



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

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

NATHÁLIA ALVES DE OLIVEIRA SARAIVA

**EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA PARA O TESTE DE CAMINHADA DE SEIS
MINUTOS E AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
MULHERES COM ESCLEROSE SISTÊMICA**

RIO DE JANEIRO

2024

NATHÁLIA ALVES DE OLIVEIRA SARAIVA

**EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA PARA O TESTE DE CAMINHADA DE SEIS
MINUTOS E AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
MULHERES COM ESCLEROSE SISTÊMICA**

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

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2024

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

616.544 Saraiva, Nathália de Oliveira.

S243e Equação de referência para o teste de caminhada de seis minutos e avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em mulheres com esclerose sistêmica / Nathália Alves de Oliveira Saraiva. – Rio de Janeiro, 2023.
134 p.

Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) - Centro
Universitário Augusto Motta, 2023.

1. Esclerose sistêmica. 2. Teste de caminhada de seis minutos.
 3. Capacidade residual funcional. 4. Frequência cardíaca - Fisiologia.
- I. Título.

CDD 22.ed.

**EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA PARA O TESTE DE CAMINHADA DE SEIS
MINUTOS E AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
MULHERES COM ESCLEROSE SISTÊMICA**

Nathália Alves de Oliveira Saraiva

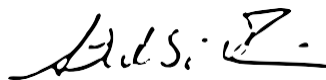
Orientação: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu Em Ciências da Reabilitação da UNISUAM, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação. Linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Examinada em: 28/02/2024



Prof. Dr. Agnaldo José Lopes
Centro Universitário Augusto Motta –
UNISUAM



Prof. Dr. Arthur de Sá Ferreira
Centro Universitário Augusto Motta –

Documento assinado digitalmente



LUIS FELIPE DA FONSECA REIS

Data: 29/02/2024 09:06:51-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luis Felipe da Fonseca Reis
Centro Universitário Augusto Motta –
UNISUAM

Documento assinado digitalmente



VIVIAN PINTO DE ALMEIDA

Data: 29/02/2024 20:49:42-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Vivian Pinto de Almeida
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro -
UNIRIO

Documento assinado digitalmente



ELIZABETH JAUHAR CARDOSO BESSA

Data: 29/02/2024 22:11:33-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Elizabeth Jauhar Cardoso
Universidade do Rio de Janeiro –
UERJ
RIO DE JANEIRO
2024

DEDICATÓRIA

Dedico esta Tese primeiramente a Deus, que me deu saúde e sabedoria para chegar até aqui. Ao meu marido, por sempre me apoiar e ajudar nas minhas decisões. Dedico aos meus pais, que me apoiaram nas fases da minha vida, principalmente minha mãe, que sempre foi exemplo de estudar e se dedicar na nossa carreira. Afinal, somos fisioterapeutas, e escolhi esta profissão por causa dela. Fizemos pós-graduação juntas.

Ao querido professor Doutor Agnaldo José Lopes, obrigado por todo ensinamento e ajuda. Se passaram mais de 6 anos (Mestrado e Doutorado) que sou aluna do programa, e muitas histórias tenho para contar. Obrigada pela parceria e conte comigo para te ajudar. Ficarei muito honrada e feliz em poder retribuir tudo o que o senhor fez pelo meu crescimento profissional. Ao querido professor Doutor Arthur de Sá Ferreira, obrigada pela oportunidade em poder participar mais uma vez do programa. Caso, precise de mim, ficarei muito contente em poder retribuir todos os ensinamentos.

Este período do Doutorado foi atípico por causa da pandemia da COVID-19, onde as coletas tiveram que ser interrompidas por alguns meses e as aulas foram na modalidade *on-line*, que me adaptei. Depois, veio a surpresa mais inesperada e maravilhosa da vida: a maternidade. Minha filha Maria Eduarda, dedico esta Tese a você também. Que você seja uma mulher mais sábia e estudiosa que eu.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me dirigir até este momento tão importante da minha vida profissional. Ao meu marido, por estar sempre ao meu lado e me apoiar nos inúmeros finais de semana com os estudos e dedicação à Tese. À minha filha que tive a honra em ter em meus braços. Agradeço, aos professores Agnaldo e Arthur, por todos os ensinamentos.

Aos amigos que conheci neste programa, Christiane, Samantha Alegria, Isabelle Nobrega, Maria Alice, Debora, Letícia, Juliana, Marcos, Carlos, Julia, obrigada por toda a ajuda e parceria.

Aos alunos de iniciação científica, pois com eles as coletas foram mais leves. Espero não esquecer o nome de ninguém, Jessica Gabriele, Beatriz (hoje, são mestrandas), Alice, Damara, Iasmin e Brenda, obrigada por toda a ajuda e dedicação. Espero ter lhe ensinado tudo que eu sabia sobre o meu projeto.

Agradeço, é claro, aos participantes principais desse projeto, que foram as pacientes do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Obrigada por dispor o seu tempo para poder participar da minha pesquisa. Não sabem a importância disso para melhorar a pesquisa no Brasil. Só quem pesquisa sabe como é difícil realizar pesquisa neste país.

Agradeço à CAPES por me ajudar financeiramente nos estudos, idas em Congressos e apresentação de trabalho. Lembro que na faculdade meu desejo era conseguir apresentar um trabalho na modalidade oral, onde só fui conseguir no último período. Agora, no Doutorado, conseguir apresentar meu trabalho no Congresso Brasileiro de Fisioterapia é muito gratificante para um pesquisador saber que seu trabalho foi aprovado para modalidade oral. Também, em 2023, a minha PIBIC Iasmin ganhou menção honrosa em apresentar nosso trabalho. Não tem prêmio mais importante para um pesquisador.

Aos membros da banca examinadora por ceder o seu tempo e ajuda em participar desta Tese. Por fim, a todos que participaram de alguma forma na construção da Tese, meus sinceros agradecimentos.

Resumo

Introdução: Esclerose sistêmica (ES) ou esclerodermia é uma doença imunomediada complexa do tecido conjuntivo, caracterizada por fibrose progressiva devido à deposição de colágeno. Há uma enorme preocupação para a necessidade de triagem precoce, busca de novas terapias e monitoramento mais próximo de pacientes com ES associada à doença pulmonar intersticial (ES-DPI) antes que ocorra deterioração irreversível da função pulmonar. O principal mecanismo subjacente parece ser o comprometimento da microcirculação, com vasoreatividade anormal devido a disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA), que está associada ao risco de arritmias e mortalidade, além de ser um marcador de progressão da ES. Por se tratar de um preditor independente de mortalidade relacionada à ES, o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) se coloca como uma ferramenta potencialmente útil na avaliação dos desfechos junto aos testes de função pulmonar (TFP). **Objetivos:** Construir uma equação de referência para o TC6M, considerando a função pulmonar e muscular em mulheres com ES e, ainda, avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante o TC6M. Avaliar a associação entre o equilíbrio simpático vagal e desempenho do exercício, medido pelo TC6M, em mulheres com ES sem comprometimento cardíaco. **Métodos:** Esse foi um estudo transversal em que 69 mulheres com ES-DPI submeteram ao TC6M com VFC, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), TFP (incluindo espirometria, medida da capacidade de difusão pulmonar ao CO-DLCO e medida de força muscular respiratória), força de preensão manual (FPM) e força muscular de quadríceps (FMQ). **Resultados:** A média da distância percorrida no TC6M (DTC6M) foi de 447 ± 78 m, sendo que 43,5% das participantes não atingiram 80% do previsto. A DTC6M correlacionou positivamente com FMQ ($r = 0,418$, $P = 0,0004$), capacidade vital forçada ($r = 0,306$, $P = 0,011$), DLCO ($r = 0,360$, $P = 0,002$), pressão inspiratória máxima ($r = 0,268$, $P = 0,029$) e pressão expiratória máxima (PEmax, $r = 0,288$, $P = 0,019$) e negativamente com idade ($r = -0,378$, $P = 0,001$), índice de massa corporal (IMC, $r = -0,248$, $P = 0,039$) e HAQ-DI ($r = -0,438$, $P = 0,0001$). Na análise de regressão linear múltipla, FMQ, IMC, DLCO, idade e PEmax explicaram 72% da variabilidade da DTC6M. Equação preditora para mulheres com esclerose sistêmica com DPI sem HP: $DTC6M (m) = 441,7 + (4,552 \times FMQ_{kgf}) - (5,653 \times IMC_{kg/m^2}) + (0,817 \times DLCO\%_{previsto}) - (1,204 \times idade_{anos}) + (0,867 \times PEmax\%_{previsto})$. Uma dessaturação durante o TC6M ($SpO_2 \leq 4\%$) foi observada em 10,1% dos participantes. Foram observadas correlações significantes entre a DTC6M e os seguintes parâmetros da VFC: número de diferenças de intervalos NN sucessivos maiores que 50 ms ($r_s = -0,397$, $P = 0,013$), faixa de baixa frequência ($r_s = 0,374$, $P = 0,023$), faixa de alta frequência ($r_s = -0,372$, $P = 0,023$), e índice do sistema nervoso parassimpático ($r_s = -0,342$, $P = 0,045$). Nenhuma correlação significativa foi notada entre o delta da saturação periférica de O_2 e os parâmetros de VFC. **Conclusões:** Nosso estudo mostra que, em pacientes com ES-DPI, além da redução da difusão pulmonar, a deterioração da força muscular respiratória e periférica afetou negativamente o desempenho durante o TC6M. Em mulheres com ES, há uma interrelação da DTC6M tanto com a retirada vagal quanto com a hiperativação simpática. Essa relação entre o desequilíbrio autônomo e a pior performance ao exercício pode potencialmente aumentar o risco cardiovascular, mesmo em pacientes sem envolvimento cardíaco aparente. O controle do sistema nervoso autônomo do coração pode ser um potencial alvo no tratamento de pacientes com ES. Assim, abordagens medicamentosas e não medicamentosas que

reduzem a hipertonia simpática e impeçam a retirada do parassimpático devem ser consideradas para neutralizar a disfunção autonômica na ES.

Palavras-chave: Esclerose sistêmica. Teste de caminhada de seis minutos. Capacidade funcional. Variabilidade da frequência cardíaca.

Abstract

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) or scleroderma is a complex immune-mediated connective tissue disease characterized by progressive fibrosis due to collagen deposition. There is enormous concern for the need for early screening, search for new therapies and closer monitoring of patients with SSc associated with interstitial lung disease (dcSSs-ILD) before it has caused irreversible impairment of lung function. The main underlying mechanism appears to be microcirculation impairment, with abnormal vasoreactivity due to dysfunction of the autonomic nervous system (ANS), which is associated with the risk of arrhythmias and mortality, in addition to being a marker of SSc progression. As it is an independent predictor of SS-related mortality, the six-minute walk test (6MWT) is a potentially useful tool in the evaluation of outcomes with the pulmonary function testicles (PFT). **Objectives:** To build a reference approval for the 6MWT, considering lung and muscle function in women with SSc, and also to evaluate heart rate variability (HRV) during the 6MWT. To evaluate the association between vagal sympathetic balance and exercise performance, measured by the 6MWT, in women with SSc without cardiac involvement. **Methods:** This was a cross-sectional study in which 69 women with dcSSs-ILD underwent the 6MWT with HRV, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), PFTs (including spirometry, measurement of pulmonary diffusion capacity for carbon monoxide-DLCO and strength measurement of muscle strength respiratory), handgrip strength (HGS) and quadriceps muscle strength (QMS). **Results:** The mean distance covered in the 6MWT (6MWT) was 447 ± 78 m, with 43.5% of the participants not reaching 80% of the predicted value. The 6MWD correlated positively with QMS ($r = 0.418$, $P = 0.0004$), forced vital capacity ($r = 0.306$, $P = 0.011$), DLCO ($r = 0.360$, $P = 0.002$), maximal inspiratory pressure ($r = 0.268$, $P = 0.029$) and maximal expiratory pressure (MEP, $r = 0.288$, $P = 0.019$) and accommodated with age ($r = -0.378$, $P = 0.001$), body mass index (BMI, $r = -0.248$, $P = 0.039$) and HAQ-DI ($r = -0.438$, $P = 0.0001$). In the multiple linear regression analysis, QMS, BMI, DLCO, age and PEmax explained 72% of the 6MWT variability. Predictive equation for women with systemicsclerosis with ILD without PH: $6MWD (m) = 441.7 + (4.552 \times FMQkgf) - (5.653 \times BMI_{kg/m^2}) + (0.817 \times DLCO\%_{predicted}) - (1.204 \times age_{years}) + (0.867 \times PemaX\%_{predicted})$. A desaturation during the 6MWT ($SpO_2 \leq 4\%$) was observed in 10.1% of the participants. Significant correlations were observed between the 6MWT and the following HRV parameters: number of successive NN interval differences greater than 50 ms ($r_s = -0.397$, $P = 0.013$), low frequency range ($r_s = 0.374$, $P = 0.023$), high frequency range ($r_s = -0.372$, $P = 0.023$); and parasympathetic nervous system index ($r_s = -0.342$, $P = 0.045$). None of them were significant was noted between the peripheral O_2 saturation delta and the HRV parameters. **Conclusions:** Our study shows that, in patients with dcSSs-ILD, in addition to the reduction in pulmonary diffusion, the inspiration of respiratory and peripheral muscle strength affected performance during the 6MWT. In women with SSc, there is an interrelation of the 6MWT with both vagal withdrawal and sympathetic hyperactivation. This relationship between autonomic balance and worse exercise performance could potentially increase cardiovascular risk, even in patients without apparent cardiac involvement. Control of the heart's autonomic nervous system could be a potential target in the treatment of SSc patients. Thus, drug and non-drug approaches that demonstrate sympathetic hypertonia and prevent parasympathetic withdrawal should be considered to counteract autonomic dysfunction in SSc.

Keywords: Systemic sclerosis. Six-minute walk test. Functional capacity. Heart rate variability.

LISTA DE QUADRO, TABELAS E FIGURAS

Tabela 1.	Equações preditoras para o TC6M	29
Tabela 2.	Índices utilizadas na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo	40
Tabela 3.	Métodos não lineares usados na variabilidade da frequência cardíaca	42
Figura 1.	Patogênese da esclerose sistêmica associada à doença pulmonar intersticial.....	19
Figura 2.	Curso do envolvimento da pele e dos órgãos na esclerose sistêmica difusa e limitada.....	21
Figura 3.	Anatomia do sistema nervoso parassimpático e simpático, com as conexões e os efeitos sobre os diversos sistemas de órgãos	36
Figura 4.	Avaliação da prova de função pulmonar	49
Figura 5.	Paciente com o uso do monitor cardíaco e cinta elástica	53
Quadro 1.	Critérios diagnósticos para a esclerose sistêmica.....	23
Quadro 2.	Índice utilizados na variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ApEn	<i>Approximate Entropy</i> (entropia aproximada)
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVD	Atividade de vida diária
BRS	<i>Baroreflex sensitivity</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
CQ	Creatina-quinase
DIP	Doença pulmonar intersticial
DLCO	<i>Carbon monoxide diffusing capacity</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DTC6M	Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio controlado randomizado
ES	Esclerose sistêmica
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAPERJ	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FC	Frequência cardíaca

FMQ	Força muscular de quadríceps
FPM	Força de preensão manual
FRy	Fenômeno de Raynaud
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HF	<i>High frequency</i> (alta frequência)
HF máx	<i>Heart frequency maximum</i> (frequência cardíaca máxima)
HF mín	<i>Heart frequency minimum</i> (frequência cardíaca mínima)
HP	Hipertensão pulmonar
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
Hz	Hertz
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LF	<i>Low frequency</i> (baixa frequência)
ms	Milissegundos
PA	Pressão arterial
PEmax	Pressão expiratória máxima
PImax	Pressão inspiratória máxima
pNN50	<i>Proportion of RR differing by > 50 ms from previous intervals</i> (Proporção de RR diferindo em > 50 ms dos intervalos anteriores)
ODS	Objetivo de Desenvolvimento Sustentável
QV	Qualidade de vida
RMSSD	<i>Root-mean square of successive differences</i> (raiz quadrada média de diferenças sucessivas)
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SD	<i>Standard deviation</i> (desvio padrão)

SD1	<i>Standard deviation measuring the dispersion of points in the plot perpendicular to the line-of-identity</i> (desvio padrão medindo a dispersão de pontos no gráfico perpendicular à linha de identidade)
SD2	<i>Standard deviation measuring the dispersion of points along the line-of-identity</i> (desvio padrão medindo a dispersão de pontos ao longo da linha de identidade)
SDANN	<i>Standard Deviation of the mean of N-N intervals in 5 minutes segments</i> (desvio padrão da média dos intervalos N-N em segmentos de 5 minutos)
SDNN	<i>Standard deviation of all NN intervals</i> (desvio padrão de todos os intervalos NN)
SDRR	<i>Standard deviation of all RR intervals</i> (desvio padrão de todos os intervalos RR)
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFP	Teste de função pulmonar
TINN	<i>Triangular interpolation of NN intervals histogram</i> (interpolação triangular do histograma de intervalos NN)
TP	<i>Total power</i> (poder total)

UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
ULF	<i>Ultra low frequency</i> (frequência ultra baixa)
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	<i>Very low frequency</i> (frequência muito baixa)
VO ₂ pico	Consumo de pico de oxigênio
VR	Volume residual

Sumário

1. Revisão de Literatura.....	18
1.1. Aspectos gerais	18
1.2. Classificação	19
1.3. Epidemiologia	21
1.4. Diagnóstico	22
1.5. Comprometimento pulmonar na ES	23
1.6. Avaliação da capacidade funcional	25
1.6.1. Equações de referência do T6CM	27
1.6.2 Variáveis que influenciam o TC6M	31
1.7. Avaliação de força muscular na ES.....	32
1.7.1 Força de preensão manual.....	33
1.7.2. Força muscular de quadríceps	33
1.7.3. Funcionalidade.....	34
1.8 Controle do sistema nervoso autônomo na ES.....	35
1.8.1. Sistema nervoso autônomo.....	35
1.8.2. Variabilidade da frequência cardíaca	37
1.8.3.1. Domínio do tempo.....	38
1.8.3.2. Domínio da frequência	40
1.8.3.3. Métodos não-lineares.....	41
1.9. Justificativa.....	43
1.9.1. Relevância para as Ciências da Reabilitação	44
1.9.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde.....	44
1.9.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável	44
1.10. Objetivos	45
1.10.1. Objetivo Geral	45
1.10.2. Objetivos Específicos	45
1.11. Hipóteses.....	45
Capítulo 2 Participantes e Métodos.....	46
2.1. Aspectos éticos	46
2.2. Delineamento do estudo	46
2.3. Local de realização do estudo	46
2.4. Amostra	46
2.4.1. Local de recrutamento do estudo.....	47
2.4.2. Critérios de inclusão.....	47
2.4.3. Critérios de exclusão	47
2.5. Procedimentos/Metodologia proposta	48
2.5.1. Avaliação clínica.....	48
2.5.2. Avaliação da função pulmonar	48
2.5.2.1. Espirometria.....	50
2.5.2.2. Capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DLCO).....	50
2.5.2.3. Força muscular respiratória.....	51
2.6. Teste de caminhada de seis minutos	51
2.7. Variabilidade da frequência cardíaca	52

2.8. Força muscular de quadríceps	54
2.9. Força de preensão manual.....	54
2.10. <i>Health Assessment Questionnaire-disability index (HAQ-DI)</i>	54
2.11. Desfechos.....	55
2.11.1. Desfecho Primário	55
2.11.2. Desfecho Secundário	55
2.12. Análise Estatística	55
2.12.1. Variáveis de controle	55
2.12.2. Variáveis de Exposição	56
2.12.3. Variáveis de confusão	56
2.12.4. Plano de análise estatística do artigo I.....	56
2.12.5. Plano de análise estatística do artigo II.....	57
2.12.6. Disponibilidade e acesso aos dados	57
2.12.7. Limitação de estudo	57
Capítulo 3 Produção Intelectual.....	59
3.1. Artigo #1	59
3.1.1. Metadados do artigo #1	59
3.1.2. Contribuição dos autores do artigo #1 de acordo com a proposta <i>Contributor Roles Taxonomy (CRediT)</i> ¹	59
3.2. Artigo #2	78
3.2.1. Metadados do artigo #2	78
3.2.2. Contribuição dos autores do artigo #2 de acordo com a proposta <i>Contributor Roles Taxonomy (CRediT)</i> ²	78
3.3.1. Metadados do artigo #3	91
3.3.2. Contribuição dos autores do artigo #3 de acordo com a proposta <i>Contributor Roles Taxonomy (CRediT)</i> ²	91
3.4. Participação em Eventos Científicos.....	99
3.4.1 Metadados da participação em evento científicos	99
3.4.2. Metadados da participação em evento científico	100
3.4.3 Metadados da participação em evento científico	102
3.4.4 Metadados da participação em evento científico	103
3.4.5 Metadados da participação em evento científico	104
3.4.6 Metadados da participação em evento científico	105
3.4.7 Metadados da participação em evento científico	106
4.Considerações Finais.....	107
Referências.....	108
Apêndice 1- Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisa.....	126
Anexo 1 - Aprovação do CEP.....	128
Anexo 2 - Ficha de Avaliação Clínica.....	129
Anexo 3 - Comprovante de submissão dos manuscritos.....	132
Anexo 4 - <i>Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ)</i>	133
Anexo 5 – Escala de BORG.....	134

1. Revisão de Literatura

1.1. Aspectos gerais

A esclerodermia ou esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune, reumática, de natureza multissistêmica complexa e de origem desconhecida, causada pelo excesso de deposição de colágeno em diversos tecidos do corpo, podendo ocasionar fibrose na pele, vasos sanguíneos e órgãos viscerais. As alterações destas estruturas fazem com que a pele adquira um aspecto “endurecido”, tenso e brilhante. Tais alterações também limitam a funcionalidade de diversos órgãos e tecidos, impactando na qualidade de vida (QV) do indivíduo (BONGI et al., 2009; BARSOTTI et al., 2016 FALLAHI et al., 2017;).

Os sintomas variam de acordo com a gravidade da doença, o comprometimento da pele e os órgãos atingidos. As alterações de pele, articulações, músculos e pulmões corroboram para as principais limitações funcionais destes indivíduos. As complicações pulmonares continuam sendo as maiores causas de morbidade e mortalidade na ES. As alterações pulmonares apresentam-se através da doença intersticial pulmonar (DIP) e da hipertensão pulmonar (HP). Através dos testes de função pulmonar, mais especificamente a espirometria e a medida da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), obtém a avaliação da ES associada à DIP (ES-DIP) (SBPT, 2012; SCHOENFELD et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2017).

A fisiopatologia da ES tem sido dividida em três anormalidades, conforme segue: 1) disfunção de fibroblastos levando ao aumento da deposição de matriz extracelular; 2) anormalidade vascular resultando em hipóxia tecidual; e 3) resposta imune alterada com disfunção dos linfócitos T e B e produção de autoanticorpos (WOLLHEIM et al., 2005). A DPI é uma das complicações mais graves da ES e, mesmo com os avanços na compreensão da patogênese e do tratamento da doença, ainda há significativa morbidade e mortalidade (SCHOENFELD et al., 2015).

Em relação à patogênese da ES-DPI, esta é multifatorial e ainda parcialmente compreendida. A lesão de células epiteliais alveolares e células endoteliais com comprometimento vascular subsequente precedem a fibrose. Após esta lesão, vários mediadores como trombina, fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e a via Wnt/ β -catenina são liberados, e os fibroblastos ativados. Ao longo do tempo, os

fibroblastos adquirem características de células musculares lisas e se tornam miofibroblastos, resultando em acúmulo desregulado de componentes do colágeno e da matriz extracelular e, finalmente, fibrose (**Figura 1**).

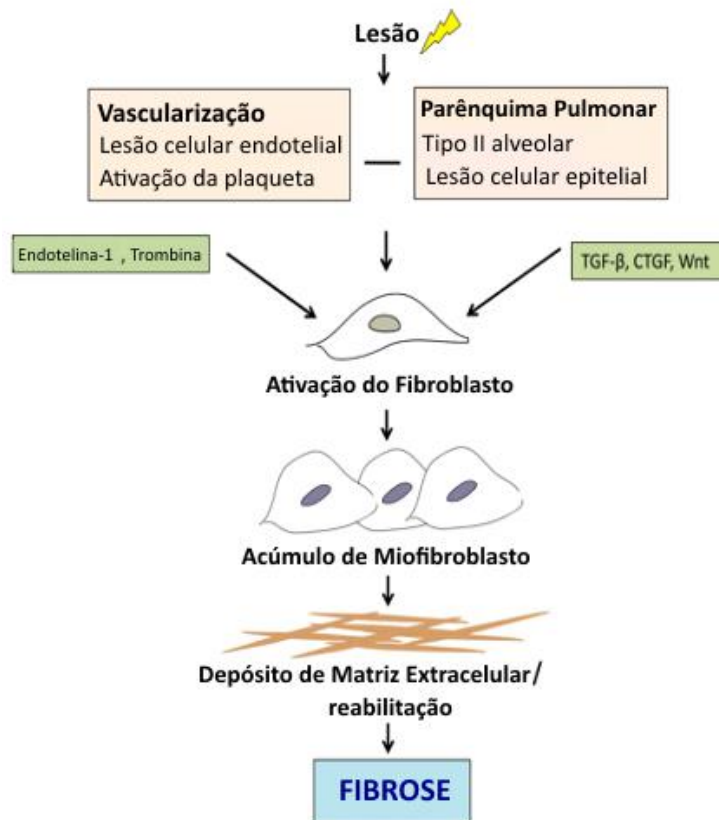


Figura 1: Patogênese da esclerose sistêmica associada à doença pulmonar intersticial.

Adaptado de Schoenfeld et al. (2015).

1.2. Classificação

A raridade da ES, assim como a heterogeneidade clínica dos achados e a evolução da doença dificultam os estudos clínicos bem fundamentados. Uma história familiar positiva é considerada fator de risco importante, com um risco relativo de 12 vezes em comparação com a população normal. Os gêmeos monozigóticos e dizigóticos têm uma taxa de concordância somente de 5% para o desenvolvimento de ES, sendo encontrados anticorpos anti-nucleares típicos mais em monozigóticos do que dizigóticos, na frequência de 90% e 40% dos casos, respectivamente (STICHERLING, 2012).

Com o avanço das pesquisas em ES, houve um aumento na sensibilidade para os critérios de classificação da doença, em comparação com os critérios antigos do *American College of Rheumatology* (ACR), de 1980. Muitos pacientes que seriam incluídos nesta nova classificação, que é a da ACR e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) (2013), não seriam incluídos na antiga. Por exemplo, os pacientes que apresentassem esclerodactilia, telangiectasia, calcinose, fenômeno de Raynaud (FRy), HP comprovada e um teste de anticorpos anti-centrômeros positivo não seriam classificados anteriormente. Além disso, os pacientes com esclerodactilia, FRy, anticorpos anti-centrômeros, disfagia e calcinose também não atenderiam aos critérios anteriores para a classificação de ES (POPE & JOHNSON, 2015).

A esclerodermia pode ser dividida em três tipos: esclerose sistêmica (ES); esclerodermia localizada; e esclerodermia *sine scleroderma*. Esta última é considerada muito rara e caracterizada somente por fibrose de órgãos internos, ou seja, não apresenta envolvimento de pele e tecidos subjacentes. Esclerodermia localizada (também conhecida como “morfea”) afeta de forma primária a pele e os tecidos subjacentes e, além do mais, não apresenta FRy nem anormalidades capilares e é mais frequente em mulheres (MARSOL, 2013).

Devido a sua característica heterogênea de sistemas envolvidos, a ES é subdividida em dois grupos distintos: a ES limitada e a ES difusa. Os pacientes que têm ES podem ser classificados em subconjuntos clínicos distintos com diferentes padrões de envolvimento de pele e de órgãos internos, produção de auto-anticorpos e taxa de sobrevivência. Na forma limitada, o comprometimento interno dos órgãos ocorre de forma lenta e as manifestações clínicas podem se apresentar após anos ou décadas, principalmente o FRy. Outras manifestações também fazem parte deste subtipo, como FRy no longo prazo, alterações de pele em regiões de mãos, membros e face, HP tardia, calcinose (síndrome CREST que, além de calcinose, é caracterizada por FRy, envolvimento esofágico, esclerodactilia e telangiectasia) e anticorpos anti-centrômeros, dentre outras (STICHERLING, 2012).

Já a forma difusa caracteriza-se pelo aspecto da “pele endurecida” e espessa (principalmente no tronco), presença de FRy no curto prazo, fibrose pulmonar e maior envolvimento dos órgãos internos. Além disso, ocorre disfunção do sistema digestivo (especialmente o esôfago), aparelho renal e sistema respiratório. É considerada mais agressiva quando comparada com a forma limitada (**Figura 2**) (STICHERLING, 2012).

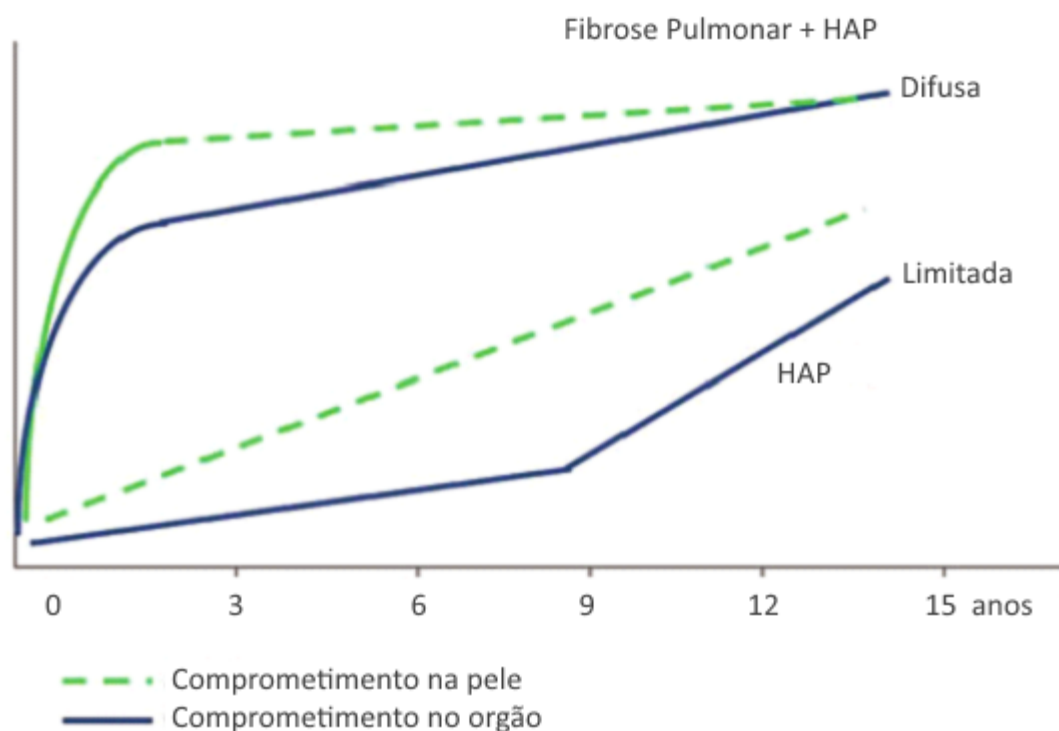


Figura 2: Curso do envolvimento da pele e dos órgãos na esclerose sistêmica difusa e limitada. Adaptada de Sticherling, 2012. Legenda: HAP = hipertensão arterial pulmonar.

1.3. Epidemiologia

Além de reduzir a QV, a ES é uma doença que diminui de forma significativa a expectativa de vida de seus portadores. Há um alto risco de mortalidade, sendo o comprometimento cardíaco e o envolvimento respiratório os principais responsáveis pela mortalidade (ELHAI et al., 2012). Esta é uma condição altamente heterogênea em relação a sua apresentação e prognóstico. Assim, a identificação do risco de morte é essencial, já que o paciente pode se beneficiar do tratamento precoce e de outras estratégias terapêuticas (ELHAI et al., 2017).

No Brasil, a ES-DPI está relacionada ao pior prognóstico, considerando a maior mortalidade observada nos pacientes com duração mais curta da doença e a deterioração da função pulmonar. A triagem de pacientes com ES-DPI deve levar em conta não só o perfil de autoimunidade, mas também a presença da forma cutânea difusa (ES) fortemente ligada à ES-DPI (cutânea difusa ES-DPI). Embora a ES afete vários órgãos e sistemas, os ensaios controlados randomizados (ECR) mais recentes

têm se concentrado na investigação de tratamentos para a forma cutânea difusa associada à ES-DPI (NIHTYANOVA et al., 2014; DE OLIVEIRA et al., 2022; BUKIRI et al., 2022; RAHAGHI et al., 2023).

A prevalência mundial da ES aumentou ao longo dos anos com estimativas entre 7 e 489 casos por milhão/habitantes, com maior prevalência nos Estados Unidos da América (EUA) (CHIFFLOT et al., 2008). De forma interessante, o primeiro estudo na América do Sul observou uma incidência de 21,2 casos por milhão/habitantes e uma prevalência de 296 casos por milhão/habitantes (ROSA et al., 2011).

No Brasil, existe uma escassez de estudos sobre a real prevalência e incidência da ES. O mais recente é do Estado de Mato Grosso do Sul, onde se encontrou uma incidência de 11,9 casos por milhão/habitantes e uma prevalência de 105,6 casos por milhão/habitantes. Esse mesmo estudo mostrou que a ES é mais comum em mulheres, especialmente aquelas da raça branca. Além do mais, são mais comuns a forma limitada da doença, com uma média de idade de 50,6 anos e um tempo de evolução da doença de 8,19 anos (HORIMOTO et al., 2017)

1.4. Diagnóstico

O diagnóstico da ES se dá através das características clínicas apresentadas pelo paciente. Os critérios para classificação da doença, de acordo com o ACR e a EULAR (2013) são mostrados no **Quadro 1** (VAN DEN HOOGEN et al., 2013).

De acordo com o quadro 1, a pontuação mínima para se diagnosticar com ES definitiva é ≥ 9 , e a pontuação máxima é 19. Porém, se o paciente apresentar dois subitens para o mesmo item, considerar apenas um subitem de maior valor para realizar a soma. (VAN DEN HOOGEN et al., 2013).

Quadro 1: Critérios diagnósticos para a esclerose sistêmica.

Itens	Subitens	Escore
Espessamento da pele dos dedos das duas mãos que se estendem proximalmente para as articulações metacarpofalangeanas	-	9
Espessamento da pele dos dedos	Dedos “inchados”	2
	Esclerodactilia (metacarpofalangeanas/ interfalangianas)	4
Lesões na ponta dos dedos	Úlceras de poupas digitais	2
	Cicatrizes nas pontas dos dedos	3
Telangiectasias	-	2
Capilares das cutículas anormais	-	2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial	Hipertensão arterial pulmonar	2
	Doença pulmonar intersticial	2
Fenômeno de Raynaud	-	3
Auto-anticorpos relacionados com a ES	Anti-centrômeros	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polimerase III	

1.5. Comprometimento pulmonar na ES

O envolvimento pulmonar na ES se dá especialmente através da HP e da DPI. A prevalência da ES-DPI varia entre 17,4% e 26,6% e pode ser detectada precocemente pelos testes de função pulmonar avaliados longitudinalmente, principalmente a espirometria e a medida da DLCO (MORRISROE et al., 2017). A DPI clinicamente significativa ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com ES, sendo considerada a causa principal de morbidade e mortalidade desta doença. Entretanto, em análises histopatológicas pulmonares, a DPI ocorre em até 80%, ou

seja, com esta abordagem diagnóstica encontra-se maior número de casos de ES-DPI do que aqueles que se manifestam clinicamente (SBPT, 2012).

A DPI pode ocorrer na ES sob a forma localizada ou difusa, sendo esta última a mais frequente. Entretanto, a DPI também pode ocorrer na forma de esclerodermia *sine scleroderma*. Devido à alta incidência de lesão pulmonar na ES e de sua gravidade, deve-se criar uma rotina de exames para identificar os riscos e iniciar a terapia o mais precocemente possível. Os principais exames para a avaliação do envolvimento pulmonar utilizados na prática clínica são a espirometria, a medida da DLCO e a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax. A medida da DLCO é importante, pois ela se correlaciona melhor com a gravidade da doença e com o acometimento detectado pela TCAR do que os outros parâmetros funcionais (SBPT, 2012; MORRISROE et al., 2017).

A partir da TCAR, foi definido um escore para classificar o comprometimento pulmonar. O comprometimento acima de 20% do parênquima pulmonar é caracterizado como extenso e apresenta pior evolução. Já quando abaixo de 20% é definido como limitado (SBPT, 2012). A imagem da TCAR de tórax deve conter infiltrado reticular e opacidades em vidro fosco, sendo analisada em cinco níveis de corte, e a média entre esses níveis de corte determina o comprometimento do parênquima pulmonar. Quando este resultado for impreciso, pode-se utilizar a espirometria, especificamente as medidas da capacidade vital forçada (CVF) e da DLCO. A presença de valores de CVF <70% e DLCO <60% seria definido como envolvimento extenso, enquanto o envolvimento limitado apresenta CVF >70% e DLCO >60% (SBPT, 2012).

As formas difusa e limitada são diferentes doenças, conforme apresentado através dos seus auto-anticorpos. A ES na forma limitada está associada com anti-centrômero, enquanto a ES na forma difusa associa-se com auto-anticorpos anti-topoisomerase I, também conhecido como auto-anticorpo anti-SCL-70, sendo a forma mais grave e com maior risco de desenvolver ES-DPI (WOLLHEIM et al., 2005).

Na ES-DPI, geralmente os sintomas são dispneia aos esforços e tosse não produtiva e, ao exame físico, a ausculta pulmonar pode apresentar crepitações inspiratórias em bases de forma bilateral. Os resultados dos testes de função pulmonar revelam um padrão restritivo, com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) reduzido e relação VEF₁/CVF normal ou ligeiramente aumentada (CAPPELLI et al., 2015).

Pacientes com ES podem desenvolver HP a partir da fibrose pulmonar, levando ao aumento da pressão na artéria pulmonar. Nos casos de HP, a pressão média da artéria pulmonar deve ser >20 mmHg (SIRAJUDDIN et al., 2022). Esta alteração da artéria é diagnosticada através do cateterismo cardíaco direito, sendo o exame realizado com indivíduo em repouso (HOEPER et al., 2013). Na ES-HP, os indivíduos podem apresentar dor torácica e dispneia, edema em extremidades inferiores e, ainda, redução na DCLO e CVF. O exame radiológico do tórax apresenta aumento do diâmetro da artéria pulmonar média (MORRISROE et al., 2017).

1.6. Avaliação da capacidade funcional

A detecção precoce e a avaliação do comprometimento pulmonar e cardíaco são essenciais para maior eficácia terapêutica. A avaliação da capacidade funcional pode ser medida pelos testes de campo, incluindo o teste de caminhada de seis minutos (TC6M), o teste de degrau e o teste de AVD-Glittre. O TC6M é o teste mais utilizado para avaliar a capacidade funcional, por ser um teste submáximo (o indivíduo controla a velocidade da marcha ao longo do teste), simples e de baixo custo e, além do mais, a distância percorrida se correlaciona com o consumo do pico de oxigênio (VO_{2pico}). O TC6M avalia, dentre outros parâmetros, a distância em que o indivíduo percorre durante 6 minutos (DTC6M) (CARTER et al., 2003; DEUSCHLE et al., 2011; EUS/ATS, 2014).

O TC6M foi proposto pela primeira vez por Balke, em 1963, e utilizado em diversas condições clínicas, sendo frequentemente utilizado para avaliar efeitos de intervenção terapêutica. Em 2002, a *American Thoracic Society* (ATS), baseada em uma meta-análise abrangente de pesquisa bibliográfica no período de 1970 a 2001, acrescido de sugestões dos outros membros de uma comissão composta por especialistas, fez um guia para realização do TC6M (DOURADO, 2011).

O teste deve ser realizado em um corredor de 30 metros de comprimento, plano, sem obstáculos, com dois cones em cada extremidade do percurso, de acordo com a ATS (2002). Alguns fatores metodológicos podem influenciar a DTC6M como o efeito da aprendizagem, a experiência do técnico e as palavras de incentivo durante o teste, além de outros fatores como a distância do corredor, a presença de idade avançada e uma baixa estatura (PRZYBYŁOWSKI et al., 2015).

O TC6M é realizado em diversas condições cardíacas e pulmonares, e pode ser utilizado como ferramenta para predição de mortalidade e morbidade, em insuficiência cardíaca (IC), por exemplo. O *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SLOVD), um estudo considerado clássico da literatura apresenta a DTC6M em pacientes com IC como sendo um importante preditor de mortalidade e de índice de internação hospitalar, afirmando que uma DTC6M >450 metros é indicativa de bom prognóstico e que uma distância entre 150 e 300 metros caracteriza pior prognóstico (BITTNER et al., 1993). Porém, ainda há uma lacuna para esta predição na ES (DEUSCHLE et al., 2011).

A DTC6M em indivíduos com HP possui uma associação forte (e de forma independente) com a mortalidade (MIYAMOTO et al., 2000). Entretanto, em indivíduos com ES-DPI, o TC6M ainda não foi validado. Ademais, não há um consenso sobre quais as medidas do TC6M se correlacionam mais fortemente nesta população, podendo ser a DTC6M ou a dessaturação de oxigênio ao longo do teste (IMPENS et al., 2008).

Além da forte ligação entre a DPI e a ES na forma difusa cutânea, hoje também já se sabe que pacientes com ES na forma difusa cutânea se manifesta diferentemente de pacientes com ES na forma cutânea limitada, com os primeiros caminhando menos durante o TC6M (VANDECASTEELE et al., 2017). Já em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, Valores de DTC6 <330 m e <70% do valor previsto associaram-se à menor sobrevida em pacientes com FPI no Brasil (MANCUZO et al., 2018).

Em um estudo de meta-análise sobre o TC6M na ES, observou-se que ainda não há dados disponíveis sobre a DTC6M em pacientes com ES sem DPI e HP. Os indivíduos com ES associada à HP (ES-HP) caminham menos do que os ES sem HP e os com ES associada à HP e DPI (ES-HP-DPI) caminham menos do que ES-DPI e ES sem DPI. Os autores concluíram que são necessários estudos mais detalhados para avaliar o TC6M nesta população tão heterogênea, seja do ponto de vista fisiopatológico seja do ponto de vista clínico (VANDECASTEELE et al., 2016). Além da DTC6M, que é o principal resultado do teste, pode-se estimar a velocidade média, onde se divide a distância percorrida por 6 minutos. Sabe-se que as variáveis idade e gênero influenciam significativamente na velocidade da marcha.

A melhoria do desempenho durante o TC6M tem repercussões em relação à maior independência pessoal e segurança ao se movimentar em um ambiente urbano.

Assim, por exemplo, para que um indivíduo possa atravessar a faixa de pedestre, ele precisa de uma velocidade de 1,22 m/s, o que corresponde a 440 m da DTC6M (LANGLOIS et al., 1997). Em um estudo de coorte prospectivo, com 926 pacientes ambulatoriais com DPOC, os pacientes realizaram o teste de 4 m. Os pesquisadores observaram que a média da velocidade de caminhada foi de 0,91 m/s, com apenas 10,7% andando a uma velocidade igual ou superior a 1,2 m/s (NOLAN et al., 2017).

A velocidade média da DTC6M também pode ser usada para programas de condicionamento aeróbico, ou seja, a velocidade na intensidade da esteira ergométrica. Este teste é muito abordado na literatura, embora pouco se sabe sobre a velocidade da marcha do indivíduo e, até o momento, não há na literatura o perfil de velocidade da marcha no TC6M em pacientes com ES (FIGUEIREDO & GUIMARAES, 2009; NOVAES et al., 2011).

Apesar de ainda haver dúvidas sobre a relevância do TC6M em pacientes com ES-DPI, sabe-se que é conhecido que a DTC6M é um preditor independente de mortalidade relacionada à ES. Além disso, não há nenhuma equação de referência para a DTC6M nesta população que leve em consideração os fenótipos da doença e os aspectos funcionais que possa modificá-la, incluindo a função cardiopulmonar, a função muscular e a função física (PUGNET et al., 2018).

1.6.1. Equações de referência do T6CM

Enrigh & Sherrill (1998) foram os precursores da equação do TC6M. A partir de seu estudo, diversos autores de vários países identificaram a necessidade de obter equação preditora, de acordo com as características demográficas e antropométricas (DOURADO, 2011; SALBACH et al., 2015). Podemos observar que a maioria das variáveis dependentes, incluem gênero, idade, peso e altura.

A maioria das equações foram baseadas em indivíduos saudáveis e no percurso de 30 m. Devido a limitação de espaço para realizar o TC6M no corredor plano de 30 m, sem obstáculo, houve a necessidade de realizar equação preditora para a DTC6M no percurso de 10 m (BEEKMAN, 2014; ALMEIDA, et al., 2019) **(Tabela 1).**

A primeira equação brasileira do estudo brasileiro de Dourado et al. (2011), seguida da de Britto et al. (2013), utilizaram nas equações as mesmas variáveis, como

gênero, idade, peso e altura, o segundo estudo incluiu a variação da frequência cardíaca. Ramos et al. (2018), que incluiu na sua equação as seguintes variáveis: PA, altura, idade IPAQ e gênero. Até o momento, a última equação brasileira foi de Almeida et al. (2019) foi a primeira a incluir as DTC6M de 10, 20 e 30m, no modelo de predição, além das outras variáveis sexo, idade, IMC, IPAQ, frequência cardíaca e Escala de Dispneia de Borg.

Tabela 1: Equações preditoras para o teste de caminhada de seis minutos.

Primeiro Autor, ano	País	N	idade (Anos)	variáveis dependentes	r ²
Enrigh, 1998	EUA	290	40 – 80	Altura, gênero, idade e peso	0,42 (H); 0,38 (M)
Troosters, 1999	Bélgica	109	50 – 85	Altura, idade e peso	0,66
Gibbons, 2001	Canadá	79	20-80	Gênero e idade	0,41
Enrigh, 2003	EUA	2281	> 68	Altura, gênero, idade e peso	0,2
Camarri, 2006	Austrália	70	55 – 75	Altura e VEF ₁	0,34
Poh, 2006	Singapura	35	45-85	Altura, FC máx, idade e peso	0,78
Chetta, 2006	Itália	102	20 – 50	Altura, gênero e idade	0,42
Masmoudi, 2008	Tunísia	155	40 -80	Gênero, idade e peso	0,6
Alameri, 2009	Arábia Saudita	298	18 – 50	Altura, gênero e idade	0,25
Jenkins, 2009	Austrália	100	45- 85	Altura, FC máx, gênero, Idade e IMC	0,40;0,61
Iwama, 2009	Brasil	134	> 13	Idade e gênero	0,3
Ben Saad, 2009	Tunísia	229	> 40	Altura, gênero, idade e peso	0,77
Osses, 2010	Chile	175	20 – 80	Altura, gênero, idade e peso	0,55 (H); 0,63 (M)
Casanova, 2011	Brazil, Chile, Columbia, Espanha, Uruguai, EUA, Venezuela (agrupado)	444	40 – 80	Altura, FC máx, gênero, idade e peso	0,38
Dourado, 2011	Brasil	98	> 40	Altura, gênero, idade e peso	0,54

Soares, 2011	Brasil	132	20 – 80	Gênero, altura, idade e IMC	0,33 (H); 0,71 (M)
Hill, 2011	Canadá	77	45 – 80	Gênero e idade	0,49
Vaish, 2013	Índia	101	40 – 60	Altura e idade	0,64
Britto, 2013	Brasil	617	19 – 79	Idade, gênero e IMC; idade, gênero, altura e Δ FC	0,46; 0,62
Kim, 2014	Coreia	259	22 – 59	Altura e gênero	0,3
Hossain, 2014		190	25 – 75	Gênero e idade	0,15
Nusdwinuringtyas, 2014	Indonéisa	123	18 – 50	Altura, idade, peso e sexo	0,34
Beekman, 2014	Holanda	181	40 – 90	Idade, IMC e Δ FC	0,52; 0,59
Fernandes, 2016	Índia	174	25 – 75	Idade e sexo	0,31
Zou, 2017	China	643	18 – 59	Altura, idade e sexo; idade e altura	0,34; 0,28
Dosi, 2017	Índia	150	20 – 60	Idade, IMC e SpO ₂	0,56
Ramos, 2018	Brasil	76	19 – 85	PA, altura, idade, IPAQ, gênero	0, 68
Almeida, 2019	Brasil	215	> 18	Gênero, idade, IMC, comprimento do corredor, escala de dispneia de Borg, FC e IPAQ	0,36

Legenda: H = homens; M = mulheres; IMC = índice de massa corporal; IPAQ = *International Physical Activity Questionnaire*; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; VEF₁ = volume expiratório forçado do primeiro segundo; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio. Adaptada de Almeida, 2019; Salbach et al., 2015.

1.6.2 Variáveis que influenciam o TC6M

Durante o TC6M algumas variáveis podem influenciar a DTC6M, sendo estas correlacionadas com a distância do percurso e, portanto, inseridas na equação predita do teste. Cada população se diferencia por sua altura, peso e etnia e, dessa forma, para a avaliação mais detalhada da performance durante o teste, o ideal seria cada população ter sua própria equação (DOURADO, 2011). As variáveis idade e gênero influenciam significativamente na velocidade da marcha (NOVAES et al., 2011). Enright et al. (2003) realizaram a equação predita para a DTC6M, em que idade, altura, peso e gênero influenciaram a distância.

As equações mais utilizadas desenvolvidas antes do *statement* da *American Thoracic Society* (2002) foram as de Enright & Sherrill (1998) e Troosters (1999). A escolha equivocada da equação de referência pode subestimar ou superestimar a performance durante o TC6M. Como exemplos, a estatura mais baixa, com a passada menor, possui correlação com a menor DTC6M, e a maior estatura e a maior quantidade de massa magra apresentada em indivíduos caucasianos refletem significativamente na DTC6M (DOURADO, 2011).

Na avaliação da cinemática no TC6M em idosos foi observado que a maioria dos participantes apresenta uma tendência negativa para a velocidade média em função de mais voltas (SARAIVA et al., 2018). Este fato é corroborado pela estratégia dos idosos de utilizarem a velocidade de marcha mais alta em uma distância de caminhada mais longa (>20 m), mas uma estratégia de velocidade de marcha mais lenta em uma distância de caminhada mais curta (<10 m) (NAJAFI et al., 2009). Pacientes com DPOC apresentaram piora da capacidade funcional devido à menor velocidade da marcha e picos de aceleração e desaceleração, após as viradas do corredor, em comparação com indivíduos saudáveis durante o TC6M (SARAIVA et al., 2021).

Outro dado interessante é que o comprimento do percurso no TC6M (10 m versus 30 m) influencia substancialmente o desempenho dos pacientes com DPOC (BEEKMAN et al., 2013). Isso compromete o desempenho individual no TC6M em uma população predominantemente adulta jovem. Além disso, o nível de atividade física avaliado pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) é um importante preditor independente de DTC6M (ALMEIDA et al., 2019).

A DTC6M apresenta associação com a FC, conforme o estudo de Britto et al. (2013) que observou que a DTC6M pode ser melhor explicada e prevista ao se considerar as alterações da FC durante o teste, além dos parâmetros antropométricos. Na verdade, a VFC pode influenciar fortemente na DTC6M (ZOU et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018).

Na ES, Sanges et al. (2017) avaliaram 298 pacientes durante o TC6M. Esses indivíduos percorreram uma distância média de $438,8 \pm 108,1$ m ($81,6 \pm 17,8\%$ do valor previsto). Os autores observaram que a DTC6M está independentemente associada à FC inicial e à variação da FC em pacientes com HAP, mas não DPI. Estes dados podem sugerir que a vasculopatia pulmonar pode ter um impacto maior do que o comprometimento do parênquima pulmonar na limitação funcional. Esse estudo também mostrou associação da DTC6M com marcadores globais de atividade da doença e incapacidade do paciente.

Em pacientes com ES, a maior atividade da doença indicada pelo escore cutâneo de Rodnan modificado e valores mais baixos no teste de função pulmonar (TFP) foram associados com a DTC6M <400 . Porém, nenhum dos parâmetros do TFP ou pressão sistólica do ventrículo direito na ecocardiografia tiveram significância estatística quando comparado com a DTC6M <400 m (INDU et al., 2021). Vale ainda destacar que a DTC6M pode ser um marcador independente para mortalidade relacionada à ES (PUGNET et al., 2018).

1.7. Avaliação de força muscular na ES

A ES pode causar vários graus de inflamação e necrose nos músculos, e o dano muscular, quando instalado precocemente e clinicamente significativo, apresenta prognóstico desfavorável no curso da doença. Entretanto, a real prevalência de acometimento muscular em pessoas com ES ainda não está totalmente estabelecida, variando entre 5-96% devido aos variados critérios utilizados para definir a lesão muscular. Embora se saiba que muitos desses pacientes apresentam reduzida força de quadríceps e que ela pode impactar na DTC6M, o verdadeiro efeito do dano muscular sobre a aptidão cardiorrespiratória durante o esforço ainda tem sido pouco investigada na ES (RANQUE et al., 2010; LIMA et al., 2015; PAIK et al., 2015; VARJÚ et al., 2017).

1.7.1 Força de preensão manual

A dinamometria manual é um método simples, embora possa ser influenciado por alguns fatores como o sexo, a idade, o membro dominante, o tamanho da mão, entre outros. Essa medida pode auxiliar a identificar alterações metabólicas musculares precoces. Os pacientes com ES frequentemente possuem alterações na pele e nas articulações da região das mãos, o que pode impactar a medida da força de preensão manual (FPM) (JUSTO et al., 2017; ALEGRIA et al., 2023).

A FPM é principalmente utilizada para avaliar a força manual, mas também é usada para avaliar a força total do corpo, estado nutricional dos pacientes em pré e pós-operatório. O aparelho *handgrip* é amplamente utilizado, por ser um equipamento de baixo custo, fácil de medir, e os resultados são aceitos na pesquisa clínica. Como valores de referência brasileira, até o momento, há duas equações que foram publicadas nos estudos de Fortes et al. (2006) e Novaes et al. (2009) (NASCIMENTO et al., 2010).

1.7.2. Força muscular de quadríceps

A ES causa, além das alterações na pele, modificações na força muscular que podem contribuir para uma piora da qualidade de vida e redução da capacidade física, sendo necessário avaliar a força muscular do principal músculo dos membros inferiores, o quadríceps (MORRISROE et al., 2015; PAIK et al., 2016). A fraqueza muscular do quadríceps pode ser encontrada em até 90% dos pacientes com ES e está associada a incapacidade significativa e importante comprometimento psicossocial (RANQUE et al., 2007).

Geralmente, os pacientes com ES apresentam fraqueza muscular periférica acentuada tanto nos membros superiores como nos inferiores, além da redução da amplitude de movimento nos ombros, incapacidade física e força muscular nos membros inferiores (JUSTO et al., 2017; PETTERSSON et al., 2019). Estes pacientes podem apresentar miopatia não inflamatória não progressiva, devido aos distúrbios digestivos, desnutrição, estilo de vida sedentário ou contraturas da pele fibrótica. Em determinados casos, pode aparecer como uma síndrome sobreposta com miopatia

inflamatória, preenchendo os critérios de classificação para ambas as doenças (FOLLANSBEE et al., 1993; RANQUE et al., 2007; PAIK et al., 2014).

A miopatia associada à ES foi descrita quando os pacientes que preencheram os critérios de classificação da ES desenvolveram fraqueza muscular, mialgia, aumento da creatina-quinase (CQ), eletromiografia (EMG) anormal, além de alterações na ressonância magnética ou biópsia muscular (RANQUE et al., 2007). No estudo de Clements et al. (1978) avaliaram 24 pacientes com ES, quanto à presença de miopatia com teste de força muscular, EMG e medições de enzimas musculares séricas. Como resultado, observaram que a maioria (79%) tinha uma simples miopatia com leve fraqueza muscular proximal, além de CQ normal ou discreta elevada.

1.7.3. Funcionalidade

Uma das maneiras de se avaliar a funcionalidade é através do questionário *Health Assessment Questionnaire-disability index* (HAQ-DI), que é utilizado para avaliar as atividades diárias envolvendo mãos e caminhar, podendo ser usado em outras doenças que causam alteração muscular. A redução da massa muscular (compromete a força muscular) é um dos principais fatores que causam a redução da mobilidade e incapacidade em diversas situações clínicas (KIM et al., 2014), o HAQ-DI é considerado uma ferramenta útil para a avaliação na prática clínica (SULTAN et al., 2004).

Um estudo incluiu uma coorte de 1.718 pacientes com ES e avaliou a força e incapacidade muscular. A variável independente primária foi a fraqueza muscular. Os autores observaram que a fraqueza muscular se associa a várias características de piora da carga de doença e associa-se independentemente à incapacidade medida pelo HAQ-DI (PAIK et al., 2016).

1.8. Controle do sistema nervoso autônomo na ES

1.8.1. Sistema nervoso autônomo

O sistema cardiovascular tem forte influência do sistema nervoso autônomo (SNA), por meio de seus nervos aferentes e eferentes, na forma de terminações simpáticas e parassimpáticas. A partir dos nervos aferentes, por meio de uma complexa interação de estímulo e inibição, obtêm-se respostas das vias simpática e parassimpática, que são formuladas e modificam a frequência cardíaca (FC), adaptando-a às necessidades de cada momento (exercício físico, estresse mental, mudanças posturais, etc.). O aumento da FC é consequência da maior ação da via simpática e da menor atividade parassimpática, ou seja, inibição vagal, enquanto sua redução depende basicamente do predomínio da atividade vagal (AUBERT et al., 2003).

O SNA é considerado um sistema eferente, pois possui a função de transmitir impulsos do sistema nervoso central (SNC) para os órgãos periféricos. Os efeitos dessa ação incluem constrição e dilatação dos vasos sanguíneos, controle da FC e da força da contração cardíaca e contração/relaxamento da musculatura lisa em vários órgãos (FREEMAN et al., 2006; SINGH et al., 2018).

Além disso, as fibras periféricas para o SNC inervam os barorreceptores e quimiorreceptores no seio carotídeo e arco aórtico, que possuem papel importante sob o controle da FC, pressão arterial (PA) e atividade respiratória. De acordo com a funcionalidade, o SNC divide-se em sistema nervoso parassimpático (SNP) e sistema nervoso simpático (SNS) (**Figura 3**) (FREEMAN et al., 2006; SINGH et al., 2018).

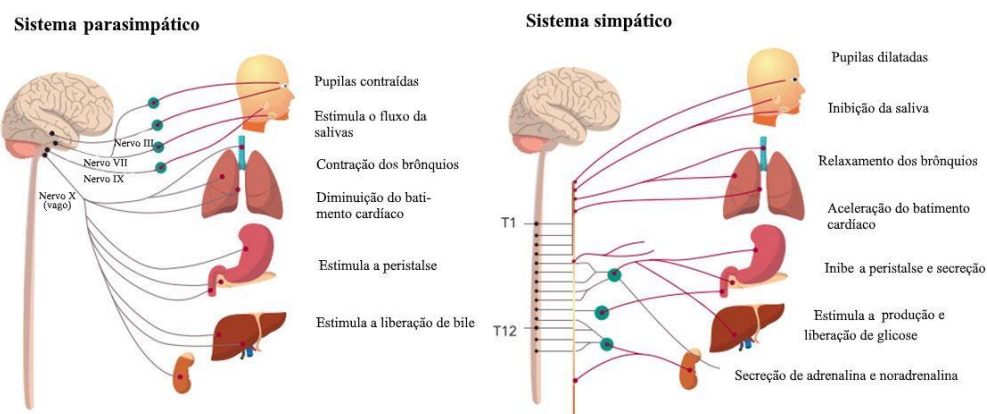


Figura 3: Anatomia do sistema nervoso parassimpático e simpático, com as conexões e os efeitos sobre os diversos sistemas de órgãos. Adaptado de Singh et al., 2018.

No coração, todas as estruturas podem ser afetadas, havendo inflamação, estresse oxidativo, dano vascular e fibrose. Entretanto, o principal mecanismo subjacente parece ser o comprometimento da microcirculação, com vasorreatividade anormal por disfunção do SNA. De fato, a disfunção do SNA em pacientes com ES está associada a risco de arritmias e mortalidade, além de ser um marcador precoce de progressão da ES que pode ajudar a identificar o envolvimento subclínico e preceder a ocorrência de fibrose cardíaca. Na ES acredita-se que a retirada vagal juntamente com a hipertonia simpática seja um mecanismo compensatório secundário a danos microvasculares cardíacos. Nesses pacientes, a disfunção do SNA com reduzir a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), potencializar a lesão endotelial e acelerar o desenvolvimento de fibrose miocárdica, embora essa última possa aparecer no início da doença (TADIC et al., 2017; DI PAOLO et al., 2018; POLIWCAZAK et al., 2019; RODRIGUES et al., 2022).

A disfunção do SNA em repouso parece estar associada a pior tolerância ao exercício, mesmo em pacientes com ES sem envolvimento cardíaco aparentemente, embora a disfunção do SNA não tenha ainda sido estudada durante o esforço nesses pacientes. Como a baixa VFC está relacionada a um risco aumentado de complicações arrítmicas, a avaliação da VFC em pacientes com ES durante o TC6M pode ajudar na detecção precoce de possíveis problemas cardíacos (DI PAOLO et al., 2018).

O SNP, representado pelo nervo vago, inerva o nodo sinoatrial, o nodo atrioventricular e o miocárdio atrial, sendo, por intermédio do seu neurotransmissor (acetilcolina), responsável por reduzir a FC. Seus impulsos nervosos surgem do tronco

encefálico, através do 10º nervo craniano, e transportam fibras para o coração e os pulmões, sendo a principal inervação parassimpática desses órgãos (nervo vago) (FREEMAN et al., 2006; REGENGA, 2017; SINGH et al., 2018). Este sistema possui a função de conservar e restaurar a energia, levando à redução da FC e PA e, com isso, facilitando a digestão e a absorção de nutrientes (FREEMAN et al., 2006; SINGH et al., 2018).

O SNS inerva todas as regiões do coração, ou seja, nodo sinoatrial, nodo atrioventricular e todo o miocárdio (átrios e ventrículos). É através do seu neurotransmissor (noradrenalina) que ocorre todas as ações como, por exemplo, o aumento da FC e da força de contração do miocárdio (REGENGA, 2017).

1.8.2. Variabilidade da frequência cardíaca

O potencial de ação é gerado no nodo sinoatrial e é conduzido até o nodo atrioventricular através dos feixes internodais. Para ocorrer a sístole atrial, o potencial de ação sofre um retardo até que seja transmitido ao nodo atrioventricular. Depois de alguns milissegundos, ele é conduzido para o feixe de His e consequentemente para os ramos de fibras de Purkinje, permitindo que ocorra a sístole ventricular (JAMES et al., 2007).

A onda P é produzida pelos potenciais elétricos gerados quando os átrios se despolarizam, antes da contração atrial começar. O complexo QRS é produzido pelos potenciais gerados quando os ventrículos se despolarizam antes de sua contração, ou seja, enquanto a onda de despolarização se propaga pelos ventrículos. A onda T é produzida pelos potenciais gerados durante a repolarização dos ventrículos (JAMES et al., 2007).

Alterações nos padrões da variabilidade da FC (VFC) fornecem um indicador sensível e antecipatório de prejuízo à saúde. Uma alta VFC pode indicar boa adaptação do SNA, enquanto uma baixa VFC é um sinal de adaptação anormal e insuficiente do SNA (PUMPRLA et al., 2002).

A VFC é determinada pelas oscilações no intervalo entre consecutivos batimentos cardíacos. Para analisar as variações na FC podem-se utilizar os métodos lineares e não-lineares. Este último é dividido em análise de flutuações depuradas de tendências, função de correlação, expoente de Hurst, dimensão fractal e expoente de

Lyapunov. Já o anterior divide-se em análise no domínio do tempo e na análise da frequência (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

Os critérios e comparação entre VFC e suas variáveis foram desenvolvidas pela *European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*, em 1996, tendo sido atualizada em 2015. O padrão ouro para avaliar o intervalo RR é o eletrocardiograma (ECG), que é utilizado para avaliar o intervalo de tempo entre duas batidas consecutivas do coração, medido em milissegundos (ms). O monitor de ECG Holter é utilizado no ambiente clínico ambulatorial. Porém, para quantificar o intervalo RR durante a atividade física, como uma corrida ou uma maratona, a necessidade de eletrodos restringem seu uso, bem como o alto custo do equipamento, a difícil acessibilidade e o desconforto durante seu uso. Monitores de FC com uso de cinta torácica são uma alternativa para avaliar pacientes em ambiente ambulatorial. Alguns estudos têm apresentado precisão para medir os intervalos RR (SASSI et al., 2015; CAMINAL et al., 2018).

1.8.3.1. Domínio do tempo

Os parâmetros do domínio de tempo são mais simples de se calcular, pois esta análise é feita através de uma série temporal do intervalo RR. Uma variável importante é o desvio padrão dos intervalos RR (SDNN), que é a diferença geral no sinal do intervalo RR, cuja unidade é dada em ms. O desvio padrão das médias dos intervalos RR normais (SDANN), a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo, é dado na unidade em ms. A raiz quadrada da média (RM3) das diferenças entre os intervalos RR consecutivos (RMSSD) é outro parâmetro bastante utilizado na prática clínica, assim como o número de intervalos RR com diferença de duração maior ou igual a 50 ms (pNN50), que é o valor percentual dos intervalos NN50. O prefixo NN significa intervalos normal a normal, entre os complexos QRS consecutivos resultantes de despolarização de nódulos sinusais, conforme **Tabela 2** (PUMPRLA et al., 2002; NISKANEN et al., 2004; BITTENCOURT et al., 2005; VANDERLEI et al., 2009; BOEMEKE et al., 2011;; CAMINAL et al., 2018).

As atividades simpática e parassimpática são representadas pelos índices SDNN e SDANN que são adquiridos a partir de registros de longa duração. Porém estes índices não permitem identificar se as alterações da VFC são devido ao aumento

do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Já as atividades parassimpáticas podem ser representadas pelos índices RMSSD e pNN50, pois são encontradas a partir da análise de intervalos RR adjacentes, conforme mostra a **Tabela 2** (VANDERLEI et al., 2009).

No estudo de Andrade et al. (2020), ao avaliar a VFC no teste de AVD-Glittre em mulheres com artrite reumatoide (que também é uma doença reumatológica como a ES), observaram a piora da modulação parassimpática (índices RMSSD, pNN50, HF e SD1) relacionada ao maior tempo necessário para realizar o teste.

Os índices de VFC estão associados à função do ventrículo direito, deformação do ventrículo direito e comprometimento da pele em pacientes com ES (TADIC et al., 2017). O comprometimento cardíaco tem um importante valor prognóstico em pacientes com ES, sendo considerado como principais causas, as seguintes: distúrbios autonômicos; vasomotores nos pequenos vasos coronários, incluindo endotélio vascular; e fibrose progressiva (FOLLANSBEE et al., 1984).

O escore Rodnan Skin modificado é um indicador clínico de envolvimento da pele na ES e está associado aos parâmetros de VFC, mecânica específica da camada do VD e fração de ejeção do VD. A ES afeta a função e a mecânica do VD de todas as camadas miocárdicas, bem como a função nervosa autonômica cardíaca (TADIC et al., 2017).

A ES apresenta modulação autonômica cardíaca simpática prejudicada. O monitoramento regular com Holter deve ser considerado como parte da avaliação do tecido conjuntivo, especialmente na ES. Um estudo avaliou os pacientes com ES através do Holter de 24 horas com VFC, observando que os parâmetros da VFC associados ao SNS (SDNN, SDNN-1) foram diminuídos (BIENIAS et al., 2018).

Tabela 2: Índices utilizados na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.

Índice	Unidade	Descrição
SDNN	Ms	Desvio padrão em intervalos NN
SDRR	Ms	Desvio padrão do intervalo RR
SDAN	Ms	Desvio padrão dos intervalos NN médios para cada
N		segmento de 5 minutos de uma gravação VFC de 24h
pNN50	%	Porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem por mais de 50 ms
HR max	Bpm	Máximo da frequência cardíaca a cada minuto
HR min	Bpm	Mínimo da frequência cardíaca a cada minuto
RMSSD	ms	Raiz quadrada média do intervalo RR sucessivo
D		diferenças
TINN	ms	Interpolação triangular do histograma do intervalo NN, expressando a variabilidade global dos intervalos RR

Legenda: Bpm= batimento cardíaco; ms = milissegundos. Adaptado de Shaffer & Ginsberg et al., 2017.

1.8.3.2. Domínio da frequência

É a série temporal do intervalo RR, considerando-se um sinal irregular da amostragem temporal. Este é calculado na análise do domínio da frequência e, para resolver o problema, o ideal é interpolar o sinal do intervalo RR antes da análise espectral para recuperar o sinal (VANDERLEI et al., 2009; NISKANEN et al., 2004).

Nesta análise da série RR, pode-se calcular a densidade de potência espectral, a partir das potências e frequências de pico. Estas são divididas em: muito baixa frequência (*very low frequency* - VLF) e ultrabaixa frequência (*ultra low frequency* - ULF) – pouco utilizados, pois ainda não se obteve uma explicação fisiológica adequada. Há ainda o componente de baixa frequência (*low frequency* - LF), com

variação entre 0,04 e 0,15Hz, de predominância do SNS. Já o componente vagal (componente de alta frequência, *high frequency* - HF) tem variação de 0,15 a 0,4Hz, conforme **Quadro 2** (NISKANEN et al., 2004; VANDERLEI et al., 2009).

Quadro 2: Índice utilizados na variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência.

Índice	Unidad e	Definição	Reflexão autonômica
VLF	% e ms	Muita baixa frequência (<0.04Hz)	Ciclos termorregulatórios
LF	% e ms	Faixa baixa frequência (0,04–0,015Hz)	Mistura das atividades SNS e SNP
HF	% e ms	Faixa alta frequência (0,15–0,4Hz)	Atividade SNP
LF/ HF	% e ms	Relação entre a faixa de baixa frequência e alta frequência	Equilíbrio SNS para SNP
TP	Ms	Poder total (<0,4Hz)	Variabilidade autonômica geral

Legenda: ms = milissegundos; VLF = muita baixa frequência; LF = faixa baixa frequência; HF = faixa alta frequência; LF/HF = relação entre a faixa de baixa frequência e alta frequência; TP = poder total; SNS = sistema nervoso simpático; SNP = sistema nervoso parassimpático. Adaptado de Dobbs et al., 2019.

1.8.3.3. Métodos não-lineares

Este método é utilizado para avaliar a complexidade dentro do intervalo RR, e é um marcador mais confiável de complicações cardíacas e mortalidade. A entropia aproximada (ApEn), também um índice não linear de FC dinâmica, fornece informações sobre a vulnerabilidade à fibrilação atrial, e está ligada a modulação vagal. Os métodos não-lineares advêm de uma análise variável que não pode ser

plotada em uma linha reta. Incluem técnicas como o gráfico de Poincaré, a análise de flutuação sem tendência (RYAN et al., 2011; GODOY, 2016; JOHNSTON et al., 2019).

Pode-se analisar um gráfico de Poincaré ajustando uma elipse (curva que se assemelha a um círculo achatado) aos pontos traçados. Após, o ajuste a elipse do gráfico de Poincaré, deriva-se três medidas não lineares, S, SD1 e SD2 (desvio padrão). A medida S, representa a VFC total (S) se correlaciona com a sensibilidade do barorreflexo (BRS), potência LF e HF e RMSSD. O SD1 avalia a VFC de curto prazo em ms e se correlaciona com a sensibilidade barorreflexa (BRS). O RMSSD é idêntico à métrica não linear SD1, que reflete a VFC de curto prazo. O SD2 mede a VFC de curto e longo prazo em ms e se correlaciona com o poder LF e BRS. A razão SD1/SD2, mede o equilíbrio autônomo e possui correlação com a razão LF/HF (Tabela 3) (GODOY, 2016).

Tabela 3: Métodos não lineares usados na variabilidade da frequência cardíaca.

Índice	Unidade	Descrição	Reflexo Autônômico
SD1	ms	O desvio padrão do gráfico de Poincaré perpendicular à linha de identidade (largura)	Atividade de SNP e SNS de curto prazo
SD2	ms	O desvio padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade (comprimento)	Atividade de SNP e SNS de longo prazo

Legenda: SD = desvio padrão; SNS = sistema Nervoso Simpático; SNP = sistema nervoso simpático; ms = milissegundos. Adaptado de Dobbs et al., 2019.

1.9. Justificativa

A ES é considerada uma doença heterogênea com comprometimento de múltiplos órgãos, sendo caracterizada por vasculopatia, fibrose e auto-imunidade, apresentando ainda critérios de cura desconhecidos. As complicações pulmonares são as principais causas de morbidade e mortalidade, sendo a DPI e a HP as doenças mais comuns associadas à ES. A terapia medicamentosa ainda é limitada, pois as terapias usadas em outras doenças autoimunes não são tão eficazes na ES-DPI (SCHOENFELD et al., 2015).

As alterações cardiorrespiratórias, como dispneia aos esforços (devido à alteração estrutural do alvéolo) podem levar ao descondicionamento físico do indivíduo, influenciando na QV e prejudicando as atividades de vida diária (AVD). A ES é pouco conhecida no âmbito do desempenho funcional. Uma vez que esta doença afeta múltiplos sistemas orgânicos, deve ser avaliada pela capacidade funcional do indivíduo. O teste mais utilizado na literatura para avaliar a capacidade funcional em diversas condições clínicas é o TC6M. Este teste é considerado submáximo, pois o indivíduo controla a velocidade da marcha ao longo do teste, não acarretando exaustão. Requer um corredor linear de 30 metros, sem obstáculos e em ambiente fechado, não necessitando de equipamentos caros. Seu desfecho principal é a distância percorrida em 6 minutos. É utilizado principalmente para prever o risco de mortalidade e morbidade em diversas condições clínicas (ATS, 2002).

Este teste é muito abordado na literatura, mas pouco se sabe sobre o comportamento simpático vagal durante o TC6M, em pacientes com ES. As variáveis e determinadas doenças influenciam na DTC6M. Até o momento, não há na literatura uma equação preditora para o TC6M considerando o fenótipo da ES (ES-DPI e ES-HP). Uma vez que o TC6M reflete a capacidade funcional e se correlaciona com o desempenho para as AVD, estes resultados podem ser úteis para estratégias de reabilitação voltadas para esta população. Sendo assim, há necessidade de obter equações de referência para os vários fenótipos de ES, considerando ainda as influências das funções cardiopulmonar, muscular e física.

1.9.1. Relevância para as Ciências da Reabilitação

Esta pesquisa poder contribuir para um maior interesse na utilização da VFC durante o TC6M em pacientes com ES, já que o TC6M é amplamente utilizado na literatura. Porém, até o momento, pouco se sabe sobre o perfil autonômico e sua influência na capacidade funcional destes pacientes.

1.9.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

As pesquisas relacionadas aos pacientes acometidos com ES têm grande importância devido ao alto custo medicamentoso da doença, o que pode fazer com que a melhora da capacidade funcional impacte na redução dos gastos. Em 2019, o Ministério da Saúde obteve um gasto de R\$ 5,3 bilhões, em medicações, incluindo os imunossupressores utilizados em diversas patologias, como a ES (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

1.9.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Ao longo das duas últimas décadas, houve o aumento de mortes maternas, recém-nascidos e crianças menores de 5 anos. As mortes evitáveis podem ser por vários motivos, seja por doenças não transmissíveis, traumas, desnutrição, etc. De acordo com a Agenda 2030 da ONU, os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) nº.3 são assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades (NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL, 2023).

O foco principal da ODS nº. 3 é garantir a saúde da população, ou seja, não só reduzir as mortes, mas também garantir acesso à saúde, aos medicamentos e às vacinas, com orientações e prevenções às doenças sexualmente transmissíveis e doenças transmissíveis. Com isso, promovendo a saúde e prevenção dessas e outras doenças.

Espera-se que este estudo possa contribuir para a promoção da vida saudável e bem-estar para todos, já que “cuidar da saúde é prevenir doenças”. Esta Tese faz menção aos recursos utilizados para diagnosticar e tratar pacientes com ES.

1.10. Objetivos

1.10.1. Objetivo Geral

Construir uma equação de referência para o TC6M, considerando a função pulmonar e muscular em mulheres com ES e, ainda, avaliar a VFC durante o TC6M.

1.10.2. Objetivos Específicos

- Verificar a associação da DTC6M com a função pulmonar.
- Correlacionar a DTC6M com a força de preensão manual.
- Correlacionar a DTC6M com a atividade física.
- Correlacionar a DTC6M com a função muscular periférica.
- Verificar a associação do comportamento simpático-vagal obtido durante o TC6M com a DTC6M.
- Propor uma equação de referência para a DTC6M em mulheres com ES.

1.11. Hipóteses

- H_0 = Não há associação do TC6M com as variáveis da função pulmonar, muscular e VFC durante o TC6M.
- H_1 = Há associação do TC6M com as variáveis da função pulmonar, muscular e VFC durante o TC6M.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1. Aspectos éticos

Este protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012. Todos as participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; **APÊNDICE 1**) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado. Este projeto foi aceito pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), no dia 30 de janeiro de 2019. CAAE: 02794918.100005259 (**ANEXO 1**).

2.2. Delineamento do estudo

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

2.3. Local de realização do estudo

Este estudo foi realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ).

2.4. Amostra

A amostra foi por conveniência. Foram selecionados pacientes do sexo feminino com ES, tanto com a forma difusa como limitada.

2.4.1. Local de recrutamento do estudo

Este estudo foi realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ). Os pacientes foram previamente marcados e orientados, em participar do estudo em um único dia. Primeiramente, as pacientes assinaram o TCLE. Em seguida, realizaram, na seguinte sequência, as avaliações: testes de função pulmonar; TC6M com VFC (primeiro teste); questionário HAQ-DI; avaliação da força muscular periférica; e novamente o TC6M com VFC (segundo teste). Após todos os exames serem realizados, as pacientes recebiam os resultados do mesmo, e eram liberadas.

2.4.2. Critérios de inclusão

1. Pacientes com diagnóstico de ES seguindo as diretrizes do ACR/EULAR (VAN DEN HOOGEN et al., 2013).
2. Idade igual ou superior a 18 anos, do sexo feminino.
3. Estabilidade clínica, ou seja, pacientes que não apresentarem exacerbação do quadro clínico há mais de um mês e sinais vitais estáveis.

2.4.3. Critérios de exclusão

1. Pacientes com comorbidades não relacionadas à ES, tais como comprometimento respiratório, neurológico ou cardíaco sem associação com a ES.
2. Portadores de lesões provenientes de acidentes.
3. Presença de infecções respiratórias nas últimas quatro semanas prévias a sua participação no estudo.
4. Pacientes fumantes ou ex-fumantes, > 10 maços/ anos
5. Pacientes com incapacidade de deambular.
6. Pacientes incapazes de realizar os exames de função pulmonar e/ou os testes de capacidade funcional.
7. Pacientes com dessaturação <88% em repouso, antes do TC6M.

2.5. Procedimentos/Metodologia proposta

Após a assinatura do TCLE, as pacientes foram convidadas a realizarem os testes de função pulmonar e, posteriormente, a responder o questionário (HAQ-DI) (**ANEXO 4**). Nesse momento, foi realizada a avaliação física (avaliação da força de preensão manual e força de quadríceps do membro dominante), o TC6M, realizado duas vezes, no intervalo de 30 minutos, conforme recomendações da ATS (2002).

2.5.1. Avaliação clínica

As participantes foram diagnosticadas com ES por um médico reumatologista, com idade superior a 18 anos, inicialmente preencheram o TCLE. Em seguida, foram coletados os dados demográficos e os dados clínicos, e após as participantes foram convidadas a realizarem o teste de função pulmonar realizada por um médico pneumologista. As participantes também foram pesadas e medidas utilizando a balança R110 (Welmy, São Paulo, Brasil) para ser realizado o cálculo de índice de massa corporal (IMC), que consiste em massa corporal/altura².

2.5.2. Avaliação da função pulmonar

Cada uma das participantes realizaram a avaliação da função pulmonar. Todos os exames serão feitos no equipamento HD PFR 3000 (NSpire Health, Inc. Longmont, CO, EUA) do Setor de Provas de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HUPE/UERJ, conforme a **Figura 4**. Todos estes testes seguiram a padronização da ATS (MILLER et al., 2005), analisando-se:

- a. CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF;
- b. DLCO;
- c. Pressão inspiratória máxima (PImax) e pressão expiratória máxima (PEmax).



Figura 4. Avaliação do teste de função pulmonar (TFP).

2.5.2.1. Espirometria

A espirometria avalia a função pulmonar por meio das medidas de fluxo e volumes gerados em ciclos respiratórios basais e forçados. Exige compreensão e colaboração do paciente, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas aplicadas por profissionais capacitados. Os valores obtidos são comparados a valores previstos adequados para a população avaliada (KNUDSON et al., 1983; CRAPO et al., 1981).

Antes do teste, os pacientes repousaram por cerca de 5 a 10 minutos. Foram orientados previamente a evitarem álcool e café nas últimas 4-6 horas e refeições volumosas 1 hora antes do exame. Previamente ao teste, o técnico explicou claramente a execução das manobras. Durante o teste, os indivíduos permaneceram na posição sentada e com a cabeça em posição neutra, fazendo o uso do clipe nasal (PEREIRA, 2002).

No presente trabalho, as equações de referência utilizadas para espirometria foram as de Pereira, de 2007 (PEREIRA et al., 2007). Todos os exames seguiram a padronização da *American Thoracic Society*, de 2005 (MILLER et al., 2005).

2.5.2.2. Capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DLCO)

As manobras de difusão pulmonar foram realizadas após repouso de cinco minutos. Um volume da amostra de 0,5 a 1 L foi coletado dentro de quatro segundos, após uma apneia inspiratória de aproximadamente 10 segundos. A média de duas manobras aceitáveis foi feita. Determinações em duplicata foram consideradas se os valores de dois testes mostrassem dentro de 10% ou 3 mL CO/min/mmHg (PEREIRA, 2002). As equações de referência utilizadas foram as de Neder (NEDER et al., 1999). O equipamento utilizado para realização deste exame foi o HD CPL (nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA) do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE-UERJ.

2.5.2.3. Força muscular respiratória

As mensurações das pressões respiratórias máximas dependem da compreensão das manobras a serem executadas e da colaboração do paciente para a realização de movimentos e esforços respiratórios realmente máximos. Assegurados esses critérios, os valores de $PI_{máx}$ e de $PE_{máx}$ dependem não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também do volume pulmonar em que forem realizadas as mensurações e do correspondente valor da pressão de retração elástica do sistema respiratório, o qual resulta da soma algébrica das pressões de retração elástica dos pulmões e da caixa torácica (SOUZA, 2002).

O equipamento utilizado para realização deste exame será o HD CPL (nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA) do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE-UERJ.

2.6. Teste de caminhada de seis minutos

Para a realização do TC6M, as participantes foram orientadas a percorrer o maior número de vezes um trecho demarcado no solo com cones em ambas as extremidades (percurso de 30 m), durante seis minutos. Foi ressaltado que, caso encontrem necessidade de diminuir o ritmo ou mesmo de interromper o teste, devem fazê-lo. O teste foi precedido e sucedido pela aferição da PA, FC, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio (SpO_2) com os participantes em repouso. O examinador demonstrou o TC6M ao indivíduo, antes que o mesmo inicie, para melhor compreensão.

Durante a execução do teste, os participantes foram monitorados verbalmente por meio da escala de percepção subjetiva de esforço modificada descrita por Borg (**ANEXO 5**), que foi utilizada no segundo, quarto e sexto minutos de caminhada. O examinador também utilizou palavras de incentivo a cada minuto. Ao término do sexto minuto, foi registrado o ponto de parada e a distância percorrida total (ATS, 2002).

2.7. Variabilidade da frequência cardíaca

Um monitor cardíaco telemétrico V800 (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) foi utilizado para registrar e analisar a VFC, com sua cinta elástica fixada ao tórax do participante de acordo com as instruções do manual do produto para que ficasse aderida à pele durante coleta de dados correta (**Figura 5**). A VFC foi analisada ao longo do TC6M, desde o momento em que iniciou o teste até o sexto minuto do mesmo. Os intervalos RR captados pelo cardiófrequencímetro foram exportados para o *software Kubios HRV* (versão 2.0.; Biomedical Signal Analysis Group, Kuopio, Finlândia) para o cálculo dos índices de VFC através das medidas em domínio de tempo, domínio de frequência e utilização do gráfico de análise não linear de Poincaré. As medidas na análise do domínio de tempo foram as seguintes: média dos intervalos RR; FC máxima; SDNN que representa a atividade autonômica global; RMSSD que representa a modulação vagal; pNN50 que também representa a modulação vagal; e a variabilidade dos intervalos RR (TINN) que representa a atividade autonômica global. As medidas na análise do domínio de frequência foram as seguintes: potência total (ms^2) que é a potência no espectro da HR entre 0,003-0,40 Hz; esta será especificada como LF (0,04-0,15 Hz) que é um marcador predominantemente de atividade simpática e HF (0,16-0,4 Hz) que é um marcador de atividade parassimpática; razão LF/HF representa o equilíbrio simpático-vagal onde um alto valor dessa razão indica dominância simpática do impulso autonômico cardíaco. Finalmente nós avaliamos o gráfico de Poincaré que gera medidas não lineares, conforme segue: SD1, que descreve a variabilidade de curto prazo (representa modulação parassimpática); SD2, que descreve a variabilidade de longo prazo (representa atividade autonômica cardíaca global); razão SD2/SD1; e ApEn, que indica a complexidade do ANS. O registro e análise foram realizados de acordo com a *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (1996).



Figura 5: Paciente com o uso do monitor cardíaco e cinta elástica.

2.8. Força muscular de quadríceps

Após, a realização do TC6M as pacientes foram convidadas a realizarem a avaliação da força muscular de quadríceps. Esta foi mensurada através de um dinamômetro de tração com capacidade do sensor de 200 kg (E-lastie 5.0, E-sporte SE, Brasil). A força máxima foi avaliada após uma contração sustentada de 5 s na perna dominante, sendo que o maior valor de 3 tentativas com intervalos de 1 min foi considerado para análise. Para padronizar a flexão do joelho em 90 graus para realizarem a extensão de joelho foi utilizado o goniômetro (JUSTO et al., 2017).

2.9. Força de preensão manual

A força de preensão manual (FPM) foi mensurada por meio de um dinamômetro hidráulico isométrico (SH5001, Saehan Corporation, Coreia) na mão do lado dominante do corpo. Os testes seguiram as recomendações prévias (CROSBY, et al., 1994). As participantes ficavam sentadas com o cotovelo fletido a 90° e o antebraço em posição neutra. Em seguida, eram realizadas 3 contrações voluntárias máximas com intervalos de 60 s entre os testes, sendo o maior valor utilizado para análise. Para calcular o valor do predito, utilizamos como referência Fortes et al. (2006).

2.10. *Health Assessment Questionnaire-disability index* (HAQ-DI)

A avaliação da atividade física foi através do questionário HAQ-DI, contém 20 perguntas, divididas em 8 categorias, relacionadas com atividades envolvendo movimentos dos braços e mãos, e membros inferiores. Cada pergunta apresenta um valor de 0 a 3, em que 0 é “sem dificuldade”, 1 “pouca dificuldade”, 2 “muita dificuldade” e 3 “não consegue”, ou seja, quanto maior o valor, maior a dificuldade para realizar a tarefa. O escore do HAQ-DI é obtido através da média aritmética do maior valor de cada categoria (BRUCE & FRIES, 2003).

2.11. Desfechos

2.11.1. Desfecho Primário

Proposição de valores de referência para a DTC6M, função pulmonar, função muscular, função física e os parâmetros da VFC.

2.11.2. Desfecho Secundário

Associação das variáveis de VFC, função pulmonar, função muscular e atividade física com a DTC6M

2.12. Análise Estatística

Foram realizadas duas análises estatísticas de acordo com os objetivos. A análise dos dados foi realizada através do software SPSS versão 26, tanto para o Artigo 1 como o Artigo 2. Primeiramente, o Artigo 1 apresentou a distribuição Gaussiana dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk e análise gráfica dos histogramas. A análise multivariada foi feita pela regressão linear múltipla (RLM). Já no Artigo 2, o teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a hipótese de normalidade das variáveis. As associações entre as variáveis clínicas do DTC6M e da VFC foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Spearman.

2.12.1. Variáveis de controle

- Idade
- Gênero
- Peso
- Altura
- IMC
- História Patológica Pregressa
- Escala de BORG

2.12.2. Variáveis de Exposição

- DTC6M
- Sinais vitais
- Variáveis de relacionadas a VFC (domínio do tempo)
- Variáveis de relacionadas a VFC (domínio da frequência)
- Variáveis de relacionadas a VFC (métodos não lineares)
- Variáveis da prova de função pulmonar
- Força muscular de quadríceps
- Força de preensão de manual
- Resultado do HAQ-DI

2.12.3. Variáveis de confusão

- Idade
- IMC
- Força muscular de quadríceps
- DLCO (% predito)
- PEmax (% predito)

2.12.4. Plano de análise estatística do artigo I

A análise estatística foi processada pelo software estatístico SPSS versão 26. A distribuição Gaussiana dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e análise gráfica dos histogramas. A análise descritiva foi expressa pelas medidas de tendência central e dispersão adequadas para dados numéricos e pela frequência e porcentagem para dados categóricos. A relação da DTC6M com as variáveis numéricas foi analisada pelo coeficiente de correlação de Pearson. A análise multivariada foi feita pela regressão linear múltipla, que identificou as variáveis independentes que explicam a variabilidade da DTC6M. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

A performance do modelo preditivo foi feita pelo coeficiente de determinação ajustado (R^2) e pela análise da distribuição dos resíduos, de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e avaliação gráfica do histograma. A calibração foi verificada pelas análises gráficas com os valores observados vs. previstos, juntamente com linha de regressão mostrando a inclinação e a intercepção; em adição, também foi avaliado o traçado dos limites de concordância de Bland-Altman.

2.12.5. Plano de análise estatística do artigo II

A análise dos dados foi realizada através do software SPSS versão 26. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a hipótese de normalidade das variáveis. As associações entre as variáveis clínicas do TC6M e da VFC foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados foram expressos pelos valores de mediana (intervalos interquartis) ou frequências (percentagens). As diferenças foram consideradas significantes quando $P < 0,05$.

2.12.6. Disponibilidade e acesso aos dados

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.

2.12.7. Limitação de estudo

Este estudo foi obrigado a cancelar as coletas semanais, devido ao *lockdown* da pandemia da COVID-19, tendo sido interrompido por 1 ano. Ao retomar as coletas, nos deparamos com a dificuldade das pacientes em realizar os testes de capacidade funcional e função física de máscaras cirúrgicas, que padronizamos para todas as participantes. Relataram cansaço durante os testes devido ao uso da máscara.

Algumas outras limitações do nosso estudo devem ser registradas. Primeiro, foi realizado em uma população relativamente pequena, embora a amostra seja homogênea e trata-se de uma condição rara. Nós usamos dados disponíveis apenas da população feminina, embora esse fato esteja em consonância com os achados

epidemiológicos gerais da ES e o sexo influencia sobremaneira na DTC6M (BRITTO et al., 2013; CROSBY et al., 1994). Em segundo lugar, a SpO_2 foi obtida por oximetria de dedo; o que impossibilitou uma aferição confiável dessa medida; a oximetria de testa teria sido mais confiável para evitar viéses pelo fenômeno de Raynaud e vasculopatia periférica (RIZZI et al., 2018). Finalmente, a HP não foi avaliada por meio de cateterismo cardíaco por questões éticas para submeter as pacientes a um procedimento tão invasivo, muitas vezes sem indicação clínica. Apesar dessas limitações, nossos resultados podem auxiliar o número crescente de ECR que tem aparecido em busca terapias modificadoras da ES-DPI, no intuito de incorporar a DTC6M como uma medida de desfecho clínico.

Capítulo 3 Produção Intelectual

3.1. Artigo #1

3.1.1. Metadados do artigo #1

Journal:	Clinical Biomechanics
Two-year Impact Factor (YEAR)¹:	2,034
Classificação Qualis (ANO)²:	A3
Publicado em:	15/09/2023

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

Iniciais dos autores, em ordem:	NAOS	IOF	BMS	AJL
Concepção	X	X		X
Métodos	X	X		X
Programação	X			X
Validação	X			X
Análise formal	X			X
Investigação	X			X
Recursos	X			X
Manejo dos dados	X			X
Redação do rascunho	X	X	X	X
Revisão e edição	X	X	X	X
Visualização	X	X	X	X
Supervisão	X			X
Administração do projeto				X
Obtenção de financiamento				X

Disponível para consulta em:

Disponível para consulta em:

Detalhes dos critérios em:

1

2

PERIPHERAL AND RESPIRATORY LARGELY EXPLAINS THE VARIABILITY OF 6-MIN WALKING DISTANCE IN PEOPLE WITH DIFFUSE CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS–ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Short title: 6-min walk test in systemic sclerosis

Author names and affiliations:

Nathália Alves de Oliveira Saraiva^a, Iasmim de Oliveira Farias^b, Brenda Mesquita dos Santos^b, Agnaldo José Lopes^{a,c,*}

^a Rehabilitation Sciences Post-Graduation Programme, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

^b Faculty of Physiotherapy, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

^c Local Development Post-Graduation Programme, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

*** Corresponding author:** Agnaldo José Lopes. Rehabilitation Sciences Post-Graduation Program, Augusto Motta University Center, Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil. Phone and fax numbers: +55 21 21 2576 2030. E-mail: phel.lop@uol.com.br

E-mail address of each author:

Nathália Alves de Oliveira Saraiva – nathaliaoliveira1988@gmail.com

Iasmim de Oliveira Farias – iasmim0912@gmail.com

Brenda Mesquita dos Santos – brendamesquitasantos@souunisuam.com.br

Agnaldo José Lopes – phel.lop@uol.com.br

Abstract

Background: Early triage, the search for new therapies, and closer monitoring of patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis–associated interstitial lung disease (dcSSc-ILD) before their lung function irreversibly deteriorates are urgent concerns. Because it is an independent predictor of SSc-related mortality, the 6-min walk test (6MWT) is a potentially useful tool to evaluate outcomes, along with pulmonary function tests (PFTs) and computed tomography.

Here, we built a predictive model for the 6-min walking distance (6MWD) in women with dcSSc-ILD without pulmonary arterial hypertension.

Methods: This was a cross-sectional study in which 69 women with dcSSc-ILD underwent the 6MWT, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), PFTs (including spirometry, measurement of diffusing capacity for carbon monoxide (D_{LCO}), and measurement of respiratory muscle strength), handgrip strength test, and quadriceps strength (QS) test.

Findings: The mean 6MWD was 447 ± 78 m, and 43.5% of the participants did not reach 80% of their predicted value. 6MWD correlated positively with QS ($r=0.418$, $P=0.0004$), forced vital capacity ($r=0.306$, $P=0.011$), D_{LCO} ($r=0.360$, $P=0.002$), maximum inspiratory pressure ($r=0.268$, $P=0.029$), and maximum expiratory pressure (MEP, $r=0.288$, $P=0.019$) and negatively with age ($r=-0.378$, $P=0.001$), body mass index (BMI, $r=-0.248$, $P=0.039$), and HAQ-DI ($r=-0.438$, $P=0.0001$). In the multiple linear regression analysis, QS, BMI, D_{LCO} , age, and MEP explained 72% of the 6MWD variability.

Interpretation: These findings may support the incorporation of the 6MWT, as a test of clinical outcome, into the increasing number of randomized controlled trials searching for disease-modifying therapies for dcSSc-ILD.

Keywords: Systemic sclerosis; Interstitial lung disease; Exercise; Pulmonary function tests; Muscle

1. Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterized by autoimmunity, small-vessel vasculopathy, and excessive collagen deposition in the skin and internal organs (Volkman et al., 2023). Based on more recent epidemiological data, the prevalence of SSc in Brazil is estimated at 105.6 per million, the vast majority of cases diagnosed in females (Horimoto et al., 2017). Among the autoimmune diseases, SSc has one of the worst impacts on activities of daily living and functional capacity under effort due to complications such as digital ulcers, cutaneous fibrosis, tendon retractions, arthritis, and impairment of internal organs such as the lungs, heart, kidneys, and gastrointestinal tract (Carandina et al., 2021). Pulmonary involvement, when present, is responsible for the reduction in functional capacity during exercise and represents the main cause of SSc-related deaths (Santus et al., 2017).

In Brazil, SSc-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) is related to worse prognosis, with higher mortality in patients with shorter disease duration and deterioration of lung function, which indicates a closer follow-up of this group of people (de Oliveira Martins et al.,

2022). The screening of patients with SSc-ILD should take into account not only the autoimmunity profile but also the presence of diffuse cutaneous SSc (dcSSc), a disease strongly linked to SSc-ILD (dcSSc-ILD) (Nihtyanova et al., 2014; Rahaghi et al., 2023). Although SSc affects several organs and systems, recent randomized controlled trials (RCTs) have focused on the search for treatments for dcSSc-ILDs (Bukiri and Volkmann, 2022). In the respiratory system, excess collagen in SSc causes irreversible damage to various lung structures, including the alveolar walls and interstitial spaces, altering respiratory mechanics and gas exchange (Solomon et al., 2013). Therefore, almost 90% of people with SSc show some form of lung damage throughout the course of the disease, and SSc-ILD is a frequent manifestation that is associated with significant functional damage (Guler et al., 2018). In these patients, the severity of lung damage is most frequently quantified and monitored in daily practice by means of pulmonary function tests (PFTs) (Antoniou et al., 2016).

SSc can cause various degrees of inflammation and necrosis in muscles. Muscle damage, when initiated early and clinically significant, has an unfavorable prognosis in the course of the disease (Paik et al., 2015; Varjú et al., 2017). The real prevalence of muscle involvement in people with SSc is not yet fully established, as it has ranged from 5-96% due to the various criteria used to define muscle injury (Varjú et al., 2017; Ranque et al., 2010). Although it is known that many of these patients have reduced quadriceps strength (QS) and that this can lower their 6-min walking distance (6MWD), the true effect of muscle damage on cardiorespiratory fitness during exertion in SSc has been little studied (Lima et al., 2015).

The 6-min walk test (6MWT) is a simple, noninvasive, easy-to-perform, and reliable submaximal aerobic exercise test that can be done safely in patients with advanced lung disease (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002). Unfortunately, patients with SSc usually have not only lung disease but also combinations of cardiopulmonary involvement, cutaneous fibrosis, musculoskeletal damage and joint disease, which can confound the interpretation of the 6MWT (Vandecasteele et al., 2016). Despite this difficulty, the 6MWT has been increasingly used to assess performance during exercise and as a monitoring tool and primary measure of outcome and response to therapy in SSc patients (Vandecasteele et al., 2016; Pugnet et al., 2018). In addition to the strong link between ILD and dcSSc, it is now also known that patients with dcSSc manifest differently from patients with limited cutaneous SSc (lcSSc), the former walking less during the 6MWT (Vandecasteele et al., 2017).

The 6MWT does not require exercise equipment or advanced training by technicians, and it better reflects the activities of daily living than other walking tests in SSc patients (Pugnet

et al., 2018). Although there are still doubts about the relevance of the 6MWT in patients with SSc-ILD, 6MWD is an independent predictor of SSc-related mortality (Pugnet et al., 2018). Given that the lung is one of the organs most involved in SSc and the multisystem nature of the disease in these patients, we believe that, in addition to lung damage, other conditions may contribute to poorer performance during the 6MWT. The needs for early screening, new treatments, and closer monitoring of patients with dcSSc-ILD before lung function becomes irreversibly damaged are considered urgent (de Oliveira Martins et al., 2022). Thus, this study aimed to build a predictive model for the 6MWD in women with dcSSc-ILD without pulmonary arterial hypertension (PAH).

2. Methods

2.1. Subjects

Between June 2020 and March 2023, a cross-sectional study was conducted with 69 women with dcSSc-ILD (among 79 eligible women) recruited at the Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. The participants had to be ≥ 18 years old and to meet the diagnostic criteria for SSc (Johnson, 2015). The diagnosis of ILD was made by chest computed tomography (CT), and limited ILD was diagnosed if the extent of the disease was $< 20\%$ (Vandecasteele et al., 2016). The diagnosis of dcSSc was based on the presence of skin changes extending to the trunk, thighs, and upper arms (LeRoy et al., 1988). Exclusion criteria: history of respiratory infection in the last four weeks; history of smoking; presence of PAH; and inability to perform functional tests. PAH was excluded according to the guidelines of the European Society of Cardiology/European Respiratory Society (Humbert et al., 2022).

All participants signed a consent form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, under number CAAE-52759521.2.0000.5259.

2.2. Measurements

Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) was used to assess physical function in eight categories: clothing and physical presence, waking up, eating, walking, hygiene, reach, gripping, and other activities of daily living. For each of these categories, the individual indicates the degree of difficulty by giving 1 of 4 possible responses, ranging from “no difficulty” = 0 to “unable to do so” = 3. The final HAQ-DI score is the average of the scores

of the 8 categories. Values of 0-1 indicate mild functional loss, 1.1-2 moderate functional loss, and 2.1-3 severe functional loss (Fries et al., 1980).

The PFTs included spirometry, diffusing capacity for carbon monoxide (D_{LCO}), and respiratory muscle strength measurements. All these exams were performed with HDpft 3000 equipment (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA) following established standards (Culver et al., 2017). D_{LCO} was measured using the standardized single-breath method. It is expressed as the mean of 2 consecutive measurements, and its value was normalized to serum hemoglobin. The equations by Pereira et al. (2007), Neder et al. (1999a), and Neder et al. (1999b) were used to calculate the predicted values of each participant.

Handgrip strength (HGS) was measured using a hydraulic isometric dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) in the dominant hand. The participant was seated with the elbow flexed at 90° and the forearm in a neutral position. The participant performed three maximum-strength voluntary contractions at intervals of 60 s. The highest value was taken for analysis (Crosby et al., 1994). QS was evaluated with a tensile dynamometer with a sensor capacity of 200 kg (E-lastec 5.0, E-sporte SE, Brazil). The range of motion up to 90° was determined, starting at 90° with the knee in flexion. Maximum strength was assessed after a 5-s sustained contraction of the dominant leg, and the highest value of three attempts at 1-min intervals was taken for analysis (Justo et al., 2017).

6-min walk test (6MWT) was performed according to previous recommendations (Rochester et al., 2015). The participants were instructed to walk as long as possible for 6 min on a flat stretch of hard surface indoors, marked on the ground with cones at both ends (course of 30 m). The 6MWT was preceded and followed by measurement of blood pressure (BP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), and peripheral oxygen saturation (SpO_2). The 6MWT was immediately discontinued if $SpO_2 < 80\%$, exhaustion, chest pain, intolerable cramps, or diaphoresis occurred. Oxygen desaturation was defined as a $\geq 4\%$ decrease in SpO_2 (Vandecasteele et al., 2017). The 6MWT was performed in duplicate with a 30-min interval between them. The highest 6MWD was compared to the values reported by Britto et al. (2013) and was considered abnormal if it was $<80\%$ of their predicted value.

2.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS statistical software version 26. The Gaussian distribution of the data was verified by the Shapiro–Wilk test and graphic analysis of the histograms. The descriptive analysis is expressed as measures of central tendency and disper-

sion suitable for numerical data and as frequency and percentage for categorical data. The relationship between the 6MWD and numerical variables was analyzed using Pearson's correlation coefficient. Multivariable analysis was performed using multiple linear regression (MLR), which identified the independent variables that explained the variability in the 6MWD. The significance level adopted was 5%.

The performance of the predictive model was assessed using the adjusted coefficient of determination (R^2) and the analysis of the residual distribution, according to the Shapiro–Wilk normality test and graphical evaluation of the histogram. Calibration was verified by graphical analysis with the observed vs. predicted values, along with a regression line showing the slope and intercept. The Bland–Altman limits of agreement were also evaluated.

3. Results

Among the 79 women who were evaluated for inclusion in the study, 10 were excluded for the following reasons: PAH ($n=5$), history of smoking ($n=3$), and inability to perform the 6MWT ($n=2$). The mean age and body mass index (BMI) of the included women were 49.4 ± 13.1 years and 25.4 ± 4.9 , respectively. The median time since the diagnosis of SSc was 9 (4.5–14) years. According to the HAQ-DI, 10 (14.5%) participants had severe functional loss. The median HGS was 19.9 (14–24) kgf, while the mean QS was 21.4 ± 7 kgf. Regarding lung function, 37 (53.6%) and 35 (50.7%) participants had forced vital capacity (FVC)% and $D_{LCO}\%$ <80%, respectively. The FVC%/ $D_{LCO}\%$ ratio was lower than 1.6 in only 4 (5.8%) participants. The clinical, physical function, muscle strength, and lung function data are listed in Table 1.

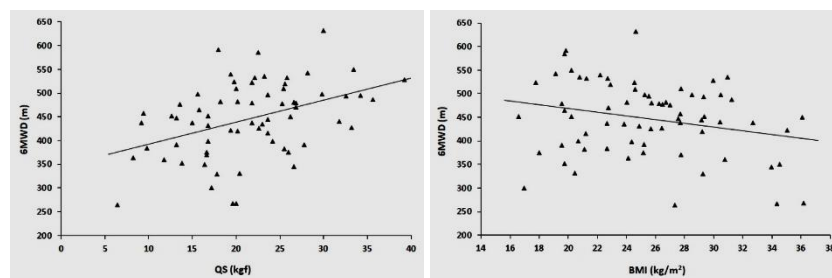
Table 1. Clinical data, physical function, muscle strength, and pulmonary function of women with diffuse cutaneous systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ($n=69$).

Variables	Values
Clinical data	
Age (years)	49.4 ± 13.1
Weight (kg)	64 ± 13.4
Height (m)	1.58 ± 0.06
BMI (kg/m^2)	25.4 ± 4.9
Anti-topoisomerase I (n, %)	50 (72.5%)
Anti-centromere (n, %)	5 (7.2%)
Physical function	

HAQ-DI (points)	0.88 (0.31–1.50)
Muscle strength	
HGS (kgf)	19.9 (14–24)
QS (kgf)	21.4 ± 7
Lung function	
FVC (% predicted)	75.6 ± 20
DLCO (% predicted)	76.6 ± 29.6
FVC/DLco (%)	1.04 ± 0.45
MIP (% predicted)	64.3 ± 26.2
MEP (% predicted)	46 ± 18.1

The values shown are mean ± SD, median (interquartile ranges), or number (frequency). BMI = body mass index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HGS = handgrip strength; QS = quadriceps strength; FVC = forced vital capacity; DLCO = diffusing capacity for carbon monoxide; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure.

The mean 6MWD was 447 ± 78 m, and 30 (43.5%) participants did not achieve 80% of their predicted value according to the equations by Britto et al. (2013). Oxygen desaturation at the end of the 6MWT occurred in 7 (10.1%) participants. The median HR before and at the end of the 6MWT was 80 (71–93) and 117 (102–132), respectively. The median RR before and at the end of the 6MWT was 20 (18.5–24) and 28 (24–32), respectively. The median SpO₂ before and after the 6MWT was 98 (95–99) and 97 (94–99), respectively. 6MWD was positively correlated with QS, FVC, D_{LCO}, maximum inspiratory pressure, and maximum expiratory pressure (MEP). 6MWD was negatively correlated with age, BMI, and HAQ-DI. The correlation coefficients of the 6MWD with clinical data, physical function, muscle strength, and lung function are shown in Table 2 and Fig. 1.



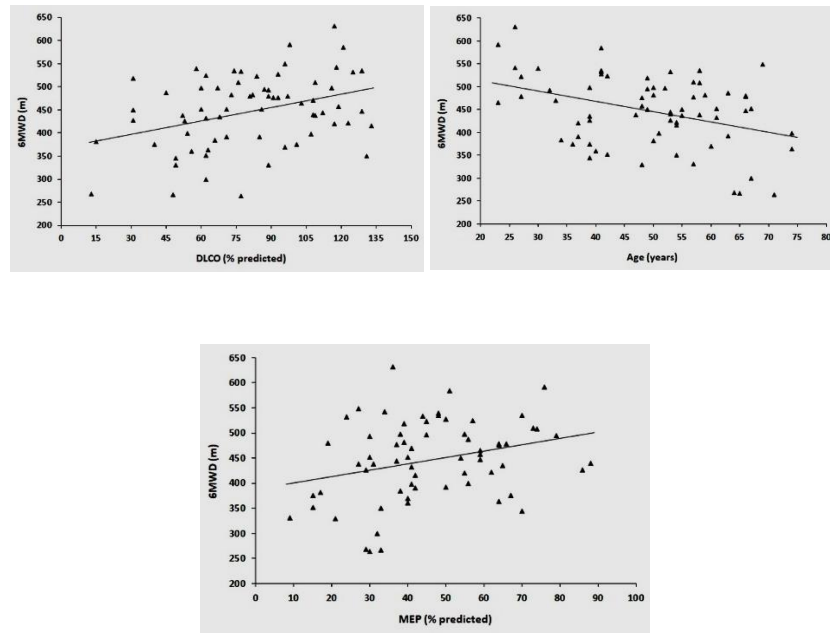


Fig. 1. Relationship of the 6-min walking distance (6MWD) with the quadriceps strength (QS, $r=0.418$, $P=0.0004$) (A), body mass index (BMI, $r=-0.248$, $P=0.039$) (B), diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO, $r=0.360$, $P=0.002$) (C), age ($r=-0.378$, $P=0.001$) (D), and maximal expiratory pressure (MEP, $r=0.288$, $P=0.019$) (E).

Table 2. Pearson's correlation coefficients for the 6-min walking distance with clinical data, physical function, muscle strength, and pulmonary function ($n=69$).

Variables	6MWD (m)	
	<i>r</i>	<i>P</i> -value
Age (years)	-0.378	0.001
Weight (kg)	-0.187	0.12
Height (cm)	0.105	0.39
BMI (kg/m ²)	-0.248	0.039
HAQ-DI (points)	-0.438	0.0001
HGS (kgf)	0.109	0.38
QS (kgf)	0.418	0.0004
FVC (% predicted)	0.306	0.011
DLCO (% predicted)	0.360	0.002
FVC/DLco (%)	-0.229	0.061
MIP (% predicted)	0.268	0.029
MEP (% predicted)	0.288	0.019

Bold type indicates significant correlations. BMI = body mass index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HGS = handgrip strength; QS = quadriceps strength;

FVC = forced vital capacity; DLCO = diffusing capacity for carbon monoxide; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure.

Using MLR, we observed that QS ($P=0.0001$), BMI ($P=0.0007$), D_{LCO} ($P=0.002$), age ($P=0.041$), and MEP ($P=0.043$) were significant independent variables predicting 6MWD, explaining 72% of its variability (adjusted $R^2=47\%$) (Table 3). Regarding the performance of the regression model, the Shapiro–Wilk test showed that the distribution of nonstandardized residuals was approximately normal ($P=0.12$). Regarding calibration of the regression model, there was a random distribution of the points along the adjusted regression line, expressing an absence of bias in the differences in relation to the mean (Fig. 2). Finally, the Bland–Altman plot showed that the vast majority of the differences were within the limits of agreement, with a random distribution along the mean values (Fig. 3).

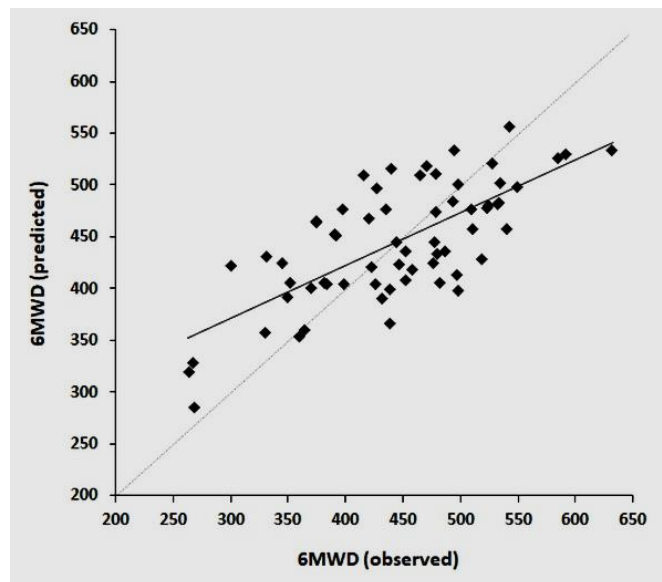


Fig. 2. Calibration plot of the observed vs predicted values for the 6-min walking distance (6MWD). There is a narrow slope between the adjusted regression line and the main diagonal and a strong correlation between the observed and the respective predicted data ($r=0.71$, $P<0.0001$).

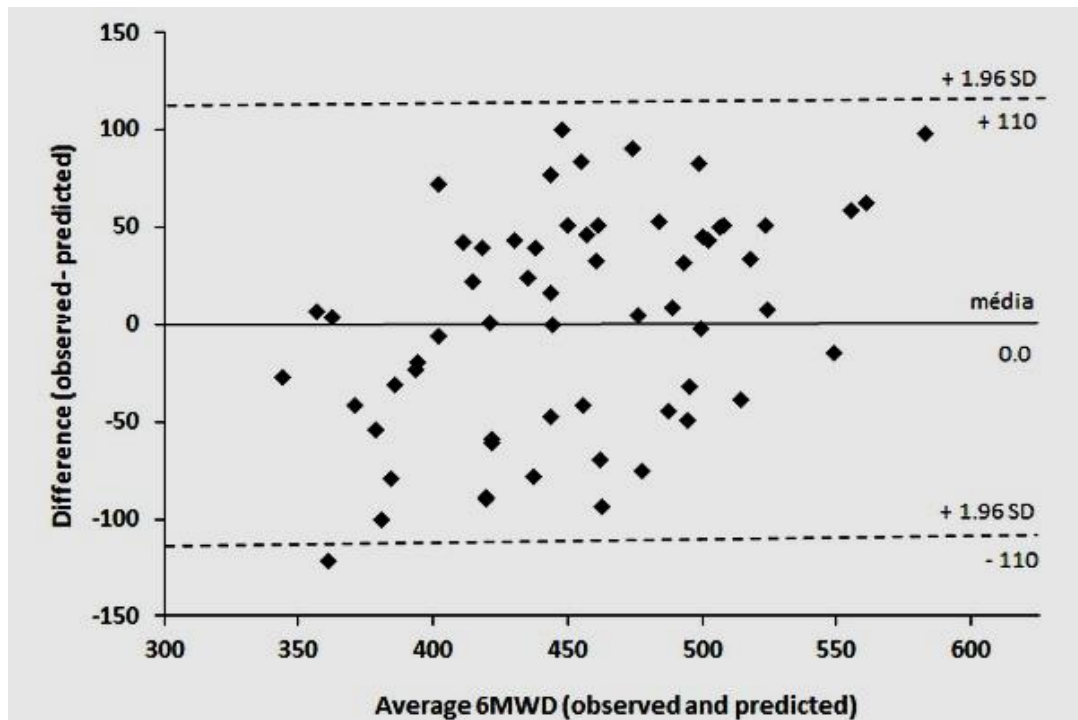


Fig. 3. Limits of agreement plot of the averaged values and the differences (observed - predicted values) for the 6-min walking distance (6MWD). It is noted that the vast majority of differences were within the limits of agreement, with a random distribution along the mean values. The mean difference was 0 with a standard deviation of 56.1 m, obtaining a 95% limit of agreement between -110 and 110, which was relatively narrow.

Table 3. Stepwise forward regression analysis for the 6-min walking distance using clinical data, physical function, muscle strength, and pulmonary function (n=69).

Independent variables	B	SEB	P-value	R²	Adjusted R²	RMSE
Constant	441.7	57.9	<0.0001			
QS (kgf)	4.552	1.106	0.0001	0.43	0.17	73
BMI (kg/m ²)	-5.653	1.585	0.0007	0.56	0.29	68
DLCO (% predicted)	0.817	0.256	0.002	0.65	0.40	62
Age (years)	-1.204	0.576	0.041	0.69	0.44	60
MEP (% predicted)	0.867	0.419	0.042	0.72	0.47	58

B = regression coefficient; SEB = standard error of the regression coefficient; R² = determination coefficient; RMSE = root-mean-square error; QS = quadriceps strength; BMI = body mass index; DLCO = diffusing capacity for carbon monoxide; MEP = maximal expiratory pressure.

4. Discussion

In addition to the involvement of the respiratory system, people with SSc have long-term involvement of the muscular and osteoarticular systems, which negatively impact functionality. Since ILD is associated with a worse prognosis in patients with SSc (de Oliveira Martins et al., 2022), we sought to evaluate the 6MWD performance of women with dcSSc-ILD who did not have extensive ILD or PAH, as this is the most representative group of patients with SSc-ILD. The main findings of the present study were that in women with SSc-ILD, the deterioration of lung function (especially the reduction in DLCO) strongly impairs the 6MWD. In these patients, the worse the muscle function (especially QS and MEP), the lower the 6MWD. Overall, QS, BMI, D_{LCO} , age, and MEP explained 72% of the 6MWD variability. To our knowledge, this is the first study that has sought to build a predictive model for 6MWD in women with dcSSc-ILD without PAH to contribute to the performance of new RCTs.

It is recommended that each patient with SSc perform the 6MWT at least once at the time of diagnosis and, if possible, regularly after that to obtain an individual value that can be used as a reference in the evaluation of therapeutic response (Vandecasteele et al., 2016). In our study, the mean 6MWD was 447 ± 78 m, which was well below that reported by Vandecasteele et al. (2017) in a cohort of patients with SSc without ILD and without PAH (484.2 ± 92.6 m) and well above that reported by Gadre et al. (2017) in patients with SSc-PAH (285.8 ± 88.3 m). In fact, a meta-analysis showed that patients with SSc-ILD walked farther than SSc patients without ILD/PAH and less than patients with SSc-PAH, although the authors did not directly evaluate the influence of sex on 6MWT performance (Vandecasteele et al., 2016). Our study found a significant correlation between the 6MWD and HAQ-DI. Deuschle et al. (2011) also observed an interrelationship between 6MWD and HAQ-DI, showing that an increase in HAQ score by 1 unit would increase the risk of abnormal 6MWD approximately 10-fold. However, unlike the study by Deuschle et al. (2011), who showed that the 6MWD could be predicted with an equation that included the HAQ-DI and D_{LCO} scores, the HAQ-DI was not included in our MLR model. One possible explanation is that their sample had a prevalence of ILD of only 32.6%, which at least partially reduces the impact of lung function on exercise performance.

In SSc-ILD, the probable causes of the abnormal ventilatory response to exercise include rapid and shallow breathing, inhomogeneity in ventilation–perfusion and increased dead-space ventilation due to parenchymal involvement and vascular injury caused by fibrosis (Boutou et al., 2016). In our sample, we did not observe large discrepancies between the percentage values of FVC and D_{LCO} , unlike Vandecasteele et al. (2016) and Pugnet et al. (2018), who evaluated heterogeneous patients with SSc, some with ILD and some with PAH in different

proportions. Corroborating this finding, the mean FVC%/D_{LCO}% ratio in our study was well below the 1.6 cutoff used as a predictor of PAH (Mecoli et al., 2018). Although we observed significant correlations of 6MWD with both FVC and D_{LCO}, only the latter entered our MLR model. In heterogeneous samples of SSc with different percentages of patients with SSC-ILD, Pugnet et al. (2018), Deuschle et al. (2011), and Lopes et al. (2016) observed D_{LCO} as an important contributor to the 6MWD estimate. In fact, the involvement of the pulmonary interstitium with structural derangement caused by the exaggerated secretion of collagen can lead to alveolar-capillary blockade and thus impair the transfer of gas to the pulmonary capillaries (Lopes et al., 2016).

In addition to myopathy and myositis, it is believed that changes in the small blood vessels of skeletal muscles may influence the cellular oxygen supply and thus contribute to poor exercise performance in patients with SSc (Lima et al., 2015). In our study, 2 measures of muscle strength were included in our MLR model: respiratory (MEP) and peripheral (QS). Evaluating a sample of patients with SSc-ILD, including both lcSSc and dcSSc, Andrade et al. (2019) did not observe a significant correlation between the 6MWD and QS, although QS was included in their predictive model for SpO₂ measured during the 6MWT. Similar to our study, Lima et al. (2015) demonstrated that QS is significantly associated with the 6MWD in a heterogeneous sample of patients with SSc. This highlights the importance of evaluating specific groups of patients with SSc, as it is a heterogeneous disease with different forms of presentation and evolutionary histories. Musculoskeletal involvement needs to be better evaluated in routine practice because clinically important muscle weakness usually indicates an unfavorable prognosis (Varjú et al., 2017).

The 6MWT is a robust and versatile tool that provides valuable information about diagnosis and prognosis in SSc (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002). In this regard, our MLR model confirms that functional performance in patients with dcSSc-ILD is affected not only by lung involvement but also by respiratory and peripheral muscle involvement. Age and BMI were also included in our model, which is not surprising because several reference equations for 6MWD in healthy people include these anthropometric variables as explanatory factors for 6MWD (Britto et al., 2013; Almeida et al., 2019). Interestingly, Villalba et al. (2017) showed that in a heterogeneous sample of patients with SSc, age, race, and dyspnea index were the three explanatory variables in their MLR model for 6MWD.

The limitations of our study should be noted. First, we enrolled only females, although this choice is in line with the general epidemiological findings of SSc, and sex strongly influences 6MWD (Britto et al., 2013; Almeida et al., 2019). Second, SpO₂ was obtained by finger oximetry, which is not a reliable method of measuring this variable; forehead oximetry would have been more reliable to avoid bias due to Raynaud's phenomenon and peripheral vasculopathy (Rizzi et al., 2018). Finally, PAH was not evaluated through cardiac catheterization because of the ethical issues of submitting patients to such an invasive procedure without clinical indication. Despite these limitations, our results may support the increasing number of RCTs that seek disease-modifying therapies for dcSSc-ILD, showing the value of incorporating the 6MWD as a clinical outcome measure.

5. Conclusion

Our study shows that in patients with dcSSc-ILD, in addition to reduced pulmonary diffusion, the deterioration of respiratory and peripheral muscle strength negatively impacted performance during the 6MWT. Furthermore, the higher the age and BMI were, the lower the 6MWD. Our results are promising and may contribute to future investigations aimed at new pharmacological therapies for dcSSc-ILD.

Conflict of interest statement

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article. No funding for research has been used.

Ethical Approval

The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the State University under number CAAE-52759521.2.0000.5259, and written informed consent was obtained from all participants.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [CNPq; Grant number #301967/2022-9), Brazil, the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ; Grant numbers #E-26/010.002124/2019, #E-26/211.187/2021, #E-26/211.104/2021, and #E-26/200.929/2022), Brazil, and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Finance Code 001, 88881.708719/2022-01, and 88887.708718/2022-00), Brazil.

References

- Almeida, V.P., Ferreira, A.S., Guimarães, F.S., Papathanasiou, J., Lopes, A.J., 2019. Predictive models for the six-minute walk test considering the walking course and physical activity level. *Eur J Phys Rehabil Med.* 55 (6): 824–833.
- Andrade, F.M., Oliveira, A.D., Lopes, A.J., 2019. Ventilation distribution as a contributor to the functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease without pulmonary hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 52 (8): e8513.
- Antoniou, K.M., Margaritopoulos, G.A., Goh, N.S., Karagiannis, K., Desai, S.R., Nicholson, A.G., et al., 2016. 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.* 68 (4): 1004–1012.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test, 2002. *Am J Respir Crit Care Med.* 166 (1): 111–117.
- Boutou, A.K., Pitsiou, G.G., Siakka, P., Dimitroulas, T., Paspala, A., Sourla, E., et al., 2016. Phenotyping exercise limitation in systemic sclerosis: the use of cardiopulmonary exercise testing. *Respiration* 91 (2): 115–123.
- Britto, R.R., Probst, V.S., de Andrade, A.F., Samora, G.A., Hernandez, N.A., Marinho, P.E., et al., 2013. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther.* 17(6): 556–563.
- Bukiri, H., Volkmann, E.R., 2022. Current advances in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Pharmacol.* 64: 102211.
- Carandina, A., Bellocchi, C., Rodrigues, G.D., Beretta, L., Montano, N., Tobaldini, E., 2021. Cardiovascular autonomic control, sleep and health related quality of life in systemic sclerosis. *Int J Environ Res Public Health* 18(5): 2276.
- Crosby, C.A., Wehbe, M.A., Mawr, B., 1994. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am.* 19 (4): 665–670.
- Culver, B.H., Graham, B.L., Coates, A.L., Wanger, J., Berry, C.E., Clarke, P.K., et al., 2017. Recommendations for a standardized pulmonary function report: an official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 196 (11): 1463–1472.
- de Oliveira Martins, L.V., Oliveira, S.M., Silvatti, J., de Amorim, F.G., Agapito Tito, C.V., Kayser, C., 2022. Mortality in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in

- Brazil: a real-life, long-term follow-up observational study. *J Clin Rheumatol*. 28 (2): e532–e538.
- Deuschle, K., Weinert, K., Becker, M.O., Backhaus, M., Huscher, D., Riemekasten, G., 2011. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 29 (2 Suppl 65): S53–S59.
- Fries, J.F., Spitz, P., Kraines, R.G., Holman, H.R., 1980. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 23 (2):137–145.
- Gadre, A., Ghattas, C., Han, X., Wang, X., Minai, O., Highland, K.B., 2017. Six-Minute Walk Test as a Predictor of Diagnosis, Disease Severity, and Clinical Outcomes in Scleroderma-Associated Pulmonary Hypertension: the DIBOSA Study. *Lung* 195 (5): 529–536.
- Guler, S.A., Winstone, T.A., Murphy, D., Hague, C., Soon, J., Sulaiman, N., et al., 2018. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann Am Thorac Soc*. 15 (12): 1427–1433.
- Horimoto, A.M.C., Matos, E.N.N., Costa, M.R.D., Takahashi, F., Rezende, M.C., Kanomata, L.B., et al., 2017. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2017; 57 (2): 107–114.
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., Badagliacca, R., Berger, R.M.F., Brida, M., et al., 2022. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 43 (38): 3618–3731.
- Johnson, S.R., 2015. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Curr Rheumatol Rep*. 17 (5): 32.
- Justo, A.C., Guimarães, F.S., Ferreira, A.S., Soares, M.S., Bunn, P.S., Lopes, A.J., 2017. Muscle function in women with systemic sclerosis: association with fatigue and general physical function. *Clin Biomech*. 47: 33–39.
- LeRoy, E.C., Black, C., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger Jr., T.A., et al., 1988. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 15 (2): 202–205.
- Lima, T.R., Guimarães, F.S., Carvalho, M.N., Sousa, T.L., Menezes, S.L., Lopes, A.J., 2015. Lower limb muscle strength is associated with functional performance and quality of life in patients with systemic sclerosis. *Braz J Phys Ther*. 19 (2): 129–136.
- Lopes, A.J., Ferreira, A.S., Lima, T.R., Menezes, S.L., Guimarães, F.S., 2016. An explanatory model of functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis: considerations for rehabilitation programs. *J Phys Ther Sci*. 28 (2): 569–575.

- Mecoli, C.A., Shah, A.A., Boin, F., Wigley, F.M., Hummers, L.K., 2018. Vascular complications in systemic sclerosis: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 37 (9): 2429–2437.
- Neder, J.A., Andreoni, S., Lerario, M.C., Nery, L.E., 1999a. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 32 (6): 719–727.
- Neder, J.A., Andreoni, S., Peres, C., Nery, L.E., 1999b. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 32 (6): 729–737.
- Nihtyanova, S.I., Schreiber, B.E., Ong, V.H., Rosenburg, D., Moinzadeh, P., Coghlan, J.G., et al., 2014. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 66 (6): 1625–1635.
- Paik, J.J., Wigley, F.M., Lloyd, T.E., Corse, A.M., Casciola-Rosen, L., Shah, A.A., et al., 2015. Spectrum of muscle histopathologic findings in forty-two scleroderma patients with weakness. *Arthritis Care Res.* 67 (10): 1416–1425.
- Pereira, C.A., Sato, T., Rodrigues, S.C., 2007. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 33 (4): 397–406.
- Pugnet, G., Marjanovic, Z., Deligny, C., Boussardon, K., Benzidia, I., Puyade, M., et al., 2018. Reproducibility and utility of the 6-minute walk test in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 45 (9): 1273–1280.
- Rahaghi, F.F., Hsu, V.M., Kaner, R.J., Mayes, M.D., Rosas, I.O., Saggar, R., et al., 2023. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res.* 24 (1): 6.
- Ranque, B., Bérezné, A., Le-Guern, V., Pagnoux, C., Allanore, Y., Launay, D., et al., 2010. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol.* 39 (6): 498–505.
- Rizzi, M., Radovanovic, D., Santus, P., Airoidi, A., Frassanito, F., Vanni, S., et al., 2018. Usefulness of six-minute walk test in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 36 (Suppl 113): 161–167.
- Rochester, C.L., Vogiatzis, I., Holland, A.E., Lareau, S.C., Marciniuk, D.D., Puhan, M.A., et al., 2015. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 192 (11): 1373–1386.

- Santus, P., Radovanovic, D., Frassanito, F., Cristiano, A., Rizzi, M., 2017. Is the six-minute walk test useful or useless in systemic sclerosis? *Eur J Intern Med.* 43: e37–e39.
- Solomon, J.J., Olson, A.L., Fischer, A., Bull, T., Brown, K.K., Raghu, G., 2013. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 22 (127): 6–19.
- Varjú, C., Péntek, M., Lóránd, V., Nagy, G., Minier, T., Czirják, L., 2017. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis: an unexplored aspect of the disease. *J Scleroderma Relat Disord.* 2 (1): 19–32.
- Vandecasteele, E., De Pauw, M., De Keyser, F., Decuman, S., Deschepper, E., Piette, Y.P., et al., 2016. Six-minute walk test in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 212: 265–273.
- Vandecasteele, E., Thevissen, K., Melsens, K., De Keyser, F., De Pauw, M., Deschepper, E., et al., 2017. Six-minute walk test in or out in evaluation of systemic sclerosis patients? *Clin Exp Rheumatol.* 35 (Suppl 106): 122–129.
- Villalba, W.O., Sampaio-Barros, P.D., Pereira, M.C., Cerqueira, E.M., Leme, C.A. Jr., Marques-Neto, J.F., et al., 2017. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 131 (1): 217–222.
- Volkman, E.R., Andréasson, K., Smith, V., 2023. Systemic sclerosis. *Lancet* 401 (10373): 304–318.

3.2. Artigo #2

3.2.1. Metadados do artigo #2

Journal:	BMC Research Notes
Two-year Impact Factor (YEAR)³:	0,527
Classificação Qualis (ANO)⁴:	B1
Publicado em:	30/09/2023

3.2.2. Contribuição dos autores do artigo #2 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*²

Iniciais dos autores, em ordem:	NAOS	IOF	BMS	AJL
Concepção	X	X	X	X
Métodos	X	X	X	X
Programação	X			X
Validação	X			X
Análise formal	X			X
Investigação	X	X	X	X
Recursos	X			X
Manejo dos dados	X			X
Redação do rascunho	X	X	X	X
Revisão e edição	X	X	X	X
Visualização	X	X	X	X
Supervisão	X			X
Administração do projeto				X
Obtenção de financiamento				X

Evaluation of cardiac autonomic control coupled with the 6-min walk test in women with systemic sclerosis

Short running title: Cardiac autonomic control and 6MWT in systemic sclerosis

Authors:

Nathália Alves de Oliveira Saraiva¹, Iasmim de Oliveira Farias², Brenda Mesquita dos Santos², Agnaldo José Lopes^{1,3,*}

¹ Post-Graduation Programme in Rehabilitation Sciences, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil.

² Faculty of Physiotherapy, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Av. Paris, 84, Bonsucesso, 21041-020, Rio de Janeiro, Brazil.

³ Post-Graduation Programme in Local Development, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil.

***Corresponding author:** Agnaldo José Lopes, Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil. E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

E-mail addresses for all authors:

Nathália Alves de Oliveira Saraiva: nathaliaoliveira1988@gmail.com

Iasmim de Oliveira Farias: iasmim0912@gmail.com

Brenda Mesquita dos Santos: brenda.mesquita@yahoo.com

Agnaldo José Lopes: agnaldolopes.uerj@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between sympathovagal balance and exercise performance, measured by the 6-min walk test (6MWT), in women with systemic sclerosis (SSc) without cardiac involvement.

Results: This was a cross-sectional study in which 69 women with SSc [median age 51 (40–63 years)] without cardiac involvement underwent the 6MWT. During the entire 6MWT period, heart rate variability (HRV) was assessed using dedicated software. The median 6-min walking distance (6MWD) was 451 (392–498) meters, and 29 (42%) participants did not achieve 80% of the predicted value. Desaturation during the 6MWT ($SpO_2 \leq 4\%$) was observed in 10.1% of

participants. Significant correlations were observed between 6MWD and the following HRV parameters: number of successive normal-to-normal RR interval differences >50 ms ($r_s=-0.397$, $P=0.013$), low-frequency range ($r_s=0.374$, $P=0.023$), high-frequency range ($r_s=-0.372$, $P=0.023$), and parasympathetic nervous system index ($r_s=-0.342$, $P=0.045$). In women with SSc, there is an interrelationship of the 6MWD with both vagal withdrawal and sympathetic hyperactivation. This relationship between autonomic imbalance and worse exercise performance might increase cardiovascular risk, even in patients without apparent cardiac involvement. The control of the autonomic nervous system of the heart may be a facilitator for treating patients with SSc.

KEYWORDS: Systemic sclerosis, Exercise, Autonomic nervous system, Heart rate

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is a complex immune-mediated disease of the connective tissue characterized by progressive fibrosis due to collagen deposition [1]. Although SSc is a multisystemic condition, cardiopulmonary manifestations are responsible for up to 85% of mortality [2]. In the heart, all structures can be affected, leading to inflammation, oxidative stress, vascular damage, and fibrosis [3]. The main underlying mechanism seems to be the impairment of the microcirculation, with abnormal vasoreactivity due to dysfunction of the autonomic nervous system (ANS) [4]. In fact, ANS dysfunction in patients with SSc is associated with the risk of arrhythmias and mortality, in addition to being an early marker of SSc progression that may help to identify subclinical involvement and precede cardiac fibrosis [5]. In SSc, it is believed that vagal withdrawal together with sympathetic hypertonia is a compensatory mechanism secondary to cardiac microvascular damage⁴. In these patients, ANS dysfunction with reduced heart rate variability (HRV) potentiates endothelial injury and accelerates the development of myocardial fibrosis, although the latter may appear early in the disease [6].

The 6-min walk test (6MWT) is a simple, inexpensive, easy-to-administer, well-tolerated, safe, noninvasive, and reliable submaximal test [7]. The 6MWT has been increasingly used to assess the exercise performance of SSc patients as a monitoring tool and as a primary measure of outcome and response to therapy [1]. The 6MWT is highly reproducible and can assess the overall prognosis of patients with SSc, in addition to better reflecting the activities of daily living than other stress tests [8]. Even so, doubts remain about the relevance of the 6MWT in patients with SSc due to the involvement of multiple organs, including the heart [8].

ANS dysfunction at rest seems to be associated with worse exercise tolerance, even in

patients with SSc without apparent cardiac involvement [4], although ANS dysfunction during exercise in these patients has not yet been studied. As low HRV is related to an increased risk of arrhythmic complications, the evaluation of HRV in patients with SSc during the 6MWT may help in the early detection of cardiac problems. Considering that sympathovagal imbalance is a potent risk factor for dangerous cardiovascular events and mortality, we believe that the possible interrelationship between HRV parameters and exertion may be useful in the evaluation of prognosis and in the risk stratification of individuals with SSc. Thus, the objective of this study was to evaluate the associations between sympathovagal balance and exercise measured by the 6MWT in women with SSc without cardiac involvement.

MAIN TEXT

Methods

Between May 2020 and February 2023, a cross-sectional study in 69 women with SSc (out of 83 eligible) was done. Those aged ≥ 18 years were recruited at the Hospital Universitário Pedro Ernesto of the Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, who met the diagnostic criteria for SSc [9]. The following exclusion criteria were used: diabetes mellitus, hypertension, and/or heart disease; absence of sinus rhythm on the electrocardiogram; use of beta-blockers; inability to walk; and inability to perform the 6MWT. Cardiac involvement was excluded based on the absence of physical findings suggestive of cardiac disease and a normal transthoracic echocardiogram.

All participants signed a consent form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Universitário Pedro Ernesto of the Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, under number CAAE-52759521.2.0000.5259.

The 6MWT was performed as recommended [10]. Briefly, the participants were instructed to walk the greatest possible distance in 6 min on a flat stretch of 30 m, marked on the ground with cones at both ends. The 6MWT was preceded and followed by measurement of blood pressure (BP), heart rate (HR), respiratory rate, and peripheral oxygen saturation (SpO₂). The 6MWT was immediately discontinued if SpO₂ was $< 80\%$ or if exhaustion, chest pain, intolerable leg cramps, or diaphoresis was observed. The 6MWT tests were performed in duplicate with a 30-min interval between them, and each participant's longest 6-min walking distance (6MWD) was compared to the predicted value [11].

Throughout the 6MWT, HRV was assessed using specific software (V800, Polar OY, Finland). The signs of normal-to-normal RR (NN) intervals captured by the cardiac monitor

were exported to Kubios HRV software (Kuopio, Finland) for HRV analysis through time/frequency domain measurements and Poincaré plot nonlinear analysis. Measures in the time-domain analysis were as follows: mean NN interval; maximum HR; standard deviation of all NN intervals (SDNN), which captures the total HRV and reflects the circadian heart rhythm; root mean square of the difference between the coupling intervals of adjacent NN intervals (rMSSD), which correlates with the activity of the parasympathetic nervous system (PNS); number of successive NN interval differences >50 ms (NN50), which primarily represents vagal activity; and the triangular interpolation of NN intervals histogram (TINN), which represents the global autonomic activity. Measures in the frequency domain analysis were total power (0.04-0.15 Hz), which reflects global autonomic activity; total power was subdivided into the low-frequency range [LF, (0.04-0.15 Hz)], which is predominantly a marker of sympathetic nervous system (SNS) activity, and the high-frequency range [HF, (0.15-0.40 Hz)], which reflects the modulation of PNS efferent activity by ventilation; and the LF/HF ratio, which reflects the autonomic balance, higher values of which indicate a predominance of the SNS. The power of the LF and HF components was evaluated in normalized units (nu). Finally, the following Poincaré plot nonlinear measures were evaluated: standard deviation, measuring the dispersion of points in the plot perpendicular to the line-of-identity (SD1), which describes the short-term variability (represents parasympathetic modulation); standard deviation, measuring the dispersion of points along the line-of-identity (SD2), which describes the long-term variability (represents global cardiac autonomic activity); SD2/SD1 ratio; and approximate entropy, which detects changes over time, indicating the complexity of the ANS. Registration and analysis were performed as recommended by the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [12].

Data were analyzed with SPSS software, version 26. The Shapiro–Wilk test was applied to verify the hypothesis of normality of the variables. The correlations between the clinical variables of the 6MWT and HRV were analyzed using Spearman's correlation coefficient. The results are expressed as median (interquartile range) or frequency (percentage). Differences were considered significant when $P < 0.05$.

Results

Among the 83 women who were evaluated for inclusion in the study, five were excluded due to heart disease, four due to hypertension, three due to diabetes mellitus, and two due to inability to perform the 6MWT. The median age and time since diagnosis were 50 (39–59) and 9.5 (4–15) years, respectively. None of the participants reported regular physical activity before the

evaluation. The demographic and clinical data of the sample evaluated are shown in Table 1.

Table 1 Demographic and clinical data of the evaluated sample ($n=69$)

Variables	Values
Demographic data	
Age (years)	51 (40–63)
BMI (kg/m ²)	26.4 (24–31)
Clinical characteristics	
ILD (n, %)	30 (43.5%)
Gastrointestinal symptoms (n, %)	26 (37.7%)
Renal crisis (n, %)	6 (8.7%)
Serology	
Anti-TOPO I positivity (n, %)	43 (62.3%)
Anti-RNAP III positivity (n, %)	22 (31.9%)
Anti-centromere positivity (n, %)	19 (27.53%)

BMI body mass index, *ILD* interstitial lung disease (diagnoses by computed tomography), *Anti-TOPO I* antibodies against topoisomerase I, *Anti-RNAP III* antibodies against RNA polymerase III. Results expressed as the median (interquartile range) or number (%).

The median 6MWD was 451 (392–498) meters, and 29 (42%) participants did not achieve 80% of the predicted value. Desaturation during the 6MWT ($\text{SpO}_2 \leq 4\%$) was observed in 7 (10.1%) participants. The 6MWT data and the HRV measurements obtained during the 6MWT are in Table 2.

Table 2 6-min walk test and heart rate variability data of patients with systemic sclerosis ($n=69$)

Variables	Values
6MWT	
6MWD (m)	451 (392–498)
Heart rate variability	
Maximum HR, bpm	130 (117–144)
Mean NN intervals, ms	506 (471–572)
SDNN, ms	8.5 (5.8–16)
rMSSD, ms	7.2 (4.9–20)
NN50, ms	2 (0–9.5)

TINN, ms	77 (51–186)
TP, ms ²	26 (9.5–90)
LF, ms ²	14 (6–72)
LF, nu	75.3 (43–87)
HF, ms ²	4 (1–32)
HF, nu	23.8 (13–56)
LF/HF	4.3 (0.9–9.1)
SD1, ms	5.1 (3.4–14.2)
SD2, ms	10.9 (7.1–18.3)
SD2/SD1	2 (1.2–2.7)
ApEn	1.2 (1–1.3)
PNS index	-2.8 (-3.3–2.1)
SNS index	6.5 (4.5–9.2)

6MWT 6-min walk test, 6MWD 6-min walking distance, HR heart rate, NN normal-to-normal RR intervals, SDNN standard deviation of all NN intervals, rMSSD root mean square of the difference between the coupling intervals of adjacent NN intervals, NN50 number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms, TINN triangular interpolation of NN intervals histogram, TP total power, LF low-frequency range, HF high-frequency range, SD1 measuring the dispersion of points in the plot perpendicular to the line-of-identity, SD2 standard deviation, measuring the dispersion of points along the line-of-identity, ApEn approximate entropy; PNS parasympathetic nervous system, SNS sympathetic nervous system. Results expressed as the median (interquartile range) or number (%).

The interrelationships between the 6MWT and HRV parameters are shown in Fig. 1. We observed significant correlations between the 6MWD and the following HRV parameters: NN50 ($r_s=-0.397$, $P=0.013$), LF ($r_s=0.374$, $P=0.023$), HF ($r_s=-0.372$, $P=0.023$), and PNS index ($r_s=-0.342$, $P=0.045$). No significant correlation was found between delta SpO₂ (pre- and post-6MWT) and HRV parameters.

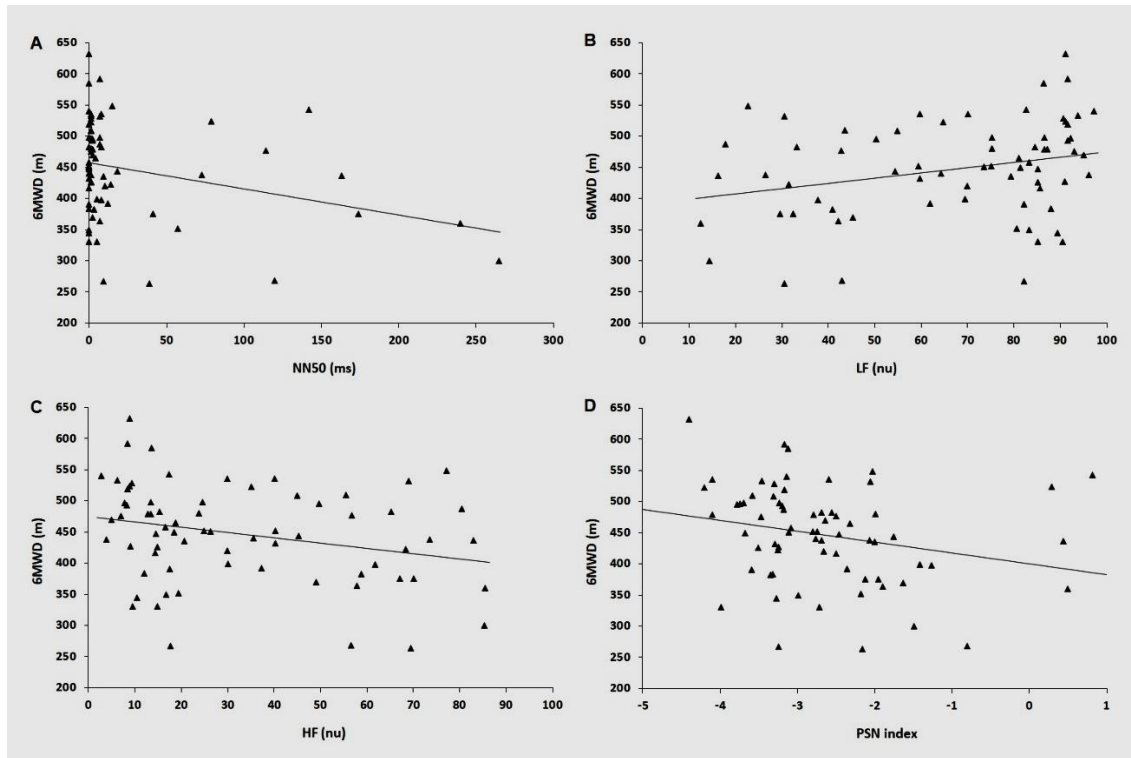


Fig. 1. Relationships of 6-minute walking distance (6MWD) with the number of interval differences of successive normal-to-normal RR intervals greater than 50 ms (NN50, $r_s=-0.397$, $P=0.013$) (A), low frequency range (LF, $r_s=0.374$, $P=0.023$) (B), high frequency range (HF, $r_s=-0.372$, $P=0.023$) (C), and index parasympathetic nervous system (PNS, $r_s=-0.342$, $P=0.045$) (D) in patients with systemic sclerosis.

Discussion

People with SSc may present involvement of the cardiovascular system that, even subclinically, can have a significant impact on functional capacity [13]. In this sense, HRV analysis is a powerful noninvasive tool for assessing the sympathetic and vagal modulations of the heart, in addition to being simple to apply and widely available [5]. Evaluating the ANS behavior during the 6MWT, we observed a relationship between both PNS withdrawal and SNS activation and the 6MWT measures. To our knowledge, this is the first study to evaluate HRV during a sub-maximal test in patients with SSc.

Patients with SSc have difficulty performing activities that require physical effort. In fact, almost half of our sample had a 6MWD < 80% of the predicted value. In this regard, it is important to note that vasculopathy causes inadequate blood flow to the cardiopulmonary system, which, together with musculoskeletal limitations, generates intolerance and limitation of exercise [14]. Transthoracic echocardiography has detected associations between a lower 6MWD and low left ventricular ejection fraction or pulmonary arterial systolic hypertension in

patients with SSc [8,15,16]. Since we excluded patients with abnormal transthoracic echocardiograms, it is possible that obvious cardiac structural changes do not explain our results.

Although the overall long-term prognosis of patients with SSc has improved in recent years, the proportion of deaths from heart disease has not changed significantly⁸, so monitoring cardiac involvement is essential in the management of these patients. We observed a direct relationship between LF—which is a marker of sympathetic hypertonia—and 6MWD. In line with our results, Di Paolo et al. [4] observed positive correlations of LF and LF/HF with peak oxygen uptake (VO_{2peak}) in patients with SSc without pulmonary hypertension undergoing cardiopulmonary exercise testing and monitoring with a 24-hour Holter monitor. These authors showed that the LF/HF ratio was the only independent predictor of VO_{2peak} , explaining 25% of its variability. Using 24-h Holter monitoring in women with SSc, Poliwczyk et al. [6] observed that they had lower LF than healthy controls, suggesting that sympathetic hyperactivation may disturb the balance between vasoconstriction and vasodilation in favor of the former. Since sympathetic hypertonia is associated with increased cardiovascular workload, endothelial dysfunction and coronary spasm, it is clinically important to further investigate these patients for possible subclinical cardiovascular damage [5].

An increase in vagal activity exerts a protective effect against ischemia and decreases HR and BP [5]. In the present study, however, we observed a negative correlation between the 6MWD and several parameters of vagal modulation, including the NN50, HF, and PNS index. PNS index is computed in Kubios HRV software using the mean NN interval, rMSSD, and Poincaré plot index SD1 [12]. Altogether, our findings reinforce the hypothesis that in patients with SSc, ANS dysfunction is related to an impairment in vagal regulatory outputs, with consequent reduction of baroreflex activity and SNS activation. Although the pathophysiological mechanisms are not yet fully understood, the SNS hyperactivity in these individuals can be explained at least in part as a compensatory response to the cardiac microvascular changes present even in the early stages of the disease. It is noteworthy, however, that if not modulated, microvascular damage per se may be responsible for the progression of SSc-associated vasculopathy and the chronic complications that occur in SSc⁴. The link between ANS and persistent low-grade chronic inflammation appears to be bidirectional in SSc and may deteriorate the microcirculatory system and compromise cardiac structures [5].

In conclusion, in women with SSc, there is an interrelationship of the 6MWD with both vagal withdrawal and sympathetic hyperactivation. This relationship between autonomic imbalance and worse exercise performance can increase cardiovascular risk, even in patients with-

out cardiac involvement assessed by transthoracic echocardiography. Cardiac autonomic balance may become a target in the treatment of patients with SSc. Thus, drug and nondrug approaches that reduce sympathetic hypertonia and prevent parasympathetic withdrawal should be considered to counteract autonomic dysfunction in SSc.

LIMITATIONS

The study has its limitations. First, it was performed in a relatively small population, although the sample was homogeneous, and this is a rare condition. Second, we used data only from females, though this is in agreement with the general epidemiological findings of SSc, which indicate a clear predominance in women [17]. Third, our assessment of SpO₂ using a finger probe may have been impaired in the correlational analysis, as the preferred method for monitoring SpO₂ in patients with SSc is using a forehead probe because the presence of Raynaud's phenomenon makes the finger and earlobe probes unreliable [13].

Abbreviations

6MWD: 6- minute walking distance; 6MWT: 6- minute walk test; ANS: autonomic nervous system; ApEn: approximate entropy; BP: blood pressure; HF: high-frequency range; HR: heart rate; HRV: heart rate variability; LF: low-frequency range; NN: normal-to-normal RR intervals; NN50: number of successive NN interval differences >50 ms; PNS: parasympathetic nervous system; rMSSD: root mean square of the difference between the coupling intervals of adjacent NN intervals; SD1: standard deviation, measuring the dispersion of points in the plot perpendicular to the line-of-identity; SD2: standard deviation, measuring the dispersion of points along the line-of-identity; SDNN: standard deviation of all NN intervals; SNS: sympathetic nervous system; SpO₂: peripheral oxygen saturation; SSc: systemic sclerosis; TINN: triangular interpolation of NN intervals histogram; TP: total power; VO_{2peak}: peak oxygen uptake.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Universitário Pedro Ernesto (CAAE-52759521.2.0000.5259). The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from all the participants in this study.

Consent to publish

Not applicable.

Availability of data and materials

All the data supporting the results are provided in the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [CNPq; Grant number #301967/2022-9], Brazil, the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro [FAPERJ; Grant numbers #E-26/010.002124/2019, #E-26/211.187/2021, #E-26/211.104/2021, and #E-26/200.929/2022], Brazil; and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior [CAPES, FinanceCode 001, 88881.708719/2022-01, and 88887.708718/2022-00].

Authors' contributions

N.A.O.S., I.O.F., B.M.S., R.S.X., and A.J.L. designed the study and drafted the manuscript. N.A.O.S., I.O.F., and B.M.S. performed the 6-min walk test. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Not applicable.

Author details

¹ Post-Graduation Programme in Rehabilitation Sciences, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil. ² Faculty of Physiotherapy, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Av. Paris, 84, Bonsucesso, 21041-020, Rio de Janeiro, Brazil. ³ Post-Graduation Programme in Local Development, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil.

REFERENCES

1. 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;212:265–73.
2. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809–15.
3. Tadic M, Zlatanovic M, Cuspidi C, Stevanovic A, et al. Left atrial phasic function and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: a new part of the old puzzle. *Echocardiography.* 2017;34(10):1447–55.
4. Di Paolo M, Gigante A, Liberatori M, Sardo L, Marinelli P, Rossetti M, et al. Effects of autonomic dysfunction on exercise tolerance in systemic sclerosis patients without clinical and instrumental evidence of cardiac and pulmonary involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;113(4 Suppl. 113):61–7.
5. Rodrigues GD, Carandina A, Scatà C, Bellocchi C, Beretta L, Soares PPS, et al. Sympatho-vagal dysfunction in systemic sclerosis: a follow-up study. *Life.* 2022;13(1):34.
6. Poliwczak AR, Waszczykowska E, Dziankowska-Bartkowiak B, Dworniak-Pryca K. Abnormalities of heart rate turbulence and heart rate variability as indicators of increased cardiovascular risk in patients with systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(6):707–13.
7. 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):111–7.
8. Pugnet G, Marjanovic Z, Deligny C, Boussardon K, Benzidia I, Puyade M, et al. Reproducibility and utility of the 6-minute walk test in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2018;45(9):1273–80.
9. Johnson SR. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(5):32.
10. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(11):1373–86.
11. 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(6):556–63.

12. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–65.
13. 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):161–7.
14. 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):S103–8.
15. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA Jr, Marques-Neto JF, Paschoal IA. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest*. 2007;131(1):217–22.
16. Sanges S, Launay D, Rhee RL, Sitbon O, Hachulla É, Mouthon L, et al. A prospective study of the 6 min walk test as a surrogate marker for haemodynamics in two independent cohorts of treatment-naïve systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1457–65.
17. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRD, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(2):107–14.

3.3 Artigo #3

3.3.1. Metadados do artigo #3

Journal:	Clinical Biomechanics
Two-year Impact Factor (YEAR)⁵:	2,034
Classificação Qualis (ANO)⁶:	A3
Publicado em:	26/10/2023

3.3.2. Contribuição dos autores do artigo #3 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*²

Iniciais dos autores, em ordem:	NAOS	IOF	BMS	AJL
Concepção	X	X		X
Métodos	X	X		X
Programação	X			X
Validação	X			X
Análise formal	X			X
Investigação	X			X
Recursos	X			X
Manejo dos dados	X			X
Redação do rascunho	X	X	X	X
Revisão e edição	X	X	X	X
Visualização	X	X	X	X
Supervisão	X			X
Administração do projeto				X
Obtenção de financiamento				X

Reply to Letter to the Editor: “Why 43.5% of Brazilian women with systemic sclerosis have an abnormal 6-min walk distance? The implication of parity”

Author names and affiliations:

Nathália Alves de Oliveira Saraiva^a, Iasmim de Oliveira Farias^b, Brenda Mesquita dos Santos^b, Rosemere Saldanha Xavier^c, Agnaldo José Lopes^{a,c,*}

^a Rehabilitation Sciences Post-Graduation Programme, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

^b Faculty of Physiotherapy, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

^c Local Development Post-Graduation Programme, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

*** Corresponding author:** Agnaldo José Lopes. Rehabilitation Sciences Post-Graduation Program, Augusto Motta University Center, Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil. Phone and fax numbers: +55 21 21 2576 2030. E-mail:

alopes@souunisuam.com.br

E-mail address of each author:

Nathália Alves de Oliveira Saraiva – nathaliaoliveira1988@gmail.com

Iasmim de Oliveira Farias – iasmim0912@gmail.com

Brenda Mesquita dos Santos – brendamesquitasantos@souunisuam.com.br

Rosemere Saldanha Xavier – rosemerexa@gmail.com

Agnaldo José Lopes – agnaldolopes.uerj@gmail.com

Word Count

Number of words: 835

Number of references: 15

Keywords: Systemic sclerosis; Interstitial lung disease; Exercise; Pulmonary function tests;
Muscle

We thank Dr. Khansa Derbel and Dr. Helmi Ben Saad for their comments (Derbel and Been Saad, 2023) on our article “Reference value for the 6-min walking distance in women with systemic sclerosis considering the impact of muscle strength” (de Oliveira Saraiva et al., 2023). We would like to take this opportunity to address the concerns that are outlined in their letter.

First, the association of multiparity with some factors and/or conditions such as accelerated aging, increased oxidative stress, and cardiovascular diseases is quite interesting and intriguing (Alsammani and Ahmed, 2015). It can be argued that multiparity negatively impacts the performance in the 6-min walk test (6MWT). This test was introduced in 2002 (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002) and has become a reliable measure to assess hypoxemia and functional capacity on exertion, simple to perform and easy to interpret, as long as there is strict adherence to the initial guideline that was revised in 2010 and 2014. Although Dr. Khansa Derbel and Dr. Helmi Ben Saad brilliantly show some studies evaluating the impact of parity on 6-min walking distance (6MWD) in both healthy women (Ben Saad et al., 2009; Vaish and Chorsiya, 2023) and sick women (Ben Saad et al., 2015; Latiri et al., 2012), none of the reference equations involving the Brazilian population include parity as an independent prediction variable in their model (Negreiros et al., 2017; Almeida et al., 2019). Of note, the Brazilian study by Câmara et al. (2015) showed that teenage birth and multiparity are associated with poorer physical performance – as assessed through handgrip strength, chair support, and walking speed but not 6MWT – in middle-aged women from a low-income environment. However, physical performance and functional capacity as assessed by the 6MWT may not constitute the same outcome. For the sake of curiosity, we retrospectively obtained parity data from our sample where only four patients had a number of pregnancies $\geq$

4; the observed correlation between parity and 6MWD was negative but weak (Pearson's correlation coefficient = -0.17, $P = 0.14$), such that it still did not enter the multivariate model using the stepwise forward method.

Second, the compromised reproductive health is common in women with diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc) and severe internal organ involvement (Lazzaroni et al., 2023) – which is the case in our sample. In addition to the fact that patients with dcSSc may be at greater risk of miscarriage, many of them use teratogenic medications (e.g., methotrexate, leflunomide, cyclophosphamide) (Grygiel-Górniak et al., 2023). Therefore, women with dcSSc-associated interstitial lung disease (dcSSc-ILD) should be carefully informed about the risks during pregnancy and possibly discouraged from becoming pregnant (Lazzaroni et al., 2023). These findings may explain, at least in part, the differences between our results and those described in women with diabetes mellitus (Latiri et al., 2012) or obstructive sleep apnea syndrome (Ben Saad et al., 2015).

Third, our study established a reference value for the 6MWD in women with dcSSc-ILD that considers the effects of muscle and lung function. Since SSc-ILD is related to higher mortality (de Oliveira Martins et al., 2022) and the dcSSc form is strongly linked to a worse prognosis (Rahaghi et al., 2023), we hypothesized that dcSSc-ILD would strongly impact the 6MWD. Furthermore, considering that muscle involvement causes important damage in the course of SSc with a highly unfavorable prognosis (Varjú et al., 2017), we also assume a high impact of muscle dysfunction on 6MWD. Combining lung and muscle damage, which are conditions that bring dismal prognoses for SSc, the variables related to muscle function (quadriceps strength) and lung function (pulmonary diffusion and maximal expiratory pressure) only allowed the entry of two anthropometric and demographic parameters (body mass index and age) in our multivariate predictive model.

Fourth, our model explained 72% of the variability of 6MWD because of the strong impact of lung and muscle damage, with a cumulative coefficient of determination (R^2) higher than those observed in prediction equations for healthy individuals (Negreiros et al., 2017; Almeida et al., 2019). Of note, the performance of our reference equation was considered very good: the distribution of the unstandardized residuals was almost normal; the calibration of the reference equation showed no bias in the differences in relation to the mean; and the Bland-Altman plot showed that the vast majority of differences were within the limits of agreement. Together, this indicates an adequate adjustment to our equation that calls for further studies on external, larger samples to validate it before clinical use.

We would like to thank Dr. Khansa Derbel and Dr. Helmi Ben Saad for their well-researched and insightful comments, which we consider an opportunity to continue developing and improving our work. We completely agree with them that investigating the impacts of parity in 6MWT presents a promising avenue for future research in SSc, with an emphasis on studies involving different ethnicities and ancestry. This may be of particular importance in milder forms of SSc where clinical trials in the search for new drugs will also certainly be initiated.

Sincerely,

The authors

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

Almeida, V.P., Ferreira, A.S., Guimarães, F.S., Papathanasiou, J., Lopes, A.J., 2019.

Predictive models for the six-minute walk test considering the walking course and physical activity level. *Eur J Phys Rehabil Med.* 55 (6): 824–833.

Alsammani, M.A., Ahmed, S.R., 2015. Grand multiparity: risk factors and outcome in a tertiary hospital: a comparative study. *Mater Sociomed.* 27 (4): 244–247.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories.

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test, 2002. *Am J Respir Crit Care Med.* 166 (1): 111–117.

Ben Saad, H., Prefaut, C., Tabka, Z., Mtir, A.H., Chemit, M., Hassaoune, R., et al., 2009. 6-minute walk distance in healthy North Africans older than 40 years: influence of parity. *Respir Med.* 103 (1): 74–84.

Ben Saad, H., Ben Hassen, I., Ghannouchi, I., Latiri, I., Rouatbi, S., Escourrou, P., et al., 2015. 6-min walk-test data in severe obstructive-sleep-apnea-hypopnea-syndrome (OSAHS) under continuous-positive-airway pressure (CPAP) treatment. *Respir Med.* 109 (5): 642–655.

de Oliveira Martins, L.V., Oliveira, S.M., Silvatti, J., de Amorim, F.G., Agapito Tito, C.V., Kayser, C., 2022. Mortality in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in Brazil: a real-life, long-term follow-up observational study. *J Clin Rheumatol.* 28 (2): e532–e538.

de Oliveira Saraiva, N.A., de Oliveira Farias, I., Dos Santos, B.M., Xavier, R.S., Lopes, A.J., 2023. Reference value for the 6-min walking distance in women with systemic sclerosis considering the impact of muscle strength. *Clin Biomech. (Bristol, Avon)* 109: 106094.

- Derbel, K., Ben Saad, H., 2023. Why 43.5% of Brazilian women with systemic sclerosis have an abnormal 6-min walk distance? The implication of parity. *Clin Biomech. (Bristol, Avon)*. (ahead of print).
- Grygiel-Górniak, B., Masiero, E., Nevaneeth, B.C., Jojy, M.M., 2023. Rheumatic diseases in reproductive age-the possibilities and the risks. *Reprod Sci.* 30 (1): 111–123.
- Latiri, I., Elbey, R., Hcini, K., Zaoui, A., Charfeddine, B., Maarouf, M.R., et al., 2012. Six-minute walk test in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients living in Northwest Africa. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 5: 227–245.
- Lazzaroni, M-G., Crisafulli, F., Moschetti, L., Semeraro, P., Cunha, A-R., Neto, A., et al., 2023. Reproductive issues and pregnancy implications in systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 64 (3): 321–342.
- Negreiros, A., Padula, R.S., Bernardes, R.A.B., de Moraes, M.V., Pires, R.S., Chiavegato, L.D., 2017. Predictive validity analysis of six reference equations for the 6-minute walk test in healthy Brazilian men: a cross-sectional study. *Braz J Phys Ther.* 21 (5): 350–356.
- Rahaghi, F.F., Hsu, V.M., Kaner, R.J., Mayes, M.D., Rosas, I.O., Saggar, R., et al., 2023. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res.* 24 (1): 6.
- Vaish, H., Chorsiya, V., 2023. Influence of parity on six-minute walk test in Indian females. *Health Care Women Int.* 44 (6): 753–763.
- Varjú, C., Péntek, M., Lóránd, V., Nagy, G., Minier, T., Czirják, L., 2017. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis: an unexplored aspect of the disease. *J Scleroderma Relat Disord.* 2 (1): 19–32.

3.4. Participação em Eventos Científicos

3.4.1 Metadados da participação em evento científicos

Natureza do trabalho	Apresentação de trabalho na modalidade oral
Título	Associação entre a capacidade funcional, pulmonar e força muscular em mulheres com esclerose sistêmica
Ano	2021
País	Brasil
Classificação do evento	Local
Nome do evento:	XVIII Semana de Pesquisa, Extensão, Pós-graduação e Inovação da UNISUAM
Cidade do evento:	Rio de Janeiro
Título dos anais do evento	-
Volume, Fascículo, Série	-
Página inicial-final	-
Nome da editora:	-
Cidade da editora:	-



CERTIFICADO

Certificamos que

Nathália Alves de Oliveira, Ariane Moreira Carneiro de Oliveira, Iasmim de Oliveira Farias,

Lizandra Focht de Souza, Agnaldo José Lopes,

participaram da XVIII Semana de Pesquisa, Extensão, Pós-Graduação e Inovação da UNISUAM, intitulada Ciência, Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento, apresentando a pesquisa **ASSOCIAÇÃO ENTRE CAPACIDADE FUNCIONAL, PULMONAR E FORÇA MUSCULAR EM MULHERES COM ESCLEROSE SISTÊMICA**, realizada online no dia 21 de outubro de 2021.

Rio de Janeiro, 21 de outubro de 2021

Claudia de Freitas Lopes Costa
Diretora de Pesquisa, Extensão e Inovação

Av. Paris, 84 - Bonsucesso
Av. Cesário de Melo, 2571 - Campo Grande
Rua Fonseca, 240 - Bangu Shopping
Rua Apicás, 320 - Taquara - Jacarepaguá

3882-9797
www.unisuam.edu.br

Centro Universitário Augusto Motta
Decreto Presidencial de 27 de outubro de 1997
DOU de 29 de outubro de 1997

3.4.2. Metadados da participação em evento científico

Natureza do trabalho	Resumo científico
Título	Força de quadríceps impacta positivamente a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em mulheres com esclerose sistêmica
Ano	2021
País	Brasil
Classificação do evento	Internacional
Nome do evento:	1º Congresso Internacional de Fisioterapia Musculoesquelética
Cidade do evento:	Rio de Janeiro
Título dos anais do evento	Anais 1º Congresso Internacional de Fisioterapia Musculoesquelética
Volume, Fascículo, Série	Vol. 4, n. 1
Página inicial-final	Pg. 44
Nome da editora:	Arquivos Brasileiros de Educação Física (<i>Brazilian Archives of Physical Education</i>)
Cidade da editora:	-



FORÇA DE QUADRÍCEPS IMPACTA POSITIVAMENTE A DISTÂNCIA PERCORRIDA NO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM MULHERES COM ESCLEROSE SISTÊMICA

Nathália Alves de Oliveira Saraiva¹, Damara Guedes Gardel¹, Dayana Cristina Neiva de Souza¹, Agnaldo José Lopes¹

1. Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação e do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento Local da UNISUAM

Introdução: Esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune, de natureza multissistêmica, complexa e de origem desconhecida, causada por excesso de deposição de colágeno em diversos tecidos do corpo, podendo ocasionar fibrose em pele e órgãos viscerais. Fraqueza muscular é encontrada em até 90% dos casos, estando associada com significativa incapacidade e importante carga psicossocial e econômica. Na ES, a avaliação da capacidade funcional tem sido rotineiramente avaliada através do teste de caminhada de seis minutos (TC6M). **Objetivo:** Correlacionar a distância do TC6M (DC6M) com a função muscular e a função física em mulheres com ES. **Métodos:** 24 mulheres com ES realizaram avaliação da força muscular de quadríceps através de um dinamômetro de tração com capacidade do sensor de 200 kg (E-lastie 5.0, E-sporte SE, Brasil) e da força de preensão manual (FPM) através de um dinamômetro hidráulico isométrico (SH5001, Saehan Corporation, Coreia). Em seguida, foi aplicado o Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) para avaliação da função física; este consiste em um questionário com perguntas sobre movimentos finos dos membros superiores e atividades dos membros inferiores, onde as respostas possíveis têm um valor de 0 a 3 (quanto maior o valor, maior a dificuldade em realizar a tarefa). Finalmente, essas participantes submeteram ao TC6M em um corredor de 30 metros. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAAE: 02794918.1.00005259). A associação entre as variáveis foi realizada através do programa SPSS versão 20 (IBM, Corporation, EUA), sendo analisada a correlação de Spearman (r_s). **Resultados:** Em relação à idade, a mediana foi de 51 (53,25-72) anos. Já as medianas para peso, altura e índice de massa corporal foram de 62,75 kg (62,75-53,25), 1,60 m (1,57-1,65) e 24,62 kg/m² (20,5-28,6), respectivamente. Em relação à DC6M, a mediana foi de 487 (447-524) metros. Houve correlação significativa entre a DC6M e a força de quadríceps ($r_s=0,498$, $P=0,016$) e, ainda, entre a FPM e o escore do HAQ-DI ($r_s=-0,634$, $P=0,002$). **Conclusão:** Em pacientes com ES, quanto maior a força de quadríceps, maior é a capacidade funcional. Além do mais, quanto maior a FPM, melhor é a função física dessas pacientes.

CAAE: 02794918.1.00005259

Palavras-chave: Escleroderma sistêmico; Exercício físico; Caminhada; Anormalidades Musculoesqueléticas;

3.4.3 Metadados da participação em evento científico

Natureza do trabalho	Apresentação de trabalho na modalidade oral
Título	Relações entre a capacidade funcional, função física e força muscular periférica em mulheres com esclerodermia
Ano	2022
País	Brasil
Classificação do evento	Local
Nome do evento:	XXIV Congresso Brasileira de Fisioterapia
Cidade do evento:	Rio de Janeiro
Título dos anais do evento	-
Volume, Fascículo, Série	-
Página inicial-final	-
Nome da editora:	-
Cidade da editora:	-



3.4.4 Metadados da participação em evento científico

Natureza do trabalho	Apresentação de trabalho na modalidade pôster
Título	Correlações entre teste de caminhada de seis minutos, função física e força muscular periférica em mulheres com esclerodermia
Ano	2022
País	Brasil
Classificação do evento	Local
Nome do evento:	Congresso Científico HUPE
Cidade do evento:	Rio de Janeiro
Título dos anais do evento	-
Volume, Fascículo, Série	-
Página inicial-final	-
Nome da editora:	-
Cidade da editora:	-



3.4.5 Metadados da participação em evento científico

Natureza do trabalho	Apresentação de trabalho na modalidade pôster
Título	Associação entre a variabilidade da frequência cardíaca e a performance durante o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com esclerose sistêmica
Ano	2022
País	Brasil
Classificação do evento	Local
Nome do evento:	XIX Semana Internacional de Pesquisa, Extensão, Pós-graduação e Inovação da UNISUAM
Cidade do evento:	Rio de Janeiro
Título dos anais do evento	-
Volume, Fascículo, Série	-
Página inicial-final	-
Nome da editora:	-
Cidade da editora:	-



3.4.6 Metadados da participação em evento científico

Natureza do trabalho	Apresentação de trabalho na modalidade E-pôster eletrônico
Título	Teste de caminhada de 6 minutos com o controle autonômico cardíaco em mulheres com esclerose sistêmica
Ano	2023
País	Brasil
Classificação do evento	Local
Nome do evento:	I FÓRUM DISCENTE DA ABRAPG-FT
Cidade do evento:	Rio de Janeiro
Título dos anais do evento	-
Volume, Fascículo, Série	-
Página inicial-final	-
Nome da editora:	-
Cidade da editora:	-



3.4.7 Metadados da participação em evento científico

Natureza do trabalho	Apresentação de trabalho na modalidade E-pôster eletrônico
Título	Variabilidade da distância de caminhada de 6 minutos em pacientes com doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica cutânea difusa
Ano	2023
País	Brasil
Classificação do evento	Local
Nome do evento:	I FÓRUM DISCENTE DA ABRAPG-FT
Cidade do evento:	Rio de Janeiro
Título dos anais do evento	-
Volume, Fascículo, Série	-
Página inicial-final	-
Nome da editora:	-
Cidade da editora:	-



4. Considerações Finais

Nossos achados mostram que, em pacientes com ES-DIP, ao lado de uma reduzida difusão pulmonar, a deterioração da força muscular respiratória e periférica impactam negativamente a performance durante o TC6M. Além do mais, quanto maior a idade e o IMC, menor a DTC6M. Nossos resultados são promissores e podem se tornar uma contribuição para futuras investigações voltadas para novas terapias farmacológicas para ES-DIP.

Já em mulheres com ES, houve uma interrelação da DTC6M tanto com a retirada vagal quanto com a hiperativação simpática. Esta relação entre o desequilíbrio autonômico e a piora da performance ao exercício pode potencialmente aumentar o risco cardiovascular, mesmo em pacientes sem envolvimento cardíaco avaliado pelo ecocardiograma transtorácico. O balanço autonômico cardíaco pode ser um potencial alvo no tratamento de pacientes com ES. Assim, abordagens medicamentosas e não medicamentosas que reduzem a hipertonia simpática e impeçam a retirada do parassimpático devem ser consideradas para neutralizar a disfunção autonômica na ES.

Sendo assim, nosso estudo contém resultados suficientes para outros estudos darem sequência como, por exemplo, o uso da equação proposta para a DTC6M. O TC6M em pacientes com ES avalia a capacidade funcional desses pacientes, sendo um marcador clínico importante como medida de desfecho. Além disso, pode ser usado como ferramenta de triagem para complicações pulmonares, ou prognóstico da doença. Essas informações poderão ser estudadas para prever o risco de mortalidade e outros desfechos.

Referências

ATS STATEMENT: GUIDELINES FOR THE SIX-MINUTE WALK TEST. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.

ALAMERI H, AL-MAJED S, AL-HOWAIKAN A. Six-min walk test in a healthy adult Arab population. **Respiratory Medicine**, v.103, n.7, p. 1041-1046, 2009.

ALMEIDA, V. P.; FERREIRA, A. S.; GUIMARÃES, F.S.; PAPATHANASIOU, J.; LOPES, A.J. The impact of physical activity level, degree of dyspnoea and pulmonary function on the performance of healthy young adults during exercise. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v.23, n. 3, p. 494–501, 2019.

ALMEIDA, V. P.; FERREIRA, A. S.; GUIMARÃES, F. S.; PAPATHANASIOU, J.; LOPES, A. J. Predictive models for the six- minute walk test considering the walking course and physical activity level. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 55, n. 6, p. 824- 833, 2019.

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

AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Medicine**, v. 33, n.12, p. 889-919, 2003.

BALKE, B. A simple field test for assessment of physical fitness. Rep 63-6. **Civil Aeromedical Research Institute US**, p 1-8, 1963.

BARSOTTI, S.; STAGNARO, C.; D'ASCANIO, A.; ROSSA, A. D. One year in review 2016: systemic sclerosis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 34, p. 3- 13, 2016.

BEEKMAN, E.; MESTERS, I.; GOSSELINK, R.; KLAASSEN, M. P.; HENDRIKS, E. J.; VAN SCHAYCK, O. C. 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.

BEEKMAN, E.; MESTERS, I.; HENDRIKS, E. J.; KLAASSEN, M. P.; GOSSELINK, R.; VAN SCHAYCK, O. C., et al. Course length of 30 meters versus 10 meters has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. **Journal of Physiotherapy**, v. 59, n. 3, p.169-176, 2013.

BEN, S. H.; PREFAUT, C.; TABKA, Z.; MTIR, A. H.; CHEMIT, M.; HASSAOUNE, R. et al. 6- minute walk distance in healthy North Africans older than 40 years: Influence of parity. **Respiratory Medicine**, v. 103, p. 74-84, 2009.

BIENIAS, P.; CIURZYŃSKI, M.; KISIEL, B.; CHRZANOWSKA, A.; CIESIELSKA, K.; SIWICKA, M. et al. Comparison of non-invasive assessment of arrhythmias, conduction disturbances and cardiac autonomic tone in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Rheumatology International**, v. 39, n. 2, p. 301-310, 2018.

BITTENCOURT, M. I.; BARBOSA, P. R. B.; NETO, C. D.; BEDIRIAN, R.; BARBOSA, E. C.; BRASIL, F.; BOMFIM, A. S.; FILHO, A. F. M. Avaliação da função autonômica na cardiomiopatia hipertrófica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, n. 6, p. 388-396, 2005.

BITTNER, V.; WEINER, D. H.; YUSUF, S. *et al.* Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction (SLOVD). **The Journal of the American Medical Association**, v. 270, n. 14, p. 1702-1707, 1993.

BOEMEKE, G.; ROCHA, R. B.; MUZZI, L. G.; DIAS, Q. N.; CAMPANHA-VERSIANI, L.; AMORIM, G. S. R. Comparação Da Variabilidade Da Frequência Cardíaca Entre Idosos E Adultos Saudáveis. **e-Scientia**, v. 4, n.2, p. 3-10, 2011.

BONGI, S. M.; ROSSO, A. D.; GALLUCCIO, F.; TAI, G.; SIGISMONDI, F.; PASSALACQUA, M et al. Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v.27, n. 8, p. 44-50, 2009.

BONETE, G.; DIAS, B. A. L.; LEANDRO, D. A.M. FERNANDES, A. T. N.S.F.; PEREIRA, C. H.; RIBEIRO, C. T. D. Impaired heart rate variability, Valsalva and 30:15 ratio indexes are associated with reduced submaximal exercise capacity in subjects with diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 155, 2019.

BRITTO, R. R.; PROBST, V. S.; DE ANDRADE, A. F.; SAMORA, G. A.; HERNANDES, N. A.; MARINHO, P. E.; et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n.6, p. 556-563, 2013.

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 1, p. 1-6, 2003.

BUKIRI, H.; VOLKMANN, E. R. Current advances in the treatment of systemic sclerosis. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 64, p. 102211, 2022

CAMARRI, B.; EASTWOOD, P. R.; CECINS, N. M.; THOMPSON, P. J.; JENKINS, S. Six minute walk test distance in healthy subjects aged 55–75 years. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 4, p.658-665, 2006

CAMINAL, P.; SOLA, F.; GOMIS, P.; GUASCH, E.; PERERA, A.; SORIANO, N.; MONT, L. Validity of the Polar V800 monitor for measuring heart rate variability in mountain running route conditions. **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 3, p. 669-677, 2018.

CAPPELLI, S.; RANDONE, S. B.; CAMICIOTTOLI, G.; PAULIS, A. D.; GUIDUCCI, S.; MATUCCI-CERINIC, M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? **European Respiratory Review**, v. 24, p. 411-419, 2015

CARTER, R. *et al.* 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. **Chest**, v. 123, n. 5, p. 1408-15, 2003.

CARVALHO, T. D.; PASTRE, C. M.; ROSSI, R. C.; ABREU, L.C.; VALENTI, V.E.; VANDERLEI, M. L.C. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 17, n.6, p. 260-265, 2011.

CASANOVA, C.; CELLI, B. R.; BARRIA, P.; CASAS, A.; COTE, C.; DE TORRES, J. P. *et al.* The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 1, p. 150–156, 2011.

CHETTA, A.; ZANINI, A.; PISI, G.; AIELLO, M.; TZANI, P.; NERI, M. *et al.* Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20–50 years old. **Respiratory Medicine**, v.100, n. 9, p. 1573-1578, 2006

CHIFFLOT, H.; FAUTREL, B.; SORDET, C.; CHATELUS, E.; SIBILIA, J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 37, n. 4, p. 223-235, 2008.

CLEMENTS, P.J.; FURST D.E.; CAMPION, D.S.; BOHAN, A.; HARRIS, R.; LEVY, J. *et al.* Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. **Arthritis and Rheumatism**, v. 21, n., 1, 62-71, 1978.

CRAPO, R. O.; MORRIS, A. H.; GARDNER, R. M. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. **The American Review of Respiratory Disease**, p. 659-664, 1981.

CROSBY, C. A.; WEHBÉ, M. A. Hand strength: Normative values. **Journal of Hand Surgery**, v. 19, n. 4, p. 665–670, 1994.

DE ALEGRIA, S. G.; AZEVEDO, B. L. P. A.; OLIVEIRA, J. G. M.; DA SILVA, M. M.; GARDEL, D. G.; MAFORT T. T.; LOPES, A. J. Home-based rehabilitation improves functional capacity and quality of life in women with systemic sclerosis: A preliminary

study. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, n. Preprint, p. 1-9, 2023.

DE OLIVEIRA MARTINS, L. V.; OLIVEIRA, S. M.; SILVATTI, J.; DE AMORIM, F. G.; TITO, C. V. A.; KAYSER, C. Mortality in Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease in Brazil: A Real-Life, Long-Term Follow-up Observational Study. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 2, p. e532-e538, 2022.

DEUSCHLE, K.; WEINERT, K.; BECKER, M. O.; BACKHAUS, M.; HUSCHER, D.; RIEMEKAŠTEN, G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 29, p. 53-59, 2011.

DI PAOLO, M.; GIGANTE, A.; LIBERATORI, M.; SARDO, L.; MARINELLI, P.; ROSSETTI, M. et al. Effects of autonomic dysfunction on exercise tolerance in systemic sclerosis patients without clinical and instrumental evidence of cardiac and pulmonary involvement. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 36, Suppl. 113, p. 61-67, 2018.

DOURADO, V. K. Equações de referência para o teste de caminhada de seis minutos em indivíduos saudáveis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 6, 2011.

DOBBS, W. C.; FEDEWA, M. V.; MACDONALD, H. V.; HOLMES, C. J.; CICONE, Z. S.; PLEWS, D. J.; ESCO, M. R. The Accuracy of Acquiring Heart Rate Variability from Portable Devices: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 49, n. 3, 2019.

DOSI, R.; SONGARA, A.; JOSHI, P.; JAIN, A.; SOLANKI, A. P. S. Reference values for the six-minute walk test in obese Indian population. **International Journal of Research in Medical Sciences**, v. 5, n. 10, p. 4415-4418, 2017

ELHAI, M.; MEUNE, C.; BOUBAYA, M.; AVOUAC, J.; HACHULLA, E.; BALBIR-GURMAN, A.; RIEMEKAŠTEN, G. et al. Mapping and predicting mortality from

systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 11, p. 1897-1905, 2017.

ELHAI, M. MEUNE, C.; AVOUAC, J.; KAHAN, A.; ALLANORE, Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Rheumatology**, v. 51, p. 1017-1026, 2012.

ENRIGHT P. L.; SHERRILL D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**., v. 158, n. 5, p. 1384-1387, 1998.

ENRIGHT P. L.; MCBURNIE M. A.; BITTNER V.; TRACY R. P.; MCNAMARA R., ARNOLD A.; et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. **Chest**, v. 123, n. 2, p. 387-398, 2003.

ERS/ATS: An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1428-1446, 2014.

FALLAHI, P.; RUFFILLI, I.; GIUGGIOLI, D.; COLACI, M.; FERRARI, S. M.; ANTONELLI A.; FERRI C. Associations between Systemic Sclerosis and Thyroid Diseases. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 1-6, 2017.

FERNANDES, L.; MESQUITA, A. M.; VADALA, R.; DIAS, A. Reference equation for six minute walk test in healthy western India population. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 5, p. 1-4, 2016.

FIGUEIREDO, P. H. S.; GUIMARÃES, F. S. The average speed from six minutes walk test as a parameter to determine the training load for physical reconditioning of chronic pulmonary disease patients. **Acta Fisiátrica**, v. 16, n. 4, p. 156-161, 2009.

FOLLANSBEE, W. P.; ZERBE, T. R.; MEDSGER JR, T. A. Thomas A. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. **American Heart Journal**, v. 125, n. 1, p. 194-203, 1993.

FOLLANSBEE, W. P.; CURTISS, E. I.; MEDSGER, T. A. J.; STEEN, V. D.; URETSKY, B. F.; OWENS, G. R. RODNAN, G. P. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. **The New England Journal of Medicine**, v. 309, n. 3, p. 142-148, 1984.

FORTES, J. C. L.; HORTA, B. C.; SANTOS, L. F.; DOURADO, V. Z. Equação de Regressão Linear Múltipla para Força de Preensão Manual em Idosos Saudáveis Brasileiros. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 10, n. Suplemento2, p. 647-648, 2006.

FREEMAN, J. V.; DEWEY, F. E.; HADLEY, D. M.; MYERS, J.; FROELICHER, V. F. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 48, n. 5, p 342-362, 2006.

GIBBONS, W. J.; FRUCHTER, N.; SLOAN, S.; LEVY, R. D. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation**, v. 21, n. 2, p. 87-93, 2001.

GODOY, M. F. Nonlinear analysis of heart rate variability: a comprehensive review. **Journal of Cardiology and Therapy**, v. 3, n. 3, p. 528-533, 2016.

GREGORY, R.; DEBATISSE, M.; LEBECQUE, P.; PIETERS, T.; LIISTRO, G.; GOHY, S.. **Gait and Posture**, v. 49, p. 36-40, 2016.

HILL, K.; WICKERSON, L.; WOON, L.; ABADY, A.; OVEREND, T.; GOLDSTEIN, R. et al. The 6-min walk test: responses in healthy Canadians aged 45 to 85 years. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 36, n. 5, p. 643-649, 2011.

HOEPER, M. M.; BOGAARD, H. J.; CONDLIFFE, R.; FRANTZ, R.; KHANNA, G.; KURZYNA, M.; et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, Suppl. 25, p. 42-50, 2013.

HOSSAIN, M. A. K. M; CHAKRABORTTY R. Reference values of 6 minutes walk test (6 MWT) in Bangladeshi healthy subjects aged 25-55 years. **Bangladesh Medical Research Council Bulletin**, v. 40, n. 2, p. 70-73, 2014.

HORIMOTO, A. M. C.; MATOS, E. N. N.; COSTA, M. R.; TAKAHASHI, F; REZENDE, M. C.; KANOMATA, L. B.; LOCATELLI, E. P. P.; et al. Artigo original Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 2, p. 107-114, 2017.

IMPENS, A. J.; WANGKAEW, S.; SEIBOLD, J. R. The 6-minute walk test in scleroderma — how measuring everything measures nothing. **Rheumatology**, v. 47, p. 68-69, 2008.

INDU, B. M.; KAMBLE, U.; DEEPAK, D.; SHARMA, B. Six minute walk test (6MWT) in the assessment of severity of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. **Indian Academy of Clinical Medicine**, v. 22. n. 3-4, p. 87-92, 2021.

IWAMA, A. M.; ANDRADE, G. N.; SHIMA, P.; TANNI, S. E.; GODOY, I.; DOURADO, V. Z. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 11, p. 1080-1085, 2009.

JAMES, A. F.; CHOISY, S. C.; HANCOX, J. C. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 94, n. 3, 2007.

JENKINS, S.; CECINS, N.; CAMARRI, B.; WILLIAMS, C.; THOMPSON, P.; EASTWOOD, P. Regression equations to predict 6-minute walk distance in middle-aged and elderly adults. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 25, n. 7, p. 516-522, 2009.

JOHNSTON, B. W.; JOLLEY, R. B.; KRIGE, A.; WELTERS, I. D. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. **Journal of the Intensive Care Society**, v. 21, n. 2, p. 148-157, 2019.

JUNIOR, A. B. A.; FERREIRA, A. S.; ASSIS, A. C. B.; NASCIMENTO, L. P. A. S.; RIBEIRO, C. F.; PAPATHANASIOU, J. V.; LOPES, A. J. Cardiac autonomic control in women with rheumatoid arthritis during the Glittre activities of daily living test. **Asian Journal of Sports Medicine**, v. 11, n. 2, p. 1-9, 2020.

JUSTO, A. C.; GUIMARÃES, F. S.; FERREIRA, A. S.; SOARES M. S.; BUNN, P. S.; LOPES, A. J. Muscle function in women with systemic sclerosis: Association with fatigue and general physical function. **Clinical Biomechanics**, n. 47, p. 33-39, 2017.

KIM, A. L.; KWON, J. C.; PARK, I.; KIM, J. N.; KIM, J. M.; JEONG, B. N. et al. Reference equations for the six-minute walk distance in healthy korean adults, aged 22–59 years. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 76, n. 6, p. 269-275, 2014.

KNUDSON, R. J.; LEBOWITZ, M. D.; HOLDBERG, C. J.; BURROWS, B. Changes in normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 127, n. 6, p. 725-734, 1983.

LANGLOIS, J. A.; KEYL, P. M.; GURALNIK, J. M.; FOLEY, D. J.; MAROTTOLI, R. A.; WALLACE, R. B. Characteristics of older pedestrians who have difficulty crossing the street. **American Journal of Public Health**, v. 87, p. 393-397, 1997

LIMA, T. R.; GUIMARÃES, F. S.; CARVALHO, M. N.; SOUSA, T. L.; MENEZES, S. L.; LOPES, A. J. Lower limb muscle strength is associated with functional performance and quality of life in patients with systemic sclerosis. **Brazilian journal of physical therapy**, v. 19, p. 129-136, 2015.

MANCUZO, E. V.; SOARES, M. R.; PEREIRA, C. A. C. Distância no teste de caminhada de seis minutos e sobrevida na fibrose pulmonar idiopática no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 4, p. 267-272, 2018.

MARSOL, B. I. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 104, n. 8, p. 654-666, 2013.

MASMOUDI, K.; AOUICHA, M. S.; FKI, H.; DAMMAK, J.; ZOUARI, N. The six-minute walk test: which predictive values to apply for Tunisian subjects aged between 40 and 80 years? **Tunis Medicine**, n. 86, n. 1, p.20-26, 2008.

MILLER M.R., et al. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319-338, 2005.

MIYAMOTO, S.; NAGAYA, N.; SATOH, T.; KYOTANI, S. SAKAMAKI, F.; FUJITA, M. et al. Clinical correlates and prognostic significance of six- minute Walk test in patients with primary pulmonary hypertension. **American journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 161, p. 487-492, 2000.

MORRISROE, K.; STEVENS, W.; SAHHAR, J.; RABUSA, C.; NIKPOUR, M.; PROUDMAN, S. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. **Arthritis Research and Therapy**, v. 19, n. 1, p. 42, 2017.

NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. Objetivos do desenvolvimentos sustentável. Disponível em: <<https://brasil.un.org/pt-br/sdgs/3>> Acesso em: 05 de julho de 2023

NAJAFI, B.; HELBOSTAD, J. L.; MOE-NILSSEN, R.; ZIJLSTRA, W.; AMINIAN, K. Does walking strategy in older people change as a function of walking distance? **Gait and Posture**, v. 29, p. 261-266, 2009.

NASCIMENTO, M. D.; BENASSI, R.; CABOCLO, F. D.; SALVADOR, A. D. S.; GONÇALVES, L. C. O. Valores de referência de força de preensão manual em ambos os gêneros e diferentes grupos etários. Um estudo de revisão. **Lecturas: Educación Física y Deportes**, v. 15, p. 151, 2010.

NEDER, A. J.; ANDREONI, S.; CASTELO, F. A.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. I Static volumes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 703-717, 1999.

NIHTYANOVA, S. I.; SCHREIBER, B. E.; ONG, V. H.; ROSENBERG, D.; MOINZADEH, P.; COGHLAN, J. G.; et al. Prediction of pulmonary complications and long- term survival in systemic sclerosis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 66, n. 6, p. 1625-1635, 2014.

NISKANEN, J. P.; TARVAINEN, M. P.; RANTA-AHO, P. O.; KARJALAINEN, P. A. Software for advanced HRV analysis. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 76, n. 1, p. 73-81, 2004.

NOLAN, C. M.; KON, S. S.; PATEL, S.; JONES, S. E.; BARKER, R. E.; POLKEY, M. I.; et al. Gait speed and pedestrian crossings in COPD. **Thorax**, v. 73, n. 2, p. 191-192, 2018.

NOVAES, R. D.; MIRANDA, A. S.; DOURADO, V. Z. Velocidade usual da marcha em brasileiros de meia idade e idosos. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, n. 15, v. 2, p. 117-122, 2011.

NOVAES, R. D.; MIRANDA, A. S. D.; SILVA, J. D. O.; TAVARES, B. V. F.; DOURADO, V. Z. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 16, p. 217-222, 2009.

NUSDWINURINGTYAS, N.; YUNUS, F.; ALWI, I. Reference equation for prediction of a total distance during six-minute walk test using indonesian anthropometrics. **Acta Medicine Indones**, v. 46, n. 2, p.90-96, 2014.

OLIVEIRA, N. C.; PORTES, L. A.; PETTERSSON, H.; ALEXANDERSON, H.; BOSTRÖM, C. Aerobic and resistance exercise in systemic sclerosis: state of the art – Literature. **Musculoskeletal Care**, v. 5, n. 4, p. 316-323, 2017.

OLIVEIRA, M. J.; MARÇÔA, R.; MOUTINHO, J.; OLIVEIRA, P.; LADEIRA, I.; LIMA, R.; et al. Reference equations for the 6-minute walk distance in healthy Portuguese subjects 18-70 years old. **Pulmonology**, v. 25, n. 2, p. 83-89, 2018.

OSSES, A. R.; YANEZ, V. J.; BARRIA, P. P.; PALACIOS, M. S.; DREYSE, D. J.; DIAZ, P. O.; et al. Reference values for the 6-minutes walking test in healthy subjects 20–80 years old. **Revista Medica de Chile**, v. 138, p. 1124-1130, 2010.

PAIK, J. J.; WIGLEY, F. M.; LLOYD, T. E.; CORSE, A. M.; CASCIOLA- ROSEN, L.; SHAH, A. A.; et al. Spectrum of muscle histopathologic findings in forty- two scleroderma patients with weakness. **Arthritis Care & Research**, v. 67, n. 10, p. 1416-1425, 2015.

PAIK, J. J.; MAMMEN, A.; WIGLEY, F.; GELBER, A. Myopathy in scleroderma, its identification, prevalence, and treatment: Lessons learned from cohort studies. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 26, n. 2, 124-130, 2014.

PAIK, J. J. Myopathy in scleroderma and in other connective tissue diseases. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 28, n. 6, p. 631-635, 2016.

PEREIRA, C. A. C.; JANSEN, J. M.; BARRETO, M. S. S.; MARINHO, J; SULMONETT, N.; DIAS, R. M.; et al. Espirometria. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 3, p. 1-82, 2002.

PEREIRA, C. A. C.; MOREIRA, M. A. F. Pletismografia - Resistência das vias aéreas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. 28, v. 3, p.139-150, 2002.

PEREIRA, C. A. C.; RODRIGUES, S. C.; SATO, T. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. 33, n. 4, p. 397-406, 2007.

PETTERSSON, H.; BOSTRÖM, C.; BRINGBY, F.; WALLE-HANSEN, R.; JACOBSSON, L.; SVENUNGSSON, E. et al. Muscle endurance, strength, and active range of motion in patients with different subphenotypes in systemic sclerosis: a cross-

sectional cohort study. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 48, n. 8, 141-148, 2019

POH, H.; EASTWOOD, P. R.; CECINS, N. M.; HO, K. T.; JENKINS, S. C. Six-minute walk distance in healthy Singaporean adults cannot be predicted using reference equations derived from Caucasian populations. **Respirology**, v. 11, n. 2, p. 211-216, 2006.

POLIWCZAK, A. R.; WASZCZYKOWSKA, E.; DZIANKOWSKA-BARTKOWIAK, B.; DWORNIAK-PRYCA, K. Abnormalities of heart rate turbulence and heart rate variability as indicators of increased cardiovascular risk in patients with systemic sclerosis. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 36, n. 6, p. 707-713, 2019.

POPE, J. E.; JOHNSON, S. R. New classification criteria for systemic sclerosis (scleroderma). **Rheumatic Disease Clinics of North America**, 2015.

PRZYBYŁOWSKI, T.; TOMALAK, W.; SIERGIEJKO, Z.; JASTRZĘBSKI, D.; MASKEY-WARZĘCHOWSKA, M.; et al. Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT). **Pneumonologia i Alergologia Polska**, v. 8, n; 4, p.283-297, 2015.

PUGNET, G.; MARJANOVIC, Z.; DELIGNY, C.; BOUSSARDON, K.; BENZIDIA, I.; PUYADE, M.; et al. Reproducibility and utility of the 6-minute walk test in systemic sclerosis. **The Journal of rheumatology**, v. 45, n. 9, p. 1273-1280, 2018.

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN, J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **International Journal of Cardiology**, v. 84, n. 1, p. 1-14, 2002.

RAHAGHI, F. F.; HSU, V. M.; KANER, R. J.; MAYES, M. D.; ROSAS, I. O.; SAGGAR, R.; et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. **Respiratory Research**, v. 24, n. 1, p. 1-16, 2023.

RAMOS, R. A.; GUIMARÃES, F. S.; DIONYSSIOTIS, Y.; TSEKOURA, D.; PAPATHANASIOU, J.; FERREIRA, A. S. Development of a multivariate model of the six-minute walked distance to predict functional exercise capacity in hypertension. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 23, n.1, p. 32-38, 2018.

RANQUE, B.; AUTHIER, F.; BEREZNE, A.; GUILLEVIN, L.; MOUTHON, L. Systemic sclerosis-associated myopathy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1108, 268-282, 2007.

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. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 6, p. 498-505, 2010.

REGENGA, M. M. Fisioterapia em cardiologia: da unidade de terapia intensiva à reabilitação. 2ª edição – São Paulo. Editora: Roca, 2017.

RIZZI M.; RADOVANOVIC D.; SANTUS, P.; AIROLDI, A.; FRASSANITO F.; VANNI S. et al. Usefulness of six-minute walk test in systemic sclerosis. **Clinical Experimental in Rheumatology**; n. 36, suppl. 113, p. 161-167, 2018.

RODRIGUES, G. D.; CARANDINA, A.; SCATÀ, C.; BELLOCCHI, C.; BERETTA, L.; SOARES, P. P. S. et al. Sympatho-vagal dysfunction in systemic sclerosis: a follow-up study. **Life**, v. 13, n. 1, p. 34, 2022.

ROSA, J. E.; SORIANO, E. R.; NARVEZ-PONCE, L.; CID, C. C.; IMAMURA, P. M.; CATOGGIO, L. J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 17, n. 2, p. 59-63, 2011.

RYAN, M. L.; THORSON, C. M. OTERO, C. A.; VU, T. PROCTOR, K. G. Review article: Clinical applications of heart rate variability in the triage and assessment of

traumatically injured patients. **Anesthesiology Research and Practice**, v. 2011, p. 416590, 2011.

SALBACH, N. M.; BRIEN, K. K.; BROOKS, D.; IRVIN, E.; MARTINO, R.; TAKHAR, P. et al. Reference values for standardized tests of walking speed and distance: a systematic review. **Gait and Posture**, v. 41, n. 2, p. 341-360, 2015.

SANGES, S., GIOVANNELLI, J., SOBANSKI, V., MORELL-DUBOIS, S., MAILLARD, H., LAMBERT, M. et al. Factors associated with the 6-minute walk distance in patients with systemic sclerosis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2017.

SARAIVA, N. A. O.; GUIMARÃES, F. S.; LOPES, A. J.; PAPATHANASIOU, J.; FERREIRA, A. S. Feasibility of whole-body gait kinematics to assess the validity of the six-minute walk test over a 10-m walkway in the elderly. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 42, p. 202-209, 2018.

SARAIVA, N. A. O.; FERREIRA, A. S.; PAPATHANASIOU, J.; GUIMARÃES, F. S.; LOPES, A. J. Kinematic evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease during the 6-min walk test. **Journal of Bodywork & Movement Therapies**, v. 27, p. 134-140, 2021.

SASSI, R.; CERUTTI, S.; LOMBARDI, F.; MALIK, M.; HUIKURI, H.V.; PENG, C. K.; SCHMIDT, G.; YAMAMOTO, Y. Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. **Europe Society of Cardiology**, v. 17, n.9, p. 1341-1353, 2015.

SCHOENFELD, S. R.; CASTELINO, F. V. Interstitial Lung Disease in Scleroderma Sara. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 41, n. 2, p. 237-248, 2015.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in Public Health**, v. 5, p. 1-17, 2017.

SINGH, N.; MONEGHETTI, K.; CHRISTLE, J.W.; HADLEY, D.; PLEWS, D.; FROELICHER, V. Heart rate variability: an old metric with new meaning in the era of using Health technologies for health and exercise training guidance. Part one: physiology and methods. **Arrhythmia & Electrophysiology Review**, v. 7, n. 3, p.193-198, 2018.

SIRAJUDDIN, A.; MIRMOMEN, S. M.; HENRY, T. S.; KANDATHIL, A.; KELLY, A. M.; KING, C. S. et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Pulmonary Hypertension: 2022 Update. **Journal of the American College of Radiology**, v. 19, n. 11, p. S502-S512, 2022.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, supl. 2, p. 1-148, 2012.

SOARES, M. R.; PEREIRA, C. A. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 5, p. 576-583, 2011.

SOUZA, R. B. Pressões respiratórias estáticas máximas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. 3, p. 155-165, 2002.

STICHERLING, M. Systemic sclerosis – dermatological aspects. Part 1: Pathogenesis, epidemiology, clinical findings. **Journal of the German**, v. 10, p. 1-11, 2012.

SULTAN, N.; POPE, J. E.; CLEMENTS, P. J. Scleroderma Trials Study G. The health assessment questionnaire (HAQ) is strongly predictive of good outcome in early diffuse scleroderma: results from an analysis of two randomized controlled trials in early diffuse scleroderma. **Rheumatology (Oxford)**, v. 43, n. 4, p. 472-478, 2004.

TADIC, M.; ZLATANOVIC, M.; CUSPIDI, C.; STEVANOVIC, A.; CELIC, V.; DAMJANOV, N.; KOCIJANCIC, V. Systemic sclerosis impacts right heart and cardiac autonomic nervous system. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 46, n. 3, p. 188-194, 2017.

TADIC, M.; VUKOMANOVIC, V.; CUSPIDI, C.; SUZIC-LAZIC, J.; STANISAVLJEVIC, D.; CELIC, V. Left atrial phasic function and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: a new part of the old puzzle. **Echocardiography**, v. 34, n.10, p. 1447-1455, 2017.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. GUIDELINE: Heart rate variability – Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354-381, 1996.

TROOSTERS T.; GOSSELINK R.; DECRAMER M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. **European Respiratory Journal**, v. 14, n. 2, p. 270-274, 1999.

VAISH, H.; AHMED, F.; SINGLA, R.; SHUKLA, D. K. Reference equation for the 6-minute walk test in healthy North Indian adult males. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 17, p. 698-703, 2013.

VANDECASTEELE, E.; PAUW, D. M.; KEYSER, D. F.; DECUMAN, S.; DESCHEPPER, E.; PIETTE, Y.; BRUSSELLE, G.; SMITH, V. Six-minute walk test in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 212, p. 265-273, 2016.

VANDECASTEELE, E.; THEVISSSEN, 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? **Clinical and experimental rheumatology**, v. 35, n. 4, p. S122-S129, 2017.

VAN DEN HOOGEN, F.; KHANNA, D.; FRANSEN, J.; JOHNSON, S. R.; BARON, M.; TYNDALL, A. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis Rheumatology**, v. 65, n.11, p. 2737-2747, 2013.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, n. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.

VARJÚ, C.; PÉNTEK, M.; LÓRÁND, V.; NAGY, G.; MINIER, T.; CZIRJÁK, L. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis: an unexplored aspect of the disease. **Journal of Scleroderma and Related Disorders**, v. 2, n. 1, p. 19-32, 2017.

WOLLHEIM, F. A. Review: Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. **Rheumatology**, v. 44, p. 1212-1216, 2005.

ZOU, H.; ZHANG, J.; CHEN, X.; WANG, Y.; LIN, W.; LIN, J. et al. Reference equations for the six-minute walk distance in the healthy Chinese Han population, aged 18-30 years. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 17, n. 1, 2017.

ZOU, H.; ZHU, X.; ZHANG, J.; WANG, Y.; WU, X.; LIU, F. et al. Reference equations for the six-minute walk distance in the healthy Chinese population aged 18-59 years. **PLoS One**, v. 12, n.9, p. 1-3, 2017.

Apêndice 1- Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

(Resolução nº196, de 10 de outubro de 1996. Conselho Nacional de Saúde)

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo denominado “Perfil da velocidade média no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com esclerose sistêmica”, nos quais os objetivos são: avaliar a velocidade média no 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 (TC6M) é muito encontrado na literatura, porém até o momento não se sabe sobre o perfil de velocidade da marcha no TC6M em pacientes com esclerose sistêmica (ES).

Sua participação neste estudo é de realizar o teste de caminhada de seis minutos onde terá que caminhar em um corredor de superfície plana sem obstáculos, com 30 metros de comprimento durante seis minutos. Você será convidado 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 será convidado a realizar novamente o teste, pois será utilizado no estudo a maior distância percorrida. Para avaliar sua capacidade respiratória você terá que respirar em um equipamento e soprar forte. 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 terão duração em torno de 1 hora.

Em todos os exames citados anteriormente haverá a presença de um médico ou um fisioterapeuta para prestar qualquer suporte que você precisar. Além dos exames, o senhor (a) terá que responder a questionários apresentados pelo pesquisador.

Através dos resultados dessa pesquisa, o senhor (a) 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, o senhor (a) terá acesso aos resultados do estudo.

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

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável (Nathália Alves de Oliveira Saraiva) que pode ser encontrada nos telefones (21) 98142-5020 ou (21) 3228-1293 . Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto, localizado no andar térreo do hospital, no endereço: Boulevard 28 de setembro, nº 77 – Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Tel: (21) 2868-8253; e-mail: cep-hupe@uerj.br É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

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

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

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

Anexo 1 - Aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil da velocidade média no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com esclerose sistêmica

Pesquisador: Nathália Alves de Oliveira Saraiva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02794918.1.0000.5259

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1106545.pdf	05/11/2018 21:21:59		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Ciencia.pdf	05/11/2018 21:19:52	Nathália Alves de Oliveira Saraiva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	18/09/2018 14:41:01	Nathália Alves de Oliveira Saraiva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Perfil_da_velocidade_media_no_teste_de_caminhada_de_seis_minutos_em_pacientes_com_esclerose_sistemica.pdf	25/08/2018 15:06:29	Nathália Alves de Oliveira Saraiva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/08/2018 14:47:03	Nathália Alves de Oliveira Saraiva	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	25/08/2018 14:44:21	Nathália Alves de Oliveira Saraiva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Anexo 2 - Ficha de Avaliação Clínica

Data: ____/____/____

Nº.: _____

Nome: _____

Estado Civil: _____ Bairro: _____ Profissão: _____

Telefones: (Res) _____ (Cel) _____

Idade: _____ anos Sexo: _____ Escolaridade: _____

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____

Fumante: () Não () Sim. Se sim por quanto tempo: _____

Diabetes: () Não () Sim

Doença cardíaca: () Não () Sim

Classificação da doença: ES Difusa () ES Limitada ()

Hipertensão Arterial Sistêmica () Não () Sim

Doença Pulmonar Intersticial: () Não () Sim

Faz tratamento fisioterapêutico: () Não () Sim Se sim, frequência: _____

Sente alguma dor no corpo: () Não () Sim Se sim, onde: _____

Hand Grip

Mão dominante: _____

	Esquerda	Direita
1º		
2º		
3º		

Força de Quadríceps: E-elastic

Membro inferior dominante: _____

	Esquerda	Direita

1º		
2º		
3º		

TC6M

Medicamentos tomados antes do teste (dose e tempo):

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

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

Número de voltas: ____ (X 60 metros) + parcial final: ____ metros =

A distância total percorrida em 6 minutos: ____ m Distância prevista: ____ m previsto: ____%

Sinais Vitais Antes e Após o TC6M

1º TC6M	Antes		Após	1 MR	2 MR	3 MR	
FC							
FR							
PA							
SPO2							
BORG	2'	4'	6'				DT6M

TC6M

1. Medicamentos tomados antes do teste (dose e tempo):
2. Usa oxigênio suplementar durante o teste: () Sim () Não Se sim, o fluxo de ____ L / min, tipo ____
3. Parou antes de 6 minutos? () Sim () Não Se Sim, a razão: _____
4. Número de voltas: ____ (X 60 metros) + parcial final: ____ metros =
5. A distância total percorrida em 6 minutos: ____ m Distância prevista: ____ m previsto: ____%

Sinais Vitais Antes e Após o TC6M

2º TC6M	Antes		Após		1 MR	2 MR	3 MR
FC							
FR							
PA							
SPO2							
BORG	2´	4´	6´				DT6M

Anexo 3 - Comprovante de submissão dos manuscritos

BMC Research Notes - Receipt of Manuscript 'Evaluation of cardiac...' Caixa de entrada x 🖨️ 🔗

 **BMC Research Notes** <bmcresearchnotes@biomedcentral.com>
para mim ▾ qua., 3 de mai., 23:51 ★ ↩️ ⋮

Ref: Submission ID 5a9db1ad-60be-48eb-83ea-e68c1103128d

Dear Dr Oliveira Saraiva,

Please note that you are listed as a co-author on the manuscript "Evaluation of cardiac autonomic control coupled with the 6-min walk test in women with systemic sclerosis", which was submitted to BMC Research Notes on 04 May 2023 UTC.

If you have any queries related to this manuscript please contact the corresponding author, who is solely responsible for communicating with the journal.

Kind regards,

Peer Review Advisors
BMC Research Notes

----- Forwarded message -----

De: **Clinical Biomechanics** <em@editorialmanager.com>
Date: sáb., 15 de abr. de 2023 às 09:23
Subject: Confirming submission to Clinical Biomechanics
To: Agnaldo José Lopes <phel.lop@uol.com.br>

This is an automated message.

MUSCLE STRENGTH LARGELY EXPLAINS THE VARIABILITY OF 6-MIN WALKING DISTANCE IN PEOPLE WITH DIFFUSE CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Dear Dr. Lopes,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Clinical Biomechanics.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/clbi/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,
Clinical Biomechanics

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?

Anexo 4 - Health Assessment Questionnaire disability index (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 5 – Escala de BORG

ESCALA DE BORG ADAPTADA PERCEPÇÃO DE ESFORÇO		
0	REPOUSO	
1	DEMASIADO LEVE	
2	MUITO LEVE	
3	MUITO LEVE-LEVE	
4	LEVE	
5	LEVE-MODERADO	
6	MODERADO	
7	MODERADO-INTENSO	
8	INTENSO	
9	MUITO INTENSO	
10	EXAUSTIVO	