



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

**FATORES DETERMINANTES DA CAPACIDADE FUNCIONAL AO EXERCÍCIO
NO SUBGRUPO DE MULHERES COM ESCLERODERMIA ASSOCIADA À
DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL SEM HIPERTENSÃO PULMONAR**

FABIANO MARTINS DE ANDRADE

Rio de Janeiro – RJ

2019



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

**FATORES DETERMINANTES DA CAPACIDADE FUNCIONAL AO EXERCÍCIO
NO SUBGRUPO DE MULHERES COM ESCLERODERMIA ASSOCIADA À
DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL SEM HIPERTENSÃO PULMONAR**

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

Rio de Janeiro – RJ

2019

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

Andrade, Fabiano Martins

Fatores determinantes da capacidade funcional ao exercício no subgrupo de mulheres com esclerodermia associada à doença pulmonar intersticial sem hipertensão pulmonar / Fabiano Martins de Andrade. – Rio de Janeiro, 2019. Xp.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro Universitário Augusto Motta, 2019.

1. Esclerodermia. 2. Capacidade funcional. 3. Doença pulmonar intersticial

**FATORES DETERMINANTES DA CAPACIDADE FUNCIONAL AO EXERCÍCIO
NO SUBGRUPO DE MULHERES COM ESCLERODERMIA ASSOCIADA À
DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL SEM HIPERTENSÃO PULMONAR**

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

Data da aprovação: _____

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: _____

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. LUIS FELIPE DA FONSECA REIS
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. ARTHUR DE SÁ FERREIRA
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. BRUNO RANGEL ANTUNES DA SILVA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DEDICATÓRIA

À Deus, por me agraciar com esta conquista

Aos meus irmãos, Marciano e Marcelo, pelo apoio e incentivo em toda caminhada.

À minha esposa Roberta e meus filhos Nitay e Clara, por me darem sempre um motivo para crescer e ser uma pessoa melhor.

Aos meus pais, Ivan e Eny, por tudo que me ensinaram, por tudo o que fizeram por mim, e por serem o exemplo de tudo aquilo que pretendo ser um dia.

Espero que estejam orgulhosos de mim!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, por toda atenção e dedicação ao longo de todo processo.

A todos os meus amigos e familiares, por estarem sempre torcendo por mim.

Aos funcionários da UNISUAM, por todo apoio.

Aos pacientes que participaram tão gentilmente desta pesquisa.

Sem vocês, não estaríamos aqui!

*“Ninguém pode voltar atrás e fazer um novo começo.
Mas qualquer um pode recomeçar e fazer um novo fim.”*

— Chico Xavier

RESUMO

A esclerodermia ou esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica do tecido conjuntivo, caracterizada pelo espessamento da pele decorrente do excesso de fibras colágenas. As manifestações sistêmicas da ES envolvem o comprometimento pulmonar, cardíaco, renal e esofágico, além de afetar a força muscular, capacidade funcional e qualidade de vida. Uma vez que a ES é pouco estudada no âmbito da reabilitação, a avaliação mais detalhada da função pulmonar e capacidade funcional de exercício torna-se fundamental nesses pacientes. Até o momento não existem estudos que tenham avaliado os fatores determinantes da capacidade funcional ao exercício no subgrupo de ES associada à doença pulmonar intersticial (ES-DPI) sem hipertensão pulmonar, assim como a utilização do teste do *washout* de nitrogênio em respiração única (TWN₂). Desse modo, o objetivo principal do presente estudo foi avaliar o impacto da heterogeneidade na distribuição da ventilação avaliada pelo TWN₂ e da disfunção muscular periférica sobre a capacidade funcional ao exercício em mulheres com ES-DPI com envolvimento limitado do parênquima pulmonar. Como objetivos secundários, este estudo buscou: 1) comparar o desempenho entre mulheres com ES e mulheres saudáveis em relação à função pulmonar, capacidade funcional ao exercício, disfunção muscular periférica e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS); 2) correlacionar a capacidade funcional ao exercício com a função pulmonar e a disfunção muscular periférica; 3) correlacionar a função pulmonar com a disfunção muscular periférica; e 4) correlacionar a QVRS de pacientes com ES com a capacidade funcional ao exercício, a função pulmonar e a disfunção muscular periférica. Este foi um estudo transversal realizado em 20 mulheres com ES-DPI em tratamento ambulatorial. O grupo de indivíduos controles (20 mulheres) foi constituído por voluntárias saudáveis, que foram pareadas por idade, gênero, massa corporal, altura e índice de massa corporal. Foram realizados os exames de função pulmonar, o teste de caminhada de seis minutos (TC6') e a avaliação de força muscular do quadríceps através da dinamometria isométrica de quadríceps. Além do mais, foi feita a avaliação da qualidade de vida através do Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Nessa análise, a distância percorrida durante o TC6' (DTC6') correlacionou moderadamente com o *slope* de fase III do TWN₂ (phase III slopeN₂) ($r=-0,675$, $P<0,0001$) e capacidade vital forçada (CVF) ($r=0,520$, $P=0,0005$), e razoavelmente com capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono (DLco) ($r=0,387$, $P=0,013$). Já a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) não apresentou correlação estatisticamente significativa com nenhum dos parâmetros de função pulmonar ou muscular. A correlação entre a DTC6' e a Δ SpO₂ não foi significativa ($r=-0,270$, $P=0,092$). Em adição, nós investigamos se as variáveis de função pulmonar e função muscular poderiam prever independentemente o desempenho durante o TC6'. Nessa análise, o phase III slopeN₂ foi a única variável independentemente preditiva para o TC6', enquanto a força de quadríceps e a razão CVF/DLco foram as variáveis independentemente preditivas para a Δ SpO₂. Em conclusão, o presente estudo mostra que, no subgrupo exclusivamente constituído por mulheres com ES-DPI, há uma heterogeneidade na distribuição da ventilação, o

que explica grande parte da menor distância percorrida durante o TC6'. Em adição, a disfunção muscular e a anormalidade na difusão pulmonar explicam ao menos em parte a dessaturação de oxigênio desses pacientes durante o TC6'. Com os resultados dessa pesquisa, abrem-se perspectivas para acompanhar as novas estratégias de tratamento dos pacientes com ES que estão surgindo nos últimos anos.

Palavras chave: Esclerodermia. Esclerose sistêmica. Dinamometria isométrica. Capacidade funcional. Força muscular. Teste de *washout* do nitrogênio em respiração única.

ABSTRACT

Scleroderma or systemic sclerosis (SSc) is a chronic connective tissue disease, characterized by thickening of the skin resulting from excess collagen fibers. The systemic manifestations of SSc involve pulmonary, cardiac, renal and esophageal involvement, as well as affect muscular strength, functional capacity and quality of life. Since SSc is poorly studied in rehabilitation, more detailed assessment of lung function and functional exercise capacity is critical in these patients. To date, there have been no studies evaluating the factors that determine functional capacity to exercise in the SSc subgroup associated with interstitial lung disease (SSc-ILD) without pulmonary hypertension, as well as using the single-breath nitrogen washout test (N₂SBW). Thus, the main objective of the present study was to assess the impact of heterogeneity on the distribution of ventilation assessed by N₂SBW and peripheral muscle dysfunction on exercise capacity in women with SSc-ILD with limited involvement of the pulmonary parenchyma. As secondary objectives, this study aimed: 1) to compare the performance of women with SSc and healthy women in relation to pulmonary function, exercise capacity, peripheral muscular dysfunction, and health-related quality of life (HRQoL); 2) to correlate functional exercise capacity with pulmonary function and peripheral muscle dysfunction; 3) to correlate pulmonary function with peripheral muscular dysfunction; and 4) to correlate the HRQoL of patients with SSc with functional capacity to exercise, pulmonary function, and peripheral muscular dysfunction. This was a cross-sectional study of 20 women with SSc-ILD in outpatient treatment. The control group (20 women) consisted of healthy volunteers, who were matched for age, gender, body mass, height, and body mass index. The pulmonary function tests, the six-minute walk test (6MWT) and the assessment of quadriceps muscle strength were performed through isometric quadriceps dynamometry. In addition, quality of life assessment was performed through the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). In this analysis, the distance traveled during the 6MWT (6MWD) correlated moderately with the phase III slope of N₂SBW (phase III slope_{N₂SBW}) ($r=-0.675$, $P<0.001$) and forced vital capacity (FVC) ($r=0.520$, $P=0.0005$), and reasonably with pulmonary diffusion capacity to carbon monoxide (DL_{co}) ($r=0.387$, $P=0.013$). On the other hand, the peripheral oxygen saturation (SpO₂) did not present a statistically significant correlation with any of the parameters of pulmonary or muscular function. The correlation between 6MWD and Δ SpO₂ was not significant ($r=-0.270$, $P=0.092$). In addition, we investigated whether pulmonary function and muscle function variables could independently predict performance during the 6MWT. In this analysis, phase III slope_{N₂SBW} was the only independently predictive variable for the 6MWT, while quadriceps strength and FVC / DL_{co} ratio were the independent predictive variables for Δ SpO₂. In conclusion, the present study shows that, in the subgroup exclusively composed of women with SSc-ILD, there is a heterogeneity in the distribution of ventilation, which explains much of the shorter distance covered during the 6MWT. In addition, muscle dysfunction and abnormality in lung diffusion explain at least in part the oxygen desaturation of these patients during the 6MWT. With the results of this research, perspectives are opened to

accompany the new strategies of treatment of the patients with SSc that are appearing in recent years.

Keywords: Scleroderma. Systemic sclerosis. Isometric dynamometry. Functional capacity. Muscle strength. Nitrogen single-breath washout test.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
ACA	Anticorpos anticardiolipina
ANA	Anticorpo antinuclear
ATS	American Thoracic Society
AVD	Atividades de vida diária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIVM	Contração isométrica voluntária máxima
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DIQ	Dinamometria isométrica de quadríceps
DTC6'	Distância percorrida durante o TC6'
DLco	Capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DVOP	Doença veno-oclusiva pulmonar
ES	Esclerose sistêmica
ES-DPI	Esclerose sistêmica associada à doença pulmonar intersticial
ESP	Esclerose sistêmica progressiva
EUA	Estados Unidos da América
FR	Fenômeno de Raynaud
HP	Hipertensão pulmonar

HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HCP	Hemangiomatose capilar pulmonar
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
MDF	Frequência mediana
OMS	Organização Mundial da Saúde
Phase III slopeN ₂	<i>Slope</i> de fase III do TWN ₂
PINE	Pneumonia intersticial não específica
PIU	Pneumonia intersticial usual
PPGCR	Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RMS	Raiz média quadrática
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TC6'	Teste de caminhada de seis minutos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
TWN ₂	Teste do washout de nitrogênio em respiração única
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

$V\text{CO}_2$	Produção de dióxido de carbono
$VE/V\text{CO}_2$	Equivalente ventilatório do dióxido de carbono
VO_2	Consumo de oxigênio
VO_2/FC	Consumo de oxigênio a partir da frequência cardíaca (também conhecido como “pulso de oxigênio”)
VO_2 pico	Consumo máximo de oxigênio atingido antes de haver estabilização da quantidade de oxigênio captado
VR	Volume residual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Organização das avaliações.....	37
Figura 2.	Realização do teste de caminhada de seis minutos.....	41
Figura 3.	Realização da dinamometria isométrica de quadríceps.....	43

SUMÁRIO

FOLHA DE APRESENTAÇÃO	iv
DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO	viii
ABSTRACT	x
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xv
SUMÁRIO	xvi
1. INTRODUÇÃO	19
1.1. A esclerodermia	19
1.2. Aspectos epidemiológicos	20
1.3. Diagnóstico	22
1.4. Manifestações sistêmicas e localizadas	24
1.5. Qualidade de vida na esclerose sistêmica	26
1.6. Envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica	27
1.7. Força muscular na esclerose sistêmica	29
1.8. Capacidade funcional na esclerose sistêmica	30
2. JUSTIFICATIVA	32
3. OBJETIVOS	34
3.1. Geral	34
3.2. Específicos	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1. Tipo de estudo	35
4.2. Locais do estudo	35

4.3. Caracterização da amostra	35
4.3.1. Grupo de Pacientes	35
4.3.1.1. <i>Critérios de elegibilidade do grupo de pacientes</i>	35
4.3.1.2. <i>Critérios de exclusão do grupo de pacientes</i>	35
4.3.2. Controle	36
4.3.2.1. <i>Critérios de elegibilidade do grupo controle</i>	36
4.3.2.2. <i>Critérios de exclusão do grupo controle</i>	36
4.4. Coleta de dados e materiais utilizados	36
4.5. Procedimentos	36
4.5.1. Medidas Antropométricas	37
4.5.2. Função pulmonar	38
4.5.2.1. <i>Espirometria</i>	38
4.5.2.2. <i>Capacidade de difusão ao monóxido de carbono</i>	39
4.5.2.3. <i>Teste do washout de nitrogênio em respiração única</i>	39
4.5.3. Teste de caminhada de seis minutos TC6'	40
4.5.4. Dinamometria isométrica	42
4.5.5. Qualidade de vida	43
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
6. REFERÊNCIAS	46
7. PRODUÇÕES	54
7.1. Artigo	54
7.2. Pôster	74
8. CONCLUSÕES	75

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
10. APÊNDICES	77
APÊNDICE 1. Ficha de avaliação dos participantes	77
APÊNDICE 2. Ficha de avaliação – Controle	79
APÊNDICE 3. Termo de consentimento livre e esclarecido	81
APÊNDICE 4. Termo de autorização de uso de imagem e depoimentos	83
APÊNDICE 5. Resultado do teste de caminhada de seis minutos em percurso de 10 metros	84
11. ANEXOS	85
ANEXO 1. Escala de percepção subjetiva de esforço modificada descrita por BORG	85
ANEXO 2. Health Assessment Questionnaire Disability Index	86
ANEXO 3. Parecer Consubstanciado do CEP	87
ANEXO 4. Submissão do manuscrito	90

1. INTRODUÇÃO

1.1. A esclerodermia

A esclerodermia, também conhecida como esclerose sistêmica (ES), é uma doença crônica do tecido conjuntivo caracterizada por manifestações ligadas à fibrose e disfunção vascular da pele e órgãos internos. O termo esclerodermia é usado para descrever a presença de “pele engrossada e endurecida”, tendo origem na palavra grega *scleros*, que significa “duro”. A ES abrange um grande espectro de manifestações, dentre os quais a maioria apresenta uma característica clínica de espessamento da pele devido ao excesso de fibras colágenas (BARROS et al., 2013; VARGA, 2017; DENTON, 2016). A classificação das alterações relacionadas à ES se divide em duas formas: localizada e sistêmica. Os pacientes que apresentam a manifestação sistêmica são aqueles mais propensos a ter envolvimento dos órgãos internos, sendo geralmente o alvo da intervenção terapêutica. Os principais tipos de ES são baseados na extensão do envolvimento da pele, que pode ser limitado ou difuso, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Tipos de manifestações cutâneas

ES cutânea difusa	• É caracterizada por envolvimento extenso da pele, particularmente sobre os membros, tronco e parte superior do dorso. • Aproximadamente um terço dos pacientes com ES apresentam comprometimento cutâneo difuso. • Os pacientes com este tipo têm maior probabilidade de desenvolver doença pulmonar intersticial (DPI) em comparação com aqueles que têm a forma limitada.
ES cutânea limitada	• É caracterizada por manifestação cutânea restrita às mãos, extremidades distais e, em menor grau, à face e ao pescoço. • Pacientes com ES cutânea limitada geralmente têm manifestações vasculares proeminentes e podem apresentar calcinose <i>cutis</i>, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia. Um subconjunto pode desenvolver DPI.

A etiologia e a patogenia dos distúrbios da esclerodermia ainda não estão bem compreendidas. Como resultado, o tratamento dessa enfermidade ainda é difícil e não curativo (DENTON, 2016).

A ativação imune, o dano vascular e a síntese excessiva de matriz extracelular com deposição de quantidades aumentadas de colágeno estruturalmente normal são reconhecidos como mecanismos importantes no desenvolvimento da doença. A heterogeneidade nas características clínicas dos pacientes com ES é provavelmente um reflexo das contribuições variáveis de cada um desses fatores patogênicos (DENTON, 2017).

As constantes modificações encontradas devido à cronicidade da ES geram modificações em toda a estrutura corporal. A ES é uma doença heterogênea com manifestações multissistêmicas, acometendo principalmente pele, pulmões, coração, trato gastrointestinal e rins (VANDECASTEELE et al., 2016).

1.2. Aspectos epidemiológicos

A ES é uma condição rara com uma incidência que varia entre 0,3 e 2,8 casos a cada 100.000/ano e uma prevalência estimada em 10 casos a cada 100.000 habitantes, sendo que mais de 80% dos casos ocorrem no gênero feminino (STICHERLING, 2012).

Nos Estados Unidos da América (EUA), a taxa de prevalência da ES reportada é de 1 a 5 casos por 1.000 habitantes (HORIMOTO, 2017). Dois estudos de prevalência feitos no Reino Unido encontraram taxas similares, de cerca de um paciente para cada 1.000 habitantes. Na Austrália, foi reportada uma incidência anual de 22,8 casos novos de ES por milhão e uma prevalência de 233 casos por milhão, em 1999, com números similares aos estudos feitos no mesmo período nos EUA (HORIMOTO, 2017).

Uma revisão sistemática mais recente descreveu prevalências similares de ES observadas no Reino Unido e no Japão, sendo estas de 31 e 38 casos por milhão de indivíduos, respectivamente. Destaca-se que, além de variações genéticas regionais, as exposições ambientais podem ter influência nas taxas de prevalência e incidência. Interessantemente, tem sido observado um aumento nas taxas de incidência da ES em diversas regiões do mundo, possivelmente devido ao diagnóstico mais precoce e, ainda, em decorrência do uso de novos critérios de

classificação. Um exemplo ocorre nos EUA, onde a taxa de casos novos aumentou de 0,6 casos por milhão, em 1947, no Tennessee, para 19 casos por milhão, em 1991, na área de Detroit. Em Taiwan, as taxas de incidência e prevalência foram respectivamente de 10,9 casos por milhão/habitantes e 56,3 casos por milhão/habitantes (HORIMOTO, 2017).

A prevalência e a incidência de ES parecem ser maiores em populações compostas por ancestrais europeus, e menores em descendentes de grupos asiáticos. Destaca-se também que, além de variações genéticas regionais, as exposições ambientais podem ter influência nas taxas de prevalência e incidência. Por exemplo, a exposição à sílica parece conferir um aumento no risco para o desenvolvimento de ES; porém, esse *trigger* é importante apenas para uma pequena proporção de pacientes do sexo masculino (HORIMOTO, 2017).

Observa-se que 80% dos casos de ES ocorrem no sexo feminino. A alta incidência é ainda maior em mulheres negras quando comparadas às de raça branca. Curiosamente, a forma difusa é composta por cerca de 60% de mulheres negras. Geralmente as mulheres negras desenvolvem a doença entre os 45 e 54 anos e têm mais chances de apresentarem a forma mais grave, enquanto as mulheres brancas desenvolvem mais tardiamente a doença, entre os 65 e os 74 anos (RANQUE & MOUTHON, 2010). Freire et al. (2017) mostraram, em estudo realizado na Espanha com análise de 1.506 participantes, que existem diferenças epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e de prognóstico, relacionadas às diferenças de gênero na ES.

Em estudo realizado na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, em 2014, com objetivo de conhecer a prevalência e incidência da ES, foram observados dados inferiores aos encontrados em estudos americanos e próximos aos dados observados em estudos europeus. O resultado encontrado mostrou uma incidência de 11,9 casos por milhão de habitantes e uma prevalência foi de 105,6 casos por milhão de habitantes. Os pacientes eram principalmente mulheres, da cor branca, com média de 50 a 58 anos e com a forma limitada da doença (HORIMOTO, 2017).

Entretanto, os dados publicados sobre as taxas de prevalência e incidência da ES na população brasileira ainda são poucos, uma vez que se trata de doença rara. O que se sabe é que existe um aumento substancial no risco de morte em pacientes com ES. Isto foi ilustrado em uma meta-análise que incluiu 2.691

pacientes com ES seguidos dentro de um período de 40 anos. Neste trabalho, o índice de mortalidade de pacientes com ES foi quase quatro vezes maior do que o grupo controle da população geral com mesmo sexo e idade (DENTON, 2016).

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da ES e dos distúrbios relacionados é baseado principalmente na presença de achados clínicos característicos e apoiado por anormalidades sorológicas específicas (VARGA, 2017). Os critérios de classificação propostos em 1980 pelo American College of Rheumatology (ACR) são eficientes em identificar os pacientes com doença bem definida, posteriormente classificados em forma clínica limitada e difusa. Neste novo milênio, com a proposição dos novos critérios para ES *sine* escleroderma, ES precoce e ES muito precoce, o espectro da doença foi consideravelmente aumentado, também permitindo o diagnóstico precoce de um número significativo de pacientes (BARROS et al., 2013).

Deve-se suspeitar de ES em pacientes com espessamento de pele, dedos “inchados”, rigidez de mãos e úlceras dolorosas na região distal do dedo. Outras manifestações, como o fenômeno de Raynaud (FR) - que é uma resposta vascular exagerada à baixa temperatura ou ao estresse emocional -, podem estar frequentemente presentes, além do refluxo gastroesofágico.

Com o exame físico, deve-se procurar indícios dos seguintes achados:

- Dedos “inchados” e/ou edema das mãos. Essas anormalidades são mais comuns nos estágios iniciais da doença.
- Espessamento da pele, difuso ou limitado às mãos, pés, face e antebraços.
- Rigidez da pele na região perioral com a consequente diminuição da abertura oral (microstomia).
- Pequenas depressões nos dedos com perda de tecido e ulcerações digitais superficiais dolorosas devido à doença vascular subjacente. Também podem ser observadas ulcerações nas articulações interfalangeanas distal ou proximal.
- Calcinose cutânea das mãos, cotovelos e joelhos, telangiectasias mucocutâneas e/ou hiperpigmentação cutânea.
- Riscos de fricção do tendão, que podem ser sentidos como crepitação grosseira sobre as articulações ou áreas com envolvimento articular adjacente. Os locais mais

comuns de envolvimento são os tendões dos dedos e pulsos, cotovelos, joelhos e tornozelos.

- Capilaroscopia de preguçamento anormal com padrão de esclerodermia. Isso é particularmente útil para os clínicos no intuito de identificar anormalidades capilares características.

Sobre os exames laboratoriais, encontram-se os seguintes testes de rotina, alguns dos quais podendo fornecer informações sobre o envolvimento específico de órgãos:

- Contagem sanguínea completa e diferencial, que pode revelar anemia devido à má absorção, deficiência de ferro ou perda de sangue gastrointestinal.
- Nível de creatinina sérica, que pode indicar disfunção renal.
- Creatinoquinase, que pode estar elevada em pacientes com miopatia ou miosite.
- Análise de urina.

Também se realiza os seguintes testes sorológicos, que podem suportar o diagnóstico, caso sejam positivos:

- Anticorpo antinuclear (ANA): O teste para ANA é positivo em aproximadamente 95% dos pacientes com ES e, portanto, um teste negativo deve levar em consideração outras doenças fibrosantes.
- Anticorpo antitopoisomerase I (antigamente conhecido como anti-Scl-70): Esses anticorpos são geralmente associados à esclerodermia cutâneo-difusa e, também, com maior risco de doença pulmonar intersticial (DPI) grave.
- Anticorpos anticardiolipina (ACA): A presença de ACA geralmente está associada à esclerodermia cutânea limitada; apenas 5% dos pacientes com esclerodermia cutânea difusa têm ACA.
- Anticorpos anti-RNA polimerase III: Esses anticorpos são encontrados em pacientes com esclerodermia cutânea difusa e estão associados com comprometimento cutâneo rapidamente progressivo, bem com risco aumentado de crise renal na ES. Esses pacientes também apresentam maior risco de câncer concomitante.

Ainda sobre o diagnóstico da ES, pode-se observar pacientes com espessamento de pele nos dedos de ambas as mãos, o qual se estende proximal às articulações metacarpofalangeanas. Entre os pacientes com esse envolvimento, a presença dos seguintes achados adicionais e/ou anormalidades apoia o diagnóstico

de ES:

- Ulcerações isquêmicas do dedo (cicatrizes digitais), calcinose *cutis*, hiperpigmentações e/ou telangiectasia mucocutânea. Entretanto, esses achados geralmente estão ausentes em pacientes com doença precoce.
- Pirose e/ou disfagia.
- Mudanças capilares características de inflamação periungueal.
- Disfunção erétil nos homens.
- Fenômeno de Raynaud.
- Hipertensão arterial sistêmica de início agudo e insuficiência renal.
- Dispneia aos esforços com evidência de alterações pulmonares intersticiais na radiografia ou tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax.
- Dispneia aos esforços com evidência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) na ecocardiografia com Doppler.
- Diarreia com má absorção ou pseudo-obstrução intestinal.
- Anticorpo antitopoisomerase I positivo, ACA e/ou anticorpo anti-RNA polimerase III ou, ainda, um ANA positivo com padrão nucleolar.

Vários sistemas de classificação para ES foram desenvolvidos, embora eles sejam utilizados mais frequentemente para fins de pesquisa e como critérios de inclusão para participação em ensaios clínicos (VARGA, 2017).

1.4. Manifestações sistêmicas e localizadas

A esclerodermia pode apresentar-se como doença exclusivamente cutânea (forma localizada) ou sistêmica (ES), a qual pode ser dividida em forma limitada, quando a pele se torna espessada apenas nas extremidades (face e em distribuição tipo "luvas e botas"), e generalizada (ou difusa) quando envolve todo o corpo. O envolvimento unicamente visceral (esclerodermia *sine* escleroderma) é extremamente raro. Eventualmente, a ES pode mesclar-se com outras doenças do tecido conjuntivo, sendo chamada, então, de "síndrome de superposição" ou "doença mista do tecido conjuntivo" (GUIDOLIN et al., 2005).

As manifestações sistêmicas incluem fadiga, artralgias e mialgias, sendo sintomas comuns em pacientes com ES. Apesar de comuns, a frequência exata desses sintomas é ainda incerta. Uma das poucas estimativas do tipo e frequência de sintomas gerais entre indivíduos com ES foi relatada em um estudo com 107

pacientes com doença estabelecida (VARGA, 2017). Os sintomas mais frequentes foram os seguintes:

- Fadiga (76%);
- Rigidez articular (74%);
- Perda de força (68%);
- Dor (67%);
- Insônia (66%);
- Descoloração da pele (47%).

Ainda neste estudo, os sinais e sintomas menos comuns foram dispneia, epigastralgia, depressão, náuseas e perda de peso.

A manifestação cutânea é um achado quase universal em pacientes com ES. É caracterizada por uma variação de extensão e gravidade do espessamento e endurecimento da pele. Os dedos, as mãos e a face são geralmente as primeiras áreas do corpo envolvidas. O edema e o eritema podem preceder o endurecimento da pele. Outras manifestações cutâneas proeminentes incluem (GUIDOLIN, 2015):

- Prurido nos estágios iniciais;
- Edema nos estágios iniciais;
- Hiperpigmentação da pele ou despigmentação;
- Alopecia;
- Esclerodactilia (fibrose da pele dos dedos);
- Úlceras digitais;
- Escamação na ponta dos dedos;
- Telangiectasias (dilatação patológica de vasos periféricos);
- Calcificação cutânea.

A avaliação do envolvimento da pele inclui estimativa semiquantitativa da espessura da pele, flexibilidade (dureza) e fixação às estruturas subjacentes (VARGA, 2017).

A TCAR do tórax demonstra anormalidades no parênquima pulmonar em 60% a 91% dos pacientes com esclerodermia. Os padrões mais comumente observados são opacidades em vidro-fosco, opacidades lineares irregulares, faveolamento e nódulos pequenos subpleurais. Portanto, a TCAR constitui um bom método para avaliar a extensão e gravidade da doença. Embora a biópsia pulmonar “a céu aberto” seja o padrão ouro para o diagnóstico de DPI, a TCAR é considerada

como referência entre os procedimentos não invasivos, permitindo uma análise detalhada do parênquima pulmonar. Os achados na TCAR de pacientes portadores de esclerodermia são semelhantes aos da pneumonia intersticial usual (PIU), com anormalidades basais e subpleurais, exceto quando a doença é avançada e acomete difusamente os pulmões. Nos demais casos, a opacidade em vidro-fosco costuma ser a anormalidade predominante, com achado histológico de pneumonia intersticial não específica (PINE) (GASPARETTO et al., 2005).

1.5. Qualidade de vida na esclerose sistêmica

Na esclerodermia, a dor crônica ocasionada pelas lesões teciduais da doença (poliartralgias e tendinites) prejudicam a qualidade de vida (QV) e as atividades de vida diária (AVD) desses indivíduos. Algumas intervenções como a fisioterapia podem prevenir os agravos osteomioarticulares e melhorar a funcionalidade, a mobilidade, o condicionamento cardiopulmonar e a psicomotricidade. Contudo, a literatura ainda carece de evidências científicas que concretizem o tema abordado. De acordo com Jorge et al. (2016), um protocolo fisioterapêutico baseado na cinesioterapia mostrou-se uma estratégia eficaz no tratamento da dor e na melhora da QV em idosos com ES.

As artralgias e as mialgias são relatadas como as queixa principais e, também, como os sintomas mais impactantes entre os portadores de esclerodermia. Em situações de cronicidade, a dor ultrapassa o período fisiológico de recuperação do tecido lesionado, causando incapacidade física e cognitiva ou, ainda, alterando o bem-estar e a QV do indivíduo. Dessa forma, a QV dos indivíduos com ES pode ser prejudicada em comparação aos indivíduos não portadores da doença, pois esta se correlaciona inversamente com a dor (JORGE et al., 2016).

Na ES, a dor (especialmente nas extremidades) associada ao fenômeno de Raynaud é causada pela microangiopatia periférica e pela neuropatia isquêmica. Isso é interpretado como dor em queimação, geralmente intensa e acompanhada de hiperestesia ou analgesia do dermatomo correspondente (KRAYCHETE et al., 2003). Importaneamente, a presença de um quadro constante de dor tem relação direta com a piora da QV do indivíduo.

Poucas condições clínicas costumam causar alterações tão significativas na aparência física, na esfera psicológica e no quadro funcional, em curto espaço de

tempo, quanto aquelas causadas pela ES. Todas estas mudanças acarretam alto grau de inadequação social e grande prejuízo na QV. Sabe-se que os dados clínicos, radiológicos e funcionais podem não expressar com precisão o real impacto da doença nas atividades cotidianas do indivíduo. Apesar de a ES ser uma doença crônica e altamente incapacitante, pouca atenção tem sido dirigida à avaliação objetiva da QV dos portadores desta enfermidade (ANDRADE et al., 2007).

Diversos marcadores clínicos, como dispneia, capacidade de exercício e função pulmonar, dentre outros, se associam com sensação de QV nas doenças com envolvimento do trato respiratório. A maioria dos estudos mostra que, quando avaliada a presença de acometimento pulmonar, a dispneia se correlaciona melhor com QV do que qualquer outro sintoma ou marcador clínico. A dispneia mostra-se um marcador importante de piora da QV em portadores de ES. Assim, a adoção de medidas destinadas a promover melhor QV nestes pacientes deve, entre outras coisas, priorizar a redução da intensidade da dispneia (ANDRADE et al., 2007).

Do ponto de vista psicológico, Leite et al. (2013), em estudo realizado com portadores de ES, demonstraram que 90% dos participantes tinham sintomas relacionados à depressão, um achado que corrobora com evidências prévias que sugerem que a depressão é comum entre pacientes com esclerodermia. Com relação aos sintomas de ansiedade, os resultados indicam que aproximadamente metade dos participantes (48%) informam estes sintomas. Esse resultado é consistente com a ideia de que a ansiedade é muito prevalente em pessoas com algum tipo de “desfiguração física”, sendo bastante comum em pacientes com esclerodermia. Leite et al. (2013) ainda demonstraram que a ansiedade está associada com idade, frequência dos sintomas, imagem corporal, depressão e fobia social.

1.6. Envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica

O comprometimento pulmonar ocorre com uma incidência variando entre 70% e 90%, dos pacientes com ES ao longo da evolução de sua enfermidade, sendo este comprometimento, atualmente, o principal responsável pela morbidade e mortalidade desses pacientes (BASTOS, 2016).

A DPI e a HAP são os principais tipos de comprometimento pulmonar. Os pacientes afetados têm um pior prognóstico do que aqueles com ES que estão livres de envolvimento pulmonar (MULLER, 2017).

As formas mais comuns de comprometimento pulmonar na ES, que podem ocorrer separadamente ou em conjunto, são DPI e doença vascular pulmonar. Outras complicações pulmonares incluem tromboembolismo pulmonar, doença pleural, pneumonite por aspiração, doença das vias aéreas, pneumonia induzida por drogas e câncer de pulmão. Mais de um dessas complicações pode estar presente em um determinado paciente (VARGA, 2016).

A DPI é uma complicação comum da ES ocorrendo em 25% a 90% dos casos, dependendo do método utilizado para o diagnóstico. O DPI pode se manifestar no início ou logo após o diagnóstico de ES ou, menos comumente, pode desenvolver muitos anos após o início do envolvimento da pele. A DPI associada à ES tipicamente apresenta com início subagudo de dispneia ao esforço e, às vezes, tosse não produtiva. As características radiográficas e patológicas da DPI associada à ES são tipicamente as de PINE (padrão fibrótico) ou, menos comumente, PIU (LOPEZ, 2016).

Várias formas diferentes de hipertensão pulmonar (HP) ocorrem na ES, e a classificação é baseada na causa das altas pressões da artéria pulmonar. A HAP que se deve às doenças localizadas nas pequenas arteríolas da musculatura pulmonar é classificada como do grupo 1 (inclui doença idiopática e reumática associada). Já a HAP causada por disfunção miocárdica é classificada como do grupo 2, enquanto aquela devido à hipoxemia de DPI avançada caracteriza o grupo 3. A HAP associada à ES é patologicamente indistinguível da HAP idiopática. A HAP é o mais comum dos tipos de HP na ES (ZANATI, 2000).

A HP é a doença vascular pulmonar mais comum na ES, mas os pacientes também podem desenvolver doença tromboembólica, hemangiomatose capilar pulmonar ou doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP). A DVOP e/ou hemangiomatose capilar pulmonar (HCP) devem ser suspeitadas em um paciente com pressões arteriais pulmonares elevadas e pressão capilar pulmonar “em cunha” normal ou baixa, quando os estudos de imagem sugerem edema pulmonar. Em geral, a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) é menor durante um teste de caminhada de seis minutos (TC6') e a pressão sistólica da artéria pulmonar é maior

(geralmente > 45 mmHg) em DVOP do que em HAP (VARGA, 2016).

O diagnóstico de DPI e doença vascular pulmonar requer uma avaliação clínica cuidadosa na ES, pois a apresentação dos sintomas e as anormalidades nos testes de função pulmonar se sobrepõem e podem ocorrer de forma independente ou em combinação. Do ponto de vista funcional, o distúrbio ventilatório restritivo, caracterizado pela redução da capacidade pulmonar total (CPT) ou inferido pela redução da capacidade vital forçada (CVF) é o padrão mais descrito em pacientes com ES (VARGA, 2016).

1.7. Força muscular na esclerose sistêmica

Na ES, o acometimento do sistema musculoesquelético, juntamente com o sistema cardiovascular, tem como principal impacto a diminuição do nível de tolerância ao exercício (ALEXANDERSON et al., 2014). Alguns pacientes apresentam contraturas musculares de natureza crônica que resultam em fraqueza muscular e atrofia. A fraqueza muscular é bastante comum, sendo relatada em mais de 80% desses pacientes. As alterações musculoesqueléticas são generalizadas, caracterizadas pelo aumento da deposição de tecido conjuntivo no endomísio e perimísio. Além das miopatias inflamatórias e não inflamatórias, são frequentes a artralgia, a tendinopatia e a rigidez articular (LIMA et al., 2015; POOLE et al., 2015).

Azevedo et al. (2009) verificaram, em estudo analisando força muscular e estado nutricional em portadores de ES, que 100% deles tinham médias de pico de torque inferiores ao valor esperado. Os dados obtidos, somados a outros fatores, são determinantes para a perda funcional nas AVD, sendo resultado do comprometimento da força muscular na ES. A disfunção musculoesquelética é bem documentada na literatura em grupos de doenças crônicas como na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), onde sugere-se que a atrofia muscular seja um dos principais mecanismos deletérios da função muscular. Esta tem grande influência na perda de força e *endurance* muscular. Além disso, existe uma associação entre a força do quadríceps, a inatividade crônica e o descondicionamento físico como fatores importantes para gerar incapacidade física (RODRIGUES et al., 2009). Pacientes com ES apresentam redução da força muscular do quadríceps e uma maior fadigabilidade, assim como uma redução da capacidade funcional. Curiosamente, a força muscular respiratória tem sido

associada à maior fadigabilidade do quadríceps, o que aponta na direção de que a fraqueza muscular é generalizada na ES (LIMA et al., 2015). Neste contexto, para se mensurar a força muscular periférica e a resistência à fadiga, que se encontram entre as principais alterações do sistema musculoesquelético na esclerodermia, a dinamometria isométrica de quadríceps (DIQ) apresenta-se como instrumento de grande confiabilidade (VASCONCELOS et al., 2009).

1.8. Capacidade funcional na esclerose sistêmica

A ES é uma doença complexa, com múltiplas repercussões em diversos sistemas. Os pacientes possuem alto risco de desenvolver limitações funcionais devido ao comprometimento do sistema musculoesquelético, dano pulmonar intersticial e alterações vasculares. Foram descritas complicações osteoarticulares em até 70% desses pacientes. As alterações geralmente envolvem atrofia devido ao desuso, contraturas articulares e encurtamento da fibra muscular. Devido às vasculopatias que ocorrem na ES, o fluxo sanguíneo para os pulmões e o coração se altera, o que, em conjunto com as complicações musculoesqueléticas, limita a capacidade funcional. As deformidades articulares causam limitação de movimento com consequente restrição da mobilidade, o que também limita a capacidade funcional e afeta diretamente a QV (NGUYEN et al., 2011; LOPES et al., 2016).

A DPI é a maior causa de morbidade em pacientes com ES e, dentre suas repercussões, está a dispneia aos pequenos esforços que afeta a QVRS desses doentes e influencia diretamente a sensação de bem-estar e saúde do indivíduo. Pode causar, em longo prazo, distúrbio ventilatório restritivo e significativa redução da capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono (DLco) (LOPES et al., 2011). A DPI acarreta manifestações bastante comuns, destacando-se, dentre elas, a dispneia ao esforço e a intolerância ao exercício (ANDRADE et al., 2007; DUMITRESCU et al., 2010).

Um teste que tem sido amplamente utilizado no âmbito clínico das pesquisas científicas em diferentes grupos de pacientes é o TC6'. Ele serve para monitorar a doença, avaliando a distância percorrida em metros pelo indivíduo e, assim, estimando sua capacidade funcional. Além do mais, o TC6' pode prever o risco de morbidade e mortalidade e identificar possíveis fatores de risco em várias populações de pacientes. Por ser um teste simples, sem haver necessidades de

tecnologia refinada em sua execução, o TC6' tem sido bastante utilizado para avaliar vários grupos populacionais. É um instrumento muito utilizado para analisar a capacidade funcional, pois reflete de forma eficaz as atividades cotidianas e o monitoramento dos pacientes com ES (DEUSCHLE et al., 2011).

O TC6' é um teste de exercício aeróbio submáximo simples, seguro, não invasivo, reproduzível e confiável, que não requer equipamentos caros e que se correlaciona com a atividade física diária (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002). Além disso, reflete a QV e a capacidade de realizar as AVD. O TC6' aplicado em pacientes com ES tem o objetivo de avaliar o desempenho durante o exercício, além de estimar o impacto da função pulmonar e da função muscular periférica sobre a capacidade funcional. Portanto, ele constitui-se numa análise bem refinada acerca da capacidade funcional desses indivíduos (LOPES et al., 2016).

O desempenho de pacientes com ES durante a aplicação do TC6' tem se mostrado bem abaixo daquele observado em indivíduos com características demográficas e antropométricas semelhantes. Ainda não há um ponto de corte para delimitar a performance durante o TC6' em pacientes com ES, mas sabe-se que esta população apresenta valores referentes à distância caminhada inferiores aos valores considerados previstos de acordo com sexo, idade, massa corporal e altura (DEUSCHLE et al., 2011).

Embora o TC6' seja usado como método de avaliação em pacientes com DPI e HAP na prática clínica, não há dados disponíveis sobre o desempenho no TC6' e a dessaturação de oxigênio em pacientes com ES sem DPI e HAP. Em estudo realizado com 300 participantes, acompanhados durante seis meses, o grupo com ES sem DPI e HAP se mostrou clinicamente estável durante os seis meses de análise a partir da mensuração da distância percorrida durante o TC6'. Nesse mesmo estudo, os autores observaram que os portadores de ES cutânea difusa caminhavam menos que o subgrupo com ES cutânea limitada durante o TC6' (VANDECASTEELE et al., 2017).

2. JUSTIFICATIVA

A ES é uma condição rara e ainda pouco explorada no que diz respeito ao desempenho funcional, o qual resulta em graves consequências na debilidade física dos pacientes no dia-a-dia, como restrição do arco de movimento causado pela fibrose tecidual e consequente enrijecimento da pele, quadros álgicos gerados pelas disfunções osteomioarticulares e dependência para realizar tarefas. Essas alterações acarretam importante redução no desempenho físico. Uma vez que a ES é pouco estudada no âmbito da reabilitação, uma avaliação mais detalhada da função muscular e da capacidade funcional torna-se fundamental nestes pacientes. Tratando-se de uma condição sistêmica que possui repercussões em diversos órgãos e sistemas, se faz necessária uma avaliação mais abrangente para a abordagem terapêutica dos profissionais de saúde.

O acometimento pulmonar é descrito na literatura como o principal fator limitante na ES. A grande incidência de acometimento osteomioarticular também é uma característica desta população. Assim, a avaliação da função pulmonar e a quantificação da força muscular são fundamentais para determinar a capacidade funcional de pacientes com ES, fornecendo dados mais precisos para a elaboração de programas de reabilitação funcional e, com isso, melhorando possivelmente a QV.

Nos últimos anos, cada vez mais tem sido identificadas diferenças importantes entre os vários fenótipos clínicos da ES, tornando difícil a comparação dos pacientes dentro de um mesmo grupo. Em relação ao envolvimento cardiopulmonar, por exemplo, as diferenças nas expressões fenotípicas são muito grandes entre os pacientes com ES associada à doença pulmonar intersticial (ES-DPI) e aqueles com ES associada à HP (MOLL et al., 2018; GULER et al., 2018). Na ES-DPI, a presença excessiva de colágeno gera danos irreversíveis nas estruturas pulmonares, paredes alveolares e espaços intersticiais, os quais alteram a mecânica respiratória e a troca gasosa (SOLOMON et al., 2013). Na ES-DPI, o envolvimento do interstício pulmonar com desarranjo estrutural por secreção de colágeno pode causar má distribuição da ventilação, mesmo em pacientes com pouca DPI.

Neste estudo, nós buscamos avaliar o impacto da heterogeneidade na distribuição da ventilação e da função muscular periférica sobre o desempenho no

TC6' em pacientes com ES-DPI com envolvimento limitado do parênquima pulmonar e sem HP. A escolha desse subgrupo de pacientes é justificada pelas diferenças nas expressões fenotípicas da ES, o que torna os estudos mais antigos (que avaliaram os pacientes dentro de um único grupo) de difícil interpretação. Esse problema também tem sido recentemente destacado em relação ao TC6', já que pacientes com ES associada à HP andam menos que pacientes com ES sem HP, enquanto pacientes com ES-DPI associado à HP andam menos que pacientes com ES-DPI e ES sem DPI (VANDECASTEELE et al., 2016).

A análise das alterações causadas pela ES é escassa na literatura, assim como as possíveis repercussões do controle postural e da função pulmonar sobre o desempenho funcional direcionado às AVD desses pacientes. Poucos estudos discutem sobre as possíveis limitações e avaliam o tratamento funcional para os portadores de ES. A doença tem sido descrita como uma condição incapacitante e grave, o que torna necessária a realização de avaliações clínicas e funcionais no intuito de inserir esses indivíduos em programas de reabilitação.

O TC6' apresenta-se como método eficaz na análise funcional de diferentes grupos de doença (SOUZA, 2016). Sendo assim, seu uso em pacientes com ES se faz importante para o melhor entendimento sobre as alterações destes pacientes durante o exercício físico, podendo fornecer elementos para uma intervenção terapêutica mais eficaz.

3. OBJETIVOS

3.1. Principal

- Avaliar o impacto da heterogeneidade na distribuição da ventilação avaliada pelo TWN₂ e da disfunção muscular periférica sobre a capacidade funcional ao exercício em mulheres com ES-DPI com envolvimento limitado do parênquima pulmonar.

3.2. Secundários

- Comparar o desempenho entre mulheres com ES e mulheres saudáveis em relação à função pulmonar, capacidade funcional ao exercício, disfunção muscular periférica e QV relacionada à saúde (QVRS).
- Correlacionar a capacidade funcional ao exercício com a função pulmonar e a disfunção muscular periférica.
- Correlacionar a função pulmonar com a disfunção muscular periférica.
- Correlacionar a QVRS de pacientes com ES com a capacidade funcional ao exercício, a função pulmonar e a disfunção muscular periférica.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, com avaliação quantitativa dos dados amostrais.

4.2. Locais do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Análise do Movimento Humano, do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação (PPGCR) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) e no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

4.3. Caracterização da amostra

4.3.1. Grupo de pacientes

A amostra foi dividida em dois grupos: pacientes e controles. O grupo dos portadores de ES constituiu-se de uma amostra de conveniência a partir de uma relação nominal disponibilizada pelo local de acompanhamento dos mesmos.

Participaram deste estudo 20 mulheres portadoras de ES, provenientes do HUPE-UERJ. Foram recrutadas 20 participantes portadoras de ES que preencheram os seguintes critérios:

4.3.1.1. Critérios de elegibilidade do grupo de pacientes

- Participantes com ES, do sexo feminino, com idade ≥ 18 anos.
- Estabilidade clínica (ausência de exacerbações nos últimos seis meses)

4.3.1.2. Critérios de exclusão do grupo de pacientes

- Indivíduos com incapacidade de deambular.
- Presença de doenças neurológicas previamente diagnosticadas.
- Indivíduos com incapacidade de realizar os testes programados no estudo.
- Carga tabágica > 10 maços-ano.

4.3.2. Grupo controle

Também foram recrutados 20 participantes para um grupo controle, o qual foi constituído de voluntários saudáveis incluindo estudantes da UNISUAM e participantes da Universidade Aberta à Terceira Idade (UNATI). Estes indivíduos foram pareados por idade, gênero, peso, altura e índice de massa corporal (IMC), em relação ao grupo de pacientes.

4.3.2.1. Critérios de elegibilidade do grupo controle

- Indivíduos do sexo feminino, aparentemente saudáveis, com idade ≥ 18 anos.

4.3.2.2. Critérios de exclusão do grupo controle

- Indivíduos com incapacidade de deambular.
- Presença de doenças neurológicas previamente diagnosticadas.
- Indivíduos com incapacidade de realizar os testes programados no estudo.
- Carga tabágica > 10 maços-ano.
- História de doença pulmonar prévia.

4.4. Coleta de dados e materiais utilizados

Os participantes da pesquisa (pacientes e controles) realizaram os seguintes procedimentos:

- 1) Exame físico e medidas antropométricas.
- 2) Testes de função pulmonar (incluindo espirometria, medida da DLco e teste do *washout* de nitrogênio em respiração única).
- 3) TC6'.
- 4) Dinamometria isométrica do quadríceps.
- 5) Aplicação do questionário Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI).

Cada um desses procedimentos será descrito de maneira detalhada nas seções seguintes.

4.5. Procedimentos

As avaliações foram divididas em duas etapas, realizadas em dias diferentes, com no máximo um mês de intervalo entre elas. A primeira etapa foi realizada no

Laboratório de Função Pulmonar do HUPE-UERJ. A etapa seguinte ocorreu no Laboratório de Análise do Movimento Humano (UNISUAM) (Figura 1).

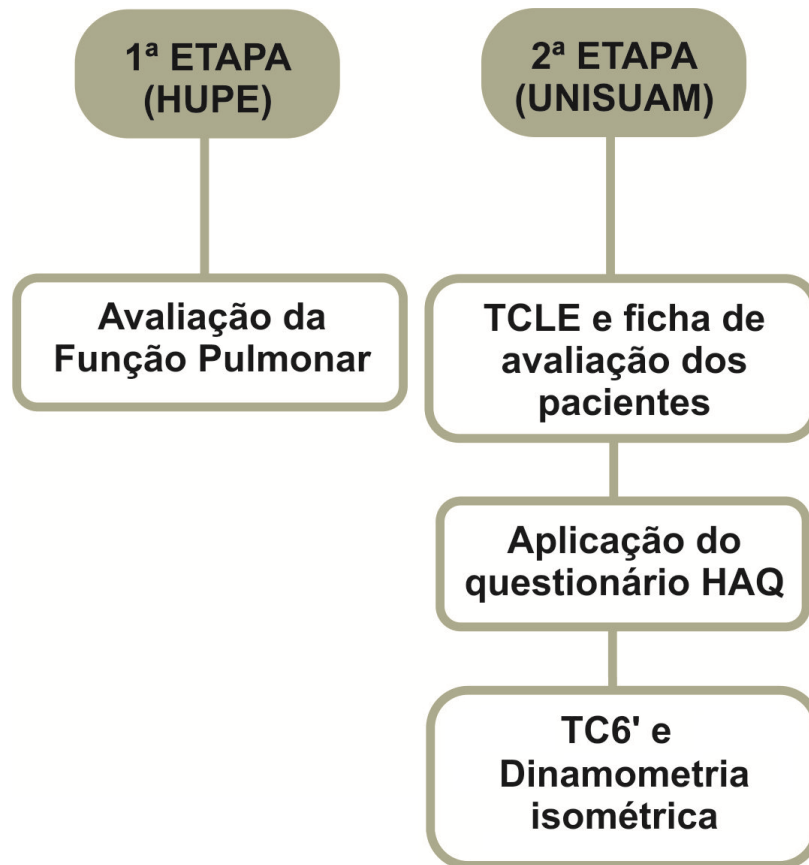


Figura 1: Organização das avaliações. Abreviações: TCLE = Termo de consentimento livre e esclarecido; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; TC6' = Teste de caminhada de seis minutos.

4.5.1. Medidas antropométricas

Inicialmente todos os participantes da pesquisa foram submetidos, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a uma avaliação clínico-funcional que incluía exame físico e medidas antropométricas, como massa corporal, altura e cálculo do IMC.

Para mensuração da massa corporal total e da estatura, foi utilizada uma balança (R110, Welmy, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,1 kg e um estadiômetro com precisão de 0,005 m. A participante foi orientada a utilizar roupas leves e permanecer descalça sobre a balança, com o dorso voltado para o estadiômetro, pés em paralelo, distribuição do peso corporal em ambas as pernas e cabeça posicionada

para frente. O cursor foi levemente pressionado sobre a cabeça da participante registrando a leitura da medida da estatura. A participante foi mantida centralizada na plataforma da balança, onde foi mensurada e registrada também a massa corporal (MANUAL DE ANTROPOMETRIA DO IBGE, 2013).

A avaliação do IMC foi obtida através da divisão do peso pela altura ao quadrado. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os indivíduos foram classificados da seguinte forma: baixo peso - $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$; eutrófico - IMC entre $18,5 \text{ kg/m}^2$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso - IMC entre 25 kg/m^2 e $29,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau I - IMC entre 30 kg/m^2 e $34,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau II - IMC entre 35 kg/m^2 e $39,9 \text{ kg/m}^2$; e obesidade grau III - $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$.

4.5.2. Função pulmonar

4.5.2.1. Espirometria

A espirometria fornece informações referentes ao diagnóstico, quantifica danos ventilatórios e auxilia na prevenção de agravos à saúde. É o exame que mensura os fluxos e os volumes pulmonares em manobras que podem ser lentas ou forçadas (KNUDSON, 1983).

No presente estudo, a espirometria foi realizada por meio do equipamento HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), utilizando-se as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e American Thoracic Society (ATS). Todos os participantes foram orientados à não ingerir álcool nas últimas 4 horas, café por no mínimo 6 horas e evitar refeições volumosas por até 1 hora antes do exame.

Durante o teste, o indivíduo permaneceu na posição sentada, com a cabeça em posição neutra para evitar alterações dos fluxos expiratórios. O avaliador orientou as manobras realizando incentivo e estímulo verbal durante o exame. O procedimento foi realizado utilizando-se de um bocal esterilizável.

Na espirometria, é necessário que o paciente realize uma inspiração máxima, que é seguida de uma expiração rápida e sustentada. Conforme o protocolo, foram realizadas duas séries de manobras: uma antes do uso de broncodilatador e outra após o uso dessa medicação (PEREIRA, 2002). As variáveis utilizadas foram as seguintes: CVF; volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e relação VEF_1/CVF . Os valores encontrados foram comparados com os previstos de acordo

com sexo, idade, altura, peso e raça, utilizando-se equações brasileiras (PEREIRA et al., 2002).

4.5.2.2. Capacidade de difusão ao monóxido de carbono

A medida da DLco tem como objetivo analisar a transferência de gases entre os alvéolos e o interior das hemácias. A análise é realizada de acordo com a lei de Fick, que rege os principais requisitos para que ocorra a difusão de um gás através da membrana alvéolo-capilar, sendo eles: 1) o volume do gás deve ser diretamente proporcional à área de superfície, coeficiente de difusibilidade do gás e diferença de pressão parcial através da membrana; e 2) o volume do gás deve ser inversamente proporcional à espessura da membrana.

A manobra é constituída por uma respiração única e sustentada (PEREIRA et al., 2002). Brevemente, após a realização de uma expiração até o volume residual (VR), é realizada uma inspiração única e sustentada durante 10 segundos e, ao final, o indivíduo faz uma expiração profunda. Os participantes foram orientados previamente sobre realizar jejum de, no mínimo, 2 horas, não ingerir álcool por um período de 4 horas e não praticar exercícios extenuantes antes do exame. Ao final do teste, foi calculado o valor médio de duas manobras aceitáveis (PEREIRA et al., 2002). Os valores do teste foram comparados aos previstos nacionais (NEDER et al., 1999).

4.5.2.3. Teste do washout de nitrogênio em respiração única

O teste do *washout* de nitrogênio em respiração única (TWN₂) foi descrito pela primeira vez há cerca de 60 anos atrás, e tem levantado interesse crescente nos últimos anos, com a intenção de medir a função das pequenas vias aéreas e a homogeneidade da distribuição da ventilação em diversas condições clínicas. Existem duas técnicas distintas para a utilização do TWN₂, uma com respiração única e outra envolvendo múltiplas respirações, sendo que a primeira mede a mistura do gás dentro de uma única respiração, e a segunda mede a eficiência do *clearance* do gás dentro dos pulmões. A escolha de uma ou outra técnica depende de vários fatores (LOPES, 2015).

A técnica utilizada no estudo foi a de respiração única (ou teste de Fowler). O indivíduo foi devidamente posicionado, realizando uma expiração da capacidade

vital (CV) após uma única inspiração de 100% de O₂, medindo a distribuição da ventilação através da análise da concentração do N₂ obtida. O volume expirado é graficamente plotado contra a concentração de N₂. Brevemente, os participantes expiraram até o VR e, em seguida, inspiraram O₂ a 100% até a CPT. Depois, realizam uma expiração lenta até o VR a um fluxo de aproximadamente 0,3 a 0,5 L/s. A concentração de N₂ exalada é relatada através de um dispositivo que se encontra na abertura das vias aéreas.

O princípio desta técnica é que, enquanto o N₂ fica retido preferencialmente nos ápices dos pulmões, o O₂ fica retido preferencialmente nas bases por efeito da gravidade. Basicamente, há quatro fases que são registradas durante a manobra:

- Fase I (espaço morto anatômico): corresponde ao gás das vias aéreas superiores com 100% de O₂;
- Fase II (fase brônquica): ocorre uma elevação abrupta na concentração de N₂ com mistura de ar alveolar e brônquico;
- Fase III (fase alveolar): há um *plateau* do gás alveolar no qual as concentrações de O₂ e N₂ mudam lentamente e uniformemente – esta fase consiste inteiramente de gás alveolar;
- Fase IV: há uma elevação abrupta na concentração de N₂ conforme as vias aéreas da base pulmonar se fecham e uma maior proporção de N₂ dos ápices pulmonares é exalada.

4.5.3. Teste de caminhada de seis minutos

Para a execução do TC6', o paciente foi orientado previamente a utilizar tênis e roupa confortável, sendo posicionado em um corredor plano, sem obstáculos, de 30 metros de comprimento, demarcado a cada 3 metros, e orientado à caminhar o mais rápido possível, sem correr, durante um período total de 6 minutos. Foi ressaltado que, caso fosse necessário a diminuição do ritmo ou mesmo a interrupção do teste, deveriam fazê-lo (ATS, 2002).

O material utilizado para realização do TC6' foi o seguinte: cronômetro, contador de voltas, uma cadeira, dois cones, esfigmomanômetro, oxímetro, prancheta com papel e caneta e, ainda, cilindro de oxigênio (caso o paciente necessitasse). Durante a realização do TC6', os sujeitos foram monitorados verbalmente por meio da escala de percepção subjetiva de esforço modificada

descrita por Borg (ANEXO 1) no segundo, quarto e sexto minuto da caminhada. A cada minuto realizou-se a instrução das participantes, com palavras de incentivo padrão, com tom uniforme da voz, tais como: “Você está indo bem!”, “Você tem 5 minutos para continuar!”, “Continue com o bom trabalho!”. “Você está no meio do caminho!” (ATS, 2002).

Neste estudo, antes do início do teste, foi realizado a aferição da PA (pressão arterial), Fc (frequência cardíaca), FRe (frequência respiratória) e SpO₂, sendo repetida a aferição ao final dos 6 minutos (pós teste) e, também, no primeiro, terceiro e sexto minutos de repouso. A escala modificada de Borg foi preenchida durante o teste conforme recomendação. Ao término do sexto minuto, foi registrado o ponto de parada e a distância percorrida total. Foram realizados dois testes com um intervalo de 30 minutos entre eles. A distância selecionada foi a que o paciente apresentou melhor desempenho, para eliminar o efeito de aprendizagem (ATS, 2002).

Posteriormente, os dados encontrados foram analisados, associados ao previsto de Britto et al. (2013), de acordo com idade, gênero, altura e alteração da Fc de cada indivíduo (Figura 2).



Figura 2. Realização do teste de caminhada de seis minutos. Fonte: Próprio autor.

4.5.4. Dinamometria isométrica

Para avaliar a força muscular periférica e a resistência à fadiga, foi utilizado um equipamento composto por estação de fitness EMK 1500 (Kenkorp, São Paulo, Brasil), um eletromiógrafo de superfície, EMG -810c (sistema de EMG do Brasil LTDA, São Paulo, Brasil) e um dinamômetro de tração DIN_TRO (EMG System do Brasil LTDA, São Paulo, Brasil) com conversor analógico digital de 14 bits e faixa de 0-200 kg, localizado no Laboratório de Análise do Movimento Humano.

O músculo avaliado foi o quadríceps, seguindo as recomendações do grupo SENIAM para o correto posicionamento dos eletrodos no músculo do membro dominante (HERMENS et al., 2000), sendo realizado o protocolo de carga máxima. O dinamômetro foi posicionado em um ângulo de 90° em relação ao eixo longitudinal da tíbia e, em seguida, foi feita a fixação da articulação do tornozelo. De acordo com o protocolo, foram realizadas três contrações isométricas voluntárias máximas (CIVM) com duração de 5 segundos cada e intervalo de 30 segundos entre elas, em um período total de 80 segundos (DOS SANTOS et al., 2014).

Com as mãos cruzadas sobre o tórax e o tronco ereto a fim de obter um ângulo de 90° para a flexão de quadril, o paciente foi orientado à realizar a extensão de joelho, com a maior força isométrica possível. Com a célula de carga acoplada ao sistema computadorizado, onde era transferido o sinal, posicionou-se dois monitores, sendo um deles voltado para o paciente no intuito de oferecer o *feedback* visual do seu desempenho (OURSLETER et al., 2009).

A eletromiografia de superfície do músculo vasto medial (VM) do membro inferior dominante analisou a resistência à fadiga através do eletromiógrafo de superfície de 8 canais. Após a higienização da região da pele com algodão e álcool, foram posicionados os eletrodos de superfície monopolares (circulares, material *pre-gelled* Ag/AgCl), orientados em pares na direção das fibras musculares com distância de 1 centímetro, havendo um eletrodo de referência no maléolo lateral do membro contralateral. O teste de *endurance* consistiu de uma contração sustentada por 60 segundos usando 50% da maior CIVM obtida no teste de força até a exaustão (SILVA et al., 2012).

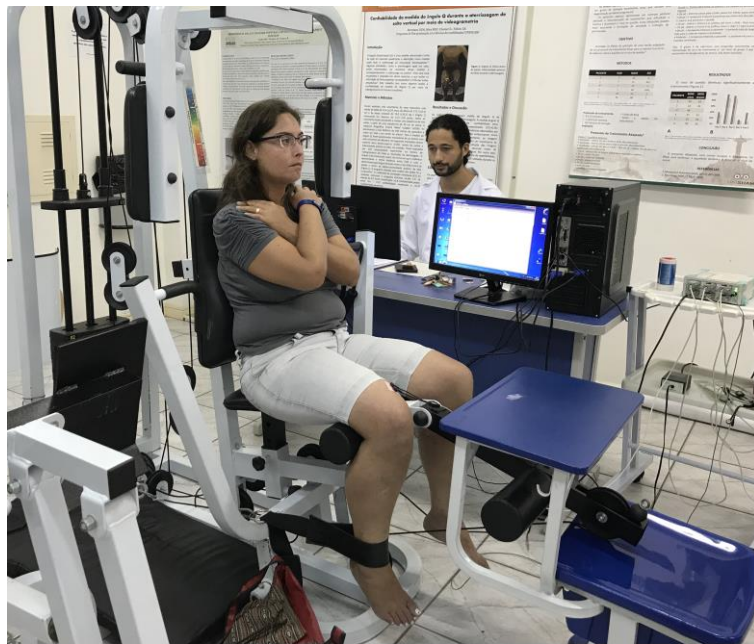


Figura 3. Realização da dinamometria isométrica de quadríceps. Fonte: Próprio autor.

O processamento e armazenamento dos dados ocorreram no programa Suite MYO (PhD² Consultoria e Sistemas Ltda, RJ, Brasil) para Windows XP[®] (Microsoft[®] Corporation) (DOS SANTOS et al., 2014).

Durante o teste de *endurance*, a raiz média quadrática (RMS) e a frequência mediana (MDF) do sinal eletromiográfico foram registradas em função do tempo. Os ângulos obtidos das retas de regressão dos valores de RMS e MDF foram utilizados para representar a tolerância à fadiga das pacientes. O RMS está relacionado com o número de unidades motoras ativadas e o MDF está relacionado com o potencial de contração das fibras de ação. Desta forma, a fadigabilidade muscular é precisamente proporcional à inclinação do RMS e inversamente proporcional à inclinação do MDF (FERREIRA et al., 2010).

4.5.5. Qualidade de vida

Os participantes do estudo foram avaliados quanto aos aspectos da QVRS na ES através do HAQ-DI, além da ficha de avaliação na segunda etapa das avaliações.

O HAQ-DI é um questionário auto-aplicativo, inicialmente criado para avaliar portadores de artrite reumatoide, mas que posteriormente passou a ser amplamente

utilizado em outras doenças reumatológicas para avaliação funcional musculoesquelética (ORLANDI et al., 2014). A partir do questionário elaborado por Fries et al. (1980) para avaliar a QV, existem dois tipos: o HAQ-DI forma completa e o HAQ-DI forma simplificada. Este último, mais utilizado na prática clínica, é composto de 20 itens subdivididos em 8 categorias que englobam tanto membros superiores como os membros inferiores (ANEXO 2).

As participantes responderam o teste, abordando questões sobre se vestir, levantar, se alimentar, caminhar, higiene, se deslocar para pegar objetos, função de preensão e outras atividades como realizar atividades diárias e domésticas.

Após o preenchimento do questionário, foram analisados os dados obtidos. A pontuação das questões varia de zero a três, onde: 0 = sem dificuldade; 1 = pouca dificuldade; 2 = muita dificuldade; e 3 = não consegue realizar. Para o cálculo do valor do HAQ-DI na sua forma simplificada, somou-se a pontuação encontrada em cada item, dividindo o resultado pelo número de categorias (oito), obtendo-se uma pontuação que varia de zero (sem deficiência) a três (deficiência máxima), sendo que quanto maior a pontuação, maior é o grau de comprometimento funcional do paciente (SHINJO et al., 2006; HUDSON et al., 2009).

Os pacientes foram estimulados a responder de acordo com suas experiências, informações, sentimentos e opiniões pessoais. Os questionários são auto-aplicáveis, não havendo qualquer influência do examinador nas respostas obtidas.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNISUAM sob o número do CAAE 77203417.1.0000.5235 e o número do parecer 2.407.507 (ANEXO 3). O estudo seguiu as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que estabelece os preceitos éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012) e, também, as diretrizes da Declaração de Helsinki. Antes da realização de qualquer procedimento, todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e foram orientados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As informações obtidas estão sendo mantidas em sigilo absoluto. Aos que se interessarem, os resultados do estudo serão disponibilizados.

6. REFERÊNCIAS

- Alexanderson H, Bergegård J, Björnådal L, Nordin A. Intensive aerobic and muscle endurance exercise in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2014;7:86.
- Andrade TL, Camelier AA, Rosa FW, Santos MP, Jezler S, Pereira e Silva JL. Applicability of the 12-Item Short-Form Health Survey in patients with progressive systemic sclerosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):414-422.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):111-117.
- Azevedo VF, Muller CS, Rinaldi L, Bredt MC, Giovanni K, Pereira MAC, et al. Avaliação nutricional e da capacidade funcional em doentes com esclerose sistêmica progressiva. *ACTA Reumatol Port*. 2009;34(2A):228-234.
- Barros PD, Zimmermann AF, Müller CS, Borges CT, Freire EA, Maretti GB, et al.. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(3):258-275.
- Bastos AL, Correa RA, Ferreira GA. Padrões tomográficos da doença pulmonar na esclerose sistêmica. *Radiol Bras*. 2016;49(5):316-321
- Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al . Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J. Phys. Ther.*, São Carlos , v. 17, n. 6, p. 556-563, Dec. 2013 .
- Cuomo G, Santoriello C, Polverino F, Ruocco L, Valentini G, Polverino M. Impaired exercise performance in systemic sclerosis and its clinical correlations. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):330-5.

- Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. 2016. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on July 30, 2017.).
- Denton CP. 2017. Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acessado em 02 de Agosto de 2017).
- Deuschle K, Weinert K, Becker MO, Backhaus M, Huscher D, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(Suppl 65):S53-S59.
- Dos Santos WT, Rodrigues Ede C, Mainenti MR. Muscle performance, body fat, pain and function in the elderly with arthritis. *Acta Ortop Bras*. 2014;22(1):54-58.
- Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G, Hovanesyan A, Jayasinghe A, Hansen JE, et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS ONE* 2010;5(12):e 14293.
- Durward BR, Baer GD, Rowe PJ. Movimento funcional humano: mensuração e análise. Ed. Manole, 2001.
- Ferreira AS, Guimarães FS, Silva JG. Aspectos metodológicos da eletromiografia de superfície: considerações sobre os sinais e processamentos para estudo da função neuromuscular. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte* 2010;31:11-30.
- Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillén del Castillo A, Colunga Argüelles D, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl. 106):S89-S97.

- Fries JF, Spits P, Kraines RG, Holman HR: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:137-145,
- Gasparetto EL, Pimenta R, Inoue C, Ono SE, Escuissato DL. Esclerose sistêmica progressiva: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiologia Brasileira* 2005;38(5):329-332.
- Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference. *Int J Cardiol.* 2011;154:3-12.
- Guidolin F, Esmanhotto L, Magro CE, Silva MB, Skare TL. Prevalência de achados cutâneos em portadores de esclerose sistêmica - Experiência de um hospital universitário. *An Bras Dermatol.* 2005;80(5):481-486.
- Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(12):1427-1433.
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Desenvolvimento de recomendações para sensores de EMG e procedimentos de colocação de sensores. *J Electromyogr Kinesiol.* 2000;10(5):361-374.
- Horimoto AM, Matos EM, Costa MR, Takahashi F, Rezende MC, Konamata LB, et al., 2017. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(2):107-114.

- Hudson M, Thombs BD, Steele R, Panopalis P, Newton E, Barão M. Health-related quality of life in systemic sclerosis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(8): 1112-1120.
- Jorge MSG, Wibeling LM, Knob B, Zanin C. Intervenção fisioterapêutica na dor e na qualidade de vida em idosos com esclerose sistêmica: relato de casos. *Revista Dor.* 2016;17(2):148-151.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(6):725-734.
- Kraychete D, Guimarães A, Carvalho M, Carvalho E. Papel da lidocaína por via venosa no tratamento da dor na esclerodermia. Relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(6):797-801.
- Leite C, Maia A. Sintomas de doença e adaptação psicológica em pacientes brasileiros com esclerodermia. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(5):405-411.
- Lima TR, Guimarães FS, Carvalho MN, Sousa TL, Menezes SL, Lopes AJ. Lower limb muscle strength is associated with functional performance and quality of life in patients with systemic sclerosis. *Braz J Phys Ther.* 2015;19(2):129-136.
- Lopes AJ. A retomada do teste do washout do nitrogênio na prática pneumológica. *Pulmão RJ* 2015;24(1):14-18
- Lopes AJ, Capone D, Mogami R, Menezes SL, Guimarães FS, Levy RA. Systemic sclerosis-associated interstitial pneumonia: evaluation of pulmonary function over a five-year period. *J Bras Pneumol.* 2011;37(2):144-151.
- Lopes AJ, Ferreira A de S, Lima TRL, Menezes SLS, Guimarães FS. An explanatory model of functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis:

- considerations for rehabilitation programs. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(2):569-575.
- Lopez, G., Muñoz, RAD, Flores, OEM, Gonzalez, GA, Gómez, et al. Procollagen Type I and III Aminoterminal Propeptide Levels and Severity of Interstitial Lung Disease in Mexican Women With Progressive Systemic Sclerosis. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(9):440-8.
- Moll M, Christmann RB, Zhang Y, Whitfield ML, Wang YM, Rice L, et al. Patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension express a genomic signature distinct from patients with interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018;3(3):242-248.
- Muller CS, Warszawiak D, Paiva EDS, Escuissato DL.. Pulmonary magnetic resonance imaging is similar to chest tomography in detecting inflammation in patients with systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(5): 419-424.
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32: 729–737.
- Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002;28(3):S166-S206.
- Nguyen C, Berezne A, T Baubet, Mestre-Stanislas C, Rannou F, Papelard A, et al. Association of gender with clinical expression, quality of life, disability, and depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Plos One* 2011;6(3):e17551.
- Orlandi AC, Cardoso FP, Santos LM, Cruz VD, Jones A, Kyser C, Natour J. Translation and cross-cultural adaptation of the

- Scleroderma Health Assessment Questionnaire to Brazilian Portuguese. Sao Paulo Med J. 2014;132(3):163-169.
- Oursler KK, Katzel LI, Smith BA, Scott WB, Russ DW, Sorkin JD. Prediction of cardiorespiratory fitness in older men infected with the human immunodeficiency virus: clinical factors and value of the six-minute walk distance. J Am Geriatr Soc. 2009;57(11):2055-2061.
- Pereira CAC. Espirometria. J Bras Pneumol. 2002;28(3):1-82.
- Pereira CAC, Viegas CAA, Alves RR. Capacidade de difusão de monóxido de carbono. J Bras Pneumol. 2002;28(3):122-138.
- Poole JL, Chandrasekaran A, Hildebrand K, Skipper B. Participation in life situations by persons with systemic sclerosis. Disabil Rehabil. 2015;37(10):842-845.
- Robertson DG, Caldwell G, Hamill J, Kamen G, Whitlesey SN. Research Methods in Biomechanics. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
- Roca J, Rabinovich R. Clinical exercise testing. Eur Respir Mon. 2005;31:146-165.
- Rodrigues SL, Silva CAM, Lima T, Viegas CAA, Rodrigues MP, Ribeiro FA. Influência da função pulmonar e da força muscular na capacidade funcional de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. Rev Port Pneumol. 2009;15(2):199-214.
- Ranque B, Mouthon, L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2010;9(5):A311-A318.
- Shinjo SK, Gonçalves R, Gonçalves CR. Medidas de avaliação clínica em pacientes com espondilite anquilosante: revisão da literatura. Rev Bras Reumatol. 2006;46(5):340-346 .
- Silva CR, Geres BS, Kuriki HU, Filho RFN, Alves N, Azevedo FMA. Análise da reprodutibilidade de parâmetros no domínio da frequência do sinal EMG

- utilizados na caracterização da fadiga muscular localizada. *Motriz*. 2012;18(3):456-464.
- Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):6-19.
- Souza RB. An evidence-based videotaped running biomechanics analysis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016;27(1):217-236.
- Souza RM, Rodacki ALF. Gait analysis on incline and decline surfaces of adult and elderly women with different volume of weekly activities. *Rev Bras Med Esporte*. 2012;18(4):256-260.
- Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;212:265-273.
- Vandecasteele E, Thevissen K, Melsens K, De Keyser F, De Pauw M, Deschepper E, et al. Six-minute walk test in or out in evaluation of systemic sclerosis patients? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 106(4):122-129.
- Varga J. Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acessado em 10 de Agosto de 2017).
- Varga J. Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acessado em 2 de Agosto de 2017.).
- Varga J. Overview of pulmonary complications of systemic sclerosis (scleroderma). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acessado em 17 de Agosto de 2017).

- Vasconcelos RA, Grossi DB, Shimano AC, Paccola CJ, Salvini TF, Prado CL, et al. Confiabilidade e validade de um dinamômetro isométrico modificado na avaliação do desempenho muscular em indivíduos com reconstrução do LCA. Rev Bras Ortopedia. 2009;44(3):214-224.
- Vreede KS, Henriksson J, Borg K, Henriksson M. Gait characteristics and influence of fatigue during the 6-minute walk test in patients with post-polio syndrome. J Rehabil Med. 2013;45(9):924-928.
- Zanti, Silméia Garcia et al . Esclerose sistêmica difusa com hipertensão pulmonar isolada: relato de caso. J Pneumologia. 2000;26(6):313-316.

7. PRODUÇÕES

7.1. Artigo

FULL-LENGTH PAPER

Title: Ventilation distribution as a contributor to functional exercise capacity in the subgroup of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease without pulmonary hypertension

Authors and Affiliations:

F. M. Andrade¹, A. D. Oliveira¹, A. J. Lopes^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Corresponding author: A. J. Lopes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Praça das Nações, 34, Bonsucesso, 21041-010 Rio de Janeiro/RJ, Brasil. E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

Sources of financial support: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Key words: Systemic sclerosis; Respiratory function tests; Ventilation; Nitrogen single-breath washout test; Exercise; Six-minute walk test

Running title: Ventilation distribution and exercise in systemic sclerosis

Abstract

Phenotypic differences have been described among patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) and SSc-associated pulmonary hypertension, including performance differences in the six-minute walk test (6MWT). Moreover, the correlations between the 6MWT and traditional pulmonary function tests (PFTs) are weak, indicating the need to search for new parameters that explain exercise performance. Thus, our objective was to evaluate the impact of heterogeneity on ventilation assessed by the nitrogen single-breath washout (N_2 SBW) test and peripheral muscle dysfunction on exercise capacity in patients with SSc-ILD and limited involvement of the pulmonary parenchyma. This was a cross-sectional study in which 20 women with SSc-ILD and 20 matched controls underwent PFTs (including spirometry, diffusing capacity for carbon monoxide (DLco), and the N_2 SBW test). In addition, they performed the 6MWT and knee isokinetic dynamometry. The six-minute walking distance (6MWD) was moderately correlated with the phase III slope of the single-breath nitrogen washout (phase III slope $_{N_2SBW}$) ($r=-0.675$, $P\leq 0.0001$) and forced vital capacity (FVC) ($r=0.520$, $P=0.0005$) and reasonably correlated with DLco ($r=0.387$, $P=0.013$). The peripheral oxygen saturation (SpO_2) during exercise was not significantly correlated with any of the pulmonary or muscle function parameters. The phase III slope $_{N_2SBW}$ was the only predictive variable for 6MWD, whereas quadriceps strength and FVC/DLco were predictive variables for SpO_2 . Heterogeneity in ventilation greatly explains the lower 6MWD in patients with SSc-ILD. In addition, muscle dysfunction and abnormal lung diffusion at least partly explain the decreased SpO_2 of these patients.

Introduction

In recent years, important differences between the various clinical phenotypes of systemic sclerosis (SSc) have been increasingly identified, making it difficult to compare patients within the same group. Regarding cardiopulmonary involvement, for example,

differences in phenotypic expressions are large between subjects with SSc-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) and those with SSc-associated pulmonary hypertension (SSc-PH) (1,2). In SSc-ILD, the excessive presence of collagen causes irreversible damage to the pulmonary structures, alveolar walls and interstitial spaces, which alters respiratory mechanics and gas exchange (3).

In current clinical practice, the severity of lung damage is more frequently quantified and monitored using pulmonary function tests (PFTs) (4). Although forced vital capacity (FVC) is the primary endpoint most frequently used in clinical trials, there is little evidence to support its superiority over other PFTs and a lack of rigorous validation of its performance characteristics (5,6). Moreover, the high signal-to-noise ratio for the FVC trajectory is a significant problem, making this measurement an unreliable tool for predicting results at the individual patient level (2). These limitations raise questions regarding alternative measures that may facilitate clinical decision-making in SSc-ILD cases. In recent years, there has been increasing interest in the use of the nitrogen single-breath washout (N_2 SBW) test for the early diagnosis of small airway involvement and the stratification of severity of lung damage in various systemic diseases (7–9). From the pathophysiological point of view, the N_2 SBW test has been used to measure the homogeneity in ventilation distribution in various clinical conditions (7). Using the N_2 SBW test in SSc, a recent study showed that heterogeneity in ventilation distribution is a frequent finding in patients with SSc, and this change is found even in the absence of restrictive damage based on PFTs (10).

Similarly to cardiopulmonary involvement, skeletal muscle involvement in SSc may be an early indicator of an unfavorable prognosis (11). Due to the different criteria used to define muscle involvement in SSc, its real prevalence is still not clearly established, ranging from 5–96% (11,12). Although muscle weakness may be associated with myopathy, it may also be secondary to disuse due to skin thickening and joint contracture (13). In addition, the drugs used to treat SSc-ILD, including glucocorticoids and immunobiologicals, may contribute to

reduced muscle performance (14). However, the impact of peripheral muscle dysfunction on poor performance during exercise is still poorly explored in patients with SSc-ILD.

The six-minute walk test (6MWT) is a simple submaximal exercise test that is safe, noninvasive, reproducible and reliable and that correlates with daily physical activity (15). Unfortunately, patients with SSc generally do not only suffer from cardiopulmonary or musculoskeletal disease but instead exhibit combinations of cardiac involvement, lung injury, skin fibrosis, muscle damage and joint disease, which may confound the interpretation of the 6MWT results (16). Despite this challenge, the 6MWT has been increasingly used to evaluate performance in physical exercise and as a tool for follow-up and a primary measure of outcome and response to therapy (16). Currently, the 6MWT combined with measurements of diffusing capacity for carbon monoxide (DLco) is used to identify SSc-ILD patients at higher risk of developing SSc-PH (17). This is because there are important differences in patient performance on the 6MWT if they have SSc-ILD, SSc-PH or SSc-ILD-PH (16).

Although the 6MWT is highly reproducible in patients with SSc-ILD, its value has been questioned because of poor correlations between the distance walked with clinical parameters, lung function measures (including FVC and DLco), and disease extent on high-resolution computed tomography (HRCT) (5,17,18). Therefore, there is a need to seek better parameters in PFTs that may explain the functional disability in exercise in patients with SSc-ILD. With the increasing incorporation of the N₂SBW test in clinical practice, we hypothesized that the parameters extracted from this test may help explain the reduced functional capacity in this patient population. Thus, our objective was to evaluate the impact of ventilation distribution heterogeneity assessed by the N₂SBW test and of peripheral muscle dysfunction on functional capacity during exercise in patients with SSc-ILD with limited pulmonary parenchymal involvement.

Patients and Methods

Patients

Between March and November 2018, a cross-sectional study was conducted in 32 women aged ≥ 18 years who were diagnosed with SSc-ILD based on HRCT. These patients were regularly seen at Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, Brazil, and were diagnosed with the disease according to the American College of Rheumatology Classification Criteria (19). Only patients whose HRCT examinations showed limited ILD, i.e., lung parenchymal involvement $< 20\%$, were included (20). The exclusion criteria were as follows: evidence of overlap with other connective tissue diseases; patients with SSc-PH, including PH due to vasculopathy of the small pulmonary arteries (group 1, SSc-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH)), ILD (group 3, PH due to pulmonary disease or chronic hypoxia) or left ventricular dysfunction (group 2, PH due to chronic left heart disease) (21); smoking history ≥ 10 pack-years; history of unstable angina or heart attack during the previous month; report of infection in the past four weeks; neurological or orthopedic disorders; pain in the lower extremities; joint deficiencies; or any other deficiency making the individuals incapable of performing the 6MWT. Regarding cutaneous involvement, patients were classified as having the limited (lc-SSc) or diffuse (dc-SSc) form according to the classification (22). Disease duration was defined as the time since the onset of the first symptom, except Raynaud's phenomenon (RP).

A control group of 20 healthy women aged ≥ 18 years was recruited at Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brazil. They did not report smoking ≥ 10 pack-years or a history of cardiorespiratory or musculoskeletal disorders.

The entire protocol followed the recommendations for research on humans according to the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent revisions. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of UNISUAM under CAAE no. 77203417.1.0000.5235, and all patients signed the consent form.

Measurements

Lung function. Spirometry and DLco measurement were performed on a Collins Plus Pulmonary Function Testing System (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA) according to the recommendation of the American Thoracic Society/European Respiratory Society (23). The reference values were those provided by Pereira et al. (24) for spirometry and those provided by Neder et al. (25) for DLco, and the results were expressed as percent predicted values. In addition, we also performed the N₂SBW test on a HDpft 3000 equipment device (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA) following previously established recommendations (7). Two parameters derived from the test were reported relative to the predicted values of Teculescu et al. (26): phase III slope of the nitrogen single-breath washout (phase III slope_{N₂SBW}), which is a change in the concentration of N₂ between 25-75% of the expiratory volume; and closing volume/vital capacity (CV/VC), which is the portion of VC that is exhaled after the start of airway closure.

Knee isokinetic dynamometry. The muscle strength of the lower limbs was evaluated by an isometric dynamometer (model DIN-TRO, EMG System do Brasil LTDA, Brazil), and the endurance test was performed using a surface electromyography device (EMG model 810C, EMG System do Brasil LTDA, Brazil). Participants were instructed to cross their arms over their chest while the seat was adjusted to 90 degrees of hip flexion. Surface electrodes were placed on the quadriceps according to previous recommendations (27). Maximal isometric voluntary contraction (MIVC) was performed at the knee for the quadriceps muscles with leg extensions. Each test was performed three times, and the highest value was selected. The endurance evaluation consisted of a sustained 60-second contraction using 30% of the MIVC obtained in the strength test. The median frequency and root mean square slopes (MDF slope and RMS slope, respectively) were used to analyze quadriceps fatigue (27).

Six-minute walk test. The 6MWT was conducted in a long, flat, straight and closed corridor, with a 30-meter walking track. All participants were previously familiarized with the procedure. Heart rate, respiratory rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation (SpO₂) and Borg dyspnea index (BDI) were measured before and at the end of the test, following the

recommendations of the American Thoracic Society (15). Oxygen desaturation was defined as a decrease in $\text{SpO}_2 \geq 4\%$ (severe desaturation, $\text{SpO}_2 \leq 88\%$) at the end of the test (28). The percentage predicted values were calculated using previously published equations (29).

Statistical analysis

Non-parametric methods were applied, as the variables did not present a Gaussian distribution according to the rejection of the normality hypothesis by the Shapiro-Wilk test. The variables were compared between the patient groups and healthy controls using the Mann-Whitney test. To evaluate the association between variables, the Spearman correlation coefficient (r_s) was used. Correlations between 0 and 0.25 (or 0 and -0.25) were considered to be small or non-existent, those between 0.25 and 0.50 (or -0.25 to -0.50) were considered to be reasonable, those between 0.50 and 0.75 (or -0.50 to -0.75) were considered to be moderate to good, and those greater than 0.75 (or -0.75) were considered to be very good to excellent (30). In addition, multiple linear regression analysis was applied to identify pulmonary function and muscle function variables that were independent for predicting the 6MWT variables, after considering confounding factors (including clinical and demographic data). Due to the lack of normality in the distribution of the 6MWD and SpO_2 , logarithmic transformation (natural log) was applied to fit the regression models appropriately.

Data analysis was performed using SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The results are expressed as the medians and interquartile ranges or as frequencies (percentages), and statistical significance was considered when $P < 0.05$.

Results

Among the 32 patients included in the study, 12 were excluded for the following reasons: 6 because they presented SSc-PH; 3 because they showed overlap with other connective tissue diseases; 2 for reporting a smoking history ≥ 10 pack-years; and 1 because of joint deficiencies that impaired 6MWT performance. Thus, the sample consisted of 20 women

with SSc-ILD with a limited disease extent based on HRCT. The median age was 51 (40.5–59.8) years. Eleven patients had lc-SSc, and 9 had dc-SSc according to a previously published classification (22). Regarding the use of medication, 11 used corticosteroids, 14 used immunosuppressants and 4 used immunobiologicals. The median duration of the disease was 4 (2–9.50) years. Regarding lung function, 10 patients had FVC < 80% predicted, 12 had DLco < 80% predicted, and 1 had FVC/DLco > 1.6. On the N₂SBW test, the phase III slope_{N₂SBW} and CV/VC ratio were above 120% predicted in 15 and 7 patients, respectively. With regard to the 6MWT, the median distance walked was 417.5 (345–491.5) meters, being <80% of that predicted in 11 cases. The median SpO₂ values before and after the 6MWT were 98 (99–96)% and 97 (98–93)%, respectively, and 5 patients had desaturations at the end of the 6MWT (3 of them had severe desaturations).

Table 1 provides the demographic data, lung function, physical function, peripheral muscle performance, and functional capacity of control subjects and patients with SSc-ILD. In the PFTs, patients had lower FVC values (77.5 (56.8–95) vs. 99.5 (88.3–108)% predicted, P=0.0001) and DLco values (77 (47.8–110) vs. 104.5 (90–111)% predicted, P=0.013) and higher phase III slope_{N₂SBW} values (229 (106–455) vs. 105 (94–112)% predicted, P=0.004) compared with the controls. On the 6MWT, the patients had lower 6MWD values (77.5 (56.8–95) vs. 99.5 (88.3–108)% predicted, P=0.006) and higher SpO₂ drops (1 (0–1) vs. 2 (1–4)% predicted, P=0.032). No significant differences were observed between patients and controls with respect to the parameters provided by knee isokinetic dynamometry.

Table 2 and Figure 1 show the correlations of 6MWD and Δ SpO₂ with lung function and peripheral muscle parameters. In this analysis, 6MWD was moderately correlated with phase III slope_{N₂SBW} (r=-0.675, P≤0.0001) and FVC (r=0.520, P=0.0005) and reasonably correlated with DLco (r=0.387, P=0.013). SpO₂ was not significantly correlated with any of the pulmonary or muscle function parameters. The correlation between 6MWD and Δ SpO₂ was not significant (r=-0.270, P=0.092).

In addition, we investigated whether pulmonary function and muscle function variables could independently predict performance during the 6MWT (Table 3). In this analysis, phase III slope_{N₂SBW} was the only independently predictive variable of 6MWD, whereas quadriceps strength and the FVC/DLco ratio were independent predictive variables of Δ SpO₂.

Discussion

In this study, we aimed to assess the impact of ventilation distribution heterogeneity and peripheral muscle function on performance on the 6MWT in patients with SSc-ILD with limited pulmonary parenchymal involvement and without PH. The choice of this subgroup of patients is justified by differences in the phenotypic expressions of SSc (1,2,17), which renders previous studies evaluating patients in a single group difficult to interpret. This problem has also been recently highlighted with regard to the 6MWT, as patients with SSc-PAH walk less than patients with SSc-noPAH, whereas patients with SSc-ILD-PH walk less than patients with SSc-ILD and SSc-noILD (16). Accordingly, we also excluded patients with any condition unrelated to SSc that could impact peripheral muscle function and, consequently, exercise performance. It is also worth mentioning that our sample consists exclusively of women, in accordance with the gender distribution reported for SSc, indicating a majority of female cases (31).

Similar to the study by Silva et al. (10), we observed that an increased phase III slope_{N₂SBW}, which is an indicator of inhomogeneity in ventilation distribution, was the most common change in lung function, suggesting the potential of this index as a marker of lung damage in patients with SSc-ILD. High phase III slope_{N₂SBW} values indicate poor ventilation distribution, as this variable measures regional differences in respiratory system time constants due to changes in airway resistance and lung distensibility, which in turn compromise alveolar emptying (10). In SSc-ILD, involvement of the pulmonary interstitium with structural derangement due to excessive collagen secretion may cause poor ventilation distribution (13). This is relevant even in patients with mild ILD, which is characteristic of our sample, where HRCT showed lung parenchymal involvement < 20%. Interestingly, Guler et al. (2018) (2)

showed that patients with SSc-ILD have distinct physiological progression patterns that remain relatively consistent during long-term follow-up and showed that the rate of decline in FVC is of limited value in predicting future disease progression. Thus, we think that clinical trials could be designed to evaluate the longitudinal changes in phase III slope_{N₂SBW} in patients with SSc-ILD to validate this measure for disease monitoring.

In addition to the myopathy in SSc patients, the chronic hypoxemia resulting from pulmonary disease can be a contributor to inflammation modulation and, therefore, damage the type II muscle fibers, negatively affecting the performance of the peripheral muscles (32). In the present study, however, we did not observe significant differences between patients and healthy controls with regard to lower limb strength and endurance measures. These findings are different from those observed by Lima et al. (14), who used the same measurement instrument as that in our study (knee isokinetic dynamometry) and demonstrated a reduction in strength and increase in quadriceps fatigability in patients with SSc. The differences in the results between the two studies may be partially explained by differences in the populations studied, as we excluded patients with SSc-PH and patients with extensive ILD on HRCT. Corroborating this hypothesis, the association between peripheral muscle dysfunction and reduced FVC has been previously described (11), which reinforces the importance of studying the various SSc phenotypes individually.

Patients with SSc have difficulty performing activities that require physical effort. This is at least partly due to vasculopathy, making blood flow to the cardiopulmonary system inadequate, which, together with musculoskeletal limitations, generates results in exercise intolerance (33). In the present study, we observed a shorter walked distance in patients compared with healthy controls ($P=0.006$). Unlike most studies, we evaluated 6MWD relative to ethnicity, age, height, and delta heart rate using predicted values of our population (29). This approach allowed a more reliable analysis of the distance walked when the two groups were compared (15). It is worth noting that when analyzing only the subgroup of patients with SSc-ILD, we sought to understand the real contribution of ventilatory mechanics to the 6MWT

results. This is because many non-pulmonary aspects of SSc (including the effects of musculoskeletal conditions) contribute to the test results and decrease the ability to measure changes in lung function (17).

The correlations between traditional PFTs and the 6MWD are generally poor, reflecting both the heterogeneity of pulmonary involvement and the absence of an ideal parameter of pulmonary function that can accurately measure pulmonary involvement (5). In the present study, we observed reasonable correlations between the 6MWD and the parameters most commonly used in the follow-up of SSc-ILD, which are FVC and DLco. In accordance with our results, Deuschle et al. (5) showed that in patients with limited SSc-ILD on HRCT, there is a weak correlation between FVC and 6MWD, indicating the low accuracy of FVC in predicting mild ILD. Accordingly, a meta-analysis including 43 studies (3,185 patients) (16) evaluated the exercise capacity in patients with SSc with and without vascular or pulmonary involvement. Considering the entire population, 6MWD was poorly correlated with parameters of traditional PFTs, such as FVC and DLco.

In the quest for the construction of a prediction model for 6MWD in patients with SSc-ILD, we observed that phase III slope_{N₂SBW} was the only significant independent variable explaining walking distance. In our model, 56% of the variability in 6MWD was explained by phase III slope_{N₂SBW}. In SSc-ILD, the probable causes of inhomogeneity in ventilation distribution measured by phase III slope_{N₂SBW} include ventilation-perfusion mismatching, rapid and shallow breathing, and increased dead-space ventilation due to parenchymal distortion and vascular destruction of the fibrotic lung (34). Since monitoring of SSc-ILD patients through HRCT is unjustifiable due to the constant exposure to radiation, the N₂SBW test may, in the future, contribute to the stratification and follow-up of these patients, as our results suggest.

It is possible that other variables measured during the 6MWT, such as SpO₂, may be more sensitive to important clinical changes than distance walked, as previously demonstrated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (35). More recently, Rizzi et al. (17) observed that the stratification of patients with SSc-ILD based on the degree of desaturation during the 6MWT

may be important in the interpretation of serial changes. In our study, however, the correlations between SpO₂ and pulmonary and muscle function parameters were weak and non-significant. Importantly, the cutaneous manifestations of SSc, in particular the vasospasm caused by RP, can represent significant challenges in the accurate non-invasive measurement of oxygenation during exercise. Thus, our evaluation of oxygen desaturation using a finger probe may have been impaired since the preferred method for monitoring SpO₂ in patients with SSc is a forehead probe (17). In fact, Wilsher et al. (36) observed moderate and significant correlations during the 6MWT between oxygen desaturation using a forehead probe (but not using a finger probe) and changes in FVC, DLco and radiological extent of the disease on HRCT.

Finally, we also sought to construct a predictive model for SpO₂ in the 6MWT in patients with SSc-ILD. Differently from the 6MWD model, the SpO₂ model showed the quadriceps strength and FVC/DLco ratio as significant independent variables, with an explanatory capacity of only 29%. In accordance with these findings, Lima et al. (14) found a relationship between quadriceps strength and performance during exercise in patients with SSc (14). It is possible that changes in the small blood vessels of the skeletal muscles may influence the cellular oxygen supply and thus contribute to poor performance during exercise (14). This hypothesis is also corroborated by the FVC/DLco ratio, which, when greater than 1.6 in patients with SSc, may reflect microangiopathy and systemic vascular damage extending beyond the pulmonary vasculature (37).

The strength of this study is that it is the first to show the effect of ventilation distribution heterogeneity on the 6MWD in a subgroup of patients with SSc-LD and limited lung parenchymal involvement. However, similar to other studies, this study also had some limitations. First, our sample is small, but we were careful to eliminate several confounding factors that could compromise our results, namely, patients with SSc-PAH and extensive disease on HRCT. Second, SpO₂ measurement could have been made by means other than a finger probe to minimize interference with the detection of the oximetry signal of RP, but these devices are not available at our institution. Despite these limitations, we believe that our results

provide a perspective for the use of the N₂SBW test in longitudinal studies to verify its prognostic value in patients with SSc-ILD.

In conclusion, the present study shows that in patients with SSc-ILD exclusively and limited pulmonary parenchymal involvement and without PH, there is heterogeneity in ventilation distribution, which is the most common abnormality in lung function. In these individuals, ventilation distribution heterogeneity explains the shorter distance walked during the 6MWT to a large extent. In addition, muscle dysfunction and abnormal lung diffusion at least partly explain the oxygen desaturation of these patients during the 6MWT.

Acknowledgements

The authors wish to thank the CNPq (#304625/2016-7), CAPES (Finance Code 001) and FAPERJ (#E-26/202.679/2018).

References

1. Moll M, Christmann RB, Zhang Y, Whitfield ML, Wang YM, Rice L, et al. Patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension express a genomic signature distinct from patients with interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord* 2018; 3: 242–248, doi: 10.1177/2397198318764780.
2. Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann Am Thorac Soc* 2018, 15: 1427–1433, doi: 10.1513/AnnalsATS.201806-362OC.
3. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 6–19, doi: 10.1183/09059180.00005512.
4. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Goh NS, Karagiannis K, Desai SR, Nicholson AG, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in scleroderma-related lung disease

- has a major confounding effect on lung physiology and screening for pulmonary hypertension. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1004–1012, doi: 10.1002/art.39528.
5. Deuschle K, Weinert K, Becker MO, Backhaus M, Huscher D, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(2 Suppl 65): S53–S59.
 6. Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170102, doi: 10.1183/16000617.0102-2017.
 7. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41: 507–522, doi: 10.1183/09031936.00069712.
 8. Lopes AJ, Mafort TT. Correlations between small airway function, ventilation distribution, and functional exercise capacity in COPD patients. *Lung* 2014; 192: 653–659, doi: 10.1007/s00408-014-9626-1.
 9. Lopes AJ, Marinho CL, Alves UD, Gonçalves CEA, Silva PO, Botelho EC, et al. Relationship between ventilation heterogeneity and exercise intolerance in adults with sickle cell anemia. *Braz J Med Biol Res* 2017; 50: e6512, doi: 10.1590/1414-431X20176512.
 10. Silva BRA, Rufino R, Costa CH, Vilela VS, Levy RA, Lopes AJ. Ventilation distribution and small airway function in patients with systemic sclerosis. *Rev Port Pneumol* 2017; 23: 132–138, doi: 10.1016/j.rppnen.2017.01.004.
 11. Varjú C, Péntek M, Lóránd V, Nagy G, Minier T, Czirájk L. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis: an unexplored aspect of the disease. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 19–32, doi: 10.5301/jsrd.5000228.
 12. Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, Pagnoux C, Allanore Y, Launay D, et al. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and

- immunological features. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 498–505, doi: 10.3109/03009741003774626.
13. Lopes AJ, Ferreira Ade S, Lima TR, Menezes SL, Guimarães FS. An explanatory model of functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis: considerations for rehabilitation programs. *J Phys Ther Sci* 2016; 28: 569–575, doi: 10.1589/jpts.28.569.
 14. Lima TR, Guimarães FS, Carvalho MN, Sousa TL, Menezes SL, Lopes AJ. Lower limb muscle strength is associated with functional performance and quality of life in patients with systemic sclerosis. *Braz J Phys Ther* 2015; 19: 129–136, doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0084.
 15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117, doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
 16. Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 212: 265–273, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.084.
 17. Rizzi M, Radovanovic D, Santus P, Airolidi A, Frassanito F, Vanni S, et al. Usefulness of six-minute walk test in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(Suppl 113): 161–167.
 18. Holland AE, Goh NS. The six-minute walk test in scleroderma: what should we measure and how should we measure it? *Respirology* 2012; 17: 588–589, doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02161.x.
 19. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737–2747, doi: 10.1002/art.38098.

20. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248–1254, doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
21. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975, doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
22. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202–205.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338, doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
24. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 397–406, doi: 10.1590/S1806-37132007000400008.
25. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 729–737, doi: 10.1590/S0100-879X1999000600006.
26. Teculescu DB, Damel MC, Costantino E, Buhler O, Bohadana AB, Marchand M, et al. Computerized single-breath nitrogen washout: predicted values in a rural French community. *Lung* 1996; 174: 43–55.
27. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 2000; 10: 361–374.
28. Vandecasteele E, Thevissen K, Melsens K, De Keyser F, De Pauw M, Deschepper E, et al. Six-minute walk test in or out in evaluation of systemic sclerosis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(Suppl 106): 122–129.

29. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther* 2013; 17: 556–563, doi: 10.1590/S1413-35552012005000122.
30. Dawson B, Trapp RG. *Basic and clinical biostatistics*. 4th edition. New York: Lange Medical Books-McGraw-Hill; 2004.
31. Sticherling M. Systemic sclerosis-dermatological aspects. Part 1: pathogenesis, epidemiology, clinical findings. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 705–718, doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07999.x.
32. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the new milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2010; 69(Suppl 1): i52–i56, doi: 10.1136/ard.2009.117119.
33. Rosato E, Romaniello A, Magrì D, Bonini M, Sardo L, Gigante A, et al. Exercise tolerance in systemic sclerosis patients without pulmonary impairment: correlation with clinical variables. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(6 Supplement 86): S103–S108.
34. Boutou AK, Pitsiou GG, Siakka P, Dimitroulas T, Paspala A, Sourla E, et al. Phenotyping exercise limitation in systemic sclerosis: the use of cardiopulmonary exercise testing. *Respiration* 2016; 91: 115–123, doi: 10.1159/000442888.
35. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803–809, doi: 10.1164/rccm.200604-488OC.
36. Wilsher M, Good N, Hopkins R, Young P, Milne D, Gibson A, et al. The six-minute walk test using forehead oximetry is reliable in the assessment of scleroderma lung disease. *Respirology* 2012; 17: 647–652, doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02133.x.
37. Mecoli CA, Shah AA, Boin F, Wigley FM, Hummers LK. Vascular complications in systemic sclerosis: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2429–2437, doi: 10.1007/s10067-018-4148-5.

FIGURE CAPTION

Figure 1 Relationship of the 6-minute walking distance (6MWD) with the phase III slope of the nitrogen single-breath washout (phase III slope_{N2SBW}) ($r=-0.675$, $P\leq 0.0001$) (A), the forced vital capacity (FVC) ($r=0.520$, $P=0.0005$) (B), and the diffusing capacity for carbon monoxide (DLco) ($r=0.387$, $P=0.013$) (C).

Table 1. Demographic data, lung function, physical function, peripheral muscle performance, and functional capacity of control subjects and of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.

Variable	Control subjects (n = 20)	Patients with SSc-ILD (n = 20)	P value
Demographic data			
Age (years)	57.5 (29.3–68.8)	51 (40.5–59.8)	0.54
Weight (kg)	64.5 (57.5–69.5)	71 (53.5–83)	0.24
Height (cm)	159 (151–166)	161 (154–164)	0.65
BMI (kg/m ²)	25.5 (21.4–28.9)	25.9 (21.4–32.3)	0.43
Lung function			
FVC (% predicted)	99.5 (88.3–108)	77.5 (56.8–95)	0.0001
DLco (% predicted)	104.5 (90–111)	77 (47.8–110)	0.013
FVC/DLco (%)	0.97 (0.86–1.10)	1.06 (0.76–1.25)	0.47
Phase III slope _{N2SBW} (% predicted)	105 (94–112)	229 (106–455)	0.004
CV/VC (% predicted)	85 (75.8–111)	93.5 (63.3–143)	0.64
Peripheral muscle performance			
RMS slope	0.08 (-0.12–0.24)	0.10 (-0.35–0.77)	0.55
MDF slope	0.07 (0.01–0.39)	0.02 (-0.03–0.18)	0.10
Quadriceps strength (kg)	34.2 (21.6–39.9)	30.1 (16.4–36.7)	0.40
Six-minute walk test			
6MWD (% predicted)	85.2 (81.9–92.6)	76.7 (68.5–86.8)	0.006
Δ SpO ₂ (% Pre-Post 6MWD)	1 (0–1)	2 (1–4)	0.032

Values are means $\pm$ SD or numbers (%).

SSc-ILD: systemic sclerosis-associated interstitial lung disease; BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; DLco: diffusing capacity for carbon monoxide; Phase III slope_{N2SBW}: phase III slope of the nitrogen single-breath washout; CV/VC: closing volume/vital capacity; RMS: angle of the linear regression line obtained with the values of the root mean square electromyography signal over time during the fatigability test of the vastus medialis muscle; MDF: angle of the linear regression line obtained with the values of the median frequency of the electromyography signal over time during the fatigability test of the vastus medialis muscle; 6MWD: 6-minute walking distance; Δ SpO₂: peripheral oxygen saturation.

Table 2. Spearman's correlation coefficients for the 6-minute walking distance and peripheral oxygen saturation with lung function and peripheral muscle parameters.

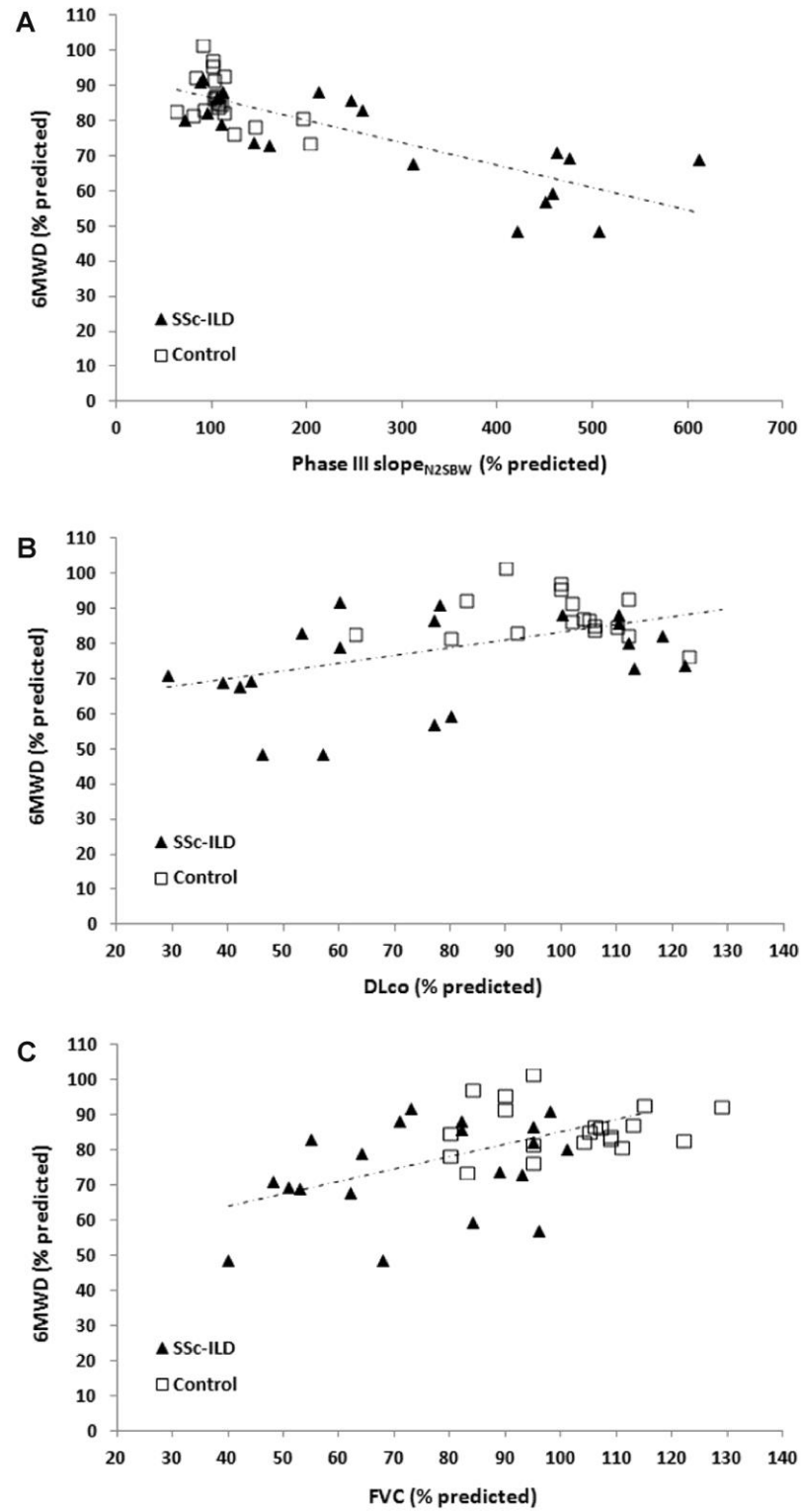
Variables	6MWD (% predicted)		Δ SpO ₂ (% Pre-Post 6MWD)	
	r	P value	r	P value
FVC (% predicted)	0.520	0.0005	-0.050	0.76
DLco (% predicted)	0.387	0.013	-0.216	0.18
FVC/DLco (%)	-0.105	0.52	0.272	0.09
Phase III slope _{N₂SBW} (% predicted)	-0.675	<0.0001	0.097	0.55
CV/VC (% predicted)	-0.194	0.23	0.094	0.57
RMS slope	-0.201	0.21	0.082	0.61
MDF slope	0.217	0.18	-0.243	0.13
Quadriceps strength (kg)	0.222	0.17	-0.290	0.07

6MWD: 6-minute walking distance; Δ SpO₂: peripheral oxygen saturation; FVC: forced vital capacity; DLco: diffusing capacity for carbon monoxide; Phase III slope_{N₂SBW}: phase III slope of the nitrogen single-breath washout; CV/VC: closing volume/vital capacity; RMS: angle of the linear regression line obtained with the values of the root mean square electromyography signal over time during the fatigability test of the vastus medialis muscle; MDF: angle of the linear regression line obtained with the values of the median frequency electromyography signal over time during the fatigability test of the vastus medialis muscle.

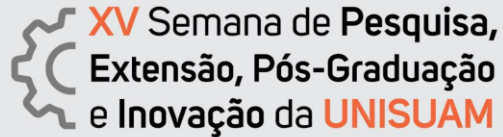
Table 3. Independent linear models for variables of the six-minute walk test using lung function and peripheral muscle parameters.

Outcome variable	Independent variables	B	SEB	P value	Cumulative R ²
6MWD	Phase III slope _{N₂SBW}	-0.0008	0.0002	0.0001	0.56
Δ SpO ₂	Quadriceps strength	-0.070	0.022	0.017	0.18
	FVC/DLco	2.248	1.010	0.040	0.29

B: regression coefficient; SEB: standard error of the regression coefficient; R²: determination coefficient; 6MWD: 6-minute walking distance; Phase III slope_{N₂SBW}: phase III slope of the nitrogen single-breath washout; Δ SpO₂: peripheral oxygen saturation; FVC: forced vital capacity; DLco: diffusing capacity for carbon monoxide.



7.2. Pôster



AVALIAÇÃO DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM MULHERES COM ESCLERODERMIA

Alice Dias de Oliveira; Fabiano Martins de Andrade; Agnaldo José Lopes

Introdução: A esclerodermia, também conhecida como esclerose sistêmica (ES), é uma doença crônica do tecido conjuntivo caracterizada por manifestações ligadas à fibrose, disfunção vascular da pele e órgãos internos, ativação imune e excesso de fibras de colágeno. As manifestações incluem fadiga, artralgias e mialgias. O comprometimento pulmonar ocorre em >80% dos pacientes. Um teste que tem sido amplamente utilizado no âmbito clínico das pesquisas científicas é o teste de caminhada de seis minutos (TC6'). Ele serve para monitorar e rastrear a doença, avaliando a distância percorrida em metros pelo indivíduo e, assim, estimando sua capacidade funcional, além de prever o risco de morbidade e mortalidade e identificar possíveis fatores de risco em várias populações de pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de mulheres com ES durante o TC6' comparando com indivíduos saudáveis. Além do mais, avaliar a dinamometria isométrica, o *Hand Grip* e o questionário Health Assessment Questionnaire (HAQ) de qualidade de vida (QV).

Metodologia: Neste estudo transversal, foram incluídas 07 mulheres com ES, pareadas com 07 voluntárias saudáveis que constituíram o grupo controle. Todas as participantes realizaram o TC6' em um percurso de 20 m (Figura 1), teste de força e fadiga muscular de quadríceps através do dinamômetro isométrico ligado a um eletromiógrafo de superfície e teste de preensão palmar através do *handgrip* (Figura 2). Além do mais, responderam ao questionário HAQ para avaliação da QV, além do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e formulário de dados e medidas antropométricas.

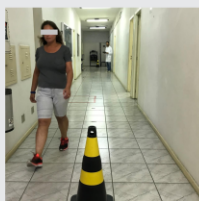


Figura 1. Teste de caminhada de 6 minutos



Figura 2. Hand Grip

Resultados: Em relação aos controles saudáveis, as mulheres com ES percorreram menores distâncias durante o TC6' (Figura 3), apresentaram valores inferiores no *Hand Grip* (Figura 4), e uma importante diferença nos resultados do HAQ para a QV (Figura 5), além de valores inferiores em relação à dinamometria isométrica (Tabela 1).

Tabela 1. Dados obtidos na coleta

	Distância TC6'	Hand Grip	HAQ
ES01	474	9	1,7
ES02	469	11	1
ES03	383	12	1,65
ES04	240	9	1,5
ES05	518	32	0,05
ES06	460	28	0,5
ES07	488	22	0,9
Controle01	535	24	0
Controle02	592	32	0
Controle03	500	26	0
Controle04	530	35	0
Controle05	423	30	0
Controle06	454	26	0
Controle07	445	22	0



Figura 3. TC6'



Figura 4. Hand Grip



Figura 5. HAQ

Conclusão: Mulheres com ES apresentam diminuição significativa da capacidade de contração muscular. A performance obtida durante um TC6' é comprometida pelas alterações sistêmicas e periféricas causadas pela ES. Há ainda uma forte relação da evolução dos sintomas da ES com a QV, sobretudo pela perda de mobilidade.

REFERÊNCIAS:

- Barros PD, Zimmermann AF, Müller CS, Borges CT, Freire EA, Maretti GB, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. Rev Bras Reumatol. 2013;53(3):258-275.
- Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. 2016. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on July 30, 2017.).
- Varga J. Overview of pulmonary complications of systemic sclerosis (scleroderma). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on August 17, 2017.).
- Deuschle K, Weinert K, Becker MO, Backhaus M, Huscher D, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(Suppl 65):S53-S59.
- Varga J. Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on August 10, 2017.).

FINANCIADOR:



8. CONCLUSÕES

- Os pacientes exclusivamente com ES-DPI com envolvimento limitado do parênquima pulmonar e sem hipertensão pulmonar apresentam uma heterogeneidade na distribuição da ventilação, sendo esta a mais comum anormalidade na função pulmonar.
- Nos testes de função pulmonar, os pacientes apresentam menores valores de CVF e DLco e maiores valores de phase III slope_{N2SBW} em relação aos controles.
- No TC6', em relação aos controles saudáveis, os pacientes mostram uma menor distância percorrida (P=0.006).
- Há correlação da DTC6' com phase III slope_{N2SBW}, CVF e DLco.
- Não há correlação da SpO₂ com os parâmetros de função pulmonar ou muscular.
- A única variável independente significativa para explicar a distância da caminhada em pacientes com ES é a phase III slope_{N2SBW}.
- Não foram observadas diferenças significantes entre os pacientes e os controles em relação aos parâmetros fornecidos pela dinamometria isométrica de quadríceps
- Nessa análise, o phase III slope_{N2SBW} foi a única variável independentemente preditiva para o TC6', enquanto a força do quadríceps e a razão CVF/DLco foram as variáveis independentemente preditivas para a Δ SpO₂.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inúmeras são as alterações encontradas em pacientes com ES. Entre as mais significativas, destaca-se o comprometimento do sistema respiratório, sendo descrito como o principal fator limitante na ES, assim como a grande incidência de acometimento osteomioarticular.

A identificação de importantes diferenças entre os vários fenótipos clínicos existentes na ES torna difícil a comparação dos pacientes dentro de um mesmo grupo de análise. Assim, neste estudo, buscou-se avaliar somente pacientes com ES-DPI com envolvimento limitado do parênquima pulmonar e sem HP.

A avaliação do impacto da heterogeneidade na distribuição da ventilação e da função muscular periférica sobre o desempenho no TC6' em pacientes deste fenótipo específico demonstrou que eles apresentam uma heterogeneidade na distribuição da ventilação, resultando em uma menor distancia percorrida, quando comparados aos controles saudáveis.

O TWN₂ foi capaz de evidenciar alterações na função de pequenas vias aéreas destes pacientes, um dado significativo e até então pouco explorado na literatura. A técnica apresenta-se como importante ferramenta na avaliação do comprometimento respiratório, medindo a distribuição da ventilação através da análise da concentração de N₂. Os pacientes deste estudo com ES-DPI apresentaram alteração principalmente na Phase III slope_{N₂SBW} deste teste. A partir destes achados, pode-se pensar em incluir esta técnica na rotina de avaliação do sistema respiratório neste grupo de pacientes.

Espera-se que os resultados apresentados nesta Dissertação possam contribuir para um melhor entendimento do acometimento da ES acerca da função e estrutura do sistema respiratório. Esses dados pode futuramente ser incorporados na avaliação de técnicas de reabilitação funcional destes pacientes.

10. APÊNDICES

APÊNDICE 1. Ficha de avaliação dos participantes



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Data: ____/____/____

Nº.: _____

Nome: _____

Estado Civil: _____ Bairro: _____ Profissão: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Escolaridade: _____

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____

Fumante: () Não () Sim. Se sim, por quanto tempo? _____. Carga tabágica: _____

Diabetes: () Não () Sim Doença cardíaca: () Não () Sim

Diagnóstico de Esclerodermia à _____ anos. Forma da doença () difusa, () limitada.

Queixa de artralgia no dia da avaliação? () Não () Sim

Uso de fármacos? () Não () Corticoides () Imunossuppressores () Imunobiológicos

TC6'

Medicamentos tomados antes do teste (dose e tempo):

Uso oxigênio suplementar durante o teste: () Não () Sim. Se sim, o fluxo de ____ L / min, tipo ____

Parou antes do 6 minutos? () Não () Sim. Se sim, a razão: _____

Número de voltas: _____ (X 20 metros) + parcial final: _____ metros =

A distância total percorrida em 6 minutos: _____ m. Distância prevista: _____ m. Previsto: _____ %

Sinais Vitais Antes e Após o TC6'

1º TC6'	Antes		Após	1 MR	3 MR	6 MR	
FC							
FR							
PA							
SPO2							
BORG	2'	4'	6'				DTC6'

Medicamentos tomados antes do teste (dose e tempo):

Usa oxigênio suplementar durante o teste: () Não () Sim. Se sim, o fluxo de ____ L / min, tipo ____

Parou antes do 6 minutos? () Não () Sim. Se sim, a razão: _____

Número de voltas: _____ (X 20 metros) + parcial final: _____ metros =

A distância total percorrida em 6 minutos: _____ m. Distância prevista: _____ m. Previsto: _____ %

Sinais Vitais Antes e Após o TC6'

2º TC6'	Antes		Após	1 MR	3 MR	6 MR	
FC							
FR							
PA							
SPO2							
BORG	2'	4'	6'				DTC6'

Observação: _____

APÊNDICE 2. Ficha de avaliação – Controle



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Data: ____/____/____

Nº.: _____

Nome: _____

Estado Civil: _____ Bairro: _____ Profissão: _____

Telefones: (Res) _____ (Cel) _____

Idade: _____ Sexo: _____ Escolaridade: _____

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____

Fumante: () Não () Sim. Se sim, por quanto tempo? _____. Carga tabágica: ____

Diabetes: () Não () Sim Doença cardíaca: () Não () Sim

Queixa de artralgia no dia da avaliação? () Não () Sim

Uso de fármacos? () Não () Corticoides () Imunossuppressores () Imunobiológicos

Dificuldade para deambular? () Não () Sim

Hipertensão arterial? () Não () Sim. Insuficiência cardíaca? () Não () Sim.

Parkinson? () Não () Sim. AVC: () Não () Sim

Outros _____

TC6'

Medicamentos tomados antes do teste (dose e tempo):

Usa oxigênio suplementar durante o teste: () Não () Sim. Se sim, o fluxo de ____ L / min, tipo ____

Parou antes do 6 minutos? () Não () Sim. Se sim, a razão: _____

Número de voltas: _____ (X 20 metros) + parcial final: _____ metros =

A distância total percorrida em 6 minutos: _____ m. Distância prevista: _____ m. Previsto: _____ %

Sinais Vitais Antes e Após o TC6'

1º TC6'	Antes		Após	1 MR	3 MR	6 MR	
FC							
FR							
PA							
SPO2							
BORG	2'	4'	6'				DTC6'

Medicamentos tomados antes do teste (dose e tempo):

Usa oxigênio suplementar durante o teste: () Não () Sim. Se sim, o fluxo de ____ L / min, tipo ____

Parou antes do 6 minutos? () Não () Sim. Se sim, a razão: _____

Número de voltas: _____ (X 20 metros) + parcial final: _____ metros =

A distância total percorrida em 6 minutos: _____ m. Distância prevista: _____ m. Previsto: _____ %

Sinais Vitais Antes e Após o TC6'

2º TC6'	Antes		Após	1 MR	3 MR	6 MR	
FC							
FR							
PA							
SPO2							
BORG	2'	4'	6'				DTC6'

Observação: _____

APÊNDICE 3. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA (Resolução nº466, de 14 de junho de 2013. Conselho Nacional de Saúde)

A senhora está sendo convidada a participar de um estudo denominado **“Avaliação cinemática em mulheres com esclerodermia durante o teste de caminhada de seis minutos”**, nos quais os objetivos são: avaliar o perfil cinemático de indivíduos com esclerodermia durante o teste de caminhada de seis minutos, capacidade de exercício e função pulmonar e relacioná-los entre si. Este estudo justifica-se, pois o teste de caminhada de seis minutos é muito encontrado na literatura, porém pouco se sabe sobre a análise da marcha e respiração durante o teste em pacientes com esclerodermia.

Sua participação no referido estudo é a de submeter-se à avaliação da marcha onde terá que caminhar em um corredor de superfície plana sem obstáculos, com 10 metros de comprimento durante seis minutos, onde será utilizado um capacete com adesivos reflexivos (para rastrear a trajetória do participante no corredor). O movimento do capacete será registrado por quatro câmeras e sua imagem não será exibida no filme. Você será convidada a caminhar o mais rápido possível durante todo o teste, mas poderá reduzir a velocidade e até mesmo parar caso sinta necessidade a qualquer momento. Após, o descanso de 30 minutos o participante será convidado a realizar novamente o teste, pois será utilizado no estudo a maior distância percorrida. Este teste será realizado no laboratório de Análise do Movimento Humano do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta e terá duração em torno de 1 hora.

Para avaliar sua capacidade respiratória você terá que respirar em um equipamento e soprar forte será realizado testes físicos para avaliar seu esforço, onde você terá que caminhar em uma esteira adaptada a aparelhos para verificarem sua respiração e seus batimentos cardíacos. Estes testes serão realizados no laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e terá duração em torno de 1 hora.

No exame citado anteriormente, haverá a presença de um médico ou um fisioterapeuta para prestar qualquer suporte que você precisar. Além dos exames, a senhora terá que responder a questionários apresentados pelo pesquisador.

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

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

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

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso ao profissional responsável (Fabiano Martins de Andrade) que pode ser encontrado no telefone (32) 98887-9964. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9797 (Ramal 1015), e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br. É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

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

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se a senhora compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Nome e assinatura do participante ou de seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

APÊNDICE 4. Termo de autorização de uso de imagem e depoimentos

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM E DEPOIMENTOS

Eu _____, CPF _____,

RG _____,

depois de conhecer e entender os objetivos, procedimentos metodológicos, riscos e benefícios da pesquisa, especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e estando ciente da necessidade do uso de minha imagem e/ou depoimento, AUTORIZO, através do presente termo, o pesquisador Fabiano Martins de Andrade, responsável pelo projeto de pesquisa intitulado “Avaliação cinemática em mulheres com esclerodermia durante o teste de caminhada de seis minutos”, a realizar as fotos e filmagens que se façam necessárias e/ou a colher meu depoimento sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes.

Ao mesmo tempo, libero a utilização destas fotos, vídeos e/ou depoimentos para fins científicos e de estudos, em favor dos pesquisadores da pesquisa, acima especificados, obedecendo ao que está previsto nas Leis que resguardam os direitos das crianças e adolescentes (Estatuto da Criança e do Adolescente – ECA, Lei N.º 8.069/ 1990), dos idosos (Estatuto do Idoso, Lei N.º 10.741/2003) e das pessoas com deficiência (Decreto Nº 3.298/1999, alterado pelo Decreto Nº 5.296/2004).

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20__

Pesquisador responsável pelo projeto

Sujeito da Pesquisa

,

APÊNDICE 5. Resultado do teste de caminhada de seis minutos em percurso de 10 metros



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Data: ____/____/____

Nome: _____

Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Sexo: _____

Medicamentos tomados antes do teste (dose e tempo): _____

Usa oxigênio suplementar durante o teste: () Não () Sim. Se sim, o fluxo de ____ L / min, tipo ____

Parou antes de 6 minutos? () Não () Sim. Se Sim, a razão: _____

Observação: _____

Sinais Vitais Antes e Após o TC6' e DTC6'

1º TC6'	Antes	Após	2º TC6'	Antes	Após
FC			FC		
FR			FR		
PA			PA		
SpO ₂			SpO ₂		
DTC6'					
DTC6' Predito					

Legenda: TC6'= teste de caminhada de seis minutos; FC= frequência cardíaca; FR= frequência respiratória; PA= pressão arterial; SpO₂= saturação periférica de oxigênio; DTC6'= distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos Referência Bibliográfica:

Beekman E., Mesters I., Gosselink R., *et al.* The first reference equations for the 6-minute walk distance over a 10 m course. **Thorax**. v. 69, n. 9, p. 867-868, 2014

11. ANEXOS

ANEXO 1. Escala de percepção subjetiva de esforço modificada descrita por BORG

Escala de Borg Modificada	
0	Nenhuma
0.5	Muito, muito, leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Um pouco forte
5	Forte
6	
7	Muito forte
8	
9	Muito, muito, forte
10	Máxima

ANEXO 2. The Health Assessment Questionnaire (HAQ)

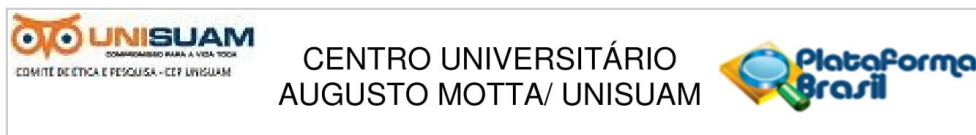
HAQ

Por favor, marque com um X a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual

DURANTE A SEMANA PASSADA:

Categorias	Atividade	Sem dificuldade	Pouca dificuldade	Muita dificuldade	Não consegue
1	1. Vestir-se (inclusive abotoar a camisa e amarrar os sapatos)				
	2. Lavar a cabeça e os cabelos				
2	3. Levantar-se de maneira reta de uma cadeira com encosto e sem os braços				
	4. Deitar-se e levantar-se da cama				
3	5. Cortar pedaços de carne				
	6. Levar até a boca um copo ou xícara cheios				
	7. Abrir uma caixa de leite comum				
4	8. Caminhar em lugares planos				
	9. Subir 5 degraus de escada				
5	10. Lavar e secar o corpo após o banho				
	11. Tomar banho de banheira ou agachar-se				
	12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário				
6	13. Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos posicionado acima da cabeça				
	14. Curvar-se para pegar roupas no chão				
7	15. Abrir as portas de um carro				
	16. Abrir potes ou vidros que já tenham sido abertos				
	17. Abrir e fechar torneiras				
8	18. Fazer compras ou ir ao banco				
	19. Entrar e sair de um carro				
	20. Fazer tarefas como varrer ou cuidar do jardim				

ANEXO 3. Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CINEMÁTICA EM MULHERES COM ESCLERODERMIA DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Pesquisador: FABIANO MARTINS DE ANDRADE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 77203417.1.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.407.507

Apresentação do Projeto:

O presente estudo, se apresenta de maneira clara e bem redigida e traz como tema de sua abordagem uma avaliação cinemática em mulheres com esclerodermia durante o teste de caminhada de seis minutos, a temática encontra abrigo e relevância em uma lacuna existente na literatura, sobretudo no que diz respeito a este teste nesta população específica. O projeto buscou fundamentar-se nos aspectos que dão embasamento científico a pesquisa de maneira objetiva e o autor soube descrever de maneira satisfatória os critérios a que faz jus uma pesquisa envolvendo seres humanos, demonstrando atenção ao que estabelece as resoluções em vigor.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil cinemático de indivíduos com esclerodermia durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6'), embora seja um teste bastante utilizado em avaliações por diversas populações, o presente estudo foi direcionado a um grupo específico o que irá contribuir com um maior conhecimento acerca do aspecto de causa-efeito sobre esta população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios foi realizada tanto no projeto quanto no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os critérios da verificação para avaliação do projeto, foram atendidos.

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)

Bairro: Bonsucesso

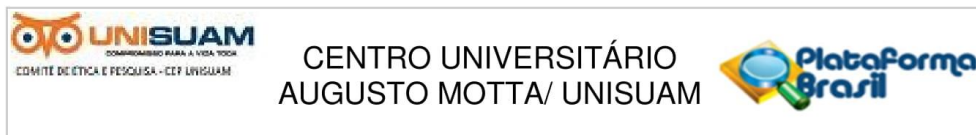
CEP: 21.041-010

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@unisum.edu.br



Continuação do Parecer: 2.407.507

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

“Os termos foram apresentados de forma adequada”.

Recomendações:

“Nenhuma recomendação a fazer.”

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

“O projeto está aprovado”.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_996552.pdf	20/09/2017 12:03:32		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	20/09/2017 11:15:42	FABIANO MARTINS DE ANDRADE	Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	20/09/2017 09:25:26	FABIANO MARTINS DE ANDRADE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	20/09/2017 09:23:35	FABIANO MARTINS DE ANDRADE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	20/09/2017 09:18:27	FABIANO MARTINS DE ANDRADE	Aceito

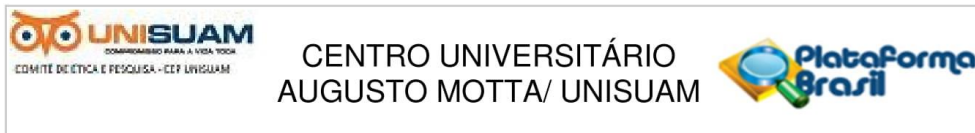
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unuam.edu.br



Continuação do Parecer: 2.407.507

RIO DE JANEIRO, 30 de Novembro de 2017

Assinado por:
SUSANA ORTIZ COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unisuum.edu.br

ANEXO 3. Submissão do manuscrito

From: **Journal Office** <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Date: qui, 10 de jan de 2019 às 18:11

Subject: BJMBR - 8513 is now in your Admin Center

To: <agnaldolopes.uerj@gmail.com>

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research is an OPEN-ACCESS journal. Articles published in the BJMBR are available only online in pdf.

Dear Dr. Prof. Lopes,

On 10-Jan-2019, your manuscript entitled "Ventilation distribution as a contributor to functional exercise capacity in the subgroup of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease without pulmonary hypertension" by Andrade, Fabiano; Oliveira, Alice; Lopes, Agnaldo was received.

Your manuscript has been assigned the number: 8513.

You may check on the status of this manuscript by selecting the "Author Center" link under the following URL:

<https://mc04.manuscriptcentral.com/bjmbr-scielo>

(Press/Click on the above link to be automatically sent to the web page.)

Thank you for submitting your paper to the Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

Sincerely yours,

Journal Office

Brazilian Journal of Medical and Biological Research