



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

LUIZ EDUARDO DE PAULA

**ESTUDO COMPARATIVO DOS ASPECTOS FUNCIONAIS  
ENTRE PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR  
IDIOPÁTICA, ESCLEROSE SISTÊMICA E SEUS  
CONTROLES**

---

Londrina  
2022

LUIZ EDUARDO DE PAULA

**ESTUDO COMPARATIVO DOS ASPECTOS FUNCIONAIS  
ENTRE PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR  
IDIOPÁTICA, ESCLEROSE SISTÊMICA E SEUS  
CONTROLES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná [UNOPAR]), apresentada à UEL, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Cruz Mantoani

Londrina  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

de Paula, Luiz Eduardo .

ESTUDO COMPARATIVO DOS ASPECTOS FUNCIONAIS ENTRE PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA, ESCLEROSE SISTÊMICA E CONTROLES / Luiz Eduardo de Paula. - Londrina, 2022.  
93 f. : il.

Orientador: Leandro Cruz Mantoani.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Doença Pulmonar Intersticial - Tese. 2. Esclerose Sistêmica - Tese. 3. Testes Funcionais - Tese. 4. Capacidade de exercício - Tese. I. Mantoani, Leandro Cruz. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. III. Título.

CDU 61

LUIZ EDUARDO DE PAULA

**ESTUDO COMPARATIVO DOS ASPECTOS FUNCIONAIS  
ENTRE PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR  
IDIOPÁTICA, ESCLEROSE SISTÊMICA E SEUS  
CONTROLES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná [UNOPAR]), apresentada à UEL, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Leandro Cruz Mantoani  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Carlos Augusto Marçal Camillo  
Universidade Pitágoras - UNOPAR

---

Profa. Dra. Nidia Aparecida Hernandez  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 17 de outubro de 2022.

**Dedico este trabalho à minha família.**

**Pessoas que me apoiaram  
por toda a minha trajetória  
de estudo, trabalho, ética, dedicação  
e respeito aos pacientes.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente aos meus pais Luiz Carlos de Paula e Maria dos Anjos de Paula por todo o apoio, segurança, incentivo, carinho e amor durante toda a minha trajetória de estudos e trabalho. Agradeço à minha esposa Juliana Passos de Almeida e filho Pedro Almeida de Paula que estão comigo em todos os momentos e são as duas pessoas mais importantes na minha vida. Agradeço a cada um dos colegas que fiz durante o trabalho no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), esse grupo de pessoas incríveis e produtivas. Agradeço à linha de Pesquisa de Fibrose Pulmonar por toda a parceria, reuniões, trabalhos científicos, amizade e ajuda. Agradeço às pesquisadoras Larissa Dragonetti Bertin, Gabriela Garcia Krinski e Camile Ludovico Zamboti que me ajudaram muito durante a coleta de dados e sempre estiveram disponíveis. Agradeço especialmente o professor dr. Carlos Augusto Camillo por permitir a oportunidade de trabalhar na linha de pesquisa em doença pulmonar intersticial e o meu orientador professor dr. Leandro Cruz Mantoani, não só pela orientação desses dois anos de mestrado, mas também por ter me ensinado, motivado e inspirado constantemente com atos e palavras. Agradeço imensamente à banca examinadora (prof. dr. Carlos Augusto Marçal Camillo, prof. dr. Marcos Ribeiro, prof.<sup>a</sup> dra. Nidia Aparecida Hernandez e prof. dr. Fabio Pitta), pelo tempo, comentários e sugestões que engrandecerão o presente trabalho. Gostaria de agradecer também todos que fazem parte do serviço de Reumatologia da Universidade Estadual de Londrina, grupo do qual me orgulho muito de fazer parte.

**“Você nunca sabe que  
resultados virão da sua ação.  
Mas se você não fizer nada,  
não existirão resultados..”**

**(Mahatma Gandhi)**

DE PAULA, Luiz Eduardo. **Estudo comparativo dos aspectos funcionais entre pacientes com fibrose pulmonar idiopática, esclerose sistêmica e seus controles.** 2022. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Programa associado UEL – UNOPAR Pitágoras, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## RESUMO

**Introdução:** A esclerose sistêmica (ES) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por fibrose da pele e órgãos internos, isquemia por obliteração vascular e autoimunidade. Além do quadro típico de envolvimento cutâneo, pode apresentar envolvimento de órgãos internos, com destaque para o acometimento pulmonar, que é motivo de maior morbimortalidade nessa população. O comprometimento pulmonar observado nesses pacientes se assemelha muito com o de indivíduos com outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs), especialmente com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). Apesar de algum grau de sobreposição em suas características clínicas e patogênese, a DPI associada à ES e a FPI possuem diferenças importantes, com implicações significativas para diagnóstico, avaliação e manejo clínico.

**Objetivos:** Comparar variáveis de capacidade funcional em indivíduos com ES, FPI e uma amostra de indivíduos saudáveis.

**Metodologia:** Neste estudo transversal, todos os participantes foram submetidos a avaliações de função pulmonar (pletismografia corporal), capacidade de exercício através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6m), força muscular periférica através da contração isométrica voluntária máxima do quadríceps femoral (CIVM), teste de sentar e levantar (TSL, 5 repetições e de 1 minuto), atividade física de vida diária (monitor Actigraph wGT3X-BT®), avaliação da qualidade de vida (questionário SF-36), questionário do hospital Saint George na doença respiratória (SGRQ) e escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS).

**Resultados:** Ao todo, 78 indivíduos (26 FPI, 64±9 anos, 27,9±4,7 Kg/m<sup>2</sup>, CVF 68±18%; 17 ES, 54±10 anos, 26,4±6 Kg/m<sup>2</sup>, CVF 74±22%; 35 saudáveis, 60±9 anos, 27,6±4,8Kg/m<sup>2</sup>, CVF 97±11%) foram estudados. Pacientes com FPI e ES demonstraram desempenhos inferiores de funcionalidade no TC6m (436±100 vs 455±98 vs 569±67, respectivamente, p<0,05) e no TSL de 1 minuto (23[20-27] vs 23[20-28] vs 28[25-38], p<0,05) quando comparados com indivíduos saudáveis. Pacientes com FPI e ES apresentaram menor número médio de passos por dia (4404 [2959-5968 vs 5533 [3730-6670] vs 6932 [5387-9939], p<0,05), tempo em pé em minutos por dia (267±86 vs 307±83 vs 374±78, p<0,05) e atividade física moderada a intensa (7 [3-10] vs 8 [2-11] vs 21 [12-36], p<0,05), quando comparados aos indivíduos saudáveis, porém sem apresentar diferenças significantes entre os grupos com doença pulmonar. Da mesma maneira, a força de quadríceps foi menor nos grupos FPI e ES (300 [250-442] vs 243 [226-323] vs 401 [347-516] N, p<0,05). No grupo FPI foi encontrada correlação positiva moderada do TC6m com força do quadríceps (r=0,59 p=0,001), tendência a moderada correlação positiva com TSL de 1 minuto (r=0,52 p=0,057) e fraca correlação positiva (r=0,47 p=0,01) com atividade física moderada a intensa. Nos pacientes com ES, o TC6m se correlacionou fortemente com o número de passos (r=0,77 p<0,001) e de maneira moderada com as variáveis tempo em atividade leve (r=0,67 p=0,004), tempo em atividade

moderada a intensa ( $r=0,61$   $p=0,01$ ) e tempo em pé ( $r=0,51$   $p=0,04$ ).

**Conclusão:** O presente estudo mostrou que os pacientes com ES e FPI apresentaram redução da capacidade funcional, menores níveis de AFVD e menor força da musculatura de quadríceps quando comparados à indivíduos saudáveis. A moderada correlação do TC6m com TSL de 1 minuto e força de quadríceps na população com FPI sugere que neste grupo a força dos membros inferiores podem ter influência importante no desempenho funcional.

**Palavras-chave:** doença pulmonar intersticial; esclerose sistêmica; testes funcionais; capacidade de exercício; atividade física na vida diária.

DE PAULA, Luiz Eduardo. **Comparative study of functional aspects between patients with idiopathic pulmonary fibrosis, systemic sclerosis and controls.** 2022. 93 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Programa associado UEL – UNOPAR Pitágoras, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterized by fibrosis of the skin and internal organs, vascular obliteration and autoimmunity. Outside cutaneous involvement, internal organs can be involved, especially lung parenchyma, which is responsible for high morbidity and mortality in this population. The pulmonary involvement observed is similar with other interstitial lung diseases, especially Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Despite some overlap in clinical features and pathogenesis, SSc associated ILD and IPF have important differences, with significant implications in diagnosis, assessment, and clinical management.

**Objectives:** To compare functional capacity variables in individuals with SSc, IPF and healthy individuals.

**Methodology:** In this cross-sectional study, participants underwent pulmonary function assessments (body plethysmography), 6-minute walk test (6MWT), peripheral muscle strength through maximal voluntary isometric contraction of the quadriceps femoris (MVIC), sit-to-stand test (STS, 5 repetitions and 1 minute), physical activity of daily living (Actigraph wGT3X-BT® monitor), quality of life assessment (SF-36 questionnaire), Saint. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and hospital anxiety and depression scale (HADS).

**Results:** Data from 78 individuals (26 IPF, 64±9 years, 27.9±4.7 Kg/m<sup>2</sup>, FVC 68±18 % of predicted; 17 SSc, 54±10 years, 26.4± 6 Kg/m<sup>2</sup>, FVC 74±22 % of predicted; 35 healthy individuals, 60±9 years, 27.6±4.8Kg/m<sup>2</sup>, FVC 97±11 % of predicted) were analyzed. Patients with IPF and SSc had lower functional performance on the 6MWT (436±100 vs 455±98 vs 569±67, respectively, p<0.05) and on the 1-minute STS (23[20-27] vs 23[20-28] vs 28[25-38], p<0.05) when compared to healthy individuals. IPF and SSc had lower performance in the mean daily number of steps (4404 [2959-5968 vs 5533 [3730-6670] vs 6932 [5387-9939], p<0.05), standing time in minutes per day (267 ±86 vs 307±83 vs 374±78, p<0.05) and moderate to intense physical activity (7 [3-10] vs 8 [2 -11] vs 21 [12-36], p<0.05), when compared to healthy individuals, but without significant differences between IPF and SSc individuals. Quadriceps strength was lower in the IPF and SSc patients when compared to healthy subjects (300 [250-442] vs 243 [226-323] vs 401 [347-516] N, p<0.05). In the IPF group, a moderate positive correlation was found between the 6MWT and quadriceps strength (r=0.59 p=0.001), moderate positive correlation tendency with 1-minute STS (r=0.52 p=0.057) and a weak positive correlation (r=0.47 p=0.01) with moderate to intense physical activity. In SSc patients, the 6MWT strongly correlated with number of steps (r=0.77 p<0.001) and moderately with light activity time (r=0.67 p=0.004), moderate to intense activity time (r=0.61 p=0.01) and standing time (r=0.51 p=0.04).

**Conclusion:** SSc and IPF patients exhibited reduced functional capacity, lower levels of physical activity of daily living and lower quadriceps muscle strength when compared to healthy individuals. The 6MWT moderate correlation with 1-minute STS

and quadriceps strength in the IPF group suggests that, lower limb strength may have an important influence on functional performance.

**Key words:** interstitial lung disease; systemic sclerosis; functional tests; exercise capacity; physical activity in daily life.

## LISTA DE FIGURAS

### CONTEXTUALIZAÇÃO

- Figura 1** – Causas de doenças pulmonares intersticiais .....18
- Figura 2** – Tomografia computadorizada de alta resolução na FPI .....21
- Figura 3** – Tomografia computadorizada de alta resolução na ES .....23

### ARTIGO

- Figura 1** – Correlação do TC6m (% do predito) e CVF (% do predito) em pacientes com FPI e DPI associado à ES .....71
- Figura 2** – Correlações do TC6m com variáveis funcionais nos pacientes com FPI .....72
- Figura 3** – Correlações do TC6m com variáveis funcionais nos pacientes com ES .....73

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

<b>Tabela 1</b> – Caracterização da amostra e comparação entre os grupos .....	68
<b>Tabela 2</b> – Resultado de comparação dos testes funcionais .....	69
<b>Tabela 3</b> – Qualidade de vida, depressão e ansiedade .....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPIs	Doenças Pulmonares Intersticiais
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
PINE	Pneumonia intersticial não específica
ES	Esclerose Sistêmica
CVF	Capacidade Vital Forçada
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
D <sub>L</sub> CO	Capacidade de difusão de monóxido de carbono
V/Q	Ventilação e perfusão (V/Q)
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
TC6m	Teste de caminhada de 6 minutos
PaO <sub>2</sub>	Pressão arterial de O <sub>2</sub>
SaO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxihemoglobina
CPT	Capacidade pulmonar total
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
ICF	Classificação Internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
VO <sub>2</sub>	Volume de Oxigênio consumido
TUG	<i>Timed up and go</i>
TSL	Teste de sentar e levantar
TSL <sub>5</sub>	Teste de sentar e levantar de cinco repetições
MRC	<i>Medical Research Council</i>
UCSDQ	Questionário de Dispneia da Universidade da Califórnia em San Diego
SGRQ	Questionário respiratório do hospital Saint George
SF-36	Questionário <i>Short Form 36</i>
SHAQ-DI	Índice de incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde em Esclerodermia
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
MET	Equivalente Metabólico
CIVM	Contração isométrica voluntária máxima

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	18
2.1	DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS (DPIs).....	18
2.1.1	Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) .....	20
2.1.2	DPI Associado à Esclerose Sistêmica (ES).....	22
2.2	AVALIAÇÃO DE PERFORMANCE FUNCIONAL NAS DOENÇAS PULMONARES CRÔNICAS .....	24
2.2.1	Função Pulmonar .....	25
2.2.2	Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6m).....	26
2.2.3	<i>Timed up and go</i> (TUG).....	27
2.2.4	Teste de Sentar e Levantar (TSL) .....	28
2.3	AVALIAÇÃO DE PERFORMANCE FUNCIONAL NAS DPIs.....	28
2.3.1	Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6m).....	29
2.3.2	Força Muscular Periférica .....	31
2.4	ATIVIDADE FÍSICA NA VIDA DIÁRIA (AFVD) E SEDENTARISMO .....	33
2.5	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA .....	35
2.6	DEPRESSÃO E ANSIEDADE .....	36
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	37
3.1	OBJETIVO GERAL .....	37
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	37
<b>4</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38
<b>5</b>	<b>ARTIGO</b> .....	50
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	74
	<b>APÊNDICES</b> .....	75
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	75

<b>ANEXOS</b> .....	78
ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	78
ANEXO B – Normas de formatação da revista .....	81

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) abrangem um grande número de condições de diversas causas, com manifestações clínicas, características histopatológicas e de exames de imagem peculiares. Apesar da heterogeneidade desse grupo de doenças, na maioria delas, as paredes alveolares pulmonares são infiltradas por várias combinações de células inflamatórias que progridem para fibrose pulmonar. Como essas anormalidades patológicas predominam no interstício pulmonar, tais doenças são denominadas doenças pulmonares intersticiais (DPIs)<sup>(1)</sup>.

A Fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a forma fibrótica mais comum de DPI. Esta patologia é caracterizada por um padrão de imagem e anatomopatológico de pneumonia intersticial usual (PIU) sem causa identificável ou associação com uma doença sabidamente associada à fibrose pulmonar. Ocorre mais comumente em homens e é mais comum em pessoas com mais de 60 anos<sup>(1, 2)</sup>. A FPI é uma doença crônica e irreversível, geralmente evoluindo para insuficiência respiratória e com intervalo médio entre diagnóstico e óbito de 3 anos<sup>(3)</sup>.

Diferentemente da FPI, as outras DPIs são geralmente caracterizadas por uma idade média de apresentação mais jovem (20 a 60 anos) e proporção entre os sexos mais equilibrada. Geralmente, estas doenças apresentam fibrose menos proeminente com predomínio de infiltrado inflamatório, caracterizam-se por evolução clínica mais heterogênea e muitas vezes menos graves, em comparação com a FPI<sup>(1)</sup>.

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por fibrose da pele e órgãos internos, isquemia por obliteração vascular e autoimunidade. Afeta principalmente mulheres jovens, de meia-idade e além do quadro típico de envolvimento cutâneo, pode causar envolvimento músculo-esquelético, renal, cardiovascular, gastrointestinal e principalmente pulmonar<sup>(4)</sup>. A Fibrose pulmonar ou DPI está presente em 80% dos pacientes com ES, mas apenas 25-30% desenvolvem DPI progressiva<sup>(5)</sup>.

Os pacientes com DPI associada à ES são predominantemente mulheres entre 30 e 55 anos, enquanto a FPI ocorre mais comumente em homens, com pico de idade de 60 a 75 anos<sup>(6)</sup>. A prova de função pulmonar em ambas as condições revela fisiologia restritiva, com redução da capacidade vital forçada (CVF) e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO)<sup>(7)</sup>.

A intolerância ao exercício é uma manifestação clínica comum das DPIs e está frequentemente associada à dispneia de esforço significativa, fadiga progressiva e piora na qualidade de vida. Diversos fatores contribuem com a intolerância ao exercício nesse grupo. Alterações da mecânica respiratória com redução do volume corrente, respiração superficial e aumento da frequência respiratória são comuns. Essas mudanças ocorrem para reduzir as forças respiratórias necessárias na manutenção da ventilação em pulmão pouco complacente. Essas alterações ventilatórias apesar de relevantes, não são consideradas as principais contribuintes à limitação do exercício na maioria dos pacientes. Esse grupo de pacientes apresenta também prejuízo das trocas gasosas, limitação circulatória por destruição capilar pulmonar e vasoconstrição com importantes distúrbios de ventilação e perfusão (V/Q), limitação de difusão de oxigênio, hipertensão arterial pulmonar (HAP) e disfunção ventricular direita<sup>(8)</sup>.

A disfunção muscular periférica também é um importante contribuinte para a limitação do exercício na DPI. É provável que o descondicionamento muscular na DPI, assim como em outras doenças pulmonares crônicas, faz com que os pacientes evitem atividades que provocam dispneia, levando a um ciclo vicioso de piora da capacidade de exercício e piora de sintomas<sup>(8)</sup>.

Especificamente nos pacientes com ES, podemos encontrar diversos fatores responsáveis pela limitação física e funcional, como a inflamação sistêmica, espessamento da pele, edema de mãos, artropatias, sintomas constitucionais e fadiga. Além disso, muitas manifestações graves com envolvimento de órgãos internos podem acontecer, sendo que dentre estas, a fibrose pulmonar figura como a principal causa de morbidade e mortalidade<sup>(9)</sup>. Estes fatores podem reduzir o desempenho de exercício dos pacientes, o que, por sua vez, pode diminuir a capacidade funcional e causar um impacto negativo na qualidade de vida dessa população<sup>(10)</sup>.

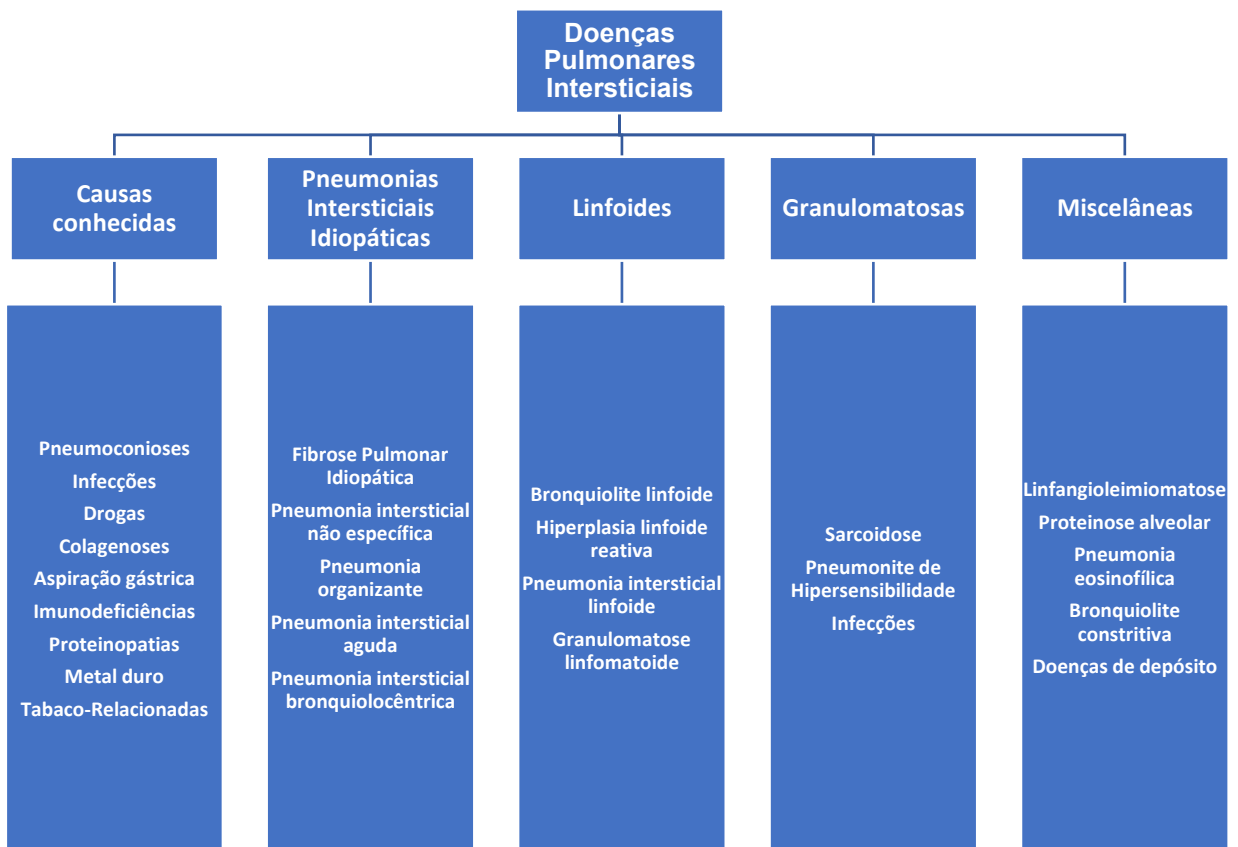
Apesar de algum grau de sobreposição em suas características clínicas e patogênese, a DPI associada à ES e a FPI possuem diferenças importantes, com implicações significativas para diagnóstico, avaliação e manejo clínico. Deste modo, acreditamos que diante dos contrastes entre essas DPIs, limitações nos testes funcionais podem representar diferentes dificuldades, responsáveis por limitação da capacidade de exercício e menor qualidade de vida. Acreditamos que na ES, a disfunção muscular periférica pode influenciar de maneira mais relevante o

desempenho de variáveis de capacidade de exercício como o Teste de caminhada de 6 minutos (TC6m), pois esses pacientes apresentam mais manifestações extra-pulmonares como miosite, artrite, espessamento cutâneo e fenômeno de Raynaud. Portanto, o objetivo foi comparar variáveis de capacidade funcional em indivíduos com ES, FPI e uma amostra de indivíduos saudáveis. Como objetivos secundários, avaliamos medidas de função pulmonar, AFVD e força muscular. Dado a escassez de estudos sobre os aspectos funcionais na ES, acreditamos que esses resultados podem incentivar futuros estudos sobre estratégias e métodos de avaliações mais específicos nessa população.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

As DPIs são afecções heterogêneas, agrupadas em função de achados clínicos, radiológicos e funcionais semelhantes. As principais causas são a FPI, a pneumonite de hipersensibilidade, a sarcoidose, a pneumonia intersticial não específica associada às doenças do tecido conjuntivo e as doenças ocupacionais<sup>(11)</sup>. Estima-se que a prevalência geral de DPIs seja de até 76 casos por 100.000 pessoas na Europa e 74,3 casos por 100.000 nos Estados Unidos<sup>(12)</sup>.



**Figura 1.** Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizada nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>(11)</sup>.

Os principais sintomas na apresentação da doença são tosse, dispneia progressiva de esforço e limitação ao exercício. A Hipoxemia com quedas da pressão arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) e saturação arterial de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>) são observadas em muitos casos de DPI em repouso e, especialmente, no exercício. A

limitação de exercício nas DPIs, em geral são multifatoriais. Alterações da mecânica pulmonar e da troca gasosa representam importantes causas de intolerância ao exercício; contudo, anormalidades cardiovasculares (incluindo hipertensão pulmonar) e disfunção dos músculos periféricos podem contribuir para a capacidade reduzida de exercício nas DPIs<sup>(13, 14)</sup>.

As alterações de troca gasosa são mais graves em repouso e no exercício nas doenças intersticiais fibrosantes, como na fibrose pulmonar idiopática (FPI), e menos evidentes ou ausentes em pacientes com sarcoidose e collagenoses<sup>(15)</sup>.

O padrão funcional dos pacientes com DPI é classicamente restritivo com reduções da CVF, capacidade pulmonar total (CPT) e difusão pulmonar para o monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ )<sup>(11)</sup>.

A tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) é um importante método para estabelecer o diagnóstico de fibrose pulmonar, revelando distorção da arquitetura do parênquima pulmonar, infiltrado reticular, perda de volume pulmonar, além de poder identificar padrões sugestivos de certas causas. O padrão de Pneumonia intersticial usual (PIU) é mais encontrado na FPI, na DPI associada à Artrite Reumatóide (AR) e na doença avançada de qualquer etiologia. Já no caso da DPI associada à ES, o padrão mais comum é a de Pneumonia intersticial não específica (PINE) que consiste em infiltrado inflamatório com atenuação em vidro fosco em graus variados, frequentemente com bronquiectasias de tração e distribuição axial, poupando o espaço subpleural<sup>(1-3)</sup>.

Estudos em DPI identificaram importantes marcadores prognósticos associados à redução da sobrevida, como capacidade vital forçada (CVF), a capacidade pulmonar total (CPT), a capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ), o TC6m e a dessaturação durante o teste<sup>(16-19)</sup>.

A FPI é a DPI mais bem estudada, tem prognóstico ruim, com sobrevida mediana de 3 a 5 anos após o diagnóstico<sup>(20)</sup>. Uma pior sobrevida e mais rápida progressão da fibrose é observada entre os pacientes com padrão tomográfico de PIU mesmo entre aqueles com pneumonia fibrosante não FPI. A presença de um padrão tomográfico de PIU, faveolamento na TCAR, idade avançada, baixa CVF e  $D_{LCO}$  basal, bem como declínios evolutivos destes parâmetros e histórias de exacerbações agudas, tem sido associado a aumento da mortalidade entre pacientes com várias DPIs. As diretrizes da FPI relatam que uma diminuição da CVF em 10% ou  $D_{LCO}$  em 15% em 1 ano, estão associados a aumento de mortalidade<sup>(20)</sup>

A intolerância ao exercício é uma característica importante da DPI que está cada vez mais associada à redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade. A avaliação da capacidade de exercício pode auxiliar no diagnóstico e prognóstico dos pacientes deste grupo de doenças<sup>(8)</sup>.

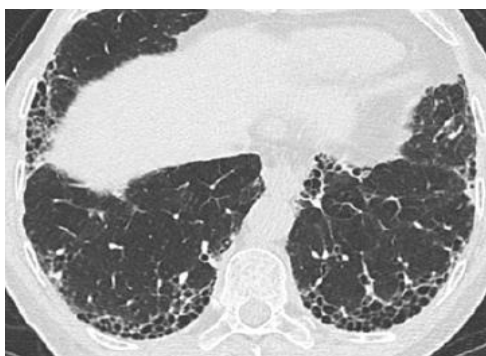
### 2.1.1 Fibrose Pulmonar Idiopática

A Fibrose Pulmonar idiopática (FPI) é a causa mais comum de DPI. Trata-se de uma doença crônica, progressiva, de causa desconhecida, com histopatologia e alterações em imagem características e que ocorre principalmente em adultos com mais de 65 anos de idade<sup>(3)</sup>. A FPI ocorre em todo o mundo, com incidência maior na América do Norte e Europa (3 a 9 casos por 100.000 pessoas-ano)<sup>(21)</sup>. Nos Estados Unidos, a prevalência varia de 10 a 60 casos por 100.000 habitantes<sup>(22, 23)</sup>. As crescentes necessidades de internações hospitalares e óbitos devidos à FPI, além do envelhecimento da população global, aumenta a importância da doença nos dias atuais. Em pacientes com mais de 65 anos, a prevalência estimada chega a 400 casos por 100.000 pessoas<sup>(24)</sup>. A maioria dos estudos relatam uma leve predominância do sexo masculino; porém não está claro se isso é secundário a questões biológicas, comportamentais ou fatores ambientais.

Os pacientes frequentemente se queixam de dispneia ao esforço de caráter progressivo, tosse seca e intolerância ao exercício no período de meses a anos. A espirometria deve ser realizada na sua suspeita, com medida de volumes pulmonares e DLCO. Esses estudos geralmente identificam redução da CVF, CPT e da DLCO. O exame de imagem de escolha para avaliação da doença é a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), que demonstra infiltrados reticulares bilaterais, opacidades em vidro fosco e redução do volume pulmonar. Em geral na FPI o infiltrado reticular é bilateral e de predomínio em lobos inferiores<sup>(3)</sup>.

A patogênese da FPI acontece por lesões epiteliais subclínicas recorrentes associadas ao envelhecimento, levando ao reparo inadequado do alvéolo e deposição de fibrose intersticial por miofibroblastos<sup>(25)</sup>. Vários aspectos genéticos tem sido ligados à doença, no entanto fatores de risco não genéticos também são importantes como idade avançada, sexo masculino, tabagismo, doença do refluxo gastroesofágico, apneia obstrutiva do sono, poluição, infecção por herpesvírus e certas exposições ocupacionais<sup>(25-29)</sup>.

Se nenhuma causa puder ser identificada e os achados radiológicos forem típicos, o diagnóstico de FPI deve ser levado em consideração, principalmente para pacientes com mais de 50 anos de idade. Os achados da TCAR devem ser usados para inferir se o padrão histológico é mais relacionado a FPI, evitando assim a necessidade de biópsia pulmonar. O padrão típico é denominado pneumonia intersticial usual (PIU), consistindo em fibrose paraseptal heterogênea com distorção da arquitetura pulmonar, espessamento septal, infiltrado reticular bilateral e faveolamento de predomínio periférico e lobos inferiores<sup>(3)</sup>.



**Figura 2.** Tomografia computadorizada de alta resolução: Pneumonia intersticial usual em paciente com Fibrose Pulmonar Idiopática. Imagem demonstra áreas de faveolamento com predominância subpleural e basal.

A FPI tem um prognóstico ruim, com uma mediana de sobrevida de 3,8 anos entre adultos de 65 anos de idade ou mais nos Estados Unidos<sup>(24)</sup>. Muitos pacientes morrem de insuficiência respiratória hipoxêmica crônica progressiva.

A limitação de exercício, hipóxia relacionada ao esforço e hipertensão pulmonar estão associados a alterações como piora da mecânica respiratória, distúrbios de troca gasosa e déficit circulatório. Além das alterações cardiorespiratórias, estes pacientes apresentam disfunção muscular periférica como a fraqueza do quadríceps, que é relacionado com limitação ao exercício<sup>(30)</sup>. Diversos estudos demonstram efeito benéfico do condicionamento físico nestes pacientes assim como em outras doenças respiratórias crônicas, tornando a reabilitação pulmonar uma intervenção pulmonar capaz de melhorar o estado físico e psicológico, além de provocar comportamentos benéficos para a saúde geral destes indivíduos<sup>(31, 32)</sup>.

### 2.1.2 DPI associado à Esclerose Sistêmica

A ES é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, caracterizada por desregulação imunológica e fibrose progressiva que afeta principalmente a pele e vasculopatia, com envolvimento variável de órgãos internos. É uma condição incomum que afeta principalmente mulheres jovens e de meia-idade, resultando em morbidade e mortalidade muito heterogênea devido ao grande espectro de fenótipos clínicos. A ES é uma doença rara com incidência de 10 a 50 casos por milhão de pessoas por ano, com prevalência estimada de 40-340 casos por milhão de pessoas<sup>(33)</sup>.

Atualmente, a DPI é a causa mais comum de morte entre pacientes com ES. As anormalidades intersticiais são evidentes na TCAR em até 80% dos pacientes com ES e na autópsia de até 90% dos pacientes, mas apenas 30-40% desses indivíduos desenvolverão DPI clinicamente, com mortalidade em 10 anos de até 40%<sup>(34)</sup>. Os fatores adjuntos à presença de DPI associada à ES incluem sexo masculino, raça afro-americana, doença de pele difusa, pacientes com anormalidades capilares ungueais, úlceras digitais, maior duração da doença, anticorpo anti-topoisomerase I (SCL70) e hipertensão pulmonar<sup>(34-40)</sup>.

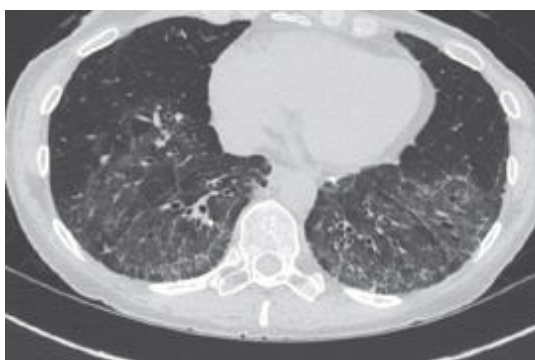
A DPI associada à ES acontece como resultado da interação entre fibrose, autoimunidade, inflamação e lesão vascular. O evento inicial provavelmente se trata de uma lesão do epitélio alveolar ou vascular, seguido de ativação anormal do sistema imunológico, recrutamento e ativação de fibroblastos, superprodução de matriz extracelular, e substituição do pulmão normal por fibrose e distorção de sua arquitetura<sup>(33)</sup>.

Esta patologia é uma doença multissistêmica, com envolvimento orgânico que vai muito além do envolvimento pulmonar. Os pacientes podem se apresentar com fenômeno de Raynaud, doença do refluxo gastroesofágico, inflamação e espessamento de pele, edema de mãos e esclerodactilia, inflamações musculoesqueléticas, sintomas constitucionais e fadiga. Envolvimento grave de órgãos internos podem cursar com fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, insuficiência renal com hipertensão e microangiopatia trombótica (crise renal esclerodérmica) ou complicações gastrointestinais<sup>(40)</sup>.

Os casos de ES geralmente podem ser classificados com base na extensão

do envolvimento da pele: aqueles com envolvimento difuso da pele proximais aos cotovelos e joelhos são classificados como forma sistêmica difusa; aqueles com envolvimento afetando os membros distais aos cotovelos ou joelhos, como forma limitada; e quando não apresenta envolvimento sistêmico, são considerados como forma localizada. Um pequeno número (<5%) de pacientes têm características clínicas (fenômeno de Raynaud, úlceras digitais e hipertensão arterial pulmonar) e autoanticorpos específicos para ES, mas sem envolvimento da pele (ES sine escleroderma)<sup>(40)</sup>.

Os pacientes com DPI associada à ES apresentam como principais sintomas a dispneia, tosse e intolerância ao exercício. O diagnóstico é feito com base no teste de função pulmonar, que demonstra em geral padrão restritivo com redução de CVF, CPT e DLCO, no entanto, a espirometria pode ser normal em fases iniciais da doença. O padrão de imagem mais comum na TCAR é de pneumonia intersticial não específica. Esse padrão é caracterizado por vidro fosco periférico, frequentemente acompanhada de preservação subpleural e ausência de faveolamento. Hipertensão pulmonar foi relatada em até 20% destes pacientes, mais comumente do grupo 3 (secundário à fibrose pulmonar), seguido pelo grupo 1 (primária)<sup>(33)</sup>.



**Figura 3.** TC de tórax de alta resolução: Pneumonia intersticial não específica (PINE) em paciente com Esclerose Sistêmica. Imagem demonstra opacidades em vidro fosco, reticulações e bronquiectasias de tração com preservação subpleural<sup>(33)</sup>.

A DPI associada à ES é lentamente progressiva com sobrevida média de 15 anos. No entanto, o grande número de fenótipos diferentes impossibilita uniformizar o prognóstico desta patologia. Alguns fatores como idade avançada na apresentação, tabagismo e sexo masculino tem sido associados a um risco aumentado de progressão e mortalidade precoce. A presença de um padrão de pneumonia intersticial usual em exames de imagem, artrite, úlceras digitais,

hipertensão pulmonar, fibrose cutânea progressiva, doença renal e fibrose miocárdica são relacionados à forma agressiva da doença<sup>(33)</sup>. A espirometria também tem sido utilizada como parâmetro prognóstico, sendo que a diminuição da CVF em mais de 10%, ou de 5-9% com uma redução de 15% na DLCO após 1 ano, identifica uma população particularmente com alto risco de morte<sup>(41)</sup>. O exame de imagem tem sido também utilizado para definição prognóstica e fibrose. Quando é observado um comprometimento pulmonar em mais de 20% do parênquima, há um aumento importante na mortalidade<sup>(42)</sup>.

Pacientes com ES apresentam capacidade de exercício reduzida e diminuição da força muscular em comparação com indivíduos saudáveis<sup>(43)</sup>. A redução da atividade física diária é encontrada mesmo em estágios iniciais de envolvimento pulmonar na ES. Os estudos sobre os efeitos da atividade física na ES demonstram dados escassos, porém exercícios aeróbicos e de resistência podem exercer efeitos a longo prazo por melhorar a capacidade física (capacidade aeróbica, força muscular, função nas atividades diárias e mobilidade), melhorar a composição corporal e reduzir os fatores de risco cardiovascular, fadiga e melhorar a qualidade de vida. É possível que o exercício regular seja uma importante ferramenta adjuvante na melhora dos sintomas gerais e da evolução da ES<sup>(43)</sup>.

## 2.2 AVALIAÇÃO DA PERFORMANCE FUNCIONAL NAS DOENÇAS PULMONARES CRÔNICAS

O funcionamento e deficiência de um indivíduo com uma determinada condição de saúde é a interação entre cinco domínios diferentes: funções e estruturas do corpo (por exemplo, obstrução do fluxo de ar, fraqueza muscular, insuficiência cardiorrespiratória, condição física), atividades (dificuldade que um indivíduo experimenta quando executa uma tarefa específica em um ambiente controlado como por exemplo, subir uma escada, abaixar para pegar um objeto, levantar objetos para um nível superior), participação (capacidade de se envolver em situações da vida, funções de interação com a sociedade como por exemplo, realizar diferentes tarefas em um determinado tempo no trabalho, exercer atividades recreativas ou de lazer), fatores ambientais (por exemplo, qualidade do ar, produtos ou substâncias para uso pessoal) e pessoais (por exemplo, idade, status psicossocial, etnia)<sup>(44, 45)</sup>.

A Classificação Internacional de Funcionalidade, incapacidade e saúde (ICF)

foi desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e permite uma abordagem na avaliação de resultados do paciente, incluindo não apenas as estruturas e funções do corpo, mas também o funcionamento do paciente em atividades. Em relação à funcionalidade física, a ICF leva em consideração três conceitos distintos (capacidade de exercício, capacidade funcional e desempenho funcional), cada um dos quais referindo-se a um domínio específico (estrutura e função corporal, atividades e participação, respectivamente)<sup>(44, 45)</sup>. A capacidade de exercício refere-se à resposta fisiológica máxima ao exercício (por exemplo, consumo máximo de oxigênio ou frequência cardíaca) ou a capacidade da estrutura corporal de cumprir sua própria função (por exemplo, contração voluntária muscular). A capacidade funcional é definida como o potencial máximo de uma pessoa para realizar uma atividade funcional de forma padronizada (por exemplo, uma curta distância durante teste de caminhada de 6 minutos). O desempenho funcional refere-se à participação nas atividades da vida diária e é geralmente realizado em um nível que não requer a capacidade máxima de exercício. Uma maior capacidade fisiológica de exercício provavelmente resulta em um potencial maior de realizar atividades funcionais e mais facilidade na realização de tarefas diárias (por exemplo, em menor tempo, com menos dispneia)<sup>(44-46)</sup>.

Em pacientes com doença pulmonar, testes de intolerância ao exercício incluem teste de caminhada ou bicicleta realizados de modo incremental ou constante, medição de contração muscular máxima voluntária ou involuntária, e testes de campo. Estes testes são utilizados para avaliar a capacidade de exercício sendo especialmente úteis em pacientes com doença pulmonar crônica para quantificar a tolerância ao exercício, para avaliar mecanismos determinantes e contribuidores da limitação, para prescrição do regime de treinamento de exercícios a ser usado durante reabilitação pulmonar, além do valor prognóstico. No entanto, eles não avaliam limitações (domínio de atividades) ou a capacidade de realizar atividades diárias<sup>(44-47)</sup>.

### 2.2.1 Função Pulmonar

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são funcionalmente caracterizadas por uma alteração ventilatória restritiva devido a uma redução da distensibilidade do parênquima pulmonar. Anormalidades funcionais em DPIs são típicas, mas não

específicas. A função pulmonar em repouso e a hipoxemia induzida pelo exercício podem auxiliar na definição do prognóstico das DPLs e no encaminhamento de pacientes para transplante pulmonar. Além disso, a espirometria e a capacidade de difusão são úteis para monitorar a resposta dos pacientes à terapia<sup>(48)</sup>.

Diversos mecanismos, como perda de volume pulmonar, redução da distensibilidade alveolar e/ou tamanho alveolar, além do aumento da tensão superficial devido a alteração de surfactantes, podem afetar a mecânica pulmonar nas DPLs. Conseqüentemente, as DPLs estão associadas à redução dos volumes pulmonares e da complacência pulmonar. Volumes pulmonares mais baixos estão associados com aumento da frequência respiratória e diminuição do volume corrente<sup>(48)</sup>.

A capacidade de difusão (DLCO) é normalmente reduzida em DPI e representa o teste simples mais sensível da função respiratória. A anormalidade na troca de gás e distúrbio ventilação/perfusão com prevalência de hipoxemia, é extremamente evidente durante o exercício<sup>(48)</sup>.

A taxa de sobrevida de pacientes com Fibrose pulmonar idiopática (FPI) tem sido associada com baixas medidas de capacidade vital forçada (CVF) e DLCO. Pacientes com menos de 60% do previsto ou com uma diminuição de CVF maior que 10% em 1 ano apresentam menor sobrevida. Além disso, um pior prognóstico foi associado com medidas de DLCO inferiores a 45% do previsto e também com diminuição da DLCO superior a 20% ao longo de 1 ano<sup>(48)</sup>.

Na esclerose sistêmica com envolvimento pulmonar, também foi relatado um alto valor prognóstico da DLCO para discriminar pacientes com diferentes taxas de sobrevida. Entre os pacientes com esclerose sistêmica com DLCO menor de 40% do previsto, a sobrevida em 5 anos foi de apenas 9%, enquanto atingiu 75% quando a DLCO foi superior a 40% do previsto<sup>(48)</sup>.

### 2.2.2 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6m)

Os testes de caminhada de campo são de baixo custo, requerem poucos equipamentos e são considerados mais relacionados à vida diária em comparação com testes realizados em laboratório (testes em esteira ou bicicleta ergométrica). Embora desenvolvidos para avaliar funcionalidade e indicar a capacidade de conduzir uma atividade (nesse caso, caminhar), eles podem também medir a

capacidade de exercício por fornecer medidas fisiológicas quando as variáveis cardiopulmonares forem monitoradas. O teste mais conhecido é o TC6m que tem sido usado em muitos ensaios clínicos de doenças pulmonares, principalmente em DPOC<sup>(44, 54)</sup>.

O TC6m mede a maior distância percorrida por um indivíduo ao longo de 6 minutos enquanto caminha para frente e para trás em um percurso plano de 30m. Esse teste tem forte validade e confiabilidade, com uma grande quantidade de evidências para apoiar seu uso clínico e em pesquisa para população com doença pulmonar crônica, em especial nos indivíduos com DPOC<sup>(54)</sup>. O teste apresenta correlações moderadas a fortes com capacidade máxima de exercício (pico de VO<sub>2</sub>) e variadas correlações de fraca a forte com atividade física na vida diária. As correlações com função respiratória e qualidade de vida relacionada à saúde são de fraca a moderada<sup>(54)</sup>. Os valores de referência com base na idade e sexo para adultos saudáveis estão disponíveis para o teste<sup>(55)</sup>.

### 2.2.3 *Timed up and go* (TUG)

As metas e limitações físicas dos pacientes com doença pulmonar nem sempre são relacionados à caminhada. Mudar a posição do corpo de sentado para em pé é uma atividade diária funcional comum que é necessária para a autonomia do indivíduo. Os testes mais utilizados em pacientes com doenças pulmonares crônicas, principalmente no DPOC são o teste *timed up and go* (TUG) e o teste de sentar e levantar de cinco repetições (TSL<sub>5</sub>). O teste TUG mede a mobilidade de uma pessoa, incluindo equilíbrio estático e dinâmico, avaliando o tempo que leva para levantar de uma cadeira, andar 3 metros, virar-se, andar de volta para a cadeira e sentar-se. Esse teste é amplamente utilizado em ambientes clínicos e de pesquisa devido a sua moderada a excelente confiabilidade em várias condições, uso mínimo de equipamentos, fácil administração e por incorporar várias funções essenciais do movimento<sup>(47)</sup>. Relaciona-se com a mobilidade, força muscular periférica e pode diferenciar indivíduos que são caidores (> 1 queda auto-relatada no ano anterior) de não caidores (nenhuma queda auto-referida nos últimos 12 meses)<sup>(56, 57)</sup>.

#### 2.2.4 Teste de sentar e levantar (TSL)

O teste de sentar e levantar de 5 repetições (TSL<sub>5</sub>) é uma alternativa para avaliar a capacidade de mudar de uma posição sentada para uma posição de pé repetidamente. Este teste fornece uma visão geral da avaliação da função muscular dos membros inferiores, com foco no quadríceps, por medir o tempo para ficar em pé cinco vezes de uma cadeira com os braços cruzados no peito<sup>(47)</sup>. Esse teste tem boa confiabilidade e validade, boa correlação com os resultados dos testes de TUG e teste de velocidade de marcha<sup>(44,58)</sup>. Um estudo transversal de pacientes com DPOC relatou uma associação positiva entre TSL<sub>5</sub>, qualidade de vida relacionada à saúde e escore de dispneia *Medical Research Council* (MRC), bem como correlação negativa com capacidade de exercício medido pelo TC6m<sup>(59)</sup>.

Nenhum dos testes de capacidade funcional são substitutos perfeitos do estado funcional real e desempenho funcional. O desempenho funcional deve ser considerado como um todo (incluindo aspectos físicos, sociais e ambientais). Além disso os testes apresentam diversas interferências (por exemplo, distrações, ambiente artificial ou pressão indireta de avaliadores), diferindo das situações da vida real em que os pacientes normalmente realizam suas atividades. O desempenho funcional pode ser avaliado por observação direta das atividades da vida diária no ambiente real do paciente e/ou questionários, além de várias tecnologias que foram desenvolvidas nos últimos anos, integrando vários sensores de movimento com diferentes dispositivos como pedômetros, relógios e monitores de atividade para quantificar a duração, frequência e intensidade da atividade física no dia a dia<sup>(44, 45)</sup>.

#### 2.3 AVALIAÇÃO DE PERFORMANCE FUNCIONAL NA DPI E NA ES

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6m) é amplamente utilizado na prática clínica para avaliar pacientes com uma variedade de condições cardiopulmonares, principalmente em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca e hipertensão arterial pulmonar (HAP). Pesquisas recentes produziram evidências consideráveis que apoiam um papel importante para a avaliação do estado da doença e do prognóstico de pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI). No entanto, faltam diretrizes padronizadas, além da relativa escassez de bons

estudos que investiguem a funcionalidade na DPI<sup>(60)</sup>. Na DPI há alguma evidência de reduções na velocidade da marcha e força de membros inferiores em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso indivíduos com DPI apresentam pior desempenho funcional em diversos outros testes como os teste de sentar e levantar (TSL) e *timed up and go* (TUG)<sup>(61)</sup>.

### 2.3.1 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6m)

Nas DPIs o teste de avaliação funcional mais estudado é o TC6min. Recentemente tal teste apresentou consideráveis evidências na avaliação do status da doença e prognóstico de pacientes com FPI. Embora tenha sido inicialmente projetado para avaliar pacientes com DPOC, seu uso tem sido estendido a muitas outras doenças pulmonares e cardiovasculares, fornecendo avaliação da capacidade funcional global e impacto de múltiplos fatores na capacidade de exercício. Como as DPIs incluem um grande número de patologias diferentes, de diferentes idades e comorbidades, fatores diversos podem influenciar o teste, como as doenças cardiovasculares, artrite, diabetes, disfunção cognitiva e depressão. Essas comorbidades são especialmente importantes na FPI, por tratar-se de uma doença predominante em idosos com alta prevalência de comorbidades<sup>(60)</sup>.

Em estudo retrospectivo com 454 pacientes que apresentavam diagnóstico de FPI listados para transplante pulmonar, a distância do TC6m foi um preditor significativamente melhor de mortalidade do que a CVF<sup>(62)</sup>. Outros fatores facilmente mensuráveis no TC6m como a dessaturação de O<sub>2</sub> e a recuperação da frequência cardíaca tem sido avaliados e com utilidade até melhor que a medida da distância percorrida propriamente dita<sup>(19,63)</sup>.

Dados de grandes estudos confirmaram que o TC6m é um teste confiável, válido, que apresenta uma medida responsiva do status da FPI e possui relação com progressão da doença e maior mortalidade<sup>(18,64)</sup>. Em 822 pacientes com FPI e comprometimento leve ou moderado da função pulmonar, o TC6m com distância <250m foi associado a 2.65 vezes maior risco de mortalidade em um ano, enquanto uma queda > 50m versus 25m em 24 semanas foi associada a um risco aumentado de 4.27 vezes maior de mortalidade no ano seguinte<sup>(18)</sup>. Estudos tem demonstrado associações da distância do TC6m e várias medidas fisiológicas, incluindo CVF em % do predito, DLCO em % do predito, questionário de dispneia da Universidade da

Califórnia em San Diego (UCSDQ), questionário respiratório do hospital Saint George (SGRQ) e piora do gradiente Alvéolo-arterial de  $O_2$ <sup>(18)</sup>.

Ensaio clínicos recentes de uso de diversos tratamentos medicamentosos como Pirfenidona<sup>(65)</sup>, bosentana<sup>(66)</sup>, sildenafil<sup>(67)</sup> e nintedamibe<sup>(68)</sup> utilizam o TC6m como medida de resultado. Além de ensaios com medicamentos, o TC6m tem sido usado para investigar o impacto da reabilitação pulmonar e treinamento físico em pacientes com DPI<sup>(69, 70)</sup>. Em um estudo randomizado envolvendo 142 pacientes com DPI, um programa de exercícios supervisionado de 8 semanas foi associado a um aumento significativo do TC6m em relação aos cuidados habituais, com maiores benefícios observados em pacientes com pior TC6m basal<sup>(70)</sup>.

Nos pacientes com Esclerose Sistêmica (ES), a utilização do TC6m apresenta certas dificuldades tanto na execução quanto na interpretação dos resultados, pela dificuldade em obter medidas confiáveis de oximetria de pulso devido ao fenômeno de Raynaud. Nesta doença, a dispneia de esforço, fadiga e intolerância ao exercício não são específicos da doença parenquimatosa pulmonar, pois podem ser oriundos do envolvimento do sistema musculoesquelético com artrite, parede torácica com limitação pelo espessamento cutâneo e hipertensão pulmonar. O espessamento da pele e componentes musculoesqueléticos da ES podem levar a uma performance funcional ineficaz, além disso a doença multissistêmica e inatividade física podem levar ao descondicionamento e redução da capacidade cardiopulmonar. Outros fatores encontrados que podem causar interferência no desempenho do TC6m são alterações cardíacas como disfunção diastólica ventricular e insuficiência cardíaca tanto esquerda como direita<sup>(71)</sup>.

Uma meta-análise incluindo 43 estudos (3.185 pacientes) avaliou a capacidade de exercício em pacientes com ES com e sem envolvimento vascular e pulmonar, O TC6m se correlacionou fracamente com clássicos parâmetros funcionais de doença intersticial pulmonar como CVF,  $D_LCO$  e índice de dispneia de Borg. Mesmo a avaliação de qualidade de vida através do índice de incapacidade do questionário de Avaliação de Saúde em Esclerodermia (SHAQ-DI) teve uma correlação fraca com o TC6m, sugerindo que a limitação da capacidade de exercício em pacientes com ES tem base multifatorial<sup>(72)</sup>.

O TC6m parece ser um teste que fornece muitas informações importantes sobre a progressão da doença e risco de mortalidade, porém muitos dados ainda não foram totalmente avaliados em pacientes com FPI ou outras doenças

pulmonares intersticiais. Além da medida da distância percorrida, outros fatores podem ser promissores na avaliação como o nadir de saturação de O<sub>2</sub>, mudanças na dessaturação da linha de base ao nadir, tempo para recuperação da saturação após a caminhada, produto de dessaturação e distância, além da recuperação da frequência cardíaca<sup>(73)</sup>.

### 2.3.2 Força muscular periférica

A disfunção do músculo esquelético parece estar cada vez mais associada à dispneia, fadiga dos membros inferiores, redução da capacidade funcional e de qualidade de vida nos pacientes com DPIs<sup>(74)</sup>.

Diversos promotores de disfunção muscular bem estabelecidos como hipoxemia crônica, estresse inflamatório, estresse oxidativo, uso de corticosteroides, inatividade física e desnutrição são frequentes em DPI. A hipoxemia de repouso e/ou esforço com aumento do trabalho respiratório na DPI, tornam os músculos propensos à hipóxia com consequente fatigabilidade de musculatura inspiratória (diafragma), expiratória (músculos abdominais) e periférica (quadríceps)<sup>(75)</sup>. Uma resposta inflamatória e oxidativa sistêmica tem sido documentada em vários tipos de DPIs incluindo FPI e DPI associada a doenças do colágeno, provocando um desequilíbrio entre a degradação e ressíntese de proteínas do músculo esquelético ocasionando perda de massa muscular<sup>(76)</sup>.

Pacientes com doença intersticial frequentemente são tratados com glicocorticoides, sendo tal medicação associada a aumento do estresse oxidativo e indução da disfunção mitocondrial em células musculares, aumento da proteólise, caquexia e inatividade física induzida por atrofia muscular<sup>(77)</sup>.

Os pacientes com DPI frequentemente adotam um estilo de vida sedentário, que também pode exercer efeitos prejudiciais sobre a função muscular. Essa inatividade física leva ao descondicionamento do músculo esquelético e um ciclo vicioso de piora da capacidade de exercício e piora dos sintomas<sup>(8)</sup>. É importante ressaltar que o desuso muscular leva à atrofia muscular (caracterizada por diminuição do teor de proteína, diâmetro da fibra, produção de força e resistência à fadiga) através de alterações da síntese e proteólise de proteínas miofibrilares, da expressão genética e da ativação de mecanismos moleculares (como a via de sinalização fator nuclear kB)<sup>(78, 79)</sup>.

Na FPI, a depleção nutricional avaliada por índice de massa corporal é um achado comum e um preditor de mortalidade<sup>(80)</sup>. Desnutrição provoca alterações no conteúdo de miosina e atrofia do músculo, altera a bioenergética muscular e desregula a membrana celular dependente de energia das fibras musculares, levando a uma alteração do padrão de contração e relaxamento muscular, redução da capacidade de geração de força e aumento da fadigabilidade<sup>(81, 82)</sup>.

O envelhecimento também impacta significativamente no desempenho muscular, pois a força diminui entre 30-40% entre os 30 e 80 anos de idade, correlacionando-se com a diminuição da massa muscular<sup>(83)</sup>.

Alguns estudos demonstram redução da força do quadríceps em pacientes com DPIs e evidências sugerem relação entre comprometimento funcional e força muscular dos membros inferiores<sup>(84)</sup>. Um estudo de 30 pacientes com pneumonia intersticial não específica (PINE) demonstrou que a redução da força do quadríceps teve uma correlação significativa com TC6m, enquanto os parâmetros de função pulmonar como por exemplo a CVF mostraram apenas correlações marginais<sup>(84)</sup>. Após regressão múltipla, apenas a força do quadríceps foi um preditor independente do TC6m, provocando a interpretação de que a força muscular pode contribuir de maneira importante com a capacidade de exercício<sup>(84)</sup>. Em grupo de 45 pacientes com FPI e força reduzida do quadríceps, a melhora no TC6m após a reabilitação pulmonar correlacionou-se positivamente com a melhora da força do quadríceps, sugerindo que a força e a resistência muscular dos membros são alvos potenciais para intervenções significativas<sup>(85)</sup>.

Um estudo brasileiro em pacientes com ES demonstrou redução da força do quadríceps, pressão inspiratória e expiratória máximas e aumento da fadigabilidade do quadríceps em comparação com controles saudáveis. A força do quadríceps foi significativamente correlacionada com o TC6m e com questionário de avaliação de saúde (HAQ). Também foram encontradas correlações significativas entre fadigabilidade do quadríceps e pressão inspiratória e expiratórias máximas<sup>(86)</sup>.

Um estudo de 107 pacientes com DPI encontrou que a força do quadríceps se correlacionou com o desempenho no TSL de 1 minuto, sugerindo que este simples exercício pode ser uma ferramenta valiosa para avaliar indiretamente a disfunção muscular esquelética em um ambiente clínico<sup>(87)</sup>.

## 2.4 ATIVIDADE FÍSICA NA VIDA DIÁRIA (AFVD) E SEDENTARISMO

Atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido por músculos esqueléticos que requerem gasto energético, exigindo mais energia do que o estado de descanso<sup>(88)</sup>. As doenças pulmonares crônicas reduzem a capacidade de ser ativo devido à dispneia, ansiedade e debilidade física e muitas vezes resulta em aumento do gasto de energia como consequência do aumento do trabalho respiratório. De maneira diferente da atividade física, a capacidade de exercício é a quantidade máxima de esforço físico que um paciente pode sustentar, sendo medida em pessoas com doença pulmonar crônica com objetivo de determinar a gravidade da doença, progressão e prognóstico. O principal exemplo de avaliação submáxima é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6m) que está mais solidificado na literatura como desfecho relevante em diversas doenças, com destaque para a DPOC, hipertensão arterial pulmonar (HAP) e DPI<sup>(89)</sup>.

A AFVD pode ser avaliada através de questionários respondidos pelo próprio paciente e que abordam diversas atividades do cotidiano, no entanto os monitores de atividade são dispositivos que medem a atividade física de maneira mais objetiva através da contagem de passos, tempo gasto em diferentes atividades/posturas (e.g. atividades físicas leves, moderadas ou vigorosas, tempo gasto sentado, deitado, em pé, etc.) ou energia gasta. Entre esses monitores, os acelerômetros estão ganhando popularidade devido à sua portabilidade, tamanho pequeno, funcionalidade diversificada e precisão. Além disso, ensaios clínicos estão analisando a acelerometria para avaliar e promover a atividade física e pesquisar suas possíveis implicações nas doenças crônicas. Os acelerômetros são capazes de medir o movimento em mais de um plano com grande precisão. Os dados brutos de unidades de aceleração podem ser convertidos e apresentados como várias métricas, como contagem de passos, tempo gasto em vários níveis de atividade ou gasto de energia<sup>(89)</sup>.

Alguns termos científicos têm sido utilizados indistintamente como no caso de inatividade física e sedentarismo. No entanto, representam comportamentos distintos com diferentes desfechos relacionados à saúde. Inatividade física refere-se à falha em atingir a quantidade mínima de níveis de atividade física recomendados para uma população geral, enquanto sedentarismo descreve qualquer comportamento acordado caracterizado por um gasto de energia muito baixo enquanto sentado ou

em posição reclinada<sup>(90)</sup>. Com base nessas definições, um indivíduo realizando exercícios físicos suficientes (por exemplo, 150 minutos de atividade física moderada a vigorosa por semana), mas gastando tempo excessivo em comportamento sedentário (por exemplo, > 8 horas por dia sentado no trabalho) pode ser definido como fisicamente ativo e sedentário ao mesmo tempo. Isso implica que ele estaria em aumento do risco cardiovascular devido ao estilo de vida sedentário, apesar de atender as diretrizes para atividade física<sup>(91, 92)</sup>.

Existem duas definições mais amplamente utilizadas de sedentarismo na literatura. A primeira define o comportamento sedentário apenas por intensidade, especificamente qualquer comportamento de vigília ou atividade que gere  $\leq 1,5$  equivalentes metabólicos (METS)<sup>(93)</sup>. Nessa definição a atividade de vigília não sedentária é classificada como leve (1,5–2,9 METS), moderado (3,0–5,9 METS), ou atividade física vigorosa ( $\geq 6,0$  METS)<sup>(94)</sup>. O termo equivalente metabólico (MET), indica a necessidade de oxigênio para atividades variadas. Um MET é igual à quantidade de oxigênio que o corpo usa em repouso sentado, que se aproxima de 3,5 mL O<sub>2</sub>/kg/min<sup>(95, 96)</sup>.

A segunda definição comum, descrita em 2012 pela *Sedentary Behavior Research Network*, define o comportamento sedentário como “qualquer comportamento de vigília caracterizado por um gasto de energia  $\leq 1,5$  METS na posição sentada ou reclinada”<sup>(90)</sup>. Esta definição inclui tanto a intensidade ( $\leq 1,5$  METS) quanto a posição (sentado ou reclinado).

O acúmulo de evidências epidemiológicas e de ensaios clínicos sugere que comportamentos não sentados que geram menos de 1,5 METS (por exemplo, ficar em pé) podem contribuir para uma saúde melhor, como por exemplo em um estudo recente em que foi revelado uma distinção entre as posturas em pé e sentada, mostrando que a ativação muscular foi quase 2,5 vezes maior quando em pé em comparação com sentado<sup>(97)</sup>.

O descondicionamento é um declínio físico e/ou psicológico comumente experimentado em doenças crônicas. Nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) por exemplo, a inatividade prolongada ou atividade reduzida ao longo do tempo acompanha o agravamento da função pulmonar e do estado geral de saúde. A inatividade física sustentada está associada a uma progressão de intolerância ao exercício e depleção muscular<sup>(98)</sup>. Também já foi demonstrado que o sedentarismo foi um forte preditor de mortalidade<sup>(99)</sup>.

Nas DPIs, um estudo de Nishiyama e colaboradores também demonstrou que a atividade física foi significativamente reduzida nesse grupo em comparação com participantes saudáveis da mesma idade. Além disso essa diminuição da atividade física diária também resultou em pior sobrevida nesses pacientes<sup>(100-102)</sup>.

## 2.5 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) descreve a satisfação de um indivíduo com aspectos da vida que podem ser afetados pela saúde. A percepção de QVRS inclui seus aspectos físicos e bem estar emocional, as doenças que a pessoa carrega com seus sintomas, frequentes avaliações e tratamentos necessários, limitações físicas e mentais impostas, além dos importantes efeitos sobre relacionamentos interpessoais e prognóstico<sup>(103)</sup>.

Na FPI, a QVRS geral e o nível de dependência física, bem como o sofrimento mental imposto por conviver com uma doença incurável pode prever mortalidade. Tanto as deficiências físicas quanto emocionais podem afetar negativamente a qualidade de vida de pacientes com FPI<sup>(104)</sup>. Conforme medido pelo Questionário respiratório do hospital de Saint George (QRSG)<sup>(105)</sup> ou o Questionário *Short Form 36* (SF-36)<sup>(106)</sup>, os domínios de avaliação da saúde física geral e capacidade funcional são os mais profundamente prejudicados.

A dispneia e fadiga são considerados fortes impulsionadores de comprometimento na QVRS, que deteriora conforme piora dos sintomas e medidas de fisiologia pulmonar como a CVF. Além disso, em geral a QVRS é paralela à gravidade da FPI<sup>(107-109)</sup>.

As recomendações são fortes para adequado tratamento paliativo, cuidados com adequado controle dos sintomas, adaptação do funcionamento físico e bem estar emocional através de apoio psicológico. O conhecimento de um provável encurtamento de vida de uma doença cujo prognóstico é difícil de se prever, a convivência com os sintomas da FPI, o isolamento social que a doença provoca e a má qualidade do sono contribuem para redução de QVRS<sup>(103)</sup>.

## 2.6 DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Os pacientes com FPI sofrem de uma doença crônica, sem tratamento curativo e com alta morbimortalidade, o que como consequência os torna propensos a apresentar sintomas de depressão e ansiedade. Vários estudos relataram que sintomas de depressão e ansiedade são comuns em pacientes com FPI. Esses estudos indicaram que a prevalência de depressão varia de 24,3-49,2%, enquanto a ansiedade pode chegar a 60%, nos pacientes com FPI<sup>(110-112)</sup>. A depressão tem sido associada à gravidade da dispneia, tosse e disfunção pulmonar<sup>(113, 114)</sup> e considerada como um dos principais determinantes da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com FPI<sup>(107)</sup>. A importância da depressão e ansiedade na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é mais bem conhecida por impactar negativamente o curso da doença, diminuindo a capacidade de exercício, aumentando a incapacidade física, gravidade de dispneia e a mortalidade<sup>(115-117)</sup>.

Um estudo de Lee YJ e colaboradores em pacientes com DPI, não encontrou influência significativa de depressão e ansiedade na mortalidade ou taxas de internação, mas tanto a depressão quanto a ansiedade influenciaram significativamente a qualidade de vida dos pacientes estudados<sup>(118)</sup>.

Como a depressão e a ansiedade são altamente prevalentes e influenciam muito a qualidade de vida dos pacientes, evidências indicam que os pacientes com FPI podem se beneficiar de terapia cognitivo-comportamental e aconselhamento profissional adequado. No entanto, muitos estudos precisam ser feitos para determinar se o tratamento psicológico e farmacológico para depressão e/ou ansiedade pode melhorar os desfechos de qualidade de vida, mortalidade, hospitalização e exacerbação de sintomas em pacientes com FPI<sup>(118)</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo do presente estudo foi comparar variáveis de funcionalidade (TC6m e TSL de 1 minuto) de indivíduos com ES, FPI e uma amostra de indivíduos saudáveis.

#### **3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Comparar variáveis de função pulmonar, força muscular periférica e atividade física de vida diária nos três grupos e avaliar correlações com o teste funcional mais utilizado na prática clínica (TC6m).

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wijnsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-68.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
3. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-23.
4. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
5. Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, Abtin F, Suh R, Kim G, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:372.
6. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):1967-78.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
8. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease - mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis*. 2010;7(2):101-11.
9. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10):65.
10. Deuschle K WK, Becker MO, Backhaus M, Huscher D, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with

systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(2 Suppl 65):S53-9 2011;29:S53-9.

11. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38:S1-S133.

12. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. 2017;50(2).

13. Parker CM FM, O'Donnell DE. Physiology of interstitial lung disease In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial Lung Disease*. Shelton: People's Medical Publishing House-USA; 2011 p 61-84 2011:61-84.

14. Glaser S, Noga O, Koch B, Opitz CF, Schmidt B, Temmesfeld B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(2):317-24.

15. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(3):209-13.

16. Schwartz DA VFD, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:444-9

17. Chan C, Ryerson CJ, Dunne JV, Wilcox PG. Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):192.

18. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231-7.

19. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1084-90.

20. Collins BF, Luppi F. Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung

Diseases. *Clin Chest Med.* 2021;42(2):321-35.

21. Samet JM, Coultas D, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: tracking the true occurrence is challenging. *Eur Respir J.* 2015;46(3):604-6.

22. Esposito DB LS, Donneyong M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in United States automated claims: incidence, prevalence, and algorithm validation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1200-7.

23. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J.* 2016;48(1):179-86.

24. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, Maroni B, Li Q, Lee Y-C, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):566-72.

25. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1161-72.

26. Tobin RW PCI, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1804-8.

27. Kim JS, Podolanczuk AJ, Borker P, Kawut SM, Raghu G, Kaufman JD, et al. Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Interstitial Lung Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(12):1786-95.

28. Sack C, Vedal S, Sheppard L, Raghu G, Barr RG, Podolanczuk A, et al. Air pollution and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air-lung study. *Eur Respir J.* 2017;50(6).

29. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2633-40.

30. Nishiyama Oea. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in

idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;127: 2028–33.

31. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
32. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2:CD006322.
33. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-20.
34. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):588-93.
35. Steen V. Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3698-700.
36. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(1):40-6.
37. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2246-55.
38. Stock CJW, Renzoni EA. Genetic predictors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a review of recent literature. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(6):765-77.
39. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(10):578-87.
40. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Arch Rheumatol*. 2018;33(3):322-7.
41. Goh NS HR, Denton CP, et al. . Short-term pulmonar function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis.

Arthritis Rheumatol 2017;69:1670–78.

42. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54.

43. de Oliveira NC, Portes LA, Pettersson H, Alexanderson H, Bostrom C. Aerobic and resistance exercise in systemic sclerosis: State of the art. *Musculoskeletal Care*. 2017;15(4):316-23.

44. Bui KL NA, Maltais F, Saey D. . Functional Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Part 1: Clinical Relevance and Links to the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 May;14(5):778-84.

45. Organization WH. Towards a common language for functioning, disability and health ICF International Classification. 2002:1149:1–22.

46. Force ERST, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.

47. Bui KL NA, Maltais F, Saey D. . Functional Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Part 2: Measurement Properties. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 May;14(5):785-94.

48. Chetta A, Marangio E, Olivieri D: Pulmonary Function Testing in Interstitial Lung Diseases. *Respiration* 2004;71:209-213.

49. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.

50. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22.

51. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Jul-Aug;33(4):397-406. English,

Portuguese.

52. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(2):185-9.
53. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):703-17.
54. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447-78.
55. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J.* 2011;37(1):150-6.
56. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67(6):387-9.
57. Gunter KB, White KN, Hayes WC, Snow CM. Functional mobility discriminates nonfallers from one-time and frequent fallers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(11):M672-6.
58. Bohannon RW. Test-retest reliability of the five-repetition sit-to-stand test: a systematic review of the literature involving adults. *J Strength Cond Res.* 2011;25(11):3205-7.
59. Jones SE, Kon SS, Canavan JL, Patel MS, Clark AL, Nolan CM, et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax.* 2013;68(11):1015-20.
60. Brown AW, Nathan SD. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(1):3-10.
61. Zamboti CL, Goncalves AFL, Garcia T, Krinski GG, Bertin LD, Almeida HDS, et al. Functional performance tests in interstitial lung disease: Impairment and measurement properties. *Respir Med.* 2021;184:106413.

62. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):659-64.
63. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, Sprunger D, du Bois R, Fischer A, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):841-8.
64. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(7):914-22.
65. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-7.
66. King TE, Jr., Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):75-81.
67. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):620-8.
68. Lancaster L CC, Ilowite J, Trampisch M, Mogulkoc N, Homik L, et al. . Effect of nintedanib on exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): results from a phase IIIb trial. Poster presented at American Thoracic Society (ATS) Annual Congress. May 2018.
69. Tonelli R, Cocconcelli E, Lanini B, Romagnoli I, Florini F, Castaniere I, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):130.
70. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-9.

71. Santus P, Radovanovic D, Frassanito F, Cristiano A, Rizzi M. Is the six-minute walk test useful or useless in systemic sclerosis? *Eur J Intern Med.* 2017;43:e37-e9.
72. 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.
73. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:45.
74. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis.* 2016;13(2):162-72.
75. Katayama K, Amann M, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Effect of arterial oxygenation on quadriceps fatigability during isolated muscle exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(3):R1279-86.
76. Moylan JS, Reid MB. Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting. *Muscle Nerve.* 2007;35(4):411-29.
77. Oshima Y, Kuroda Y, Kunishige M, Matsumoto T, Mitsui T. Oxidative stress-associated mitochondrial dysfunction in corticosteroid-treated muscle cells. *Muscle Nerve.* 2004;30(1):49-54.
78. Bodine SC. Disuse-induced muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2200-8.
79. Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med (Berl).* 2008;86(10):1113-26.
80. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(5):1448-53.
81. Jeejeebhoy KN. Muscle function and nutrition. *Gut.* 1986;27 Suppl 1(Suppl 1):25-39.
82. Lopes J, Russell DM, Whitwell J, Jeejeebhoy KN. Skeletal muscle function in

malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(4):602-10.

83. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 2):S1-40.

84. Watanabe F, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al. Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2013;107(4):622-8.

85. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2011;81(3):196-205.

86. Lima TR, Guimaraes FS, Carvalho MN, Sousa TL, Menezes SL, Lopes AJ. Lower limb muscle strength is associated with functional performance and quality of life in patients with systemic sclerosis. *Braz J Phys Ther.* 2015;19(2):129-36.

87. Wallaert B, Briand J, Behal H, Perez T, Wemeau L, Chenivresse C. The 1-minute sit-to-stand test to evaluate quadriceps muscle strength in patients with interstitial lung disease. *Respir Med Res.* 2020;78:100773.

88. What is physical activity? . - NHLBI, NIH (nd), <https://www.nhlbinihgov/health/heart/physical-activity>. Home-Physical Activity and Your Heart, Accessed date: 28 June 2022.

89. Sehgal S, Small B, Highland KB. Activity monitors in pulmonary disease. *Respir Med.* 2019;151:81-95.

90. Sedentary Behaviour Research N. Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(3):540-2.

91. Matthews CE, George SM, Moore SC, Bowles HR, Blair A, Park Y, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):437-45.

92. Pinto AJ, Roschel H, de Sa Pinto AL, Lima FR, Pereira RMR, Silva CA, et al.

Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):667-74.

93. Pate RR, O'Neill JR, Lobelo F. The evolving definition of "sedentary". *Exerc Sport Sci Rev.* 2008;36(4):173-8.

94. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport.* 2010;13(5):496-502.

95. B. B. The effect of physical exercise on the metabolic potential, a crucial measure of physical fitness. In: Staley S, Cureton T, Huelster L, Barry AJ, editors. *Exercise and Fitness.* Chicago: The Athletic Institute. 1960:pp. 73-81.

96. Ainsworth BE HW, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Aug;43(8):1575-81.

97. Tikkanen O, Haakana P, Pesola AJ, Hakkinen K, Rantalainen T, Havu M, et al. Muscle activity and inactivity periods during normal daily life. *PLoS One.* 2013;8(1):e52228.

98. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, et al. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):295-306.

99. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140(2):331-42.

100. Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H, Iwanaga T, Higashimoto Y, Kume H, et al. Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2018;56(1):57-63.

101. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wémeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* 2013;144(5):1652-8.

102. Bahmer T, Kirsten AM, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, Kirsten D, et al. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):104.
103. Antoniou K, Kamekis A, Symvoulakis EK, Kokosi M, Swigris JJ. Burden of idiopathic pulmonary fibrosis on patients' emotional well being and quality of life: a literature review. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(5):457-63.
104. Swigris JJ, Brown KK, Abdulqawi R, Buch K, Dilling DF, Koschel D, et al. Patients' perceptions and patient-reported outcomes in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150).
105. Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kataoka K, Nishiyama O, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respir Res.* 2017;18(1):18.
106. Witt S, Krauss E, Barbero MAN, Müller V, Bonniaud P, Vancheri C, et al. Psychometric properties and minimal important differences of SF-36 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Res.* 2019;20(1):47.
107. Glaspole IN, Chapman SA, Cooper WA, Ellis SJ, Goh NS, Hopkins PM, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the Australian IPF Registry. *Respirology (Carlton, Vic).* 2017;22(5):950-6.
108. Yount SE, Beaumont JL, Chen SY, Kaiser K, Wortman K, Van Brunt DL, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung.* 2016;194(2):227-34.
109. Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, Geier S, Klotsche J, Prasse A, et al. Health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: insights-IPF registry. *Respir Res.* 2017;18(1):139.
110. Akhtar AA, Ali MA, Smith RP. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2013;10(3):127-33.
111. Amin A ZM, Halima K, Ismail A. . Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AAMJ.* 2014;12(4).

112. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest*. 2011;139(3):609-16.
113. Ryerson CJ, Areal PA, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2012;17(3):525-32.
114. Holland AE, Fiore JF, Jr., Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(8):1215-21.
115. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev*. 2014;23(133):345-9.
116. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*. 2010;65(3):229-34.
117. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(12):1209-21.
118. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184300.

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO

Formatado segundo as normas do periódico

*Pulmonology Journal*

Fator de impacto: 9.216

### TITLE

## COMPARISON OF FUNCTIONAL ASPECTS BETWEEN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS, SYSTEMIC SCLEROSIS AND CONTROLS

**Short Title:** Functional assessment in Pulmonary Fibrosis

### AUTHORS

Luiz Eduardo de Paula<sup>1,2</sup>; Larissa Dragonetti Bertin<sup>1,2</sup>; Gabriela Garcia Krinski<sup>1,2</sup>; Camile Ludovico Zamboti<sup>1,2</sup>; Fabio Pitta<sup>1,2</sup>; Carlos Augusto Camillo<sup>1,2</sup>; Leandro Cruz Mantoani<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Biological and Health Sciences Research Center, Stricto Sensu Graduate Program in Rehabilitation Sciences, UEL – UNOPAR Pitágoras – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Parana, Brazil.

<sup>2</sup> Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy, Department of Physiotherapy, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Parana, Brazil.

**TITLE PAGE**

**Title:** Comparison of functional aspects between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Systemic Sclerosis.

**Short Title:** Functional assessment in Pulmonary Fibrosis

**Conflict of Interest Statement:**

All the authors have reported that there are no conflicts of interest with any companies or organizations discussed in this article.

**Funding information:** The study received no funding.

Corresponding author's name, address, and e-mail address

Leandro Cruz Mantoani

Departamento de Fisioterapia - CCS, Hospital Universitário de Londrina Av. Robert Koch, 60 - Vila Operária, 86038-350 - Londrina, Paraná, Brasil.

E-mail: leandromantoani@yahoo.com.br

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterized by skin and internal organs fibrosis, vascular ischemia and autoimmunity. Several factors other than pulmonary involvement are responsible for the functional status, such as systemic inflammation, skin thickening, arthropathies, raynaud phenomenon and myositis.

**Objectives:** To compare functional capacity variables in SSc, IPF and healthy individuals.

**Methodology:** In a cross-sectional study, participants underwent assessments of plethysmography, 6-minute walk test, maximal voluntary isometric contraction of the quadriceps femoris, sit-to-stand test and physical activity of daily living (PADL).

**Results:** Data from 78 individuals (26 IPF, 64±9 years, FVC 68±18%; 17 SSc, 54±10 years, FVC 74±22% and 35 healthy individuals, 60±9 years, FVC 97±11%) were analyzed. Patients with IPF and SSc had lower performance on the 6MWT (436±100 vs 455±98 vs 569±67, respectively,  $p<0.05$ ) and on the 1-minute STS (23[20-27] vs 23[20-28] vs 28[25-38],  $p<0.05$ ) compared to healthy subjects. Moreover, IPF and SSc had lower performance in moderate to intense physical activity (7 [3-10] vs 8 [2 - 11] vs 21 [12-36],  $p<0.05$ ). Quadriceps strength was lower in the IPF and SSc (300 [250-442] vs 243 [226-323] vs 401 [347-516] N,  $p<0.05$ ). In IPF, moderate positive correlation was found between the 6MWT and quadriceps strength ( $r=0.59$   $p=0.001$ ).

**Conclusion:** SSc and IPF patients exhibited reduced functional capacity, lower levels of PADL and lower quadriceps muscle strength compared to healthy individuals, however there was no significant performance reduction in SSc compared to IPF.

**Keywords:** Interstitial Lung Disease; Systemic Sclerosis; Functional tests; Physical activity in daily life.

**ABBREVIATION LIST**

SSc	Systemic Sclerosis
ILD	Interstitial lung disease
V/Q	Ventilation/Perfusion ratio
PAH	Pulmonary arterial hypertension
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis
FVC	Forced vital capacity
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in 1 second
D <sub>L</sub> CO	Diffusing capacity for carbon monoxide
NSIP	Nonspecific interstitial pneumonia
UIP	Usual interstitial pneumonia
6MWT	6-minute walk test
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
SF-36	Short-Form Health Survey – 36
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
PADL	Physical activity daily living
STS	Sit to Stand
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
HAQ	Health Assessment Questionnaire
SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
MVIC	Maximal voluntary isometric contraction

## INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterized by skin and internal organs fibrosis, vascular ischemia and autoimmunity<sup>(1)</sup>. Several factors are responsible for the physical and functional status, such as systemic inflammation, skin thickening, hand edema, arthropathies, systemic symptoms, fatigue and pulmonary involvement<sup>(1)</sup>. These factors can reduce patients exercise performance, decrease functional capacity and cause negative impact on quality of life<sup>(2)</sup>. Interstitial lung disease (ILD) is present in 80% of patients with SSc, of which 25%-30% develop progressive ILD<sup>(3)</sup>, typically nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)<sup>(4)</sup>, figuring as the main cause of morbidity and mortality<sup>(5)</sup>.

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common fibrotic ILD. This pathology has no identifiable cause, affects more frequently men over 60 years old and is characterized by imaging and anatomopathological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP)<sup>(6, 7)</sup>. IPF is a chronic irreversible disease with poor prognosis, usually developing respiratory failure with a mean interval between diagnosis and death of 3 years<sup>(8)</sup>.

ILD has several factors that contribute to exercise intolerance, such as mechanics changes, gas exchange loss, ventilation and perfusion (V/Q) disorders, limited oxygen diffusion, pulmonary arterial hypertension (PAH) and right ventricular dysfunction<sup>(9)</sup>. The muscle dysfunction is emerging as an important exercise limitation factor in ILD. Probably, these individuals who have muscle deconditioning, avoid activities that provokes dyspnea, leading to a decreased exercise capacity and worsening symptoms<sup>(9)</sup>.

The aim of the present study was to compare functionality variables (6MWT and 1-minute STS) of individuals with IPF, SSc and healthy individuals. We also evaluated pulmonary function measures, physical activity in daily living (PADL) and muscle strength. We believe that peripheral muscle dysfunction may have a greater influence on the functional performance in SS, as these patients have more extra-pulmonary manifestations such as myositis, arthritis, cutaneous fibrosis and Raynaud's phenomenon. Due to lack of studies on functional aspects in SSc, we believe these results may encourage future studies on more specific assessments in this population.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Study design and ethical aspects**

This is a cross-sectional study investigating different functional performance in patients with IPF and SSc in comparison to healthy control group. This study is part of a larger prospective ongoing trial (BELIEVE-ILD) which was approved by the institutional ethics committee (#2.484.871). All participants provided informed consent for participation. They received information about the study procedures and answered a questionnaire for sample characterization. A convenience sample composed by subjects with ILD were recruited from the outpatient clinic of the Londrina State University, whilst healthy individuals were invited to participate using local and social media. Participants were included if they were between 40 and 75 years old and had no clinical conditions (i.e. severe heart disease, dementia, lung cancer) that could interfere with the study assessments. The diagnosis of ILD was performed according to internationally accepted guidelines<sup>(10)</sup>. Patients with SSc based on the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) criteria<sup>(11)</sup> and with IPF<sup>(10)</sup> were included. The individuals had a stable condition (i.e. absence of exacerbations) for at least 1 month prior to their inclusion.

### **Primary outcomes**

#### **6-minute walk test (6MWT)**

Functional exercise capacity was assessed using the 6MWT, which was performed according to international standards<sup>(12)</sup> in a 30-meter corridor. Two tests were performed with a minimum interval of 30 minutes or when patient recovered baseline vital signs. Sensations of dyspnea and fatigue were reported pre and post-test using the modified BORG scale. The reference values were specific to the Brazilian population<sup>(13)</sup>.

#### **Sit-to-Stand Test (STS)**

The 5-repetition STS was performed by measuring the time that an individual takes to get up and sit down five times from the sitting position<sup>(14)</sup>. When requested, the person must stand up and then return to the sitting position for 5 repetitions, performing this activity as quickly as possible<sup>(15, 16)</sup>. In the 1-min STS, patients were requested to perform the highest number of sit-to-stand movements during 1 minute. Heart rate, peripheral oxygen saturation and Borg scale were monitored during the protocol<sup>(17)</sup>.

## **Secondary outcomes**

### **Pulmonary function**

Lung function assessment was performed using spirometry, diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) and measurement of lung volumes using a body plethysmography (Vmax, Carefusion, USA). The technique was performed according to international guidelines<sup>(18-21)</sup> and previously established reference values were used<sup>(22-24)</sup>.

### **Physical Activity of Daily Living (PADL)**

PADL monitoring was performed by a monitor (Actigraph wGT3X-BT®, Actigraph Corporation, United States). The Actigraph wGT3X-BT allows the measurement of movement intensity, duration and frequency. The Actigraph is validated for use in patients with respiratory diseases<sup>(25)</sup>. Patients were instructed to use the device for 6 continuous days (24h/day) except during water activities or bath.

### **Peripheral muscle strength**

The quadriceps muscle strength was evaluated using 200 Kgf traction-compression dynamometer with signal acquisition system (EMG System, Brazil). The dynamometer is connected to multi-exercise device (CRW 1000; Brazil). Patients performed maximum isometric quadriceps contraction (knee extension) lasting six seconds. A minimum of four and a maximum of fifteen measurements were performed for each lower limb evaluated and the highest value was considered<sup>(26)</sup>.

The reference measures were established by Decramer et al<sup>(27)</sup>.

#### Quality of life

The SF-36 (Short-Form Health Survey - 36) is a self-reporting, multidimensional and easily administered quality-of-life questionnaire. It has a final score from 0 to 100, in which zero corresponds to the worst general health status and 100 to the best general health status<sup>(28)</sup>.

The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was applied to assess health related quality of life. The questionnaire contains 34 items, divided into 3 domains: symptoms (6 items), activity (10 items) and impact (18 items). A score is calculated for each domain individually. Each item has a specific "weight", producing a final score, the higher its value, the worse the health-related quality of life<sup>(29)</sup>.

#### Anxiety and Depression

Anxiety and depression were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The HADS is a concise questionnaire <sup>(30)</sup>, validated in portuguese by Botega et al.<sup>(31)</sup>, to measure anxiety and depression in a general medical population of patients. It is a questionnaire composed by 14 questions, divided in anxiety domain (7 items) and depression domain (7 items), alternately distributed.

#### Statistical analysis

The Shapiro-Wilk test was applied to verify data normality. Results were expressed as mean  $\pm$  standard deviation for parametric data and median [interquartile range 25%-75%] for nonparametric data. For variables that did not have a normal distribution, nonparametric tests were used. A one-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis test was used to compare the SSc, IPF and control groups according to data distribution. Due to differences in age and gender between groups, covariance analysis with Sidak's post-test was performed. Spearman's (non-parametric data) and Pearson's (parametric data) tests were used to investigate possible correlations. Data analysis was performed using SPSS software version 24 and Graphpad Prism 9.0. Statistical significance was set at 5% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTS

### Sample characteristics

Data from 78 individuals (26 IPF, 64±9 years, 27.9±4.7 Kg/m<sup>2</sup>, FVC 68±18%; 17 SSc, 54±10 years, 26.4± 6 Kg/m<sup>2</sup>, FVC 74±22%; 35 healthy individuals, 60±9 years, 27.6±4.8Kg/m<sup>2</sup>, FVC 97±11%) were analyzed. As expected, the SSc group was predominantly female and younger than the other groups. Furthermore, differences were found in lung function variables (FEV<sub>1</sub>, FVC and D<sub>L</sub>CO) between the groups with ILD (SSc and IPF) and healthy individuals. However, there were no significant differences between individuals with SSc and IPF (**Table 1**).

### Primary Outcomes

#### 6-minute walk test (6MWT)

Patients with IPF and SSc had lower functional performance on the 6MWT compared to healthy individuals (436±100 vs 455±98 vs 569±67, respectively, p<0.05). The performance on the test was not significantly different between the IPF and SSc groups (**Table 2**).

#### Sit to Stand Test (STS)

Individuals with IPF and SSc had lower performance when compared to healthy individuals in the 1-minute STS (23[20-27] vs 23[20-28] vs 28[25-38], respectively, p<0.05). Nonetheless, the 5-repetition STS was not different between the groups.

### Secondary Outcomes

#### Physical Activity of Daily Living (PADL)

Steps/day (4404 [2959-5968] vs 5533 [3730-6670] vs 6932 [5387-9939], p<0.05) and moderate to intense physical activity (7 [3-10] vs 8 [2-11] vs 21 [12-36],

respectively,  $p < 0.05$ ), were significantly lower in patients with IPF and SSc when compared to healthy patients, but with no significant differences between the groups with lung diseases. The time spent in lying position ( $315 \pm 131$  vs  $290 \pm 79$  vs  $209 \pm 84$ ,  $p < 0.05$ ) was higher in the IPF and SSc groups when compared to healthy subjects. In contrast, the time spent in light, sedentary activities and sitting position were not significantly different between the groups (**Table 2**).

#### Quadriceps strength

Quadriceps strength ( $300$  [250-442] vs  $243$  [226-323] vs  $401$  [347-516]) was significantly lower in the IPF and SSc groups when compared to healthy subjects (**Table 2**).

#### Assessment of quality of life, depression and anxiety

There were lower SF-36 scores in functional capacity ( $37$  [20-71] vs  $55$  [40-75] vs  $90$  [85-100],  $p < 0.05$ ), limitation due to physical aspects ( $0$  [0-25] vs  $75$  [0-100] vs  $100$  [100-100],  $p < 0.05$ ) and general health status ( $40$  [30-57] vs  $47$  [38-57] vs  $72$  [57-80],  $p < 0.05$ ) in the groups with IPF and SSc compared to the healthy individuals. There was no significant difference between SSc and IPF patients (**Table 3**).

The St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and HADS were not significantly different between studied groups (**Table 3**).

#### Outcomes correlations

In IPF, 6MWT (%) showed a weak tendency correlation with FVC (% predicted) (**Figure 1**). In this group, 6MWT had moderate positive correlation with quadriceps strength, moderate tendency correlation with 1-minute STS, as well as weak correlation with moderate to intense physical activity. The 6MWT in meters had a moderate correlation with a 1-minute STS (**Figure 2**).

In SSc, the 6MWT (%) showed weak positive tendency correlation with FVC (% predicted) (**Figure 1**). In these patients, 6MWT was strongly correlated with steps/day and moderately correlated with time in light activity, time in moderate to intense activity and standing time (**Figure 3**). There was no correlation between the

6MWT and STS or quadriceps strength.

## DISCUSSION

The present study showed that patients with IPF and ILD associated with SSc have lower functional performance compared to healthy individuals, without significant differences between the two groups with lung diseases. Patients with SSc are predominantly women between 30 and 55 years old<sup>(32)</sup>, while IPF occurs more commonly in men over 60 years old<sup>(33)</sup>, consistent with our study population (**Table 1**). Despite relevant clinical differences between these pathologies, such differences were not significantly present in the functional parameters (6MWT and STS) in our population.

In IPF, the 6MWT can be changed by factors like cardiovascular disease, arthritis, diabetes, and neuropsychiatric disorders<sup>(34)</sup>. Nonetheless data from large studies confirmed that the 6MWT is a reliable and valid tool for assessing disease status<sup>(35, 36)</sup>. Although less influenced by such age-related factors, the interpretation of the 6MWT in SSc is challenging due joint pain and limitations, lower limbs pain, heart involvement, systemic inflammation, deconditioning and peripheral muscle dysfunction<sup>(37)</sup>. In SSc, the role of the 6MWT remains unclear. Previous studies have found only weak to moderate associations of the 6MWT and FVC, DLCO and disease extent on computed tomography<sup>(37-40)</sup>. One of these studies showed that patients with SSc without evidence of pulmonary/cardiac involvement, also had reduced exercise capacity, questioning the possible role of peripheral vascular abnormalities and subclinical peripheral muscle involvement<sup>(41)</sup>. In SSc, 6MWT still lacks better validation<sup>(40-42)</sup>.

A meta-analysis including 43 studies (3185 patients) evaluated exercise capacity in SSc. The 6MWT was weakly correlated with FVC, DLCO and Borg dyspnea index. The 6MWT should be interpreted not only as a respiratory severity marker, but also as a global test for disease activity and disability<sup>(43, 44)</sup>.

The STS is a useful instrument to evaluate independence and disability in daily life, particularly assessing lower limb muscle function, balance, frailty and distinction between fallers and non-fallers. In patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), studies show a high correlation between this test and the 6MWT, functional performance, dyspnea and quadriceps strength<sup>(17)</sup>.

Studies have shown that the 1-minute STS correlate with 6MWT exercise

performance and quadriceps muscle strength in patients with ILD as well<sup>(45, 46)</sup>. In the present study, lower performance on the 1-minute STS was observed in the groups with SSc and IPF. In addition, STS correlated with 6MWT in the IPF, suggesting that this test may be important in this older and probable more fragile population.

Dyspnea and lower limb fatigue causing impaired functional capacity are the main ILD clinical features and have been associated with poor quality of life and survival<sup>(47,48)</sup>. Several factors are important causes of muscle dysfunction in ILD, such as chronic hypoxemia, inflammatory and oxidative stress, use of corticosteroids, physical inactivity and malnutrition<sup>(49)</sup>.

Patients with ILD often adopt a sedentary lifestyle, which can have negative effects on muscle function. Assessed by accelerometry, patients with severe ILD are very inactive, achieving less than a third of the physical activity levels of the general population<sup>(49, 50)</sup>. In our study, we show that SSc and IPF patients had a reduced steps/day, less time in moderate to intense activity, less time standing and more time lying down compared to healthy individuals, confirming physical limitation of these populations (**Table 2**).

Evidence supports close relationship between functional impairment and limb muscle strength. The reduction in quadriceps strength in 30 patients with non-specific interstitial lung disease (NSIP) showed a significant correlation with 6MWT, while lung function parameters such as FVC showed only weak correlations. In this study, multiple regression analysis revealed that only quadriceps strength was an independent predictor of exercise performance<sup>(51)</sup>. A cohort with 41 IPF patients, quadriceps strength and FVC were the independent predictors of exercise capacity<sup>(52)</sup>.

Study by Lima TR et al. found that SSc patients had reduced quadriceps strength and increased fatigability, reduced functional capacity and a relationship between quadriceps strength, functional capacity, and quality of life measured by health assessment questionnaire (HAQ)<sup>(53)</sup>. In our study, we found lower quadriceps strength performance in patients with IPF and SSc compared to healthy subjects. In IPF, quadriceps strength was correlated with the 6MWT, demonstrating that the influence of this variable may be relevant in the functional assessment in this older population.

We consider the small sample size as the main study limitation. However, we believe that the results encourage further research on measurements of functional

capacity and peripheral muscle strength in patients with IPF and SSc, to improve the understanding factors involved in the patients monitoring.

## **CONCLUSION**

It was demonstrated that SSc and IPF had reduced functional capacity (6MWT and STS), lower levels of PADL and lower quadriceps muscle strength compared to healthy individuals, however there was no significant performance reduction in SSc compared to IPF. The moderate correlation between 6MWT and 1-minute STS and quadriceps strength in the IPF group suggests that lower limb strength may have an important association with functional performance, mainly in elderly patients with IPF.

Although further studies are required, our data suggest that measurements of functional capacity and quadriceps strength can be used in clinical practice in this group of patients, but different lung diseases can lead to different assessments interpretations. In addition, importance must be given to the functional limitation related to peripheral muscles weakness and inactivity in both SSc and IPF populations.

## **REFERENCES**

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* (London, England). 2017;390(10103):1685-99.
2. Deuschle K, Weinert K, Becker MO, Backhaus M, Huscher D, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S53-9.
3. Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, Abtin F, Suh R, Kim G, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:372.
4. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-20.
5. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very Early Systemic Sclerosis and

Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(10):65.

6. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2020;383(10):958-68.

7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.

8. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1811-23.

9. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease - mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis.* 2010;7(2):101-11.

10. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.

11. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47.

12. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.

13. 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.

14. Goldberg A, Chavis M, Watkins J, Wilson T. The five-times-sit-to-stand test: validity, reliability and detectable change in older females. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24(4):339-44.

15. Bohannon R.W. SME, Barreca S.R., Masters L.M., Sigouin C.S. Five-repetition

sit-to-stand test performance by community-dwelling adults: A preliminary investigation of times, determinants, and relationship with self-reported physical performance. . *Isokinet Exerc Sci* 2007;15:77–81.

16. Muñoz-Bermejo L, Adsuar JC, Mendoza-Muñoz M, Barrios-Fernández S, Garcia-Gordillo MA, Pérez-Gómez J, et al. Test-Retest Reliability of Five Times Sit to Stand Test (FTSST) in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology*. 2021;10(6).

17. Vaidya T, de Bisschop C, Beaumont M, Oukel H, Jean V, Dessables F, et al. Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2609-16.

18. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.

19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

20. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22.

21. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35.

22. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Jul-Aug;33(4):397-406.

23. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(2):185-9.

24. Neder JA AS, Castelo-Filho A, Nery LE. . Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17.

25. Byrom B, Rowe DA. Measuring free-living physical activity in COPD patients:

Deriving methodology standards for clinical trials through a review of research studies. *Contemp Clin Trials*. 2016;47:172-84.

26. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2007;8(1):25.

27. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):11-6.

28. Ciconelli RMF MB, Santos, W.; Meinão, I.; Quaresma, M.R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.

29. Yorke J, Jones PW, Swigris JJ. Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Thorax*. 2010;65(10):921-6.

30. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6516):344.

31. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. *Rev Saude Publica*. 1995 Oct;29(5):355-63.

32. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003.

33. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.

34. Brown AW, Nathan SD. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(1):3-10.

35. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et

- al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231-7.
36. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(7):914-22.
37. Holland AE, Goh NS. The six-minute walk test in scleroderma: what should we measure and how should we measure it? *Respirology (Carlton, Vic)*. 2012;17(4):588-9.
38. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells AU, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):169-73.
39. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36(2):330-6.
40. Schoindre Y, Meune C, Dinh-Xuan AT, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Lack of specificity of the 6-minute walk test as an outcome measure for patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1481-5.
41. de Oliveira NC, dos Santos Sabbag LM, Ueno LM, de Souza RB, Borges CL, de Sá Pinto AL, et al. Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(6):458-61.
42. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, Suarez-Almazor ME, Valentini G, Furst DE. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Report from OMERACT 6. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1630-47.
43. Santus P, Radovanovic D, Frassanito F, Cristiano A, Rizzi M. Is the six-minute walk test useful or useless in systemic sclerosis? *Eur J Intern Med*. 2017;43:e37-e9.
44. 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.

45. Briand J, Behal H, Chenivesse C, Wémeau-Stervinou L, Wallaert B. The 1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753466618793028.

46. Wallaert B, Briand J, Behal H, Perez T, Wemeau L, Chenivesse C. The 1-minute sit-to-stand test to evaluate quadriceps muscle strength in patients with interstitial lung disease. *Respir Med Res.* 2020;78:100773.

47. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 1999;116(5):1175-82.

48. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirinda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(1):117-23.

49. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis.* 2016;13(2):162-72.

50. Wickerson L, Mathur S, Helm D, Singer L, Brooks D. Physical activity profile of lung transplant candidates with interstitial lung disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013;33(2):106-12.

51. Watanabe F, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al. Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia *Respir Med.* 2013;107(4):622-8.

52. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;127(6):2028-33.

53. Lima TR, Guimarães FS, Carvalho MN, Sousa TL, Menezes SL, Lopes AJ. Lower limb muscle strength is associated with functional performance and quality of life in patients with systemic sclerosis. *Braz J Phys Ther.* 2015;19(2):129-36.

## TABLES

Table 1. Sample characterization and comparison between healthy individuals, IPF

	Healthy (n=35)	IPF (n=26)	SSc (n=17)
Age (years)	60 ±9	64 ±9	54 ±10 *
Gender (M/F)	14/21	15/11	1/16
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 ±4.8	27.9 ±4.7	26.4 ±6
Lean Mass (Kg)	49.9 ±10.9	47.3 ±7.4	43 ±11.4
Fat (%)	31.5 ±7.1	33.4 ±6.8	33.9 ±7.4
Glucocorticoids (Y/N)	0/35	8/26 (30.8%)	7/17 (41.2%)
Cigarette smoking (Y/N)	5/28 (17.9%)	13/24 (54,2%)	6/17 (35,3%)
Regular Rehab (Y/N)	-	5/26	0/17
TLC (L)	5.3 [4.6-6.5]	4.1 [3.5-4.8] *	3.5 [3-4.8] *
TLC (% predicted)	99.9 ±14.9	76.9 ±18.2 *	78.9 ±22.4 *
FRC (L)	2.6 [2.1-3.5]	1.8 [1.5-2.5] *	1.9 [1.5-2.4] *
FRC (% predicted)	90.9 ±23.8	64.9 ±19.8 *	67.7 ±27 *
RV (L)	1.8 [1.5-2.2]	1.4 [1.1-1.8] *	1.2 [0.9-1.8] *
RV (% predicted)	119.7 ±37.8	81.7 ±26.8 *	99.7 ±49
FEV <sub>1</sub> (L)	2.9 [2.4-3.2]	1.9 [1.5-2.3] *	2 [1.4-2.3] *
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	102 [93.5-106.3]	68 [54.7-81.5] *	85.6 [57.6-91] *
FEV <sub>1</sub> /FVC	80.4 ±5.3	83.4 ±5.8	83.8 ±5.5
FVC (L)	3.4 ±0.90	2.3 ±0.75 *	2.3 ±0.87 *
FVC (% predicted)	97.4 ±11.3	67.6 ±18.5 *	73.6 ±22.5 *
D <sub>L</sub> CO (ml/min/mmHg)	22,5 ±6.4	11 ±5.85 *	11.7 ±6.5 *
D <sub>L</sub> CO (% predicted)	77.7 ±12.8	40.4 ±20.7 *	44.5 ±20.3 *
Pi <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	105.7 ±28.9	87.9 ±30.2	80.3 ±34.1 *
Pi <sub>max</sub> (% predicted)	113.7 ±22.2	95.3 ±31.3	94.2 ±39.6
Pe <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	130 ±45.7	109.6 ±31.4	85.3 ±20.2 *
Pe <sub>max</sub> (% predicted)	140.5 ±44.6	115.3 ±33.8 *	100.5 ±22.9 *

and SSc

\*p<0.05 vs Health individuals; IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; SSc: Systemic Sclerosis

**Table 2.** Functional test comparisons

	<b>Health (n=35)</b>	<b>IPF (n=26)</b>	<b>SSc (n=17)</b>
<b>6MWT (m)</b>	569.3 ±67	436 ±100 *	454.9 ±98 *
<b>6MWT (% predicted)</b>	106.4 ±10.6	81.4 ±18.1 *	84.4 ±16.2 *
<b>Borg (dyspnea)</b>	1 [0.5-3]	3 [2-4]	3 [0.5-5]
<b>HbSaO<sub>2</sub> Nadir</b>	92.1 ±2	86 ±4.9 *	86.8 ±7.2 *
<b>Steps (average/day)</b>	6932 [5387-9939]	4404 [2959-5968]*	5533 [3730-6670]*
<b>Sedentary (min/day)</b>	803.2 ±168.9	806 ±159.5	741 ±155.5
<b>Light (min/day)</b>	323.2 ±89.3	285.6 ±103	305 ±95.1
<b>Moderate to intense (min/day)</b>	21.3 [11.8-36.5]	6.8 [3.2-9.6] *	8.2 [1.6-10.9] *
<b>Standing (min/day)</b>	374 ±77.6	267.2 ±85.8 *	306.7 ±82.8 *
<b>Sitting (min/day)</b>	461.4 ±92.4	461.7 ±121.1	441.5 ±8
<b>Lying (min/day)</b>	209 ±83.9	314.9 ±131 *	290.4 ±78.6 *
<b>5-repetition STS (seconds)</b>	9.3 ±3.2	11.5 ±3	11.1 ±2.1
<b>1-min STS (repetitions)</b>	28 [25.00-38.00]	23 [20-27] *	23 [20-28] *
<b>Quadriceps strength (N)</b>	400.9 [347.5-516]	300 [250-442]*	243 [226-323] *
<b>Biceps strength (N)</b>	221 [166-296.3]	167.5 [128.6-235]	163 [131.8-192] *

\* p<0.05 vs Health individuals; 6MWT: 6-minute walk test; STS: Sit-to-Stand Test; N: Newton

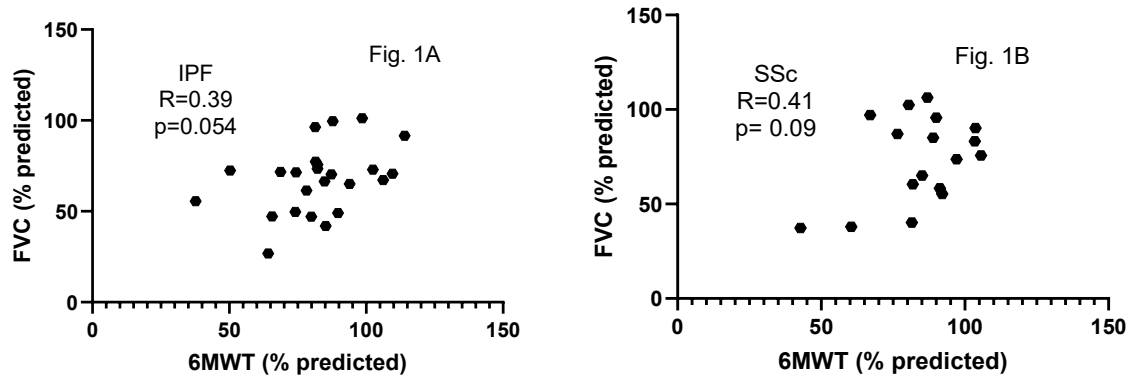
**Table 3.** Quality of life, depression and anxiety assessments

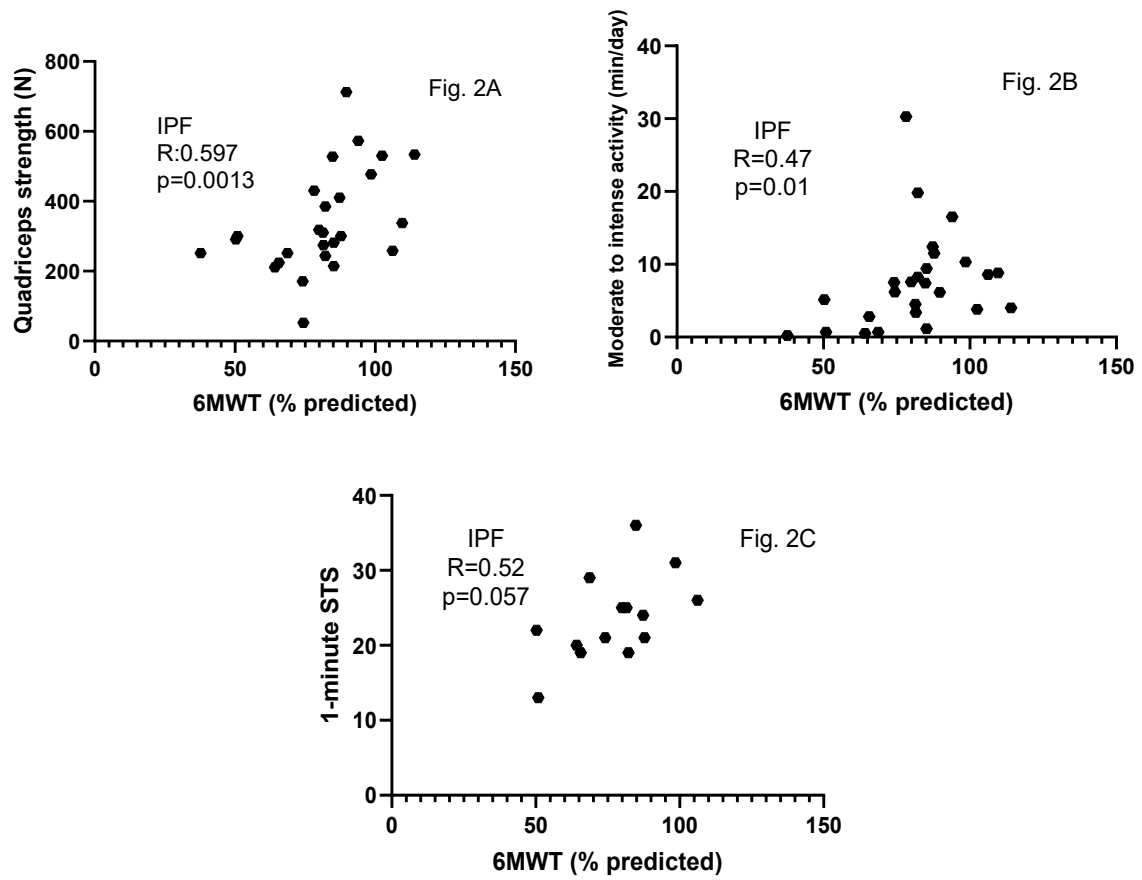
	<b>Healthy (n=35)</b>	<b>IPF (n=26)</b>	<b>SSc (n=17)</b>
<b>HADS - anxiety</b>	5 [4-8]	4.5 [2-7.7]	6 [3-9.5]
<b>HADS - depression</b>	5 [1-7]	6.5 [2.5-10]	6 [4-7.7]
<b>SF-36</b>			
<b>physical functioning</b>	90 [85- 100]	37.5 [20-71.2] *	55 [40-75] *
<b>physical role</b>	100 [100-100]	0 [0-25] *	75 [0-100] *
<b>bodily pain</b>	62 [61-84]	46 [31-71.5]	57 [41-69.5]
<b>general health</b>	72 [57-80]	40 [30-57] *	47 [38.5-57] *
<b>Vitality</b>	75 [65-80]	50 [40-65] *	65 (52.5-72.5)
<b>social functioning</b>	87.5 [75-100]	62.5 [50-96.8] *	62.5 [50-100]
<b>emotional role</b>	100 [66.7-100]	33.3 [0-91.6] *	66.6 [16.6-100]
<b>mental health</b>	76 [64-84]	72 [52-79]	64 [56-72]
<b>SGRQ</b>			
<b>Total</b>	-	59.7 [41.4-71.8]	43.8 [33-65.5]
<b>Symptom</b>	-	59.3 [47.3-77.1]	46.7 [17.8-69.5]
<b>Impact</b>	-	48.8 [37.8-64]	37.3 [25.6-54.5]
<b>Activity</b>	-	78.5 [47.6-94.6]	63.8 [43-79.7]

\* p<0.05 vs Health individuals; HADS: Hospitalar Anxiety and Depression Scale; SF-36: The Medical Outcomes Short-Form Health Survey; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire

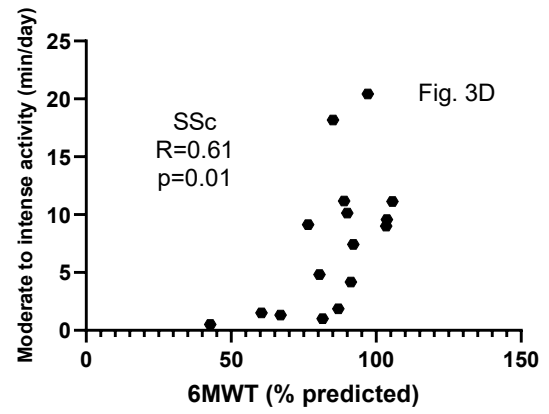
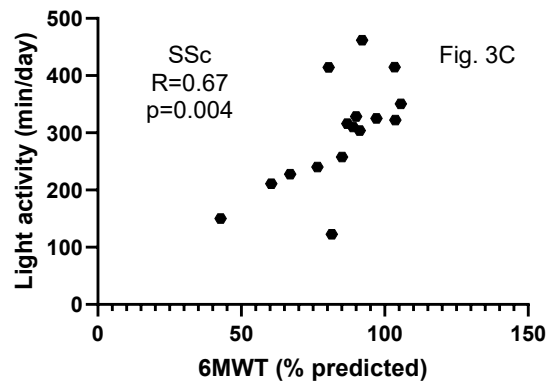
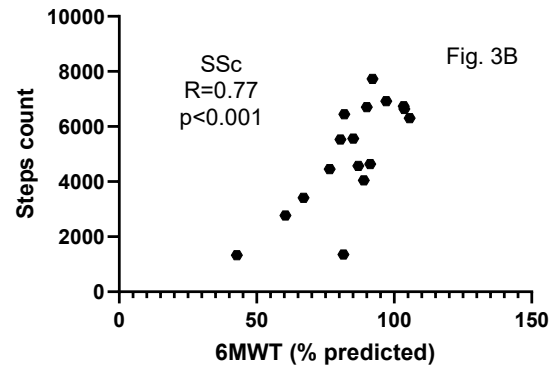
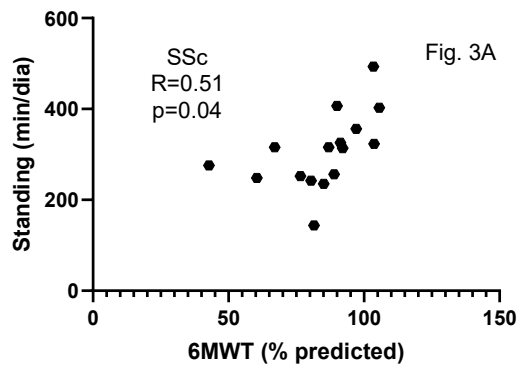
**FIGURES**

**Figure 1.** Correlation of 6MWT (% of predicted) and FVC (% of predicted) in patients with IPF and SSc.



**Figure 2.** Correlations between 6MWT and functional variables in patients with IPF.

**Figure 3.** Correlations between 6MWT and functional variables in patients with Systemic Sclerosis.



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação do nível de variáveis relacionadas à função pulmonar, capacidade funcional, capacidade de exercício, qualidade de vida e atividade física de vida diária de diferentes populações com DPI tem recebido crescente interesse na literatura científica devido à utilidade de tais variáveis na avaliação do prognóstico de doenças crônicas pulmonares, principalmente no DPOC e na HAP. Apesar disso, a complexidade das diferentes DPIs torna sua avaliação muito heterogênea. A presente dissertação demonstra que os pacientes com ES e FPI apresentaram redução da função respiratória (CVF e DLCO), da capacidade funcional através do TC6m e TSL, maior sedentarismo no tempo em atividade moderada a intensa medida através de acelerômetro e menor força da musculatura do quadríceps. A correlação do TC6m com TSL e força de quadríceps na população mais idosa com FPI sugere que neste grupo a força dos membros inferiores pode ter influência importante no desempenho funcional. Os nossos dados sugerem que as medidas de avaliação funcional e força do quadríceps podem ser utilizadas na prática clínica neste grupo de pacientes, porém a grande variação clínica de diferentes tipos de pneumopatia podem gerar diferentes interpretações do exame. Além disso, importância maior deve ser dada à limitação funcional relacionada à fraqueza e inatividade da musculatura periférica nessas populações.

## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Conforme a Resolução 466 de 12 de Dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Prezado(a) Senhor(a):

O(A) Sr(a) está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa chamado “**Associação entre progressão da doença e desfechos clínicos em pacientes com doenças intersticiais pulmonares**”, realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar da Universidade Estadual de Londrina (Londrina, Brasil). O objetivo do estudo é avaliar por um período de até 2 anos o impacto de possíveis mudanças na função pulmonar em diferentes aspectos clínicos (incluindo os níveis de atividade física na vida diária) em indivíduos com doenças intersticiais pulmonares e em indivíduos sem a doença. A sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: Os participantes realizarão algumas avaliações em cinco momentos: no início do protocolo, após 6 meses, 1 ano, 18 meses e 2 anos. Em cada momento serão realizadas as seguintes avaliações:

- Avaliação da função pulmonar por meio de pletismografia/espirometria e capacidade dedifusão de monóxido de carbono (DLCO);
- Atividade física na vida diária que será realizada durante 6 dias consecutivos pelo aparelho Actigraph® (aparelho pequeno e leve, utilizado na cintura, de manuseio extremamente simples que monitora todas as atividades físicas realizadas pelo participante, permitindo saber o quanto ativo ele é). Nos 6 dias de avaliação, o participante permanecerá durante 24 horas com o aparelho, havendo a necessidade de retirá-lo apenas durante o banho e atividades realizadas em piscina (por exemplo: natação, hidroginástica).
- Força muscular por meio de dinamometria de membros superiores e inferiores e teste de 1 repetição máxima; força muscular respiratória por meio de manovacuometria; fadiga muscular periférica por meio eletromiografia de superfície;
- Capacidade funcional de exercício por meio do teste da caminhada de 6 minutos e; capacidade máxima de exercício por meio do teste cardiopulmonar de esforço;
- Capacidade funcionais por meio dos testes: Teste de caminhada de 4 metros, teste de Sentar e levantar por 30 segundos e Teste do degrau de 6 minutos
- Composição corporal por meio do teste de bioimpedância elétrica;
- Ansiedade e depressão por meio da *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*; Qualidade de vida relacionado à saúde por meio dos questionários: *Short Form Health Survey (SF-36)* e *Saint George Respiratory Questionnaire* específico para pacientes com doença intersticial pulmonar (SGRQ-I); Função cognitiva por meio do Mini Exame do Estado Mental (MEEM); sono e sonolência por meio do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) e escala de sonolência de Epworth (ESE); Falta de ar no dia-a-dia por meio da escala do *Medical Research Council (MRC)* e pelo *Short of breath questionnaire do centro médico UCSD (UCSD-SOBQ)*. HADS, SF-36, MRC, MEEM, PSQI, ESE e UCSD- SOBQ serão administrados a todos os pacrticipantes. SGRQ-I será administrado apenas para pacientes com doenças intersticiais pulmonares;
- Exames de sangue (marcadores inflamatórios e estresse oxidativo).

**Benefícios esperados do estudo:** Os resultados deste estudo ajudarão a compreender o efeito que uma possível progressão da doença (ou seja, mudanças na função pulmonar) tem sobre diferentes aspectos clínicos da doença. Isso poderá contribuir para que, no futuro, novos tratamentos surjam e ajudem pacientes com doença pulmonar intersticial. **Benefícios diretos ao participante:** Após cada avaliação, se for de seu interesse, você receberá um relatório com os resultados de todos os testes. Esses resultados podem ser entregues ao seu médico para uma avaliação mais completa do seu estado de saúde. Além disso, os participantes sem acompanhamento médico no momento da inclusão do estudo serão cadastrados no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da UEL. **Riscos:** Nenhum dos procedimentos utilizados constitui risco direto para a integridade física ou moral dos participantes. Em alguns casos, após a coleta de sangue é possível que se forme um pequeno hematoma na região onde a coleta ocorreu. Além disso, caso algum teste

gere mal estar (físico ou emocional) ele será interrompido sem que haja risco real para a saúde do participante. **Custos:** Informamos que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas de transporte, por meio público, serão ressarcidas, se necessário, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa. No entanto, em caso de eventuais danos ocorridos exclusivamente por causa deste estudo, o(a) Sr(a) terá direito a tratamento médico completo oferecido pela instituição do estudo. **Participação no estudo:** Uma vez que o(a) Sr(a) aceitar participar do estudo, os pesquisadores iniciarão o agendamento das visitas e realizarão as avaliações após garantir que o(a) Sr(a) tenha compreendido o que será avaliado em cada momento. É importante que o(a) Sr(a) saiba que tem a opção de não fornecer o seu consentimento e não participar desta pesquisa. Sua decisão não interferirá no seu atendimento no Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná da Universidade Estadual de Londrina. Além disso, os participantes poderão abandonar o estudo a qualquer momento que se achar conveniente, sem qualquer prejuízo em nenhum sentido. **Sigilo:** Embora os resultados da pesquisa possam ser divulgados em publicações e eventos científicos, a identidade dos participantes será sempre preservada de maneira sigilosa, ou seja, em segredo, conforme previsto pela lei. Quando os resultados forem analisados, não aparecerá o nome de nenhum participante e sim um código. Desse modo, a identidade não será revelada. **Acompanhamento da pesquisa:** Você poderá solicitar informações ou esclarecimentos sobre o andamento da pesquisa em qualquer momento da pesquisa. Para tanto, você poderá telefonar para (43) 3371-2490 / 3371-2477 e falar com o Professor Carlos Augusto Marçal Camilo. Se você tiver reclamações sobre a condução ética deste estudo, assim como preocupações, dúvidas ou reclamações sobre seus direitos como participante da pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná da Universidade Estadual de Londrina no endereço: LABESC - Laboratório Escola de Pós-Graduação - sala 14 - Campus Universitário - Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 ou pelo telefone (43) 3371-5455, de segunda a sexta, das 08:00 às 11:30hrs. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada de propostas de pesquisas para mantê-lo seguro e proteger seus direitos. Você também tem a opção de entrar em contato diretamente com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) através do Fone de denúncia: (61) 3315-3927 ou (61) 3315-2472.

Caso o(a) Sr(a) aceite esse convite e concorde voluntariamente em participar do estudo assinando este termo de consentimento, consideramos que o(a) Sr(a) acredita que foi suficientemente informado(a) por um dos pesquisadores responsáveis sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos nela, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes dessa participação. Ressaltamos novamente que o(a) Sr(a) pode retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo em nenhum sentido.

Colocamo-nos à disposição para qualquer esclarecimento que se fizer necessário nos telefones (43) 3371-2490 / 3371-2477 ou pessoalmente no Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná: Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária – Londrina – PR (perguntar pelo Professor Carlos Augusto Marçal Camilo).

Atenciosamente,

*Prof. Dr. Carlos Augusto Marçal Camilo* *Prof. Dr. Fábio de Oliveira Pitta*

*Prof. Dr. Marcos Ribeiro*

Eu, abaixo assinado

.....  
(Nome do participante em maiúsculas)

Declaro ter sido informado verbalmente além de ser provido com as informações do estudo por escrito. Eu também tive a oportunidade de fazer perguntas e discutir o estudo com os Professores Carlos Augusto Marçal Camillo e/ou Fábio de Oliveira Pitta e/ou Marcos Ribeiro ou ainda por algum pesquisador do estudo.

Declaro que recebi respostas para todas as minhas perguntas (caso tenham ocorrido). Estou ciente de que a minha participação é completamente voluntária e que a qualquer momento posso retirar meu consentimento, sem que isto leve a qualquer prejuízo em nenhum sentido. Eu também sei que a participação no estudo não me trará vantagem ou prejuízo em nenhuma atenção médica atual ou futura oferecida pelo Sistema Único de Saúde – SUS.

Paciente ou Responsável:

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_(DD/MM/AA)  
Assinatura (ou impressão papiloscópica)

\_\_\_\_\_

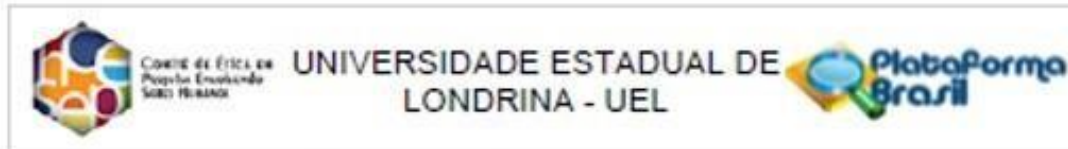
Pesquisador:

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_(DD/MM/AA)  
Assinatura

\_\_\_\_\_

## ANEXO A

## Parecer do comitê de ética em pesquisa



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Associação entre progressão da doença e desfechos clínicos em pacientes com doenças intersticiais pulmonares

**Pesquisador:** CARLOS AUGUSTO MARCAL CAMILLO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 69598317.5.0000.5231

**Instituição Proponente:** CCS - Progr. de Pós-Grad. em Ciências da Reabilitação

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.484.871

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de solicitação de emenda ao projeto.

**Objetivo da Pesquisa:****Objetivo Primário:**

Avaliar o impacto do declínio da função pulmonar nas mudanças nos níveis de atividade física de pacientes com doenças intersticiais pulmonares

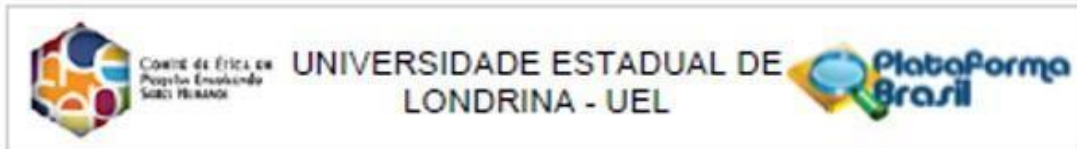
**Objetivo Secundário:**

Avaliar o impacto do declínio da função pulmonar em outros desfechos clínicos: função muscular (força, resistência e fadigabilidade); capacidade de exercício (máxima e funcional), qualidade de vida relacionada a saúde e sintomas. Além disso, investigar associações entre o nível de atividade física (e suas mudanças ao longo do tempo) e hospitalizações e mortalidade em pacientes com DIP durante o período do estudo. Por último, também serão verificadas possíveis associações entre função pulmonar (e suas mudanças ao longo do tempo) com os demais desfechos investigados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o pesquisador, "nenhum dos procedimentos utilizados constitui risco direto para a integridade física ou moral dos participantes. Em alguns casos, após a coleta de sangue é possível

<b>Endereço:</b> LABESC - Sala 14	<b>CEP:</b> 86.057-070
<b>Bairro:</b> Campus Universitário	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> LONDRINA
<b>Telefone:</b> (43)3371-5455	<b>E-mail:</b> cep208@uel.br



Continuação do Parecer: 2.404.871

que se forme um pequeno hematoma na região onde a coleta ocorreu. Além disso, caso algum teste gere mal estar (físico ou emocional) ele será interrompido sem que haja risco real para a saúde do participante.

**Benefícios:**

Benefícios esperados do estudo: Os resultados deste estudo ajudarão a compreender o efeito que uma possível progressão da doença (ou seja, mudanças na função pulmonar) tem sobre diferentes aspectos clínicos da doença. Isso poderá contribuir para que, no futuro, novos tratamentos surjam e ajudem pacientes com doença pulmonar Intersticial.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador solicita a inclusão de realização de três testes funcionais. Estes testes apresentam relação com força de membros inferiores além de risco de quedas, sarcopenia e consequentemente hospitalizações. A realização dos testes ocorrerá nas mesmas visitas já programadas pela pesquisa e implicará em aumento de 10 - 15 minutos em cada visita.

Tendo vista que a hospitalização é um desfecho do estudo, a solicitação é pertinente.

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

Não se aplica.

**Recomendações:**

Incluir a explicação dos 3 testes agregados ao estudo no TCLE.

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

Não há.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação da emenda solicitada, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PE_INFORMAÇÕES_BASICAS_102844	29/01/2018		Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14  
 Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970  
 UF: PR Município: LONDRINA  
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em  
Pesquisa Envolvendo  
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 2.404.071

Básicas do Projeto	_E1.pdf	10:36:22		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adendo290118.pdf	29/01/2018 10:25:44	Humberto Silva	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Adendo_de_projeto.pdf	29/01/2018 10:17:05	Humberto Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Camillo.pdf	29/01/2018 10:14:17	Humberto Silva	Aceito
Cronograma	Cronogramas_Camillo_Versao01.pdf	09/06/2017 15:38:20	CARLOS AUGUSTO MARCAL CAMILLO	Aceito
Orçamento	Orcamento_Camillo_Versao01.pdf	09/06/2017 15:35:25	CARLOS AUGUSTO MARCAL CAMILLO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura_Camillo_Versao01.pdf	09/06/2017 15:32:25	CARLOS AUGUSTO MARCAL CAMILLO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Camillo_Versao01.pdf	09/06/2017 15:30:39	CARLOS AUGUSTO MARCAL CAMILLO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 05 de Fevereiro de 2018

Assinado por:

Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli  
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep068@uel.br

## **ANEXO B**

### Normas de formatação da Revista

#### *Pulmonology*

Fator de impacto: **9.216**

### **Introduction**

Pulmonology will consider for publication papers, (original articles or revisions, case reports, letters to the editor, commentaries etc) that are related directly or indirectly with the Respiratory System. The opinions expressed are exclusively the responsibility of the authors. Only manuscripts containing original material which has not yet been published, wholly or partially (including tables and figures), and which have not been submitted to be published elsewhere, will be considered for publication. Before submitting manuscripts, authors must obtain all necessary authorizations for the publication of the submitted material. Texts should be written in English.

### **Articles on original research**

The text must not exceed 2500 words, excluding references and tables, and be organized into introduction, methods, results, discussion and conclusions, with a maximum of 4 tables and/or figures. In the materials and methods there must be a complete and appropriate reference to the statistical methods used and the results should be quite sufficiently explicit.

Use of word processing software. It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid

is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

## **Article structure**

### *Subdivision*

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'. The text, in the case of original articles, will generally be: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion and Conclusions.

### *Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

### *Material and methods*

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

### *Results*

Results should be clear and concise.

### *Discussion*

This should explore the significance of the results of the work, not repeat

them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

### *Conclusions*

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

### *Appendices*

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

## **Essential title page information**

### *Title*

Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

### *Author names and affiliations*

Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. When the number of authors exceeds six, this must be justified.

### *Corresponding author*

Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.

### *Present/permanent address*

If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

### **Abstract**

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself. It should not exceed 120 words for case reports.

### **Structured abstract**

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. It should not exceed 250 words for original works.

### **Keywords**

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, according to the terminology of the Medical Index "Medical Subject Headings". These keywords will be used for indexing purposes.

### **Abbreviations**

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be

placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

### *Acknowledgements*

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### *Formatting of funding sources*

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa]. It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units: Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae: Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text)

### **Artwork**

### *Image manipulation*

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

### *Electronic artwork*

General points:

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed guide on electronic artwork is available. You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

### *Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below): EPS (or PDF): Vector drawings, embed all

used fonts. TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi. TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not: Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors; supply files that are too low in resolution; submit graphics that are disproportionately large for the content.

### *Color artwork*

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. Please note: Because of technical complications which can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

### *Illustration services*

Elsevier's Author Services offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

### *Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

## Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

## References

### *Citation in text*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

### *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations

should be in the same style as all other references in the paper.

### *Web references*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

### *Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

### *Preprint references*

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

### *References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

### *Reference style*

Text: Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication: 1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun*. 2010; 163:51–9.

Reference to a book: 2. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book: 3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304. Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' In manuscripts signed by more than 6 authors (3 authors in the case of letters to the editor), there has to be an explicit explanation for such an extensive authorship. For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997; 277:927–34) (see also [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

#### *Journal abbreviations source*

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

#### **Video**

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate

image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

### **Supplementary material**

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

### **Research data**

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project. Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

### *Data linking*

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described. There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page. For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect. In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

### *Data statement*

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data Statement page.

### **Submission checklist**

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item. Ensure that the following items are present: One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords

- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)  
Further considerations
- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)
- If only color on the Web is required, black-and-white versions of the figures are also supplied for printing purposes

For any further information please visit our customer support site at <https://service.elsevier.com>.