolic dysfunction often seen in SCD, that are the main factors associated with these arrhythmias³⁰, adjusted by age. The prevalence of ventricular arrhythmias was similar with the literature data¹⁹. The presence of ischemic changes of the ST segment suggesting myocardial ischemia is considered frequent in SCD, ranging from 10-50%^{6, 11, 31}. We found a prevalence of 17%, with no other findings indicating obstructive coronary disease.

Determinants of exercise tolerance in patients with SCD

Accentuated impairment in exercise capacity has consistently been found in SCD patients. Several factors contribute to the exercise intolerance, including possible cardiac filling abnormalities, chronic anemia, pulmonary vascular disease, peripheral vascular disease related to microvascular occlusion^{11, 21, 32, 33}. Three main mechanisms for the exercise limitation in SCA were proposed: anemia, pulmonary vascular disease, and peripheral vascular disease and/or myopathy²¹. Indeed, in our study, the tricuspid regurgitation velocity that estimates pulmonary artery systolic pressure remained as an important determinant of exercise duration, after adjustment for age and gender. Similarly, a tissue Doppler-derived E/e' ratio, which is a marker of high LV filling pressure was an independent factor associated with exercise duration.

In agreement with our findings, a previous study showed that a reduction in the 6-min walk distance was independently associated with echocardiographic measures of pulmonary hypertension, expressed by tricuspid regurgitation velocity, and with measures of diastolic dysfunction, suggesting two major independent determinants of exercise intolerance³⁴.

In the general population, abnormalities of left ventricular diastolic function, measured by E/e' ratio, are independently associated with exercise capacity³⁵. Although males had a greater exercise capacity than females, the magnitude of this difference decreased with age. Compared to those with normal diastolic function, patients with mild diastolic dysfunction (impaired relaxation) had a progressive increase in the magnitude of reduction in exercise capacity with advancing age.³⁵ In the present study with asymptomatic patients with mild diastolic dysfunction, age was inversely correlated with exercise capacity.

The value of abnormal blood pressure response in predicting adverse outcome in SCD

As a result of the increase in cardiac output that occurs with exercise, mean arterial pressure increases by approximately 40%, with a progressive increase in systolic blood pressure as workload increases²⁴. Studies have shown that exercise-induced hypotension is associated with an increased risk of cardiovascular events³⁶⁻³⁸. In our study, abnormal blood response was an independent predictor of adverse events, after adjustment for well-known prognosis factors.

Several mechanisms have been proposed to explain the increased risk of adverse cardiovascular outcomes in those with decreased systolic blood pressure response during exercise stress testing. During exercise, systolic arterial blood pressure is expected to rise as a result of increases in cardiac output. However, when exercise systolic blood pressure decreases below resting values, this often signifies underlying cardiac pathology³⁸.

Abnormalities in the autonomic nervous system that occur during exercise stress testing are also possibly detected in persons with decreased systolic blood pressure responses. Autonomic imbalance has been linked to the development of heart failure, and similar disturbances possibly occur in those with decreased exercise systolic blood pressure response. A previous study showed that even modest elevations in systolic blood pressure during exercise stress testing are associated with an decreased risk of all-cause death and myocardial infarction³⁸.

In the setting of SCD, systemic blood pressure is reported to be lower in SCD patients without comorbidities, when compared to the general population.³⁹ SCD patients with blood pressure values above the expected range for this population – “relative systemic hypertension” – had increased risk of stroke and death⁴⁰. The exact mechanism by which exercise induced abnormal blood pressure response in SCD patients is related to adverse outcomes needs to be defined, but probably it means a reduced cardiac reserve and can reflex systemic end organ damage in SCD.

Study limitations

The study has some limitations. The sample size was estimated to identify the variables associated with exercise tolerance, which limits the analysis regarding the predictors of adverse events. The patients enrolled in this study are referred from outpatient clinic, including a wide spectrum of the SCD, but with a small number of more severe disease subgroups, particularly with pulmonary hypertension.

A total of 34% of the patients had SC subtype, which limited our conclusions for the entire population of SCD. In addition, the use of cardiopulmonary exercise test would be the ideal tool to study the determinants of functional capacity in these patients. Another limiting factor is related to the measurement of blood pressure during exercise. It is well described the difficulty of this measurement during physical activity, which may compromise the reproducibility of our finding.

Finally, physical activity in SCD is not risk-free and, although our study and others have demonstrated their relatively safety, we observed two complications after the test, reinforcing the need for medical care, including hydration, to perform exercise testing in this vulnerable population.

Conclusions

Exercise testing in SCD patients who were clinically stable is relatively safe and feasible. The main determinants of exercise duration were left ventricular diastolic function and pulmonary artery pressure estimated by tricuspid regurgitation velocity. Abnormal blood response was an independent predictor of adverse events. Further studies are needed to determine the underlying mechanisms associated with the increased risk of adverse events in patients with SCD with decreased systolic blood pressure response during exercise stress testing.

References (paper)

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376:1561-1573
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-2031
3. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Jama*. 2012;307:1254-1256
4. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 2000;342:83-89
5. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. Sickle cell disease; a general overview. *The Netherlands journal of medicine*. 2004;62:364-374
6. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature. *British journal of haematology*. 2012;157:664-673
7. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645-1651
8. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:472-479
9. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE, Kardon R, Arheart K, Swaminathan S. Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2012;109:1358-1364
10. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med*. 1976;60:968-972
11. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:1123-1133
12. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127:820-828
13. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: Pulmonary vascular disease: The global perspective. *Chest*. 2010;137:30S-38S
14. Naoman SG, Nourai M, Castro OL, Nwokolo C, Fadojutimi-Akinsiku M, Diaz S, et al. Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2010;89:61-66
15. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell

- disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886-895
16. Blanc J, Stos B, de Montalembert M, Bonnet D, Boudjemline Y. Right ventricular systolic strain is altered in children with sickle cell disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:511-517
 17. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011;365:44-53
 18. Martin CR, Johnson CS, Cobb C, Tatter D, Haywood LJ. Myocardial infarction in sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association*. 1996;88:428-432
 19. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2013;128:873-934
 20. Moheeb H, Wali YA, El-Sayed MS. Physical fitness indices and anthropometrics profiles in schoolchildren with sickle cell trait/disease. *American journal of hematology*. 2007;82:91-97
 21. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2011;49:151-163
 22. Bile A, Le Gallais D, Mercier B, Martinez P, Ahmaidi S, Prefaut C. Anaerobic exercise components during the force-velocity test in sickle cell trait. *International journal of sports medicine*. 1996;17:254-258
 23. Sara F, Hardy-Dessources MD, Voltaire B, Etienne-Julan M, Hue O. Lactic response in sickle cell trait carriers in comparison with subjects with normal hemoglobin. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2003;13:96-101
 24. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: A systematic review. *Progress in cardiovascular diseases*. 2008;51:135-160
 25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18:1440-1463
 26. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613-618
 27. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22:107-133

28. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Pulsed doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *European heart journal*. 2001;22:340-348
29. Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T, et al. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: The ibaraki prefectural health study. *European heart journal*. 2015;36:170-178
30. Bunch TJ, Chandrasekaran K, Gersh BJ, Hammill SC, Hodge DO, Khan AH, et al. The prognostic significance of exercise-induced atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1236-1240
31. Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin s. *Seminars in hematology*. 1994;31:181-225
32. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165:1309-1316
33. Delclaux C, Zerah-Lancner F, Bachir D, Habibi A, Monin JL, Godeau B, et al. Factors associated with dyspnea in adult patients with sickle cell disease. *Chest*. 2005;128:3336-3344
34. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, Barst RJ, Machado RF, Nouraie M, et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the united states and united kingdom. *Circulation*. 2011;124:1452-1460
35. Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA. Left ventricular function and exercise capacity. *Jama*. 2009;301:286-294
36. de L, II, Hoeks SE, van Gestel YR, Klein J, Verhagen HJ, van Domburg RT, et al. Prognostic value of hypotensive blood pressure response during single-stage exercise test on long-term outcome in patients with known or suspected peripheral arterial disease. *Coronary artery disease*. 2008;19:603-607
37. Morris CK, Morrow K, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Kawaguchi T, et al. Prediction of cardiovascular death by means of clinical and exercise test variables in patients selected for cardiac catheterization. *American heart journal*. 1993;125:1717-1726
38. O'Neal WT, Qureshi WT, Blaha MJ, Keteyian SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. Systolic blood pressure response during exercise stress testing: The henry ford exercise testing (fit) project. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4
39. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, Wright EC, Smith J, Phillips G, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: Risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med*. 1997;102:171-177

40. Rodgers GP, Walker EC, Podgor MJ. Is "relative" hypertension a risk factor for vaso-occlusive complications in sickle cell disease? *The American journal of the medical sciences*. 1993;305:150-156

Tables

Table 1: Baseline Characteristics of the Study Population

Variables*	Value
Age (years)	36.2 ± 12.4
Body surface area (m ²)	1.7 ± 0.2
Heart rate (bpm)	75.6 ± 13.3
Systolic blood pressure (mmHg)	117.5 ± 14.8
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.2 ± 4.1
Laboratorial data	
Hemoglobin (g/dl)	9.9 ± 2.2
Reticulocytes (% of erythrocytes)	5.5 [3.6/8.6]
Leukocyte count (x10 ³ /l)	8.6 ± 3.0
Lactate dehydrogenase (U/l)	572 [407/837]
Aspartate aminotransferase (U/l)	23 [16/32]
Ferritin (ng/ml)	181 [75/408]
Total bilirubin (mg/dl)	1.7 [1.1/3.0]
Creatinine (mg/dl)	0.7 [0.6/0.9]
B-type natriuretic peptide (BNP, pg/ml)	27 [11/61]

*Values are expressed as the mean value ± SD, or median [interquartile range].

Table 2: Echocardiographic Assessment of Ventricular Function

Variables*	Value
Left ventricular measurements	
Left ventricular end-diastolic diameter (mm)	51 [47/56]
Left ventricular end-systolic diameter (mm)	33[30/37]
Left ventricular ejection fraction (%)	63 [59/65]
Indexed LV mass (g/m ²)	102.8 [85/126]
Diastolic function	
Peak early diastolic transmitral flow velocity (E,cm/s)	92.7 ± 22.3
Peak late transmitral flow velocity (A, cm/s)	56.2 ± 17.3
Deceleration time (ms)	206.2 ± 43.2
E/A ratio	1.8 ± 0.7
Septal e' (cm/s)	12.5 ± 3.5
Lateral e' (cm/s)	16.4 ± 4.7
E/e' ratio †	6.1 ± 2.1
Indexed left atrial volume (mL/m ²)	41.7 ± 14.6
Right-sided chambers	
Right ventricular end-diastolic area (cm ²)	19.5 ± 4.5
Right ventricular end-systolic area (cm ²)	10.9 ± 2.9
Right ventricular fractional area changing (%)	44.1 ± 5.7
Right ventricular peak systolic velocity (cm/s)	14.7 ± 3.0
Tricuspid annular motion (mm)	25.7 ± 4.2
Right ventricular myocardial performance index	0.13 ± 0.07
Tricuspid regurgitation maximal velocity‡ (m/s)	2.3 ± 0.3
Right atrial area (cm ²)	16.1 ± 3.4

*Values are expressed as the mean value ± SD, or median [interquartile range]

e' = early diastolic mitral annular velocity at septal and lateral mitral annulus, E/A = ratio of early to late transmitral flow velocity.

† E/e' = ratio of the early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity (average at septal and lateral mitral annulus)

‡ Peak systolic velocity at the tricuspid annulus by tissue Doppler imaging

Table 3: Patient characteristics during exercise testing

Variables*	Value
Oximetry (%)	95 [92/96]
Peak heart rate (beats/min)	158.4 ± 21.0
Peak HR (% predicted)	86.9 ± 10.0
Peak VO ₂ (ml.Kg ⁻¹ .min ⁻¹)	31.0 ± 9.7
METS	8.9 ± 2.8
Presence of ischemia	20 (17)
Supraventricular premature beats	40 (33)
Ventricular premature beats	17 (14)
Abnormal blood pressure response	11 (9)
Changes in systolic blood pressure (mmHg) †	27.5 ± 14.9
Delta of systolic blood pressure per exercise duration (mmHg/min)	3.1 ± 1.5

*Values are expressed as the mean value ± SD, number (percentage) of patients, or median [interquartile range]

† Systolic blood pressure at peak - at rest

‡ Systolic blood pressure at peak - at rest / exercise time

Table 4: Factors Associated with Exercise Time

Variables	Univariable		Multivariable	
	Beta	P value	Beta	P value
Age (years)	-0.067	0.001	-0.038	0.045
Male gender	1.386	0.003	1.195	0.006
Beta-blockers	-2.158	0.014
Diuretics	-2.823	0.004
Leg ulcers	-1.242	0.034
Previous stroke	-1.475	0.042
Indexed LA volume (mL/m ²)	-0.049	0.002
Peak A velocity (cm/s)	-0.032	0.025
Deceleration time (ms)	-0.017	0.004
E/e' ratio	-0.358	<0.001	-0.224	0.018
TR maximal velocity (m/s)	-2.675	<0.001	-1.810	0.015
Indexed LV mass (g/m ²)	-0.015	0.014
Systolic blood pressure (mmHg)	-0.045	0.005
Oximetry (%) at rest	0.240	0.022
B-type natriuretic peptide (pg/ml)	-0.006	0.001
Hemoglobin (g/dl)	0.387	<0.001
Ferritin (ng/ml)	-0.001	0.001
Lactate dehydrogenase (IU/l)	-0.002	0.004
Proteinuria	1.436	0.005

LA = left atrial; LV = left ventricular; TR = Tricuspid regurgitation

Table 5: Cox Proportional-Hazards Analysis for Predicting Adverse Outcome in patients with sickle cell disease

Variables	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Genotype Hb SS	2.546 (1.020-6.351)	0.045
Hemoglobin (g/dl)	0.803 (0.664-0.970)	0.023	0.688 (0.552-0.858)	0.001
LV mass (g/m ²)	1.007 (1.000-1.015)	0.055
LAV (mL/m ²)	1.022 (0.999-1.046)	0.060
Right atrial area (cm ²)	1.143 (1.042-1.255)	0.005
TAM (mm)	1.098 (1.008-1.197)	0.033
TR velocity (m/s)	3.729 (1.474-9.433)	0.005
Peak A velocity (cm/s)	0.976 (0.955-0.998)	0.031	0.964 (0.933-0.997)	0.034
Abnormal SBP response	4.110 (1.346-12.550)	0.013	4.990 (1.316-18.921)	0.018
BNP (pg/ml)	1.001 (1.000-1.003)	0.052

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; LAV = left atrial volume; LV = left ventricular; SBP = systolic blood pressure; TAM = tricuspid annular motion; TR = tricuspid regurgitation.

5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo oferece uma avaliação original e de um número elevado de pacientes com DF à luz de propedêutica cardiovascular corriqueira com o objetivo de descrever os achados dos exames, verificar o valor prognóstico e os fatores relacionados com o tempo de esforço. Juntamente com o teste ergométrico foi realizado e descrito a avaliação da saturação de oxigênio, ecocardiograma transtorácico e dosagem de BNP.

Embora haja receio quanto à realização de esforço físico em pacientes com DF, optamos pela ergometria pela excelente relação custo-benefício, por percebermos essa lacuna na literatura e por, de certa forma, essa reproduzir níveis de atividade física às quais esses pacientes já estão expostos no dia a dia. Nosso estudo, após ampla e recente revisão bibliográfica, é o maior utilizando essa ferramenta na literatura.

O exame, realizado com os cuidados descritos, se mostrou seguro, com ocorrência de apenas duas complicações (crises álgicas) nas 48 horas que se seguiram à realização do mesmo, sem dessaturação em número significativo de pacientes ou outras complicações decorrentes do esforço.

A incidência de arritmias supraventriculares complexas (extrassístoles frequentes com pares e/ou episódios de taquicardia não sustentados) varia muito na literatura, porém o índice encontrado, 16%, é maior que o esperado para a população em geral (47,48,55,56) o que se deve provavelmente ao tamanho do átrio esquerdo e possível disfunção diastólica associada, já que esse parece ser, em conjunto com a idade, o principal fator associado com essas arritmias (55,57), sem se correlacionar, após análise multivariada, com eventos adversos. As arritmias ventriculares não apresentaram incidência ou padrão diferente do esperado pela literatura (47,48,58).

A presença de alterações isquêmicas do segmento ST compatíveis com isquemia miocárdica é considerado frequente, porém com base muito pobre de referências, oscilando de 10-50% (9,32,35,59). Encontramos uma prevalência de 17%, sem outros achados clínicos ou durante o exame que sugerissem corresponder com doença coronariana obstrutiva.

A definição de resposta pressórica fisiológica não encontra um valor bem definido na literatura. A presença de queda da PA sistólica com ou sem sintomas associados parece ser um marcador prognóstico definido, porém mesmo uma elevação discreta já apresenta implicações na morbimortalidade; a resposta fisiológica ao esforço é definida como elevação de 7-10 mmHg/MET (47,48,60,61), com o ponto de corte variando de uma elevação mínima de 20 a 35 mmHg em diferentes contextos (47,48,49,61,62). Estudo recente (60), utilizando o protocolo de Bruce, pontuou como ponto de corte o valor de 20 mmHg como marcador de risco cardiovascular. A definição utilizada por nós nesse estudo para resposta pressórica anormal foi: queda da PA sistólica, ausência de elevação ou elevação da PA sistólica inferior a 20 mmHg com o esforço.

Sabe-se que durante o esforço há um aumento no consumo de oxigênio (O₂) devido a uma elevação do débito cardíaco (QT) e do aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio (C (a-v) O₂), conforme estabelecido pelo princípio de Fick (48,62). O volume sistólico pode elevar-se em até 30% com estabilização em torno de 30-40% do VO₂ máximo previsto. A FC é responsável pela elevação do QT durante todo o esforço, principalmente em fases de maior intensidade.

O índice mais preciso para se avaliar o comportamento do volume sistólico durante o esforço é o chamado pulso de O₂ quando determinado pelo TECP (62). De forma indireta pode-se deduzir que uma resposta pressórica sistólica anormal também tem o potencial de refletir uma incapacidade em elevar o volume sistólico, fato que pode estar associado à alteração da complacência do VE, a disfunção ventricular de qualquer etiologia, ao grau de anemia, doença vascular pulmonar e inadaptação fisiológica à sobrecarga imposta pela doença (34,63,64).

A resposta pressórica anormal se correlacionou com eventos maiores em pacientes com DF, podendo se tornar uma variável a ser utilizada para determinação do prognóstico, juntamente com a capacidade funcional e outras já estudadas.

A velocidade de pico da onda A também se correlacionou com a predição de eventos, corroborando o valor prognóstico já descrito dos parâmetros de disfunção diastólica.

A relação da VRT e da relação E/e' com o tempo de esforço e, portanto, com o VO_2 peak, reforçam o papel do aumento da resistência pulmonar e das pressões de enchimento aumentadas como mecanismos fundamentais para a capacidade funcional (19,20,40,41). Estudos prévios utilizando o TECP (34, 64,65) descrevem 3 mecanismos principais como determinantes da capacidade funcional: anemia em 15-20% dos casos, doença vascular arterial pulmonar em 65-70% e acometimento muscular ou vascular periférico em 15-20%, com pouca ênfase na disfunção ventricular como fator associado.

O estudo tem limitações quanto ao tamanho da amostra; embora adequada pelo nosso cálculo que relacionou tempo de esforço e 4 variáveis, com outra forma de cálculo poderíamos ter selecionado um número maior de pacientes. A seleção ambulatorial e consecutiva incluiu pacientes de gravidade variável, com pequena representação de subgrupos mais graves da doença (ex. HP) e com 34% de pacientes portadores da forma SC, o que limita um pouco as nossas conclusões, principalmente em relação ao subtipo SS. Além disso, a utilização do TECP seria a ferramenta ideal para estudar os fatores determinantes da capacidade funcional nesses pacientes.

A forma de seguimento utilizada, ligações telefônicas e consulta de prontuário, é mais sujeita a falhas e possíveis equívocos de comunicação do que outras formas tais como o acompanhamento através de consultas periódicas e pré-agendadas dos pacientes e/ou acompanhantes.

Outro fator limitante diz respeito à medida da PA durante o esforço. É bem descrita a dificuldade dessa mensuração durante a atividade física (47,48,49,62), podendo comprometer a reprodutibilidade do achado.

A atividade física na DF não é isenta de riscos e, embora nosso estudo e outros tenham demonstrado sua relativa segurança (34, 64,65), observamos duas complicações após o mesmo, reforçando a necessidade de cuidados (hidratação, etc.) para a sua realização.

Nosso estudo demonstra mais uma potencial ferramenta para agregar na avaliação do prognóstico em pacientes com DF. O teste ergométrico se mostrou de modo geral seguro, bem tolerado pelos pacientes, permitindo avaliação de dois parâmetros prognósticos de suma importância: mensuração objetiva da capacidade funcional e resposta pressórica.

O teste ergométrico avalia a tolerância ao exercício, monitorizando variáveis clínicas, hemodinâmicas e eletrocardiográficas. É indiscutível o valor da capacidade funcional em prever mortalidade, tanto na população dita saudável quanto em várias doenças cardiovasculares. O papel da resposta pressórica já descrito em outras patologias, também parece representar valor para avaliação de prognóstico na DF.

A atividade física apresenta riscos na doença falciforme. Dois pacientes apresentaram complicações logo após o teste, em pacientes com traço falciforme é bem descrito a ocorrência de morte súbita e rabdomiólise com esforço intenso (17,32,33). Fica a inquietação em relação a segurança do teste de esforço máximo em subgrupos mais graves da doença (32,64,65).

Por outro lado, há vários benefícios potenciais, o principal a melhora da classe funcional e a consequente redução da morbimortalidade, além de outros parâmetros (ver item 1.2.1).A ausência de evidências concretas para prescrição detalhada de atividade física nesses pacientes torna as recomendações vagas. Em pacientes complexos como na DF, o ideal seria o TECP para determinar o limiar anaeróbio e outros parâmetros individuais, determinando com maior precisão o nível de segurança para a realização de atividade física (32,62,63), possibilitando assim selecionar pacientes com maior potencial para se beneficiar do teste de esforço.

As recomendações usuais sugerem aumento gradual da carga, cuidados com a variação da temperatura corporal, manutenção da hidratação, interrupção caso haja a presença de sintomas, intensidade moderada de esforço (algo em torno de 50 e 60% do VO₂ máx previsto), associado a períodos de descanso a cada 20 minutos de atividade (32,64,65).

No contexto da DF, patologia multissistêmica, complexa, que acomete uma parcela significativa da população com baixo poder aquisitivo, e que só recentemente com o aumento da sobrevida vem tendo a devida atenção quanto às complicações crônicas, percebe-se a necessidade da determinação de novas ferramentas e parâmetros de prognóstico e diagnóstico, com o intuito de melhorar a morbimortalidade e a qualidade de vida desses pacientes.

Acredito no teste ergométrico como ferramenta adjuvante na avaliação clínica e prognóstica em pacientes com DF, por fornecer uma gama de informações valiosas e possuir uma ótima relação risco-benefício.

7 Referências gerais

1. Felix AA, Souza HM, Beatriz S. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32: 203-208.
2. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília; Anvisa. 2002: 141 páginas.
3. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med. 1910: 517-21.
4. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. N Engl J Med. 2017, 376: 1561-1573.
5. Tewari S, Brousse V, Piel FB, Menzel S, Rees DC. Environmental determinants of severity in sickle cell disease. Haematologica. 2015; 100: 1108-16.
6. Evidence based management of sickle cell disease. Expert panel report, 2014. Disponível no site <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines>
7. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Blood. 2010; 115: 3447-52.
8. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease - Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med. 1994; 330: 1639-44.

9. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 1123-33.
10. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010; 376: 2018–2031.
11. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Ferrari AH, Pinheiro LAF, Romeo LJM, Pareto RC. Alterações cardiovasculares na doença falciforme. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 70: 365-370.
12. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *JAMA.* 2005; 293: 1653-62.
13. Kato GJ, Gladwin MT, Steimberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Review.* 2007; 21: 37-47.
14. Manci EA, Culberson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes JJr, Shah AK, Mankad VN. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol.* 2003; 123: 359–365.
15. Tap O, San M, Mete UO, Kaya M. Ultrastructural alterations in the miocardium of patients with sickle cell anemia. *J Submicrosc Cytol pathol.* 2001; 33: 151-6.
16. Gacon PH, Donatien Y. Manifestations cardiques de la drepanocytose. *Press Med.* 2001; 30: 841-5.
17. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2006; 81: 858–863.
18. Kato J, McGowanVR, Machado RF, Little JA, Taylor VJ, Morris CR. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hepertension and death in patients with sickle cell disease. *Blood.* 2006; 107: 2279-85.
19. Parent F, Bachir D, Inamo JA, Lionnet F, et al. Hemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2011; 365: 44-53.

20. Anthi A, Machado RF, Jison ML, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 1272–1279.
21. Simonneau G, Gattoulis MA, Adatia I, Celermajer D, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 34-41.
22. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012; 39: 112-8.
23. Maisel A, Friedman H, Flint L, Koshy M, Prabhu R. Continuous electrocardiographic monitoring in patients with sickle-cell anemia during pain crisis. *Clin Cardiol.* 1983; 6: 339–344.
24. Misztal T, Tomasiak M. Pathophysiological consequences of hemolysis. Role of cell-free hemoglobin. *Postepy Hig Med Dosw.* 2011, 65: 627-39.
25. Hsu LL, Champion HC, Champbell-Lee AS, Bivalacqua TJ, Mancini EA, Diwan BA, et al. Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability. *Blood.* 2007; 109: 3088-98.
26. Pavlu J, Ahmed RE, O'Regan DP, Partridge J, Lefroy DC, Layton DM. Myocardial infarction in sickle-cell disease. *Lancet.* 2007; 369: 246.
27. Pannu R, Zhang J, Andraws R, Armani A, Patel P, Mancusi-Ungaro P. Acute myocardial infarction in sickle cell disease: a systematic review. *Crit Pathw Cardiol.* 2008; 7: 133–138.
28. Agha H, Tagui ME, Ghamrawy ME, Hady MA. The 6-min walk test: an independent correlate of elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and young adult sickle cell patients. *Ann Hematol.* 2014; 1-8.
29. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 886–895.
30. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood.* 2016; 127: 820-828.
31. Connes P, Machado RF, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing

- and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011; 49: 151-63.
32. Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol.* 1994; 31: 181-225.
 33. Nelson DA, Deuster PA, Carter R, et al. Sickle Cell Trait, Rhabdomyolysis, and Mortality among U.S. Army Soldiers. *N Engl J Med.* 2016; 375: 435-442.
 34. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1309–1316.
 35. Araujo Jr. JA, Fabri T, Rossi DAA, Peraçoli MTS, Teixeira MS, Vannini FD, Hueb JC, Hokama NK, Roscani MG. Infra-desnivelamento dinâmico do segmento ST no teste ergométrico de pacientes com doença falciforme: achado compatível com isquemia? *Revista da SOCESP.* 2015; trabalho/resumo:1815.
 36. Alvarado AM, Ward KM, Muntz DS, Thompson AA, Rodeghier M, Fernhall B, Liem RI. Heart rate recovery is impaired after maximal exercise testing in children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 2015; 166: 389-93.
 37. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official publication of the American Society of Echocardiography.* 2005; 18: 1440-63.
 38. Minniti CP, Sable C, Campbell A, et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica.* 2009; 94: 340–347.
 39. Naoman SG, Nouraie M, Castro OL, et al. Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2010; 89: 61–66.
 40. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, et al. Echocardiographic markers of elevated

- pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation*; 2011; 124: 1452–1460.
41. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 472–479.
 42. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, Kato GJ, Ataga KI, Gibbs JS, Castro O, Rosenzweig EB, Sood N, Hsu L, Wilson KC, Telen MJ, Decastro LM, Krishnamurti L, Steinberg MH, Badesch DB, Gladwin MT. Official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 727-40.
 43. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-2200.
 44. Machado RF, Hildesheim M, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT. NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of stroke and death in the cooperative study of sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2011; 154: 512–520.
 45. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA*. 2006; 296: 310–318.
 46. 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: 1520–1522.
 47. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Victor F, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation*. 1997; 96: 345-354 .

48. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, et al. AHA SCIENTIFIC STATEMENT. Exercise Standards for Testing and Training from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128: 873-934.
49. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico/Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95: 1-26.
50. Das BB, Sobczyk W, Bertolone S, Raj A. Cardiopulmonary stress testing in children with sickle cell disease who are on long-term erythrocytapheresis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30: 373-7.
51. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1868-1877.
52. ATS Statement: Guidelines for the six minute walk test. Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-117.
53. Comber JT, Lopez BL. Evaluation of pulse oximetry in sickle cell anemia patients presenting to the emergency department in acute vasoocclusive crisis. *Am J Emerg Med*. 1996; 14: 16-18.
54. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care*. 2015; 19: 272-277
55. Bunch TJ, Chandrasekaran K, Gersh BJ, Hammil SC, et al. The prognostic significance of exercise-induced atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1236-1240.
56. Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T, Tada H, Sekiguchi Y, Yamagishi K, Iso H, Yamaguchi I, Ota H, Aonuma K. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J*. 2015; 36: 170-8.
57. O'Connor FC, Mayuga R, Arrington CT, Fleg JL. Do echocardiographic changes explain the age-associated increase in exercise-induced supraventricular arrhythmias? *Ag Clin Exp Res*. 1997; 9: 120-126.
58. Candinas RA, Podrid PJ. Evaluation of cardiac arrhythmias by exercise testing. *Herz*. 1990; 15: 21-7.

59. Ersi V, Dimitrios C, Evangelos T. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. *Brit J Haem.* 2012; 157: 664-673.
60. O'Neal WT, Qureshi WT, Blaha MJ, SJ Keteyian, et al. Systolic Blood Pressure Response During Exercise Stress Testing: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: 1-8.
61. Sieiraa MC, Ricart AO, Estranyc RS. Review: Blood pressure response to exercise testing. *Apunts Med Esport.* 2010; 45: 191-200.
62. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Gerald F. Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122: 191-225.
63. Woodson RD, Wills RE, Lenfant C. Effect of acute and established anemia on O₂ transport at rest, submaximal and maximal work. *J Appl Physiol.* 1978; 44: 36–43.
64. Anthi A, Machado RF, Jison ML, A.M. Taveira-Dasilva AM, L.J. Rubin LJ, Sachdev V, Gladwin MT, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 1272–1279.
65. Machado RF, Mack AK, Martyr S, Sachdev V, Kato GJ, Gladwin MT, et al. Severity of pulmonary hypertension during vaso-occlusive pain crisis and exercise in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007; 136: 319–325.

APÊNDICE - A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Valor do teste ergométrico na estratificação de risco dos pacientes com doença falciforme

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, de um estudo científico que tem como objetivo avaliar possíveis alterações cardíacas em pacientes com Doença Falciforme. Estas alterações podem fazer parte do quadro da doença e queremos melhor estudá-las.

As informações obtidas por meio desta pesquisa serão confidenciais e sua participação será sigilosa. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Esta participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em relação à sua assistência na Fundação Hemominas ou dependências do complexo HC-UFMG.

Antes de assinar este termo, você deve se informar a respeito do estudo e fazer perguntas, se necessário. É importante ter conhecimento das seguintes informações:

Objetivo do estudo: Pesquisar possíveis alterações cardíacas detectadas durante realização de teste ergométrico em pacientes com Doença Falciforme.

Procedimentos a serem realizados: Consulta médica com questionário padrão, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e teste ergométrico (sem custos para o paciente).

Riscos: Não há procedimentos invasivos envolvidos na realização desses exames; são procedimentos que fazemos habitualmente no acompanhamento de pacientes para detecção de alterações cardiológicas.

Durante o esforço na realização do teste ergométrico, o senhor poderá sentir dor nas pernas, tonteira, cansaço, falta de ar, taquicardia ou até mesmo cair da esteira ergométrica; por isso, todos os procedimentos são realizados na presença de médicos experientes, cuidadosos e munidos de equipamentos adequados para solucionar essas situações adversas

Benefícios: Será feita a sua avaliação clínica através de exames cardiológicos, com possível detecção de alterações cardiológicas. Espera-se identificar aspectos importantes no quadro da Doença Falciforme que contribuam para o seu tratamento e para um melhor entendimento das alterações cardíacas na DF.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER PROBLEMAS OU PERGUNTAS?

Se você tiver qualquer pergunta, poderá fazê-la ao médico pesquisador principal, Dr. Christiano Gonçalves de Araújo, telefone (31) 992789503 ou 34099534, no ambulatório Bias Fortes do HC-UFMG, às terças e quintas-feiras pela manhã, ou telefonar para a professora orientadora da Faculdade de Medicina da UFMG, Dra. Maria do Carmo Nunes, no número (31) 34099437. A consulta ao COEP/UFMG pode ser realizada para dirimir dúvidas quanto à ética da pesquisa no número (31) 3409-4592,

situado à Avenida Antônio Carlos, 6627, Campus da Pampulha, Unidade Administrativa II- segundo andar, sala 2005. CEP: 31270- 901, Belo Horizonte/MG. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. O contato na Fundação Hemominas será com a Simone das Virgens, 37684587

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Li este formulário de consentimento (ou alguém o explicou para mim) e todas as minhas perguntas foram respondidas. Concordo em participar deste estudo. Estou ciente que posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de prosseguir meu tratamento médico na Fundação Hemominas ou complexo HC-UFMG.

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Nome da médico que prestou as informações:
Dr. Christiano Gonçalves de Araújo, CRM 33686.

Assinatura e Carimbo: _____

Belo Horizonte, ___/___/_____

ANEXO – B



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 41459415.5.0000.5149

Interessado(a): Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 01 de junho de 2015, o projeto de pesquisa intitulado "**Valor do teste ergométrico na estratificação de risco dos pacientes com doença falciforme**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG