UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao transplante
autólogo de células-tronco hematopoéticas

Karla Ribeiro Costa Pereira

Ribeirão Preto
2017

KARLA RIBEIRO COSTA PEREIRA

Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de doutor.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Profa. Dra. Maria Carolina de Oliveira
Rodrigues

Ribeirão Preto

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Pereira, Karla Ribeiro Costa

Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas / Karla Ribeiro Costa Pereira; orientadora, Maria Carolina de Oliveira Rodrigues. – Ribeirão Preto, 2017.

147 páginas; 30 cm

Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo, 2017.

1. Esclerose sistêmica; 2. Transplante de células-tronco hematopoéticas; 3. Capacidade física; 4. Avaliação funcional; 5. Qualidade de vida.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: PEREIRA, Karla Ribeiro Costa

Título: Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de doutor.

Área de concentração: Clínica Médica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos:

Aos pacientes, pela colaboração em participar do meu estudo, e por compartilharem comigo diversas vezes a alegria em cada percepção de melhora obtida com o tratamento. Sem a disponibilidade e paciência de todos vocês na realização das avaliações, nada disso seria possível;

À minha orientadora, professora Maria Carolina Oliveira, por me permitir ter a oportunidade de ser sua aluna, e pelo incentivo e confiança em meu trabalho. Sua dedicação e disposição me fazem ver em sua pessoa um exemplo a ser seguido;

À professora Belinda Simões, por seu apoio constante em minha trajetória no TMO, e a toda equipe médica da unidade, que sempre me abriram portas e confiaram em meu trabalho. Agradecimento especial à Dra. Juliana e à Dra. Daniela, que acompanharam, com tanta competência e dedicação, os pacientes que participaram deste estudo durante todo o tratamento;

À equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Imunológica, Unidade de TMO e ambulatório de TMO, representadas nos nomes das enfermeiras Andréia e Ana Carolina, por terem me recebido tão bem no serviço, e por me auxiliarem em tudo o que precisei;

Aos demais profissionais da equipe, psicólogos, terapeuta ocupacional, nutricionistas, dentistas e assistente social, pela parceria no dia-a-dia e pelo trabalho multidisciplinar que conseguimos desenvolver juntos, favorecendo o cuidado com nossos pacientes. Agradecimento especial às psicólogas da equipe, Ana Luísa, Juliana e Érika, pessoas com quem sempre pude contar para dividir minhas angústias e que me ajudaram e aconselharam em vários momentos;

A todos os funcionários das unidades de Terapia Imunológica e TMO, pela organização e limpeza, que tornam o ambiente de trabalho um local bem mais agradável para a equipe e para os pacientes;

À equipe de fisioterapia das enfermarias do HCRP, pela parceria e convivência no trabalho;

Às minhas companheiras diárias no trabalho, Ana, Ju, Thalita e Carol, que se tornaram grandes amigas, com quem posso sempre dividir minhas alegrias e frustrações;

Ao meu grande grupo de amigas que se reúne nas terças-feiras, por me proporcionarem momentos de descontração e quebra de rotina, tão necessários para me manter com disposição na realização de meus compromissos diários;

Aos meus pais, Zé e Teresa, pelo incentivo e apoio constante, e por comemorarem junto comigo tudo o que conquistei ao longo de minha vida. Sinceros agradecimentos também aos meus irmãos, Karina, Zézinho, Kátia e Dudu, e a todos os meus familiares com quem passo sempre momentos maravilhosos;

Ao meu marido Leo, e aos meus filhos André, Pedro e Mateus. Leo, te agradeço de todo meu coração, por ser meu companheiro e amigo, por me apoiar nesse percurso, mesmo que para isso você tenha se sobrecarregado em alguns momentos, especialmente quando precisei me ausentar para congressos e atividades profissionais. Aos meus filhos, pela alegria que me proporcionam diariamente, e que me fazem querer ser uma pessoa melhor a cada dia;

A Deus, por me dar saúde, persistência e determinação para que tudo isso se tornasse possível.

RESUMO

PEREIRA, Karla Ribeiro Costa. **Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas**. 2017. 147 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Pulo, Ribeirão Preto, 2017.

Esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune caracterizada por fibrose cutânea associada a envolvimento visceral, levando a diminuição da capacidade física, limitação no desempenho das atividades de vida diária e prejuízo na qualidade de vida. O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) vem sendo estudado como uma alternativa terapêutica para pacientes com ES, proporcionando melhora do acometimento cutâneo e ao menos estabilização do quadro pulmonar. O objetivo deste estudo é avaliar o impacto do TACTH no acometimento da pele, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com ES. Trata-se de um estudo longitudinal e prospectivo, conduzido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Os pacientes com ES submetidos ao TACTH foram avaliados inicialmente, e reavaliados 6 e 12 meses após o tratamento. A avaliação consistiu dos seguintes itens: acometimento da pele, avaliado pelo escore modificado de Rodnan (mRSS), função pulmonar (capacidade vital forçada, CVF e capacidade de difusão do monóxido de carbono, DLCO), força muscular respiratória (pressão inspiratória máxima – PImáx, e pressão expiratória máxima - PEmáx), mobilidade tóraco-abdominal pela cirtometria, avaliação funcional dos membros superiores (força de preensão das mãos, amplitude de movimento pela goniometria, distância *finger-to-palm* - FTP, questionários *Disabilities of the arm, shoulder and hands* – DASH, e *Cochin hand functional scale* - CHFS), abertura oral, teste de caminhada de seis minutos (TC6) e questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Study – 36 item short-form* (SF-36). Vinte e sete pacientes com ES foram avaliados antes e 6 meses após o transplante, e 22 desses pacientes foram adicionalmente avaliados aos 12 meses pós-transplante. Quando comparadas com os valores iniciais, pré-transplante, observou-se melhora significativa das variáveis mRSS, PImáx, PEmáx, cirtometria, força de preensão das mãos dominante e não-dominante, amplitudes de movimento articulares, FTP das mãos dominante e

não-dominante, DASH, CHFS, abertura oral, distância percorrida no TC6, domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental do SF-36 e medidas sumárias de componentes físico e mental do SF-36, após o transplante. Houve estabilização da função pulmonar após o transplante. Houve correlação significativa entre o mRSS e medidas de amplitude de movimento de punho, entre a capacidade física avaliada pelo TC6 e o componente físico do SF-36 e entre o questionário DASH e o componente físico do SF-36. Em conclusão, o TACTH promove melhora significativa do acometimento da pele, da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com ES, até pelo menos 1 ano de seguimento após o transplante. Embora a função pulmonar tenha apenas se estabilizado, os pacientes apresentaram significativa melhora da capacidade física.

Palavras-chave: esclerose sistêmica, transplante de células-tronco hematopoéticas, capacidade física, avaliação funcional, qualidade de vida.

ABSTRACT

PEREIRA, Karla Ribeiro Costa. **Functional evaluation of systemic sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation**. 2017. 147 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by skin fibrosis, associated with internal organ involvement, leading to decreased physical capacity, limitations in daily life activities and impairment of quality of life. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) has been studied as an alternative treatment for patients with severe SSc, and promotes improvement of skin involvement and, at least, pulmonary function stabilization. The aim of this study is to evaluate the impact of AHSCT in skin involvement, functional capacity and quality of life in SSc patients. This is a prospective and longitudinal study, conducted at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo. SSc patients were evaluated before, and 6 and 12 months after transplant for skin involvement by modified Rodnan skin score (mRSS), pulmonary function (forced vital capacity, FVC, carbon monoxide diffusion capacity, DLCO), respiratory muscle strength (maximal inspiratory pressure – MIP, and maximal expiratory pressure – MEP), thoracoabdominal mobility by cirtometry, functional evaluation of upper limbs (hand grip strength, range of motion by goniometry, finger-to-palm distance - FTP, Disabilities of the arm, shoulder and hands questionnaire – DASH, and Cochin hand functional scale questionnaire - CHFS), mouth opening, six-minute walk test (6MWT) and quality of life by the *Medical Outcomes Study – 36 item short-form* (SF-36). Twenty-seven patients were evaluated before and at 6 months after transplant, 22 of which were additionally evaluated at 12 months after transplant. When compared to pre-transplant evaluations, patients presented significant improvement of mRSS, MIP, MEP, cirtometry, hand grip strength, range of motion measurement, FTP distance, DASH, COCHIN, mouth opening, distance in 6MWT, physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning and mental health domains of SF-36, and summary measures of the SF-36 Physical Component score and Mental Component score after AHSCT. The pulmonary function stabilized after

transplant. Significant correlations were observed between skin involvement and range of motion measures, physical capacity and quality of life, and DASH and quality of life. In conclusion, AHSCT significantly improves the functional status of SSc patients in the first year of follow-up. Although the pulmonary function remained stable after AHSCT, there was significant increase in the physical capacity of patients.

Key-words: systemic sclerosis, hematopoietic stem cell transplantation, physical capacity, functional evaluation, quality of life.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADM	amplitude de movimento
ATG	globulina anti-timocítica
AVDs	atividades de vida diária
CHFS	<i>cochin hand functional scale</i>
COM	componente mental
CPF	componente físico
CVF	capacidade vital forçada
Dash	<i>disabilities of the arm, shoulder and hand</i>
DLCO	capacidade de difusão do monóxido de carbono
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
ES	esclerose sistêmica
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FTP	<i>finger-to-palm</i>
GCS-F	fator estimulante de colônia de granulócitos
MCF	metacarpofalangeana
mRSS	escore modificado de Rodnan
PE _{máx}	pressão expiratória máxima
PI _{máx}	pressão inspiratória máxima
SF-36	<i>Medical Outcomes Study – 36 item short-form (SF-36)</i>
TACTH	transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas
TC6	teste de caminhada de 6 minutos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Característica dos pacientes à inclusão.....	41
Tabela 2 – Comparação das variáveis avaliadas pós-TACTH.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Manovacuômetro analógico	35
Figura 2 – Dinamômetro hidráulico	36
Figura 3 – Goniômetro	37
Figura 4 – Fluxograma do estudo.....	40
Figura 5 – Avaliação do acometimento da pele pré e pós-TACTH	46
Figura 6 – Avaliação da função pulmonar pré e pós-TACTH	48
Figura 7 – Avaliação da força muscular respiratória pré e pós-TACTH	49
Figura 8 – Avaliação da força de preensão das mãos pré e pós-TACTH	51
Figura 9 – Avaliação da distância FTP pré e pós-TACTH	52
Figura 10 – Avaliação dos questionários funcionais de membros superiores pré e pós-TACTH	53
Figura 11 – Avaliação da abertura oral pré e pós-TACTH	54
Figura 12 – Avaliação da capacidade física pré e pós-TACTH	55
Figura 13 – Avaliação dos domínios do SF-36 pré e pós-TACTH	56
Figura 14 – Avaliação das medidas sumárias do SF-36 pré e pós-TACTH.....	57
Figura 15 – Correlações do mRSS	59
Figura 16 – Correlações do componente físico do SF-36	60

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. ESCLEROSE SISTÊMICA	16
1.1.1. Classificação e diagnóstico	16
1.1.2. Acometimento cutâneo	17
1.1.3. Acometimento de órgãos internos	19
1.1.4. Tratamento convencional	22
1.1.5. Transplante de células-tronco hematopoéticas	24
2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	27
3. OBJETIVOS	29
4. MATERIAS E MÉTODOS	31
4.1. Procedimento experimental	33
4.2. Análise estatística	38
5. RESULTADOS	39
6. DISCUSSÃO.....	62
7. CONCLUSÕES.....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
APÊNDICES	80
ANEXOS	131

1. INTRODUÇÃO

1.1. Esclerose Sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune crônica e de etiologia desconhecida, caracterizada por distintos processos fisiopatológicos, como disfunção vascular, ativação do sistema imunológico e aumento da deposição de matriz extracelular na pele e em órgãos internos, levando a fibrose progressiva (BARSOTTI et al, 2016; ANTIC; DISTLER J; DISTLER O, 2013). As manifestações clínicas da doença levam a importante morbidade, com prejuízo significativo na qualidade de vida (ALLANORE et al, 2015). A incidência da doença varia de 1,2 a 23 casos/milhão/ano, sendo aparentemente maior nos Estados Unidos e Austrália do que na Europa (RANQUE; MOUTHON, 2010; CHIFFLOT et al, 2008). A doença acomete preferencialmente mulheres, numa proporção de 3:1 (CHIFFLOT et al, 2008).

Com relação à população brasileira, existem poucos dados na literatura, possivelmente por ser uma doença rara. Recentemente, foi publicado um estudo com dados da região de Campo Grande, onde verificou-se uma incidência de 11,9 casos/milhão/ano (HORIMOTO et al, 2017).

1.1.1. Classificação e Diagnóstico

Os critérios mais atuais para a classificação e diagnóstico da ES foram estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*, ACR) e Liga Europeia de Combate ao Reumatismo (*European League Against Rheumatism*, EULAR) em 2013 (VAN DEN HOOGEN et al, 2013 – ANEXO A). Essa classificação considera o conjunto de manifestações clínicas e laboratoriais, incluindo a extensão do envolvimento cutâneo, presença de fenômeno

de Raynaud, telangiectasias, úlceras digitais, envolvimento pulmonar, anormalidades na capilaroscopia de leito ungueal e produção de autoanticorpos específicos. Para cada manifestação, atribui-se pontos que, somados, indicam maior ou menor probabilidade de ES. Pacientes com 9 pontos ou mais são considerados como portadores de esclerose sistêmica definida (VAN DEN HOOGEN et al, 2013).

A característica mais frequente e perceptível da doença é o espessamento da pele, e de acordo com a extensão desse acometimento, a doença é classificada em dois subtipos: esclerose sistêmica limitada e difusa (MEDSGER, 2003). Na forma limitada, a fibrose da pele é restrita às extremidades distais dos membros e face, e costuma apresentar progressão mais lenta. O comprometimento de órgãos na ES limitada geralmente acontece numa fase mais tardia da doença. Na forma difusa, a fibrose está presente em maior extensão da pele, com acometimento também de tronco e áreas proximais dos membros. O envolvimento dos órgãos internos costuma acontecer mais precocemente, com doença mais grave e de progressão mais rápida (COTTREL et al, 2014; SUNDERKOOTER, 2013).

1.1.2. Acometimento cutâneo

O envolvimento da pele é uma característica marcante da doença, e depende principalmente de processo fibrótico da pele, além da vasculopatia (SUNDERKOOTER, 2013). O espessamento da pele pode ser avaliado pelo escore modificado de Rodnan (mRSS), uma ferramenta utilizada rotineiramente em estudos clínicos, para quantificação da extensão e da gravidade do acometimento da pele, e é um bom indicador de melhora ou progressão da doença (CLEMENTS et al, 2000; BARSOTTI et al, 2016; KHANNA et al, 2017). São avaliadas 17 áreas do corpo (ANEXO B) através do pinçamento manual da pele, sendo que cada área recebe

uma pontuação variando de 0 (normal) a 3 (grave). A soma da pontuação de cada área representa o mRSS, que pode variar de zero a 51, com valores mais altos indicando maior espessamento da pele. A gravidade do envolvimento da pele se correlaciona inversamente com a sobrevida (CLEMENTS et al, 2000).

As mãos costumam ser as áreas de primeiro acometimento pela doença, geralmente iniciando com fenômeno de Raynaud, e depois evoluindo com espessamento da pele, úlceras digitais, dor articular e limitação de amplitude de movimentos (INGEGNOLI et al, 2010). Numa fase inicial da doença, existe edema de mãos e dedos, causado pelo aumento da permeabilidade vascular, e que leva a uma restrição da mobilidade. Após a fase de edema, se inicia uma fibrose de todas as camadas da pele, com endurecimento e redução da elasticidade cutânea. O próprio espessamento da pele leva a uma redução da amplitude de movimento (ADM) articular, com incapacidade em realizar principalmente movimentos de flexão e extensão de dedos e punhos (SUNDERKOOTER, 2013). Pode haver presença de úlceras digitais, que irão contribuir para a dor e disfunção das mãos. A redução de mobilidade pode prejudicar até mesmo a força muscular das regiões acometidas (MADDALI-BONGI; RANNOU, 2013). O envolvimento muscular das mãos está presente em 70 a 96% dos pacientes, e pode ser observado como miosite ou mesmo como uma miopatia por desuso (RANQUE et al 2007). Essas alterações interferem na habilidade para realizar atividades de vida diária, o que pode levar a uma limitação física importante.

Cada um desses envoltimentos deve ser criteriosamente avaliado, especialmente para se verificar a resposta aos tratamentos propostos. Em fases mais avançadas da doença, o mRSS pode diminuir espontaneamente, como resultado da atrofia dos tecidos. Dessa forma, torna-se necessário avaliar não só o

escore da pele, mas também medidas objetivas de comprometimento funcional, como medidas de ADM articular (SHIMA et al, 2013; MADDALI-BONGI; RANNOU, 2013). Existem índices específicos para avaliação do comprometimento funcional das mãos, como a distância *finger-to-palm*, que avalia amplitude de movimento (INGEGNOLI et al, 2010), e questionários funcionais, como o *Hand Mobility in Scleroderma Test* (SANDQVIST; EKLUND, 2000) e o *Cochin Hand Functional Scale* (MADDALI-BONGI; RANNOU, 2013; CHIARI; SARDIM; NATOUR, 2011).

O acometimento cutâneo da face provoca alterações importantes, com dificuldade para movimentos de mímica facial. O nariz se torna afilado e existe retração ao redor da boca. Os lábios se tornam finos, e os pacientes apresentam microstomia, que é a redução da abertura oral (MADDALI-BONGI; RANNOU, 2013). A limitação da abertura oral tem influência negativa na qualidade de vida dos pacientes, pois causa limitação de funções básicas, como higiene oral, alimentação e dificuldades para realizar procedimentos dentários (ALIKO et al, 2011). Além disso, as alterações da expressão facial e do aspecto da pele são visualmente perceptíveis pelo paciente, fator que também pode influenciar na qualidade de vida (ALLANORE et al, 2015).

1.1.3. Acometimento de órgãos internos

O acometimento de órgãos internos está presente em grande parte dos casos, e é associado com importante morbidade e mortalidade. Os pacientes podem apresentar comprometimento gastrointestinal, renal, pulmonar, cardíaco, muscular e articular.

O envolvimento do trato gastrointestinal é frequente em pacientes com ES, e pode ser assintomático ou se manifestar como disfunção mais importante da

motilidade, podendo levar a refluxo gastroesofágico, má absorção, perda de peso e desnutrição (BARSOTTI et al, 2016; WALKER et al, 2007). A má nutrição pode reduzir a massa corporal, influenciando negativamente a capacidade física dos pacientes (FORBES; MARIE, 2009). Além disso, o refluxo gastroesofágico com microaspirações pulmonares pode aumentar ainda mais a gravidade da doença, especialmente piorando a lesão pulmonar intersticial (KOWAL-BIELECKA; FURST, 2013)

A crise renal esclerodérmica pode estar presente em aproximadamente 10% dos pacientes com ES, e se caracteriza por hipertensão arterial e prejuízo da função renal, podendo apresentar falência renal rapidamente progressiva (VAN DEN HOOGEN; BENZ, 2013).

O comprometimento pulmonar pode estar presente em 40 a 90% dos pacientes com ES, e se caracteriza por lesão pulmonar intersticial, hipertensão pulmonar ou ambas (WARRICK et al, 1991; STEEN et al, 1994). A prevalência exata do envolvimento pulmonar é difícil de avaliar, pois depende do método utilizado para o diagnóstico, e no início do quadro os pacientes podem ser assintomáticos (DEEPA et al, 2016). A lesão pulmonar intersticial é a complicação pulmonar mais frequente, e é responsável por mais de 60% da mortalidade associada à ES (TYNDALL et al, 2010; ANTIC, 2013). Apesar de acometer grande parte dos pacientes com ES, apenas 25 a 30% desenvolvem a lesão pulmonar intersticial progressiva (DENTON; KHANNA, 2017). Caracteriza-se por inflamação e fibrose do parênquima pulmonar, o que compromete a troca gasosa, podendo causar falência respiratória e morte (KOWAL-BIELECKA; FURST, 2013). Os sintomas predominantes são dispneia, inicialmente aos esforços, e tosse seca (BUSSONE; MOUTHON, 2011). A tomografia computadorizada é o exame de imagem utilizado para o diagnóstico, e a

prova de função pulmonar apresenta um padrão de doença pulmonar restritiva, com capacidade vital forçada (CVF) menor do que 80% do predito, geralmente associada a redução na capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). A doença pulmonar restritiva pela lesão pulmonar intersticial leva a uma limitação importante da capacidade física, com redução na tolerância ao exercício e dispneia aos esforços (CUOMO et al, 2010). As avaliações de função pulmonar e da capacidade submáxima de esforço, através do teste de caminhada de 6 minutos, são úteis para verificar a gravidade da doença e o grau de limitação funcional (BUCH et al, 2007). A hipertensão arterial pulmonar, definida como pressão média da artéria pulmonar maior que 25mmHg, tem prevalência de 8 a 12% na ES (MUKERJEE et al, 2003), sendo mais comum nos pacientes com forma limitada da doença do que naqueles com forma difusa (CHANG et al, 2006). Os pacientes com hipertensão pulmonar também podem apresentar dispneia, fadiga e limitação da capacidade física. O diagnóstico precoce e a detecção da progressão da doença pulmonar são fatores importantes para o sucesso do tratamento da ES (KOWAL-BIELECKA; FURST, 2013).

As alterações cardíacas que podem ser encontradas em pacientes com ES incluem pericardite, miosite e fibrose do miocárdio, distúrbios de condução com arritmias, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca (VAN DEN HOOGEN; BENZ, 2013). Os pacientes são geralmente assintomáticos no início do quadro, e em casos mais avançados, podem apresentar sintomas como dispneia, palpitações, dor torácica, edema periférico (BARSOTTI et al, 2016; ALLANORE; MEUNE, 2013). Doenças cardíacas graves têm impacto importante no prognóstico e na sobrevida dos pacientes, sendo uma das maiores causas da morte na ES. Recentemente a avaliação cardíaca é considerada extremamente importante, pois os pacientes

muitas vezes não apresentam sintomas clínicos. Alguns estudos propõem avaliação mais criteriosa, incluindo exames e testes de maior complexidade e custo, como a ressonância cardíaca e o cateterismo de câmaras cardíacas direitas (TYNDALL et al, 2010; ELHAI et al, 2012; FARGE et al, 2017; ALLANORE; MEUNE, 2013).

Muitos pacientes desenvolvem sintomas músculo-esqueléticos ao longo do curso da doença, e podem incluir alterações como artralgia, artrite, sinovite, fricção tendínea, contratura e miopatia (ALLANORE et al, 2015). Envolvimentos articulares são bastante frequentes, e podem aparecer como manifestações iniciais da doença, acometendo predominantemente articulações de punho, metacarpofalangeanas e interfalangeanas (POOLE; WATZLAF; D'AMICO, 2000). A miopatia pode estar presente em 23 a 37% dos pacientes (WALKER et al, 2007). O envolvimento articular e a fraqueza muscular contribuem para o prejuízo na capacidade de desempenhar as atividades de vida diária e na qualidade de vida.

De maneira geral, nos pacientes com esclerose sistêmica, a limitação da capacidade física está associada ao envolvimento da pele e de órgãos internos, principalmente pulmões, coração, articulações e músculos. Todos esses comprometimentos afetam de forma significativa as atividades de vida diária e a qualidade de vida desses pacientes (ALLANORE et al, 2015; SCHOINDRE et al, 2009; LUDICI et al, 2013).

1.1.4. Tratamento convencional

O manejo adequado da ES é complexo, e a escolha do tratamento depende de fatores como a classificação da doença em forma limitada ou difusa, o diagnóstico precoce do envolvimento de órgãos internos e a identificação dos pacientes com alto risco de progressão de doença (DENTON, 2016; KOWAL-

BIELECKA et al, 2009). O tratamento baseia-se em medidas medicamentosas e não-medicamentosas e tem uma abordagem órgão- ou clínico-dirigida. Os vasodilatadores, bloqueadores de bomba e pró-cinéticos são usados na maioria dos pacientes, visando manejo do fenômeno de Raynaud, das úlceras digitais e do refluxo gastroesofágico, presentes em grande parte dos pacientes (KOWAL-BIELECKA et al, 2017). Medicamentos imunossupressores e corticosteroides são recomendados no tratamento da ES, porém apresentam benefícios limitados, especialmente em pacientes que apresentam doença com progressão rápida (HERRICK et al, 2017; KHANNA; DENTON, 2010).

Os imunossupressores mais comumente utilizados para tratamento da esclerose sistêmica são metotrexato, micofenolato de mofetil e ciclofosfamida (DENTON, 2016). O metotrexato é medicamento frequentemente utilizado para o envolvimento cutâneo, mas os efeitos positivos em outros órgãos não estão bem estabelecidos (KOWAL-BIELECKA et al, 2009). Estudo comparando metotrexato e placebo demonstrou melhora no acometimento da pele nos pacientes que fizeram uso de metotrexato, mesmo em baixas doses, porém o número de pacientes foi pequeno e o tempo de seguimento de apenas 24 semanas (VAN DEN HOOGEN et al, 1996). Em outro estudo, com tempo de seguimento de 12 meses, o uso do metotrexato apresentou apenas um discreto benefício no acometimento cutâneo (POPE et al, 2001). Outras drogas como micofenolato mofetil e azatioprina também podem ser utilizadas para tratar envolvimento cutâneo, embora a eficácia não tenha sido extensivamente avaliada (KOWAL-BIELECKA et al, 2009).

Nos casos em que existe envolvimento pulmonar, a ciclofosfamida é considerada como escolha no tratamento, porém estudos avaliando sua eficácia mostram resultados controversos. Embora alguns estudos tenham demonstrado que

a ciclofosfamida retarde a deterioração ou mesmo melhore a função pulmonar, (TASHKIN et al, 2006; KOWAL-BIELECKA et al, 2009), outros estudos não encontraram resultados tão positivos (POORMOGHIM et al, 2012, 2014; HOYLES et al, 2006). Entretanto, por falta de opções mais eficazes, a ciclofosfamida é recomendada como tratamento de primeira linha para o envolvimento pulmonar intersticial pela ES (KOWAL-BIELECKA et al, 2017). Mais recentemente, o micofenolato de mofetil também tem se mostrado igualmente eficaz e mais bem tolerado, com menor incidência e gravidade de efeitos colaterais (TASHKIN et al, 2016). Para pacientes com hipertensão arterial pulmonar, a bosentana e sildenafila são recomendados (KOWAL-BIELECKA et al, 2009).

1.1.5. Transplante de células-tronco hematopoéticas

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) vem sendo utilizado como uma alternativa terapêutica para pacientes com esclerose sistêmica grave, que continuam a apresentar progressão da doença mesmo em uso de tratamento imunossupressor convencional (KOWAL-BIELECKA et al, 2017; VOLTARELLI et al, 2010; DENTON, 2016; RODRIGUES et al, 2013).

Vários estudos têm comprovado a eficácia do TACTH. Estudo publicado pelo *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) e *European League Against Rheumatism* (EULAR), em 2004, relatou melhora do envolvimento da pele, avaliada pelo mRSS, e estabilização do quadro pulmonar, nos pacientes com ES submetidos ao TACTH após 3 anos de seguimento, com sobrevida de 72% (FARGE et al, 2004). Em 2007, Nash e colaboradores reportaram 34 pacientes com ES submetidos ao TACTH, observando melhora do acometimento da pele e estabilização do quadro pulmonar, renal e cardíaco, com mortalidade de

aproximadamente 20% em 1 ano de seguimento. No mesmo ano, Oyama e colaboradores relataram estabilização pulmonar e cardíaca, com melhora do envolvimento da pele, em 10 pacientes com ES pós-TACTH. Em 2012, Henes e colaboradores avaliaram 26 pacientes com ES submetidos ao TACTH, e observaram melhora do acometimento da pele e da função pulmonar seis meses após o transplante. Em estudo retrospectivo, avaliando os efeitos do TACTH em pacientes com ES difusa rapidamente progressiva, observou-se que o TACTH melhora a sobrevida e promove uma estabilização do envolvimento pulmonar e melhora do acometimento cutâneo (DEL PAPA et al, 2017). A mortalidade relacionada ao tratamento neste estudo foi de 5,6%. Na experiência nacional brasileira, dados publicados de 33 pacientes com ES transplantados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, até maio de 2012, mostram melhora do acometimento cutâneo e estabilização do quadro pulmonar após o TACTH (RODRIGUES et al, 2013; BURT et al, 2013). Nesse grupo de pacientes, a mortalidade relacionada ao transplante foi de 6%, incluindo um óbito durante a fase de coleta das células-tronco em uma paciente com doença excessivamente avançada, por aspiração de conteúdo gástrico.

Mais recentemente, os estudos randomizados, têm mostrado superioridade do transplante em relação ao tratamento convencional, em pacientes com formas graves de esclerose sistêmica (BURT et al, 2011; VAN LAAR et al, 2014; SULLIVAN et al, 2017). O estudo norte-americano realizado por Burt e colaboradores, o ASSIST, comparou os efeitos do TACTH e do tratamento convencional com pulsos de ciclofosfamida em pacientes com ES, mostrando melhora do acometimento da pele, da função pulmonar e da qualidade de vida nos pacientes transplantados em comparação aos que realizaram tratamento convencional, após dois anos de

seguimento (BURT et al, 2011). Resultados similares foram encontrados em um outro grande estudo realizado na Europa, o ASTIS, quando comparou pacientes transplantados e pacientes tratados com ciclofosfamida (VAN LAAR et al, 2014). Neste estudo, a mortalidade relacionada ao tratamento no grupo transplantado foi de aproximadamente 10%, principalmente por causas cardíacas, conforme apontado em uma carta ao editor (BURT; OLIVEIRA, SHAH, 2014). O estudo norte-americano SCOT, que utilizou ciclofosfamida em doses mais baixas, associadas a irradiação corporal total, como regime de condicionamento para o TACTH, observou apenas 3% de mortalidade relacionada ao transplante (SULLIVAN et al, 2017).

Como resultado desses estudos, avaliação cardíaca criteriosa é hoje recomendada, para avaliar risco cardíaco ao procedimento do transplante, para melhorar a seleção dos pacientes e reduzir a taxa de mortalidade relacionada ao tratamento (FARGE et al, 2002, 2017; BURT et al, 2013). De acordo com as recomendações da *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), a avaliação cardíaca deve incluir exames como eletrocardiograma, ecocardiograma, holter, ressonância cardíaca e cateterismo cardíaco (FARGE et al, 2017).

Os numerosos estudos avaliando os desfechos clínicos do transplante de células-tronco para esclerose sistêmica concentram-se, principalmente, em relatar taxas de sobrevida e medidas de progressão ou atividade da doença. A literatura carece de relatos específicos de avaliação funcional pós-transplante nos pacientes com ES. Acreditamos que o presente estudo possa contribuir para maior entendimento do impacto do transplante sobre a capacidade do paciente em desempenhar suas atividades de vida diária e, assim, avaliar a real relevância clínica do procedimento.

2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Apesar de vários estudos demonstrarem melhora no acometimento da pele e estabilização ou melhora da função pulmonar após o transplante, atualmente ainda não existem dados demonstrando se essa melhora se traduz em melhora funcional para os pacientes com ES. A avaliação do mRSS é utilizada nos estudos para se observar a melhora da pele, porém é uma medida que, apesar de sua importância na prática clínica e científica, apresenta grande variabilidade entre observadores, sendo mais subjetiva (CZIRJÁK; FOELDVARI; MULLER-LADNER, 2008). Dessa forma, a utilização de ferramentas para avaliação de medidas funcionais objetivas, como avaliação de amplitude de movimento articular, força muscular e testes de capacidade física são importantes para verificar a alteração da capacidade funcional em resposta ao tratamento.

Nossa hipótese é de que os pacientes apresentem uma melhora funcional após o transplante. Acreditamos que essa melhora se correlacione com a diminuição do envolvimento cutâneo e estabilização do quadro pulmonar, contribuindo para melhor qualidade de vida nesses pacientes.

OBJETIVO

3. OBJETIVO

O objetivo do estudo é verificar se os pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao TACTH apresentam alterações da amplitude de movimento, força muscular, capacidade física e qualidade de vida no primeiro ano pós-transplante, e se essas alterações se correlacionam com alterações da função pulmonar e com o escore de acometimento cutâneo.

MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo e longitudinal, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (ANEXO C), e os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO D) ao serem incluídos.

Foram incluídos no estudo os pacientes com esclerose sistêmica encaminhados ao serviço para realização do TACTH, no período de maio de 2014 a dezembro de 2016, e que consentiram em submeter-se às avaliações funcionais nos períodos propostos.

Foram excluídos do estudo os pacientes que não apresentavam indicação ou que apresentaram contra-indicação ao transplante, e os pacientes que não tenham completado nenhuma das avaliações pós-transplante.

Critérios de indicação para o TACTH:

- Diagnóstico de ES de acordo com os critérios de classificação do ACR/EULAR (VAN DEN HOOGEN et al, 2013), e
- Idade entre 16 e 60 anos, e
- doença de forma difusa com piora* nos últimos seis meses, com ou sem envolvimento pulmonar intersticial ou
- doença de forma limitada com envolvimento pulmonar intersticial, com piora* nos últimos seis meses, mesmo sob tratamento imunossupressor convencional.

*A piora da doença foi considerada como um aumento do valor do mRSS de pelo menos 25%, ou uma redução da CVF e/ou DLCO de pelo menos 10% nos 6 meses que antecederam o transplante.

Contraindicações ao TACTH:

- Insuficiência de órgãos nobres: fração de ejeção <40% (eco ou ventriculografia), arritmia cardíaca grave, capacidade pulmonar total

- <45%, hipertensão pulmonar com pressão sistólica de artéria pulmonar > 40mmHg, creatinina > 2,0mg/dl, TGO ou TGP > 3 vezes o limite normal ou bilirrubinas totais >2.0 (excluindo doença de Gilbert);
- HIV positivo ou HTLV I ou II positivo;
 - Diabetes melito ou hipertensão arterial não controlados;
 - História de malignidade prévia;
 - Teste de gravidez positivo, incapacidade de praticar anticoncepção eficaz ou incapacidade de aceitar infertilidade permanente como um possível efeito colateral do transplante;
 - Distúrbio psiquiátrico ou deficiência mental que comprometa a adesão ao tratamento ou a compreensão do termo de consentimento;
 - Anormalidades hematológicas graves, como contagens de plaquetas abaixo de 100.000/ μ l ou glóbulos brancos abaixo de 1000/ μ l.

O procedimento do transplante foi realizado, primeiramente, com a mobilização de células-tronco da medula óssea pelo uso de ciclofosfamida 2g/m² e fator estimulador de colônia de granulócitos (GCS-F), e posteriormente essas células foram retiradas por aférese e criopreservadas. O regime de condicionamento para o transplante consistiu do uso de ciclofosfamida intravenosa na dose de 200mg/kg combinada com globulina anti-timocítica (ATG) 4,5mg/kg, seguidas pela infusão das células autólogas.

4.1. Procedimento Experimental

Os pacientes foram avaliados antes de iniciar a mobilização, e reavaliados 6 meses e 12 meses após a infusão das células. A avaliação consistiu dos seguintes testes:

- Escore modificado de Rodnan (mRSS)

O acometimento da pele foi avaliado através do mRSS, que consiste no pinçamento de prega cutânea em 17 áreas do corpo, com classificação que varia de

0 (pele normal) a 3 (espessamento grave). A soma das pontuações de cada área representa o total do mRSS.

- Avaliação respiratória

A função pulmonar foi avaliada por um espirômetro com sistema computadorizado (GSCollins Gold Plus; Collins, Braintree, MA, USA). Os parâmetros avaliados pela espirometria e incluídos para análise no estudo foram a porcentagem do valor predito da capacidade vital forçada (CVF) e a porcentagem do valor predito da difusão de monóxido de carbono (DLCO) corrigida para os valores de hemoglobina.

A força de musculatura respiratória foi avaliada através de um manovacuômetro (MV-150/300, Ger-Ar, São Paulo, Brazil – Figura 1), de acordo com as normas propostas por Black e Hyatt (1969), obtendo as medidas de pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e pressão expiratória máxima (PE_{máx}).

Para a avaliação da PI_{máx} os pacientes foram orientados a realizar uma inspiração máxima, partindo do volume residual e para a avaliação da PE_{máx} os pacientes foram orientados a realizar uma expiração máxima, partindo da capacidade pulmonar total. Para cada medida foram realizadas três manobras, sendo considerado como resultado o melhor valor obtido.

Figura 1 – Manovacuômetro analógico MV-150/300, Ger-Ar, utilizado para avaliação da força muscular respiratória. Fonte: captura de imagem pela própria autora.

A mobilidade tóraco-abdominal foi avaliada pela cirtometria, que é a medida das circunferências de tórax e abdômen durante a inspiração e expiração máxima, que representa a expansibilidade torácica (CALDEIRA et al, 2007). Para essa avaliação, se utiliza uma fita métrica nas regiões axilar, xifoideana e umbilical. O paciente foi orientado a realizar uma inspiração e expiração máxima para cada região, registrando-se os valores máximos, em centímetros, tanto da inspiração quanto da expiração, e calcula-se a variação entre os valores.

- Avaliação funcional dos membros superiores

A avaliação dos membros superiores consistiu de teste de força de preensão das mãos, medidas de avaliação de amplitude de movimento e questionários de avaliação funcional.

A força de preensão das mãos foi avaliada por um dinamômetro hidráulico (SAEHAN, Londerzeel, Belgium – Figura 2), com o paciente sentado, com o ombro abduzido e com 0 graus de rotação, com o cotovelo fletido a 90 graus e o punho em

posição neutra (BEUMER; LINDAU, 2014). Foram realizadas 3 medidas para cada mão, e a melhor das 3 medidas foi considerada como resultado.

Figura 2 - Dinamômetro hidráulico SAEHAN, utilizado para avaliação da força de preensão das mãos. Fonte: captura de imagem pela própria autora.

A amplitude de movimento (ADM) articular foi avaliada através de um goniômetro (Carci Inc., São Paulo, Brazil – Figura 3), com o paciente sentado, obtendo as medidas de flexão e extensão das articulações de punho, metacarpofalangianas e cotovelos. Para a análise foi calculada a amplitude total de deslocamento de cada articulação. Para avaliação específica das mãos foi utilizado a medida *finger to palm* (FTP), que é a distância entre a extremidade distal do terceiro dedo em flexão e a região palmar (TOROK et al, 2010).

Figura 3 - Goniômetros (Carci Inc.) utilizados para avaliação da amplitude de movimento articular de cotovelos, punho e articulações metacarpofalangeanas. Fonte: captura de imagem pela própria autora.

Os pacientes foram avaliados através do questionário *Disabilities of the arm, shoulder and hand* (DASH) adaptado para o Brasil (ANEXO E), que avalia a habilidade para realizar atividades com os membros superiores (ORFALE et al, 2005; CHENG et al, 2008). Para avaliação funcional específica das mãos, foi utilizado o questionário *Cochin Hand Functional Scale* (CHFS - ANEXO F), validado para o Brasil (CHIARI; SARDIM; NATOUR, 2011).

- Abertura oral

Foi avaliada com uma régua a medida da distância entre os lábios, em centímetros, com abertura oral máxima.

- Avaliação da capacidade física

A capacidade física foi avaliada através do teste de caminhada de 6 minutos, de acordo com as recomendações da ATS (2002), que consiste na avaliação da

distância máxima percorrida durante 6 minutos em um corredor plano de 30 metros. No início e no final do teste foram avaliados os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio) e a sensação de dispneia, através da escala de Borg.

- Avaliação da qualidade de vida

Para avaliação da qualidade de vida foi aplicado o questionário *Medical Outcomes Study – 36 item short-form* (SF-36), que consiste de 36 questões divididas em oito domínios (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspecto social, aspecto emocional e saúde mental), ao final agrupados em duas medidas sumárias: componente físico (CPF) e componente mental (CPM). A pontuação varia de 0, que representa pior qualidade de vida, a 100, que representa melhor qualidade de vida (CICONELLI et al, 1999 - ANEXO G).

Além dos itens descritos acima, todos os pacientes realizaram, como parte do protocolo para o TACTH, exames laboratoriais, ecocardiograma e tomografia de tórax.

4.2. Análise Estatística

Os dados foram descritos como média e desvio-padrão, ou como mediana e valores mínimo e máximo. Para comparação entre os momentos de avaliação, foram utilizados modelos de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Para as comparações foram utilizados o pós-teste por contrastes ortogonais (SHALL, 1991). Para relacionar as mudanças (pré para 12 meses) entre si, foi proposto o coeficiente de correlação de Spearman. As análises foram realizadas através do software SAS 9.0. Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram avaliados 33 pacientes com diagnóstico de ES encaminhados ao serviço de TACTH. Destes pacientes, 6 foram excluídos das análises: três por não apresentarem indicação para o transplante, dois por apresentarem contraindicação ao procedimento, e um por evoluir para óbito durante o período de aplasia, após a infusão das células (Figura 4). Dos 27 pacientes que participaram do estudo, todos completaram as avaliações de 6 meses, e 22 completaram aquelas de 12 meses pós-transplante.

Figura 4 – Fluxograma do estudo. Demonstração do número de participantes do estudo. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

As características iniciais dos 27 pacientes que completaram o estudo estão apresentadas na Tabela 1. Um dos pacientes apresentava lúpus eritematoso sistêmico associado a ES, e nesse caso, para a realização do transplante, foi adicionado o medicamento rituximabe ao regime de condicionamento descrito anteriormente.

Tabela 1 – Características dos pacientes à inclusão

Idade , média (desvio-padrão)	33(10,33)
Sexo : feminino/masculino	24/3
Índice de massa corpórea , média (desvio-padrão)	23,01(4,9)
Tempo de diagnóstico (meses), média (desvio-padrão)	34,04(34,89)
Forma clínica	
ES forma difusa	26
ES forma limitada	1
Anticorpo antinuclear positivo (n)	25
Anticorpo Antitopoisomerase positivo (n)	17
mRSS , média (desvio-padrão)	23,59 (12,25)
CPK	
normal	22
elevada	5
Pulmão	
Lesão pulmonar intersticial (%)	22(81,5%)
CVF (% predito), média (desvio-padrão)	72,89(17,57)
DLCO corrigida (% predito), média (desvio-padrão)	83,01(21,70)
Coração	
FEVE % (pelo ecocardiograma), média (desvio-padrão)	69,19(4,71)
Teste de força muscular respiratória	
Plmáx (cmH ₂ O), média (desvio-padrão)	-65,19(23,43)

PEmáx (cmH ₂ O), média (desvio-padrão)	60,0(25,23)
---	-------------

Cirtometria

Axilar (cm), média (desvio-padrão)	2,50(0,76)
------------------------------------	------------

Xifoidiana (cm), média (desvio-padrão)	2,19(0,98)
--	------------

Umbilical (cm), média (desvio-padrão)	0,41(2,0)
---------------------------------------	-----------

Força de preensão das mãos

Mão dominante (kgf), média (desvio-padrão)	13,41(5,41)
--	-------------

Mão não-dominante (kgf), média (desvio-padrão)	13,11(5,93)
--	-------------

FTP

Mão dominante (cm), média (desvio-padrão)	1,63(1,48)
---	------------

Mão não-dominante (cm), média (desvio-padrão)	1,69(1,57)
---	------------

ADM lado dominante

I MCF (graus), média (desvio-padrão)	50,44(17,18)
--------------------------------------	--------------

II MCF (graus), média (desvio-padrão)	61,26(25,05)
---------------------------------------	--------------

III MCF (graus), média (desvio-padrão)	64,30(27,46)
--	--------------

IV MCF (graus), média (desvio-padrão)	64,81(27,83)
---------------------------------------	--------------

V MCF (graus), média (desvio-padrão)	62,96(29,05)
--------------------------------------	--------------

Punho (graus), média (desvio-padrão)	87,56(37,28)
--------------------------------------	--------------

Cotovelo (graus), média (desvio-padrão)	125,78(15,67)
---	---------------

ADM lado não-dominante

I MCF (graus), média (desvio-padrão)	53,56(17,26)
--------------------------------------	--------------

II MCF (graus), média (desvio-padrão)	66,30(25,97)
---------------------------------------	--------------

III MCF (graus), média (desvio-padrão)	70,56(28,01)
--	--------------

IV MCF (graus), média (desvio-padrão)	70,52(27,37)
---------------------------------------	--------------

V MCF (graus), média (desvio-padrão)	69,93(32,31)
--------------------------------------	--------------

Punho (graus), média (desvio-padrão)	93,11(33,86)
--------------------------------------	--------------

Cotovelo (graus), média (desvio-padrão)	121,04(27,01)
---	---------------

DASH , média (desvio-padrão)	44,01(20,30)
-------------------------------------	--------------

CHFS , média (desvio-padrão)	28,93(16,52)
-------------------------------------	--------------

Abertura oral (cm), média (desvio-padrão)	3,73(0,74)
Distância TC6 (m), média (desvio-padrão)	430.71(105.17)
SF-36	
Capacidade funcional, média (desvio-padrão)	38,52(21,56)
Aspectos físicos, média (desvio-padrão)	8,33(18,34)
Dor, média (desvio-padrão)	42,59(17,39)
Estado geral de saúde, média (desvio-padrão)	48,74(17,13)
Vitalidade, média (desvio-padrão)	50,37(16,23)
Aspectos sociais, média (desvio-padrão)	56,87(27,17)
Aspectos emocionais, média (desvio-padrão)	46,86(44,58)
Saúde mental, média (desvio-padrão)	61,63(15,46)
CPF, média (desvio-padrão)	29,77(7,63)
CPM, média (desvio-padrão)	46,17(10,48)

ES, esclerose sistêmica; mRSS, escore modificado de Rodnan; CPK, creatinofosfoquinase; CVF, capacidade vital forçada; DLCO, capacidade de difusão do monóxido de carbono; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PImáx, pressão inspiratória máxima; PEmáx, pressão expiratória máxima; cmH₂O, centímetros de água; cm, centímetros; kgf, quilograma-força; FTP, finger-to-palm; ADM, amplitude de movimento; MCF, metacarpofalangeana; DASH, disabilities of the arm, shoulder and hand; CHFS, cochin hand functional scale; TC6, teste de caminhada de 6 minutos; m, metros; SF-36, questionário *Medical Outcomes Study – 36 item short form*; CPF, componente físico; CPM, componente mental.

Os resultados da comparação entre os tempos para cada variável avaliada estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação das variáveis avaliadas pós-TACTH

	pré-6m		6m-12m		pré-12m	
	Dif. estimada (IC95%)	p	Dif. estimada (IC95%)	p	Dif. Estimada (IC95%)	p
mRSS	6,33(3,69;8,97)	<0,01	1,97(-0,88;4,82)	ns	8,30(5,45;11,15)	<0,01
CVF%	-0,95(-3,95;2,06)	ns	-0,85(-4,20;2,49)	ns	-1,80(-5,14;1,54)	ns
DLCO%	13,05(5,80;20,29)	<0,01	-8,57(-16,66;-0,49)	0,04	4,47(-3,09;12,04)	ns
PI_{máx}	16,11(7,75;24,48)	<0,01	6,66(-2,35;15,67)	ns	22,77(13,76;31,78)	<0,01
PE_{máx}	-17,59(-26,30;-8,89)	<0,01	-0,22(-9,58;9,15)	ns	-17,81(-27,18;-8,45)	<0,01
CIRTOMETRIA						
Axilar	-0,48(-0,89;-0,07)	0,02	-0,27(-0,71;0,17)	ns	-0,75(-1,19;-0,31)	<0,01
Xifoidiana	-0,67(-1,08;-0,26)	<0,01	0,22(-0,22;0,66)	ns	-0,45(-0,89;-0,01)	0,05
Umbilical	0,16(-1,04;0,72)	ns	0,11(-0,83;1,05)	ns	-0,05(-0,99;0,89)	ns
FORÇA DE PREENSAO DAS MÃOS						
dominante	-4,19(-6,28;-2,09)	<0,01	-1,17(-3,42;1,09)	ns	-5,35(-7,60;-3,10)	<0,01
não-dominante	-3,11(-5,04;-1,18)	<0,01	-1,73(-3,81;0,35)	ns	-4,84(-6,92;-2,76)	<0,01
FTP						
dominante	0,60(0,22;0,98)	<0,01	0,30(-0,11;0,71)	ns	0,90(0,49;1,31)	<0,01
não-dominante	0,45(0,12;0,78)	<0,01	0,27(-0,08;0,63)	ns	0,72(0,37;1,08)	<0,01
ADM MÃO DOMINANTE						
I MCF	-4,15(-7,35;-0,94)	0,01	1,34(-2,12;4,80)	ns	-2,81(-6,27;0,65)	ns
II MCF	-7,19(-13,54;-0,83)	0,03	-5,64(-12,50;1,21)	ns	-12,83(-19,69;-5,97)	<0,01
III MCF	-8,07(-13,98;-2,17)	<0,01	-3,23(-9,60;3,15)	ns	-11,30(-17,68;-4,92)	<0,01
IV MCF	-8,22(-13,17;-3,27)	<0,01	-6,78(-12,13;-1,43)	0,01	-15,00(-20,35;-9,65)	<0,01
V MCF	-10,96(-17,10;-4,83)	<0,01	-1,03(-7,66;5,59)	ns	-12,00(-18,62;-5,37)	<0,01
punho	-12,30(-19,41;-5,18)	<0,01	-1,58(-9,27;6,10)	ns	-13,88(-21,57;-6,19)	<0,01
cotovelo	-4,67(-9,50;0,17)	ns	-2,59(-7,79;2,60)	ns	-7,26(-12,45;-2,06)	<0,01

ADM	MÃO					
NÃO-DOMINANTE						
I MCF	-2,67(-6,01;0,67)	ns	0,22(-3,83;3,39)	ns	-2,89(-6,49;0,72)	ns
II MCF	-4,74(-10,19;0,71)	ns	-5,39(-11,27;0,49)	ns	-10,13(-16,01;-4,25)	<0,01
III MCF	-4,63(-10,57;1,31)	ns	-4,24(-10,65;2,17)	ns	-8,87(-15,28;-2,46)	<0,01
IV MCF	-6,74(-12,99;-0,49)	0,04	-2,52(-9,27;4,23)	ns	-9,26(-16,01;-2,51)	0,01
V MCF	-8,96(-14,57;-3,35)	<0,01	-1,17(-7,23;4,89)	ns	-10,13(-16,19;-4,07)	<0,01
punho	-12,07(-19,59;-4,56)	<0,01	-6,14(-14,25;1,97)	ns	-18,21(-26,32;-10,10)	<0,01
cotovelo	-6,52(-12,34;-0,69)	0,03	-5,36(-11,64;0,92)	ns	-11,88(-12,34;-0,69)	<0,01
DASH	13,04(4,67;21,42)	<0,01	1,19(-7,80;10,18)	ns	14,24(5,25;23,23)	<0,01
CHFS	11,11(6,46;15,77)	<0,01	1,09(-6,10;3,93)	ns	10,03(5,01;15,04)	<0,01
ABERTURA ORAL	-0,33(-0,61;-0,05)	0,02	-0,23(-0,52;0,06)	ns	-0,57(-0,87;-0,26)	<0,01
DISTÂNCIA	-40761,00(-73375,00;-	0,02	548,59(-	ns	-40213,00(-	0,03
TC6 *	8148,40)		35889,00;36986,00)		76651,00;-3775,16)	
SF-36						
CF	-13,15(-22,11;-4,18)	<0,01	-5,57(-15,38;4,23)	ns	-18,72(-28,52;-8,91)	<0,01
AF	-35,19(-52,93;-17,44)	<0,01	-2,35(-21,55;16,86)	ns	-37,53(-56,73;-18,33)	<0,01
D	-25,07(-33,67;-16,48)	<0,01	-5,68(-15,03;3,67)	ns	-30,75(-40,10;-21,41)	<0,01
EGS	-15,00(-21,87;-8,13)	<0,01	6,29(-1,21;13,78)	ns	-8,71(-16,21;-1,22)	0,02
VIT	-16,85(-22,83;-10,87)	<0,01	-0,60(-7,14;5,95)	ns	-17,45(-23,99;-10,91)	<0,01
AS	-10,61(-22,35;1,13)	ns	-5,06(-17,79;7,67)	ns	-15,67(-28,40;-2,94)	0,02
AE	-7,40(-28,07;13,27)	ns	-9,61(-32,00;12,79)	ns	-17,01(-39,40;5,39)	ns
SM	-12,81(-19,18;-6,45)	<0,01	-1,29(-8,23;5,66)	ns	-14,10(-21,05;-7,15)	<0,01
CPF	-9,47(-13,25;-5,70)	<0,01	-0,54(-4,65;3,57)	ns	-10,01(-14,12;-5,90)	<0,01
CPM	-3,60(-7,50;0,30)	ns	-1,41(-5,67;2,85)	ns	-5,01(-9,27;-0,76)	0,02

Dif., diferença IC, intervalo de confiança; ns, não significativo; mRSS, escore modificado de Rodnan; CVF%, capacidade vital forçada porcentagem do predito; DLCO%, capacidade de difusão do monóxido de carbono porcentagem do predito; Plmáx, pressão inspiratória máxima; PEmáx, pressão expiratória máxima; FTP, finger-to-palm; ADM, amplitude de movimento; MCF, metacarpofalangeana; DASH, disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire; CHFS, cochlin hand functional scale; TC6, teste

de caminhada de seis minutos; SF-36, questionário *Medical Outcomes Study – 36 item short form*; CF, capacidade funcional; AF, aspectos físicos; D, dor; EGS, estado geral de saúde; VIT, vitalidade; AS, aspectos sociais; AE, aspectos emocionais; SM, saúde mental; CPF, componente físico; CPM, componente mental. * foi feita transformação quadrática na variável.

Na avaliação do acometimento da pele, foi observado redução significativa do mRSS após o tratamento, aos 6 e 12 meses de seguimento (Figura 5).

Figura 5 - Escore modificado de Rodnan (mRSS) avaliado ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses; N=22, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e baixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo).

Com relação à avaliação respiratória, não se observou alteração na CVF após o transplante, e observou-se uma redução significativa da DLCO aos 6 meses de seguimento, com retorno aos valores basais aos 12 meses de seguimento (Figura 6). A força muscular respiratória, $PI_{m\acute{a}x}$ e $PE_{m\acute{a}x}$, apresentou melhora significativa aos 6 e 12 meses pós-transplante em comparação ao valor basal (Figura 7). A amplitude tóraco-abdominal, avaliada pela cirtometria, apresentou melhora significativa 6 meses pós-transplante nas regiões axilar e xifoidiana, e 12 meses pós-transplante na região axilar. A região umbilical não se alterou após o tratamento.

Figura 6 – Avaliação da função pulmonar pré e pós-TACTH. A) Avaliação da porcentagem da capacidade vital forçada (CVF) predita no início do estudo, e aos 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré; N=25, aos 6 meses e N=19, aos 12 meses. B) Avaliação da porcentagem da capacidade predita de difusão do monóxido de carbono (DLCO) no início do estudo, e aos 6 e 12 meses após o transplante. N=27 pré, N=19, aos 6 meses e N=17, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e abaixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo). Pontos preenchidos de branco representam outliers.

Figura 7 – Avaliação da força muscular respiratória pré e pós-TACTH. A) Avaliação da pressão inspiratória máxima (PImax) ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=22, aos 12 meses. B) Avaliação da pressão expiratória máxima (PEmax) ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=22, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas; cmH₂O, centímetros de água. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e baixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo). Pontos preenchidos de branco representam outliers.

Em relação à avaliação funcional dos membros superiores, observou-se melhora significativa aos 6 e 12 meses após o transplante das medidas de força de preensão das mãos dominante e não-dominante (Figura 8), FTP das mãos dominante e não-dominante (Figura 9), e dos questionários funcionais DASH e CHFS (Figura 10) em comparação aos valores iniciais. Na avaliação da ADM através da goniometria, foi observada melhora significativa nas medidas de punho, I MCF, II MCF, III MCF, IV MCF e V MCF da mão dominante e nas medidas de punho, IV MCF, V MCF e cotovelo do lado não-dominante 6 meses após o transplante. Aos 12 meses pós-transplante observou-se melhora significativa nas medidas de punho, II MCF, III MCF, IV MCF, V MCF e cotovelo do lado dominante, e nas medidas de punho, II MCF, III MCF, IV MCF, V MCF e cotovelo do lado não-dominante.

Figura 8 – Avaliação da força de preensão das mãos pré e pós-TACTH. A) Avaliação da força de preensão da mão dominante ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27 pré e 6 meses e N=22 12 meses. B) Avaliação da força de preensão da mão não-dominante ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27 pré e 6 meses e N=22 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas; kgf, quilograma-força. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e baixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo).

Figura 9 – Avaliação da distância FTP pré e pós-TACTH. A) Avaliação distância FTP (*finger-to-palm*) da mão dominante ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=22, aos 12 meses. B) Avaliação da distância FTP da mão não-dominante ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=22, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas; cm, centímetros. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e baixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo). Pontos preenchidos de branco representam outliers.

Figura 10 – Avaliação dos questionários funcionais de membros superiores pré e pós-TACTH. A) Avaliação do questionário *Disabilities of the arm, shoulder and hands* (DASH) ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=22, aos 12 meses. B) Avaliação do questionário *Cochin hand functional scale* (CHFS) ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=22, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e baixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo). Pontos preenchidos de branco representam outliers.

Observou-se também melhora significativa da medida de abertura oral 6 e 12 meses após o tratamento, em comparação aos valores iniciais (Figura 11).

Figura 11 – Avaliação da abertura oral pré e pós-TACTH. Avaliação da abertura oral ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=23, pré e aos 6 meses e N=22, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas; cm, centímetros. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e baixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo). Pontos preenchidos de branco representam outliers.

A capacidade física, avaliada através da distância percorrida no TC6, apresentou melhora significativa 6 e 12 meses após o transplante, comparado com os valores iniciais (Figura 12).

Figura 12 – Avaliação da capacidade física pré e pós-TACTH. Avaliação da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6) ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=26, pré e aos 6 meses e N=19, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas; m, metros. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e baixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo). Pontos preenchidos de branco representam outliers.

Na avaliação da qualidade de vida, através do questionário SF-36, observou-se melhora significativa dos domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental (Figura 13). O domínio aspectos emocionais não se alterou após o tratamento. Quando analisadas as medidas sumárias do SF-36, observou-se melhora significativa do componente

físico aos 6 e 12 meses após o transplante, e melhora significativa do componente mental aos 12 meses após o tratamento (Figura 14).

Figura 13 – Avaliação dos domínios do SF-36 pré e pós-TACTH. Avaliação dos domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental do questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Study – 36 item short-form* (SF-36) ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=21, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

Figura 14 – Avaliação das medidas sumárias do SF-36 pré e pós-TACTH. A) Avaliação do componente físico do questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Study – 36 item short-form* (SF-36) ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=21, aos 12 meses. B) Avaliação do componente mental do questionário de qualidade de vida SF-36 ao início do estudo, e 6 e 12 meses após o transplante. N=27, pré e aos 6 meses e N=21, aos 12 meses. TACTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. A linha grossa no centro do boxplot representa a mediana, e as linhas acima e baixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. Pontos pretos representam a média e linha vertical tracejada representa a variação (mínimo-máximo).

Observou-se correlação significativa entre o mRSS e as medidas de ADM de punho das mãos dominante ($R=-0,65$; $p<0,01$) e não-dominante ($R=-0,59$; $p<0,01$), representadas na figura 15. Também foi observado correlação significativa entre o componente físico do SF-36 e o questionário de avaliação funcional DASH ($R=-0,48$; $p=0,03$), e entre o componente físico do SF-36 e a distância percorrida no TC6 ($R=0,62$; $p<0,01$), representadas na figura 16.

Figura 15 – Correlações com mRSS. A) Correlação entre a variação do escore modificado de Rodnan (mRSS) e a variação da amplitude de movimento de punho da mão dominante após o tratamento. B) Correlação entre a variação do escore modificado de Rodnan (mRSS) e a variação da amplitude de movimento de punho da mão não-dominante após o tratamento.

Figura 16 – Correlações com componente físico do SF-36. A) Correlação entre a variação do componente físico do questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Study – 36 item short-form* (SF-36) e a variação da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6) após o tratamento. B) Correlação entre a variação do componente físico do questionário de qualidade de vida SF-36 e a variação do questionário *Disabilities of the arm, shoulder and hands* (DASH) após o tratamento.

Não foram observadas correlações entre a função pulmonar e as demais variáveis avaliadas.

Quando os pacientes foram separados conforme alteração da função pulmonar à inclusão no estudo, selecionando aqueles que apresentassem CVF menor do que 80% do predito, os resultados encontrados foram similares, com melhora significativa das variáveis funcionais, porém sem correlação com a função pulmonar (resultados não mostrados).

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Formas graves de ES, especialmente com comprometimento difuso da pele e acometimento pulmonar, são associadas com altas taxas de morbidade e mortalidade (CLEMENTS et al, 2000; TYNDALL et al, 2010). A gravidade da doença tem um impacto importante na capacidade funcional e qualidade de vida, como consequência do espessamento da pele e da disfunção de órgãos internos (BONGI et al, 2015; ALLANORE et al, 2015). No presente estudo, demonstramos que pacientes com ES submetidos ao TACTH apresentaram melhora significativa do acometimento da pele, flexibilidade, força muscular, capacidade física e qualidade de vida, aos 6 e 12 meses após o tratamento. Apesar de não termos observado melhora significativa nas variáveis da prova de função pulmonar, observamos um aumento da força muscular respiratória e da capacidade física.

Pacientes com ES apresentam fibrose da pele, o que leva a limitação na amplitude de movimento (ADM) articular, e prejuízo na realização das atividades de vida diária (ADM) e na função física (TAS et al, 2012; CUOMO et al, 2010; BATTAGLIA et al, 2017). A extensão do acometimento da pele é um marcador da gravidade da doença, e se correlaciona negativamente com a sobrevida (CLEMENTS et al, 2000). Diversos autores já demonstraram que o TACTH melhora significativamente a fibrose da pele, avaliada pela diminuição do valor do mRSS e pela redução de depósitos de colágeno na biópsia da pele (BINKS et al, 2001; BURT et al, 2003, 2011; FARGE et al, 2002, 2004; OYAMA et al, 2007; NASH et al, 2007; VAN LAAR et al, 2014; HENES; SCHMALZING; VOGEL, 2014; DEL PAPA et al, 2017). No presente estudo, observamos resultados similares, com diminuição significativa do valor do mRSS após o transplante. A melhora foi mais pronunciada

nos primeiros 6 meses após o tratamento, refletindo um benefício terapêutico precoce do procedimento.

As mãos são frequentemente acometidas desde as fases iniciais da doença, e os pacientes podem apresentar diminuição de ADM, contraturas, úlceras, causando limitação no desempenho das AVDs e incapacidade (SANDQVIST; HESSELSTRAND; EBERHARDT, 2009; INGEGNOLI et al, 2010). O espessamento da pele contribui para o desenvolvimento de contraturas, com consequente diminuição de ADM. Dessa forma, a redução do espessamento da pele, avaliada pelo mRSS, poderia contribuir para melhorar a mobilidade articular nesses pacientes. De fato, observamos aumento significativo da medida FTP e das medidas de ADM após o transplante, em ambas as mãos, além de uma correlação negativa entre o mRSS e as medidas de flexibilidade do punho. A mesma correlação não foi observada para as outras medidas de ADM avaliadas, discordando de estudos prévios, que relatam concordância significativa entre o escore de acometimento da pele e a amplitude de movimento das mãos (TAS et al, 2012; CLEMENTS et al, 2004). Como as mãos são muitas vezes acometidas precocemente na doença, e é a região, na maioria dos pacientes, com acometimento da pele mais grave, acreditamos que a melhora da amplitude de movimento específica dos dedos não seja tão expressiva quanto a melhora global do mRSS, que avalia a pele como um todo.

Testes para avaliação de força muscular, como a força de preensão das mãos, podem ser utilizados para determinar a função antes e após alguma intervenção (BEUMER; LINDAU, 2014). Os pacientes apresentaram melhora significativa na força de preensão das mãos após o transplante, o que indica uma

melhora na função das mesmas. Essa melhora pode ser confirmada pelo aumento significativo das pontuações dos questionários funcionais aplicados após o transplante, DASH e CHFS. O questionário DASH avalia os sintomas e disfunções em atividades relacionadas aos membros superiores, enquanto que o CHFS é mais específico para avaliar habilidades das mãos (ORFALE et al, 2005; CHIARI; SARDIM; NATOUR, 2011). Observamos em nosso estudo melhora significativa nos resultados dos dois questionários após o transplante, o que reflete uma melhor função das mãos e dos membros superiores, possivelmente como resultado da melhora do espessamento da pele, da ADM e da força muscular. Estudo realizado por Lopes e colaboradores observou correlação entre a função física e a avaliação de força de preensão das mãos em pacientes com ES (LOPES et al, 2017).

A atividade física é frequentemente reduzida em pacientes com ES, possivelmente devido à complexa apresentação clínica da doença, que afeta pele, articulações, músculos, bem como órgãos internos, especialmente pulmões e coração (OLIVEIRA et al, 2007; BATTAGLIA et al, 2017). O TC6 é uma avaliação submáxima de exercício, que reflete a habilidade em realizar atividades de vida diária, sendo frequentemente usado para avaliar capacidade funcional e resposta a um tratamento (CRAPO et al, 2002). Observamos melhora significativa na distância percorrida no TC6 após o transplante, indicando uma melhor capacidade física dos pacientes para as atividades de vida diária. Estudos têm valorizado o TC6 como uma ferramenta para avaliação funcional de pacientes com ES (VILLALBA et al, 2007; SCHOINDRE et al, 2009; BUCH et al, 2007; HOLLAND; GOH, 2012). O desempenho dos pacientes com ES no TC6 pode ser influenciado pela da doença pulmonar, além de outras condições, como falta de condicionamento físico ou

envolvimento músculo-esquelético (WALLACE et al, 2015; VILLALBA et al, 2007). Em nossos pacientes, o aumento da distância percorrida no TC6 não se correlacionou com a função pulmonar, indicando uma provável combinação de outros fatores, como o espessamento da pele e a força muscular, no comprometimento da capacidade física.

O envolvimento pulmonar na ES após o TACTH foi avaliado em alguns estudos através de testes de função pulmonar e tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. Os estudos randomizados ASTIS (BURT et al, 2011) e ASSIST (VAN LAAR et al, 2014) descreveram aumento nos valores de CVF em pacientes transplantados em comparação com os pacientes tratados com pulsos mensais de ciclofosfamida. Além disso, outro estudo demonstrou significativo aumento no volume total pulmonar, aferido por tomografia computadorizada, após o TACTH, correlacionando-se positivamente com melhora da função pulmonar (KLOTH et al, 2016). No presente estudo, não observamos melhora significativa da função pulmonar dos pacientes após o TACTH; enquanto a CVF permaneceu estável após o tratamento, a DLCO apresentou uma redução 6 meses após o transplante, retornando ao valor basal com 12 meses pós-tratamento. Essa redução precoce e transitória na DLCO foi previamente descrita como consequência de envolvimento cardíaco pela doença, que embora subclínica na fase pré-transplante, pode ser acentuada temporariamente pelo procedimento do transplante (BURT et al, 2013). De modo interessante, embora não tenha sido observada melhora na função pulmonar após o transplante, a força muscular respiratória e a mobilidade tóraco-abdominal melhoraram significativamente, sugerindo que outros fatores, além da lesão pulmonar intersticial, possam contribuir para a mobilidade da caixa torácica.

Três pacientes apresentavam envolvimento muscular à inclusão estudo, constatado pelos altos níveis de creatinofosfoquinase (CPK), mas a capacidade física desses pacientes não foi diferente dos pacientes sem envolvimento muscular, sugerindo que o envolvimento da musculatura, *per se*, não determina prejuízo à função pulmonar.

Restrições na abertura oral de pacientes com ES são outro importante aspecto a ser considerado na qualidade de vida dos pacientes, porque promove limitação de funções como higiene oral, alimentação e dificuldades para procedimentos dentários (ALIKO et al, 2011). No presente estudo, observamos aumento significativo da medida de abertura oral nos pacientes após o transplante, o que provavelmente contribui para a melhora da qualidade de vida. Futuros estudos poderão avaliar esse aspecto da doença mais especificamente.

A qualidade de vida foi avaliada através do questionário SF-36, que é rotineiramente usado em pesquisas para várias patologias, incluindo ES (DANIELI et al, 2005). Neste estudo observou-se melhora significativa dos domínios do SF-36 aos 12 meses de seguimento, com exceção do domínio *aspectos emocionais*. Ao avaliar as medidas sumárias do SF-36, observamos melhora significativa no componente físico do SF-36 aos 6 e 12 meses após o transplante, concordando com os estudos ASTIS (BURT et al, 2011) e ASSIST (VAN LAAR et al, 2014). O componente mental do SF-36 não se alterou aos 6 meses de seguimento, porém apresentou melhora significativa aos 12 meses pós-transplante. Entendemos que o impacto do procedimento nos componentes físicos da qualidade de vida é mais relevante nos períodos iniciais após o tratamento, e que mudanças no estado mental, associadas também com aspectos sociais, possam acontecer de forma mais lenta e tardia. O estudo ASTIS (BURT et al, 2011) também demonstrou que, aos

dois anos de seguimento pós-transplante, os pacientes apresentaram melhora do componente físico do SF-36, sem alteração no componente mental. Acreditamos que para observar influências do TACTH sobre o componente mental da qualidade de vida, maior tempo de seguimento seja necessário.

Observamos correlação significativa entre a melhora do componente físico do SF-36 e a melhora da capacidade física, avaliada pelo TC6, e entre a melhora do componente físico do SF-36 e melhora do questionário DASH, que avalia função dos membros superiores. De fato, a habilidade funcional e a independência para realizar atividades de vida diária afetam diretamente a qualidade de vida (KHANNA et al, 2005). Acreditamos que a melhora da capacidade física e da condição funcional dos membros superiores contribua para que o paciente tenha maior habilidade e independência para a realização de atividades de vida diária, assim promovendo uma melhora importante da qualidade de vida.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos no estudo, é possível concluir que o TACTH promove uma melhora do acometimento da pele e da capacidade funcional, achados que favorecem um aumento na habilidade e independência para realizar as atividades de vida diária, assim contribuindo para a melhora da qualidade de vida de pacientes com ES. Estudos com seguimento a longo prazo são necessários para investigar como esses resultados permanecem ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLANORE, Y. et al. Systemic sclerosis. **Nature Reviews Disease Primers**, 2015. Disponível em: <doi:10.1038/nrdp.2015.2> Acesso em 25 ago 2017.

ALLANORE, Y., MEUNE, C. Heart involvement. Clinical consequences of functional and pathological changes. In: HACHULLA, E.; CZIRJAC, L. **EULAR Textbook on Systemic Sclerosis**, 1rd edition, BMJ Publishing Group, 2013. Cap 16, p. 151-57.

ALIKO, A., CIANCAGLINI, R., ALUSHI, A., TAJAJ, A., RUCI, D. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. **Int J Oral Maxillofac Surg**, 40:704–9, 2011.

AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). ATS statement: guideline for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, 166:111-117, 2002.

ANTIC, M., DISTLER, J.H.W., DISTLER, O. Treating skin and lung fibroses in systemic sclerosis: a future filled with promise? **Current Opinion in Pharmacology**, 13:455-462, 2013.

BARSOTTI, S., STAGNARO, C., D'ASCANIO A., DELLA ROSA, A. One year in review 2016: systemic sclerosis. **Clin Exp Rheumatol**, 34(5)sup100:S3-S13, 2016.

BATTAGLIA, S. et al. Physical capacity in performing daily activities is reduced in scleroderma patients with early lung involvement. **Clin Respir J**, 11:36-42, 2017.

BEUMER, A., LINDAU, T.R. Grip strength ratio: a grip strength measurement that correlates well with DASH score in different hand/wrist conditions. **BMC Musculoskelet Disord**. 15:336, 2014.

BINKS, M. et al. Phase I / II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis : procedure related mortality and impact on skin disease. **Ann Rheum Dis**, 60:577–84, 2001.

BLACK, L.F., HYATT, R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. **Am Rev Res Dis**, 99:696-702, 1969.

BONGI, S.M. et al. District disability, fatigue and mood disorders as determinants of health related quality of life in patients with systemic sclerosis. **Jt Bone Spine**, 82:67–8, 2015.

BUCH, M.H. 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**, 66:169-73, 2007.

BURT, R.K. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores: is neoangiogenesis occurring? **Bone Marrow Transplant**, 32:S65-7, 2003.

BURT, R.K. et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. **Lancet**, 378:498-506, 2011.

BURT, R.K. et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: A retrospective analysis. **Lancet**, 381:1116–24, 2013.

BURT, R.K., OLIVEIRA, M.C., SHAH, S.J. Cardiac assessment before stem-cell transplantation for systemic sclerosis. **JAMA**, 312(17):1803, 2014.

BUSSONE, G., MOUTHON, L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, 10:248-55, 2011.

CALDEIRA, V.S. et al. Reliability and accuracy of cirtometry in healthy adults. **J Bras Pneumol**, 33:519-526, 2007.

CHANG, B., CHACHNA, L., WHITE, B., WIGLEY, F.M., WISE, R.A. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the riskbfactors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. **J Rheumatol**, 33(2):269–74, 2006.

CHENG, H.M.S. et al. Disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH): factor analysis of the version adapted to Portuguese/Brazil. **Disability and Rehabilitation**, 30(25):1901-1909, 2008.

CHIARI, A., SARDIM, C.C.S., NATOUR, J. Translation, cultural adaptation and reproducibility of the Cochin hand functional scale questionnaire for Brazil. **Clinics**, 66(5):731-736, 2011.

CHIFFLOT, H., FAUTREL, B., SORDET, C., CHATELUS, E., SIBILIA, J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. **Semin Arthritis Rheum**, 37:223-35, 2008.

CICONELLI, R.M., FERRAZ, M.B., SANTOS, W., MEINÃO, I., QUARESMA, M.R. Brazilian-portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. **Rev Bras Reumatol**, 39:143–50, 1999.

CLEMENTS, P.J. et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: High-Dose Versus Low-Dose Penicillamine Trial. **Arthritis Rheum**, 43:2445–54, 2000.

CLEMENTS, P.J. et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial: lessons learned. **Semin Arthritis Rheum**, 33:249–63, 2004.

CRAPO, R.O. et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, 166:111–7, 2002.

COTTRELL, T.R., WISE, R.A., WIGLEY, F.M., BOIN, F. The degree of skin involvement identifies distinct lung disease outcomes and survival in systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis**, 73:1060-3, 2014.

CUOMO, G., SANTORIELLO, C., POLVERINO, F., RUOCCO, L., VALENTINI, G., POLVERINO, M. Impaired exercise performance in systemic sclerosis and its clinical correlations. **Scand J Rheumatol**, 39:330–5, 2010.

CZIRJÁK, L., FOELDVARI, I., MULLER-LADNER, U. Skin involvement in systemic sclerosis. **Rheumatology**, 47:v44-5, 2008.

DANIELI, E. et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis : correlations with indexes of disease activity and severity , disability , and depressive symptoms. **Clin Rheumatol**, 24:48–54, 2005.

DEEPA, A.S. et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: a clinical profile. **Lung India**, 33(2):144-7, 2016.

DEL PAPA, N. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. **Nat Publ Gr**, 52:53-8, 2017.

DENTON, C.P. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. **Clin Med**, 16:55-60, 2016.

DENTON, C.P., KHANNA, D. Systemic sclerosis. **Lancet**, 2017. Disponível em: <doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9> Acesso em 25 ago 2017.

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

FARGE, D. et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. **Br J Haematol**, 119:726-39, 2002.

FARGE, D. et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. **Ann Rheum Dis**, 63:974–81, 2004.

FARGE, D. et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European

Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party and collaborating partners. **Bone Marrow Transplantation**, 2017. Disponível em: <doi:10.1038/bmt.2017.56> Acesso em 02 ago 2017.

FORBES, A., MARIE, I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. **Rheumatology**, 48:36-9, 2009.

FURST, D.E. et al. The modified rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. **J Rheumatol**, 25:84–8, 1998.

HENES, J.C., SCHMALZING, M., VOGEL, W. Optimization of Autologous Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis — A Single-center Longterm Experience in 26 Patients with Severe Organ Manifestations. **J Rheumatol**, 39:4–11, 2012.

HERRICK, A.L. et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). **Ann Rheum Dis**, 76:1207-18, 2017.

HOLLAND, A.E., GOH, N.S.L. The six-minute walk test in scleroderma: what should we measure and how should we measure it? **Respirology**, 17:588-589, 2012.

HORIMOTO, A.M.C. et al. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Rev Bras Reumatol**, 57(2):107-114, 2017.

HOYLES et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. **Arthritis Rheum**, 54(12):3962-70, 2006.

INGEGNOLI, F., BORACCHI, P., AMBROGI, F., GUALTIEROTTI, R., GALBIATI, V., MERONI, P.L. Hand impairment in systemic sclerosis: Association of different hand indices with organ involvement. **Scand J Rheumatol**, 39:393–7, 2010.

KHANNA, D. et al. Correlation of the Degree of Dyspnea With Health-Related Quality of Life , Functional Abilities , and Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Patients With Systemic Sclerosis and Active Alveolitis Results From the Scleroderma Lung Study. **Arthritis Rheum**, 52:592–600, 2005.

KHANNA, D. et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. **J Scleroderma Relat Disord**, 2017. Disponível em: <doi:10.5301/jsrd.5000231> Acesso em 25 ago 2017.

KHANNA, D., DENTON, C.P. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, 24(3):387-400, 2010.

KLOTH, C. et al. Quantitative chest CT analysis in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation : comparison of results with

those of pulmonary function tests and clinical tests. **Rheumatology**, 55:1763–70, 2016.

KOWAL-BIELECKA, O. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). **Ann Rheum Dis**, 68:620-28, 2009.

KOWAL-BIELECKA, O. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis**, 76:1327-39, 2017.

KOWAL-BIELECKA, O., FURST, D.E. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. In: HACHULLA, E.; CZIRJAC, L. **EULAR Textbook on Systemic Sclerosis**, 1rd edition, BMJ Publishing Group, 2013. Cap 21, p. 179-99.

LOPES, A.J., JUSTO, A.C., FERREIRA, A.S., GUIMARAES, S.F. Systemic sclerosis: association between physical function, handgrip strength and pulmonary function. **Journal of Bodywork & Movement Therapies**, 2017. Disponível em: <doi:10.1016/j.jbmt.2017.03.018>. Acesso em 26 set 2017.

LUDICI, M., CUOMO, V., VETTORI, S., AVELLINO, M., VALENTINE, G. Quality of life measured by the short-form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease. **Health and Quality of Life Outcomes**, 2013. Disponível em: <<http://www.hqlo.com/content/11/1/23>>. Acesso em 16 jun 2017.

MADDALI-BONGI, S., RANNOU, F. Rehabilitation (including hands). In: HACHULLA, E.; CZIRJAC, L. **EULAR Textbook on Systemic Sclerosis**, 1rd edition, BMJ Publishing Group, 2013. Cap 34, p. 309-312.

MEDSGER, T.A. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. **Rheum Dis Clin North Am**, 99:255-273, 2003.

MUKERJEE, D. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. **Ann Rheum Dis**, 62(11):1088-93, 2003.

NASH, R.A. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. **Blood**, 110:1388–97, 2007.

OLIVEIRA, N.C. et al. Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. **Scand J Rheumatol**, 36:458–61, 2007.

ORFALE, A.G., ARAÚJO, P.M.P., FERRAZ, M.B., NATOUR, J. Translation into Brazilian Portuguese, cultural adaptation and evaluation of the reliability of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire. **Brazilian J Med Biol Res**, 38:293–302, 2005.

OYAMA, Y. et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. **Bone Marrow Transplant**, 40:549–55, 2007.

POOLE, J.L., WATZLAF, V., D'AMICO, F. A five-year followup of hand function and activities of daily living in systemic sclerosis (scleroderma). **J Hand Ther**, 17:407–11, 2004.

POORMOGHIM, H., MORADI LAKEH, M., MOHAMMADIPOUR, M., SODAGARI, F., TOOFANINJED, N. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatol Int**, 32(8):2431-44, 2012.

POORMOGHIM, H. et al. Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and pulmonary involvement – a retrospective study. **Rheumatol Int**, 34:1691-9, 2014.

POPE, J.E. et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. **Arthritis Rheum**, 44(6):1351-8, 2001.

RANQUE, B., AUTHIER, F.J., BEREZNE, A., GUILLEVIN, L., MOUTHON, L. Systemic-sclerosis associated myopathy. **Ann N Y Acad Sci**, 1108:268–82, 2007.

RANQUE, B., MOUTHON, L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. **Autoimmun Rev**, 9(5):A311–8, 2010.

RODRIGUES, M.C.O. et al. Guidelines of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation on hematopoietic stem cell transplantation as a treatment for the autoimmune diseases systemic sclerosis and multiple sclerosis. **Rev Bras Hematol Hemoter**, 35(2):134-43, 2013.

SANDQVIST, G., EKLUND, M. Hand mobility in scleroderma (HAMIS) test: the realibility of a novel hand function test. **Arthritis Care and Research**, 16(6):369–74, 2000.

SANDQVIST, G., HESSELSTRAND, R., EBERHARDT, K. A longitudinal follow-up of hand involvement and activities of daily living in early systemic sclerosis. **Scand J Rheumatol**, 38:304–10, 2009.

SCHALL, R. Estimation in generalized linear models with random effects. **Biometrika**, 78:719–27, 1991.

SCHOINDRE, Y., MEUNE, C., DINH-XUAN, A.T., AVOUAC, J., KAHAN, A., ALLANORE, A. Lack of specificity of the 6-minute walk test as an outcome measure for patients with systemic sclerosis. **J Rheumatol**, 36:1481-5, 2009.

SHIMA, Y. et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. **Mod Rheumatol**, 2013. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007/s10165-013-0855-6>>. Acesso em 10 jul 2017.

STEEN, V.D., CONTE, C., OWENS, G.R., MEDSGER, T.A. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. **Arthritis Rheum**, 37(9):1283-9, 1994.

SULLIVAN, K. et al. Myeloablative autologous transplantation of CD34+ selected hematopoietic stem cells (HSCT) vs monthly intravenous cyclophosphamide (CY) for severe scleroderma with internal organ involvement: outcomes of a randomized North American clinical trial. **Biol Blood Marrow Transplant**, 23:S18–S391, 2017.

SUNDERKOOTER, C. Skin Involvement. In: HACHULLA, E.; CZIRJAC, L. **EULAR Textbook on Systemic Sclerosis**, 1rd edition, BMJ Publishing Group, 2013. Cap 12, p. 109-114.

TAS, D.A., ERKEN, E., SAKALLI, H., YUCEL, A.E. Evaluating hand in systemic sclerosis. **Rheumatol Int**, 32:3581–6, 2012.

TASHKIN, D.P. et al. Scleroderma Lung Study Research group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. **N Engl J Med**, 354:2655-66, 2006.

TASHKIN, D.P. et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLSII): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, 2016. Disponível em: <[http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30152-7](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30152-7)>. Acesso em 28 ago 2017.

TOROK, K.S. et al. Reliability and validity of the delta finger-to-palm (FTP), a new measure of finger range of motion in systemic sclerosis. **Clin Exp Rheumatol**, 28:S28-S36, 2010.

TYNDALL, A.J. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis : a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. **Ann Rheum Dis**, 69:1809–15, 2010.

VAN DEN HOOGEN, F., BOERBOOMS, A.M.T., SWAAK, A.J.G., RASKER, J.J., VAN LIER, H.J., VAN DE PUTTE, L.B.A. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 weeks randomized double-blind trial, followed by a 24 weeks observational trial. **Br J Rheumatol**, 35:364-72, 1996.

VAN DEN HOOGEN, F., BENZ, D. Systemic sclerosis (diagnosis, differential diagnosis, evaluation of laboratory tests). In: HACHULLA, E.; CZIRJAC, L. **EULAR Textbook on Systemic Sclerosis**, 1rd edition, BMJ Publishing Group, 2013. Cap 1, p. 3-15.

VAN DEN HOOGEN, F. et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR-EULAR collaborative initiative. **Arthritis Rheum**, 65(11):2737-2747, 2013.

VAN LAAR, J.M. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. **Jama**, 311(24):2490-2498, 2014.

VILLALBA, W.O. et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. **Chest**, 131:217–22, 2007.

VOLTARELLI, J.C. et al. Consenso Brasileiro para transplante de células-tronco hematopoéticas para tratamento de doenças auto-imunes. **Rev Bras Hematol Hemoter**, 32(supl1):125-135, 2010.

WALKER, U.A. et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis – a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) group data base. **Ann Rheum Dis**, 66:754-63, 2007.

WALLACE, B. et al. Reliability , validity and responsiveness to change of the Saint George ' s Respiratory Questionnaire in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. **Rheumatology**, 54:1369–79, 2015.

WARRICK, J.H. et al. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. **J Rheumat**, 18:1520-28, 1991.

APÊNDICE A – Resultados das avaliações do mRSS durante estudo

mRSS

N	pré	6 meses	12 meses
1	31	30	39
2	19	8	6
3	5	8	5
4	20	10	10
5	23	9	9
6	32	17	13
7	37	18	24
8	33	24	16
9	12	6	5
10	42	32	28
11	34	22	23
12	6	5	7
13	9	3	5
14	11	12	6
15	21	14	13
16	21	18	24
17	27	20	17
18	3	3	2
19	28	24	12
20	32	11	4
21	51	45	42
22	34	30	27
23	8	9	
24	36	29	
25	21	32	
26	25	17	
27	16	10	

	mRSS		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	23,59(12,25)	17,26(10,68)	15,32(11,42)
Mediana(mínimo-máximo)	23(3-51)	17(3-45)	12,5(2-42)

Comparação mRSS	
	Valor p
Pré - 6m	<0,01
6m - 12m	0,17
Pré – 12m	<0,01

APÊNDICE B – Resultados das avaliações da força muscular respiratória durante estudo

Força muscular respiratória

N	PI _{máx} (cmH ₂ O)			PE _{máx} (cmH ₂ O)		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	-90	-120	-120	75	95	90
2	-100	-120	-110	125	115	105
3	-90	-105	-110	85	120	105
4	-35	-40	-85	40	65	100
5	-90	-110	-115	75	90	95
6	-35	-50	-70	30	50	55
7	-60	-90	-65	30	50	55
8	-50	-40	-60	45	35	50
9	-40	-55	-55	25	50	60
10	-90	-120	-110	105	150	90
11	-30	-50	-75	25	75	70
12	-60	-100	-100	70	85	105
13	-40	-50	-50	60	50	55
14	-80	-90	-95	50	65	80
15	-100	-65	-110	95	115	100
16	-80	-80	-110	55	95	105
17	-60	-80	-90	55	50	60
18	-80	-100	-90	55	100	95
19	-30	-50	-50	35	55	50
20	-80	-130	-125	65	100	90
21	-50	-100	-115	45	80	85
22	-70	-25	-20	90	50	30
23	-75	-80		65	50	
24	-25	-90		30	70	
25	-90	-85		70	100	
26	-60	-70		65	60	
27	-70	-100		55	75	

	PI_{máx}		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	-65,9(23,43)	-81,3(28,74)	-87,73(28,36)
Mediana(mínimo-máximo)	-70(-25--100)	-85(-25--130)	-92,5(-20--125)
	PE_{máx}		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	60,0(25,23)	77,59(28,09)	78,64(23)
Mediana(mínimo-máximo)	55(25-125)	75(35-150)	87,5(30-105)

Comparação Força Muscular Respiratória		
	PI_{máx}	PE_{máx}
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	<0,01
6m - 12m	0,14	0,96
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE C – Resultados das avaliações da função pulmonar durante estudo

Função pulmonar

N	CVF (% predito)			DLCO (% predito corrigida)		
	pré	6 meses	12 meses	Pré	6 meses	12 meses
1	94	114	99	110,9	-	98,9
2	56	61	70	47,6	44,48	52,29
3	72	70	75	93,99	76,97	95,69
4	54	57	58	65,17	68,24	74,39
5	89	88	89	108	90,39	101,68
6	95	98	91	129,21	108,5	113,98
7	70	70	71	79,3	-	83,38
8	106	94	90	107,8	-	107,38
9	63	55	61	54,91	63,4	59,85
10	78	78	92	74,03	65,69	86,83
11	53	-	-	79,35	-	-
12	72	73	72	70,98	65,02	80,6
13	61	75	67	73,86	-	-
14	79	87	90	71,1	-	-
15	101	93	96	95,71	83,49	81,5
16	76	79	81	82,23	82,35	84,2
17	103	105	97	84,34	53,92	56,9
18	59	62	72	56,14	65,83	78,5
19	94	97	88	101,59	107,33	79,2
20	74	80		77,05	-	
21	57	50		66,7	44,5	
22	53	-	-	70,47	-	-
23	64	62		131	60,8	
24	40	42		50,41	40,76	
25	58	45		84,39	53,36	
26	75	72		83,28	69,36	
27	72	75		91,78	72,6	

	CVF%		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	72,89(17,57)	75,28(18,73)	79,63(14,02)
Mediana(mínimo-máximo)	72(40-106)	75(42-114)	81(54-99)
	DLCO%		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	83,01 (21,70)	69,32 (19,09)	80,9 (19,98)
Mediana(mínimo-máximo)	79,35(47,6-131)	65,83(40,76-108,50)	81,5(40-113,98)

Comparação Função Pulmonar		
	CVF%	DLCO%
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	0,53	<0,01
6m - 12m	0,61	0,04
Pré – 12m	0,28	0,24

APÊNDICE D – Resultados das avaliações da cirtometria durante estudo

Cirtometria (cm)

N	Axilar			Xifoidiana			Umbilical		
	pré	6 m	12 m	pré	6 m	12 m	pré	6 m	12 m
1	4	4	3,5	4	6,5	5	4,5	3,5	3
2	3,5	4	4	1,5	2,5	3	0,2	-2	-1,5
3	2	3,5	4	1	1,5	1	2	1	4
4	2,5	1,5	2	2	1,5	1,5	-1,5	3	-2,5
5	2	3	4	2,5	5	4	1,5	2,5	2
6	1,5	2	3	3	3	2,5	1	3	3
7	1,5	2,5	2	0,5	2	3	-0,5	-2,5	-2
8	3,5	4,5	3,5	4	5	3	1	-1	-2
9	2	3	2,5	2	3,5	2,5	0,5	1	1
10	1,5	2	2	1	2	1	1	1,5	1
11	2	2,5	4	2	4	3	0,5	2	0,5
12	2,5	3	3	2	4,5	3,5	-1	2	-1,5
13	1,5	5	2	2,5	4	3	-2	-2	-1,5
14	2	4	4	1,5	1	3,5	2,5	-3	-2
15	2	2	3,5	2	1	2	-3,5	1	-1,5
16	3,5	2	4	3	2,5	4	-3	1	1
17	2	3	3	1,5	2	2	-0,5	1,5	2
18	3	3	2,5	2	2	2	-0,5	-2	1
19	3	3	4,5	1	0,5	2	-1	-0,5	-3
20	4	2,5	5	4	3,5	3	3	-1	2,5
21	2	2	2	1	2	1	3,5	4	6,5
22	2	1	2,5	2	1,5	1	2,5	-0,5	0,5
23	3	4		2,5	2,5		1	4	
24	2,5	5		2,5	4,5		-3	-1,5	
25	2,5	3		2	3,5		0	-0,5	
26	3	2,5		2	2		1,5	-0,5	
27	3	3		4	3,5		1,5	1,5	

	Axilar		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	2,50(0,76)	2,98(1,01)	3,20(0,92)
Mediana(mínimo-máximo)	2,5(1,5-4)	3(1-5)	3,25(2-5)
	Xifoidiana		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	2,19(0,98)	2,85(1,45)	2,57(1,09)
Mediana(mínimo-máximo)	2(0,5-4)	2,5(0,5-6,5)	2,75(1-5)
	Umbilical		
	Pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	0,41(2)	0,57(2,06)	0,48(2,45)
Mediana(mínimo-máximo)	0,5(-3,5-4,5)	1(-3-4)	0,75(-3-6,5)

Comparação Cirtometria			
	Axilar	Xifoidiana	Umbilical
	Valor p	Valor p	Valor p
Pré - 6m	0,02	<0,01	0,72
6m - 12m	0,23	0,33	0,81
Pré – 12m	<0,01	0,05	0,92

APÊNDICE E – Resultados das avaliações da força de preensão das mãos durante estudo

Força de preensão das mãos (kgf)

N	Mão dominante			Mão não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	Pré	6 meses	12 meses
1	8	16	12	6	12	8
2	14	22	22	12	18	20
3	18	24	26	18	22	26
4	24	24	24	16	18	22
5	11	20	24	18	20	24
6	9	14	14	8	12	12
7	16	26	21	18	26	22
8	8	8	13	8	12	10
9	10	8	14	6	7	14
10	6	8	10	4	8	10
11	6	10	12	6	8	10
12	14	20	18	14	20	20
13	24	27	16	20	22	14
14	10	16	20	10	16	22
15	20	20	22	24	22	26
16	22	33	36	20	27	30
17	16	12	16	16	12	16
18	12	19	20	10	16	22
19	16	14	14	18	18	10
20	8	22	24	6	22	26
21	6	16	26	6	8	17
22	12	6	6	10	6	6
23	18	20		18	18	
24	8	10		6	8	
25	18	16		18	16	
26	14	26		20	26	
27	14	18		18	18	

	Força de preensão mão dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	13,41(5,41)	17,59(6,81)	18,64(6,77)
Mediana(mínimo-máximo)	14(6-24)	18(6-33)	19(6-36)
	Força de preensão mão não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	13,11(5,93)	16,22(6,25)	17,59(6,95)
Mediana(mínimo-máximo)	14(4-24)	18(6-27)	18,5(6-30)

Comparação Força de preensão das mãos		
	Mão dominante	Mão não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	<0,01
6m - 12m	0,30	0,10
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE F – Resultados das avaliações da distância FTP durante estudo

FTP (cm)

N	Mão dominante			Mão não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	Pré	6 meses	12 meses
1	2,5	2	1,8	1,5	1	2
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	2	0	0	0	0	0
6	1,5	0	0	2	1	0,5
7	0	0	0	0	0	0
8	3	0	0	4	1,8	1
9	2,3	2	1	3,2	3,5	2
10	3	2	2	3,5	2,3	1,5
11	3	3,2	2,5	4	3,4	2,3
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	2,5	1	0	1,8	0,5	0
15	2,5	2	1,5	2,4	2,5	2
16	2,2	0	0	2,5	0	0
17	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0
19	3,5	3	3	2,5	2	2,5
20	0	0	0	1,1	0	0
21	4	3	0	5	5	3,5
22	4	5	4,5	3,5	4,5	4
23	0	0		1	0	
24	2,5	0		2,5	1,5	
25	3,5	4		3	4	
26	2	0,5		2,2	0,5	
27	0	0		0	0	

	FTP mão dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	1,63(1,48)	1,03(1,49)	0,74(1,27)
Mediana(mínimo-máximo)	2(0-4)	0(0-5)	0(0-4,5)
	FTP mão não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	1,69(1,57)	1,24(1,61)	0,97(1,28)
Mediana(mínimo-máximo)	1,8(0-5)	0,5(0-5)	0(0-4)

Comparação FTP		
	Mão dominante	Mão não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	<0,01
6m - 12m	0,15	0,13
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE G – Resultados das avaliações da goniometria de punho durante estudo

Goniometria: punho

N	Mão dominante			Mão não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	66	92	74	88	102	84
2	90	118	126	102	140	138
3	122	130	108	130	138	126
4	136	144	142	142	150	128
5	106	98	124	102	104	130
6	80	104	104	94	102	126
7	108	112	116	112	108	128
8	10	44	50	68	80	92
9	96	106	90	100	128	112
10	68	80	96	58	72	96
11	44	66	92	46	72	104
12	134	132	114	114	122	128
13	132	114	120	130	132	132
14	104	118	136	94	122	134
15	88	116	96	102	110	126
16	86	102	92	102	102	104
17	100	98	94	104	100	96
18	120	136	116	124	122	108
19	82	78	102	76	94	104
20	68	116	128	46	124	130
21	12	40	6	20	50	56
22	40	40	24	44	34	42
23	132	128		132	138	
24	16	34		30	42	
25	88	82		98	98	
26	120	136		136	124	
27	116	132		120	130	

	Punho mão dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	87,56(37,28)	99,85(32,19)	100,45(28,19)
Mediana(mínimo-máximo)	90(10-136)	106(34-144)	103(24-142)
	Punho mão não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	93,11(33,86)	105,19(30,38)	110,18(25,29)
Mediana(mínimo-máximo)	102(20-142)	108(34-150)	119(42-138)

Comparação Goniometria punho		
	Mão dominante	Mão não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	<0,01
6m - 12m	0,68	0,13
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE H – Resultados das avaliações da goniometria de I MCF durante estudo

Goniometria: I metacarpofalangeana

N	Mão dominante			Mão não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	54	56	44	66	56	68
2	66	84	70	70	74	84
3	54	42	46	52	48	46
4	72	74	74	64	64	68
5	56	58	64	80	78	72
6	18	24	26	24	32	30
7	50	50	46	50	56	62
8	44	48	42	48	50	42
9	56	48	58	60	56	52
10	30	48	44	36	62	40
11	18	30	30	22	32	30
12	66	86	84	82	84	86
13	68	70	56	46	54	54
14	56	60	70	56	60	62
15	52	58	50	52	60	44
16	20	32	28	42	46	46
17	58	56	54	54	56	62
18	60	70	65	74	66	74
19	54	48	52	54	52	46
20	66	60	80	68	66	80
21	12	18	20	12	20	28
22	54	50	42	44	36	42
23	66	72		52	74	
24	52	58		60	72	
25	42	54		42	44	
26	74	72		78	76	
27	44	48		58	44	

	I metacarpofalangeana mão dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	50,44(17,18)	54,59(16,66)	52,05(17,56)
Mediana(mínimo-máximo)	54(12-74)	56(18-86)	51(20-84)
	I metacarpofalangeana mão não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	53,56(17,26)	56,22(15,52)	55,36(17,56)
Mediana(mínimo-máximo)	54(12-82)	56(20-84)	53(28-86)

Comparação Goniometria I metacarpofalangeana		
	Mão dominante	Mão não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	0,01	0,11
6m - 12m	0,44	0,90
Pré – 12m	0,11	0,11

APÊNDICE I – Resultados das avaliações da goniometria da II MCF durante estudo

Goniometria: II metacarpofalangeana

N	Mão dominante			Mão não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	46	66	60	70	70	48
2	84	114	98	92	100	110
3	74	70	78	72	52	70
4	80	92	102	90	116	92
5	42	88	88	94	86	94
6	32	58	64	46	68	68
7	76	76	84	62	80	82
8	30	24	36	20	26	38
9	68	52	92	50	76	84
10	18	58	54	20	40	46
11	12	28	28	18	28	30
12	88	110	108	86	102	114
13	80	86	102	90	88	92
14	68	70	92	68	92	94
15	52	42	54	62	38	56
16	60	78	76	78	84	78
17	72	68	50	70	74	78
18	102	96	112	100	102	118
19	64	72	52	72	64	74
20	76	88	102	74	94	100
21	16	22	36	12	22	34
22	50	20	24	48	24	30
23	74	82		80	94	
24	48	70		56	80	
25	50	46		62	58	
26	100	80		92	80	
27	92	92		106	90	

	II metacarpofalangeana mão dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	61,26(25,05)	68,44(25,60)	72,36(27,68)
Mediana(mínimo-máximo)	68(12-102)	70(20-114)	77(24-112)
	II metacarpofalangeana mão não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	66,30(25,97)	71,04(26,93)	74,09(27,39)
Mediana(mínimo-máximo)	70(12-106)	80(22-116)	78(30-118)

Comparação Goniometria II metacarpofalangeana		
	Mão dominante	Mão não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	0,03	0,09
6m - 12m	0,10	0,07
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE J – Resultados das avaliações da goniometria da III MCF durante estudo

Goniometria: III metacarpofalangeana

N	Mão dominante			Mão não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	40	64	58	62	66	64
2	96	102	116	108	86	108
3	86	90	72	76	78	78
4	92	88	96	98	106	90
5	44	86	70	94	94	82
6	36	66	68	64	82	88
7	84	74	90	78	82	86
8	20	18	20	50	66	42
9	60	70	84	34	62	68
10	34	50	56	20	38	50
11	14	34	38	16	46	50
12	90	112	116	94	108	118
13	88	86	82	86	78	94
14	60	94	104	78	96	100
15	52	48	40	59	40	64
16	68	82	84	76	82	84
17	80	70	76	72	80	90
18	114	106	118	118	112	120
19	64	70	54	86	76	62
20	68	90	98	64	98	100
21	14	20	36	12	28	38
22	46	12	30	48	22	32
23	72	84		84	94	
24	54	86		52	70	
25	60	60		70	62	
26	98	98		96	84	
27	102	94		110	94	

	III metacarpofalangeana mão dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	64,30(27,46)	72,37(27,04)	73(29,04)
Mediana(mínimo-máximo)	64(14-114)	82(12-112)	74(20-118)
	III metacarpofalangeana mão não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	70,56(28,01)	75,19(23,89)	77,64(25,18)
Mediana(mínimo-máximo)	76(12-118)	80(22-112)	83(32-120)

Comparação Goniometria III metacarpofalangeana		
	Mão dominante	Mão não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	0,12
6m - 12m	0,31	0,19
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE K – Resultados das avaliações da goniometria da IV MCF durante estudo

Goniometria: IV metacarpofalangeana

N	Mão dominante			Mão não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	42	58	66	60	64	56
2	98	106	112	88	102	110
3	88	90	98	82	90	84
4	88	100	100	102	98	104
5	60	80	76	92	84	96
6	66	76	74	64	82	90
7	80	80	88	82	76	86
8	20	16	30	60	56	46
9	66	70	88	52	76	62
10	26	40	38	8	34	38
11	4	40	46	18	48	40
12	98	114	120	102	112	116
13	82	86	82	86	98	104
14	58	90	108	72	84	94
15	52	42	48	54	26	66
16	72	82	80	72	84	84
17	82	70	88	80	78	92
18	116	106	118	110	118	112
19	64	70	68	94	84	58
20	52	90	94	54	108	96
21	12	24	34	8	20	28
22	44	18	46	56	24	44
23	70	84		86	94	
24	56	80		50	76	
25	66	66		80	74	
26	84	92		92	102	
27	104	102		100	94	

	IV metacarpofalangeana mão dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	64,81(27,83)	73,04(27,24)	77,36(27,54)
Mediana(mínimo-máximo)	66(4-116)	80(16-114)	81(30-120)
	IV metacarpofalangeana mão não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	70,52(27,37)	77,26(26,99)	77,55(27,04)
Mediana(mínimo-máximo)	80(8-110)	84(20-118)	85(28-116)

Comparação Goniometria IV metacarpofalangeana		
	Mão dominante	Mão não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	0,04
6m - 12m	0,01	0,46
Pré – 12m	<0,01	0,01

APÊNDICE L – Resultados das avaliações da goniometria da V MCF durante estudo

Goniometria: V metacarpofalangeana

N	Mão dominante			Mão não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	24	38	46	50	52	40
2	74	110	110	102	106	112
3	82	90	92	84	90	94
4	78	88	84	94	94	98
5	70	94	84	86	90	104
6	56	74	84	52	72	80
7	80	86	94	86	88	90
8	22	16	32	42	60	50
9	62	80	64	56	78	70
10	26	32	40	10	36	26
11	10	24	22	8	22	30
12	100	116	116	120	116	118
13	88	88	100	92	108	94
14	56	88	104	56	96	96
15	24	32	32	56	36	46
16	66	80	78	64	82	78
17	98	76	82	84	96	104
18	106	114	114	118	130	132
19	48	82	24	78	94	66
20	70	96	98	70	102	100
21	10	16	26	10	20	26
22	42	12	36	42	16	46
23	72	96		88	102	
24	54	88		34	72	
25	82	88		82	80	
26	96	96		108	96	
27	104	96		116	96	

	V metacarpofalangeana mão dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	62,96(29,05)	73,93(31,87)	71(32,54)
Mediana(mínimo-máximo)	70(10-106)	88(12-116)	83(22-116)
	V metacarpofalangeana mão não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	69,93(32,31)	78,89(30,46)	77,27(31,68)
Mediana(mínimo-máximo)	78(8-120)	90(16-130)	85(26-132)

Comparação Goniometria V metacarpofalangeana		
	Mão dominante	Mão não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	<0,01
6m - 12m	0,75	0,70
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE M – Resultados das avaliações da goniometria de cotovelo durante estudo

Goniometria: cotovelo

N	Lado dominante			Lado não-dominante		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	140	138	112	138	142	124
2	136	136	140	138	136	142
3	132	138	146	130	142	140
4	140	132	136	136	128	130
5	130	140	138	144	142	140
6	114	134	138	100	124	136
7	126	122	128	132	124	122
8	124	132	146	110	118	138
9	136	140	140	122	144	138
10	86	122	124	72	110	122
11	102	128	130	102	132	138
12	138	136	144	140	136	144
13	136	136	138	134	136	140
14	126	144	146	134	142	148
15	136	132	134	134	130	132
16	118	126	126	108	130	130
17	114	124	124	102	118	122
18	142	134	140	142	140	138
19	132	120	128	138	134	148
20	138	140	44	144	138	142
21	90	114	128	22	42	86
22	110	104	90	108	104	104
23	142	140		144	136	
24	124	138		104	122	
25	108	102		114	112	
26	140	132		134	140	
27	136	138		142	142	

	Cotovelo lado dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	125,78(15,67)	130,44(10,75)	132,73(13,03)
Mediana(mínimo-máximo)	132(86-142)	134(102-144)	137(90-146)
	Cotovelo lado não-dominante		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	121,04(27,01)	127,56(20,34)	132(14,61)
Mediana(mínimo-máximo)	134(22-144)	134(42-144)	138(86-148)

Comparação Goniometria cotovelo		
	Lado dominante	Lado não-dominante
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	0,06	0,03
6m - 12m	0,32	0,09
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE N – Resultados dos questionários de avaliação funcional durante estudo

Questionários de avaliação funcional

N	DASH			CHFS		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	45	40,8	45	38	29	38
2	25,8	4,2	2,5	14	0	0
3	20	12,5	3,3	31	4	10
4	46,7	42,5	35	38	36	27
5	48,3	8,3	75	30	2	11
6	57,5	17,5	50	20	19	7
7	36,6	10,8	34,1	33	5	14
8	51,6	17,5	27,5	30	17	26
9	41,6	33,3	30,8	21	14	17
10	80	68,3	55	57	50	36
11	56,7	32,5	14,1	29	15	19
12	18,3	3,3	7,5	3	0	0
13	27,5	31,6	39,1	10	17	25
14	47,5	8,3	8,3	22	5	7
15	45,8	25,8	16,6	35	16	21
16	60,8	32,5	22,5	46	19	23
17	53,3	55,8	36,6	20	19	15
18	45,8	40	40	25	17	8
19	63,3	55,8	69,1	47	55	61
20	66,6	15,8	0,8	27	2	0
21	3,8	75	54,1	77	55	31
22	58,3	70	74,1	31	29	54
23	11,7	2,5		4	0	
24	70	31,6		33	14	
25	62,5	81,6		38	35	
26	43,3	17,5		22	7	
27	0	0,8		0	0	

	DASH		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	44,01(20,30)	30,97(23,82)	30,61(21,67)
Mediana(mínimo-máximo)	46,7(0-80)	31,6(0,8-81,6)	32,45(0,8-74,1)
	CHFS		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	28,93(16,52)	17,81(16,56)	20,45(16,31)
Mediana(mínimo-máximo)	30(0-77)	16(0-55)	18(0-61)

Comparação Questionários de avaliação funcional		
	DASH	CHFS
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	<0,01
6m - 12m	0,79	0,67
Pré – 12m	<0,01	<0,01

APÊNDICE O – Resultados das avaliações da distância percorrida no TC6 durante estudo

Distância percorrida TC6 (m)

N	pré	6 meses	12 meses
1	542	520	360
2	284	600	660
3	433	534	520
4	475	518	469
5	517	608	594
6	489	489	506
7	431	545	442
8	430	485	456
9	436	464	475
10	240	465	428
11	228	376	466
12	533	590	570
13	513	534	513
14	479	475	550
15	526	510	550
16	550	578	544
17	360	420	-
18	538	568	513
19	320	300	300
20	391	510	510
21	-	-	-
22	340	84	-
23	620	592	
24	525	555	
25	455	300	
26	480	540	
27	480	500	

	Distância TC6		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	446,73(99,83)	486,95(115,36)	496,11(81,54)
Mediana(mínimo-máximo)	477(228-620)	514(84-608)	510(300-660)

Comparação distância TC6	
	Valor p
Pré - 6m	0,02
6m - 12m	0,98
Pré – 12m	0,03

APÊNDICE P – Resultados das avaliações da abertura oral durante estudo

Abertura Oral (cm)

N	pré	6 meses	12 meses
1	-	-	4
2	-	5,3	5,5
3	-	4,5	4,7
4	-	4,2	5
5	3	4	4,2
6	4,5	4,3	5
7	4,5	4,5	5
8	5	5,4	5,3
9	2,6	3,5	3,5
10	4	3,5	4,7
11	3,2	3,7	4
12	3,4	5	4,2
13	4,5	5,3	4
14	4	4	5,2
15	3,4	4	3,8
16	3,3	4,5	4,2
17	2,3	3	3,5
18	4,5	5	5
19	3,3	3	2,8
20	3,5	4,8	5,8
21	3	3	4
22	3	3,2	2
23	4,3	4,3	
24	3,8	4	
25	4,8	4	
26	4,5	4	
27	3,5	3,3	

	Abertura oral		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	3,73(0,74)	4,13(0,73)	4,34(0,91)
Mediana(mínimo-máximo)	3,5(2,3-5)	4(3-5,4)	4,2(2-5,8)

Comparação abertura oral	
	Valor p
Pré - 6m	0,02
6m - 12m	0,11
Pré – 12m	<0,01

APÊNDICE Q – Resultados das avaliações do domínio capacidade funcional do SF-36 durante estudo

Domínio SF-36: capacidade funcional

N	pré	6 meses	12 meses
1	50	55	40
2	60	70	85
3	75	70	90
4	25	25	25
5	20	60	75
6	15	20	45
7	70	75	40
8	25	75	60
9	40	55	50
10	15	30	65
11	20	55	65
12	60	100	85
13	50	15	65
14	20	80	85
15	55	75	20
16	40	55	55
17	15	20	50
18	35	55	55
19	30	30	40
20	60	75	100
21	0	0	0
22	10	5	
23	60	80	
24	40	55	
25	25	0	
26	45	70	
27	80	90	

	Capacidade funcional		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	38,52(21,56)	51,67(28,59)	56,9(25,07)
Mediana(mínimo-máximo)	40(0-80)	55(0-100)	55(0-100)

Comparação Capacidade funcional	
	Valor p
Pré - 6m	<0,01
6m - 12m	0,26
Pré – 12m	<0,01

APÊNDICE R – Resultados das avaliações do domínio aspectos físicos do SF-36 durante estudo

Domínio SF-36: aspectos físicos

N	pré	6 meses	12 meses
1	0	25	0
2	25	100	100
3	25	100	100
4	0	0	0
5	0	100	100
6	0	0	0
7	50	100	0
8	0	50	25
9	0	100	0
10	0	0	0
11	0	0	100
12	0	100	100
13	0	0	75
14	0	100	100
15	0	100	50
16	25	75	75
17	0	0	25
18	25	25	25
19	0	0	0
20	0	25	100
21	0	0	0
22	0	25	
23	0	100	
24	0	25	
25	0	0	
26	0	0	
27	75	25	

	Aspectos físicos		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	8,33(18,34)	43,52(44,18)	46,43(44,92)
Mediana(mínimo-máximo)	0(0-75)	25(0-100)	25(0-100)

Comparação Aspectos físicos	
	Valor p
Pré - 6m	<0,01
6m - 12m	0,81
Pré – 12m	<0,01

APÊNDICE S – Resultados das avaliações do domínio dor do SF-36 durante estudo

Domínio SF-36: dor

N	pré	6 meses	12 meses
1	22	22	54
2	61	74	100
3	41	84	84
4	41	22	22
5	41	51	80
6	41	74	74
7	62	70	41
8	62	84	84
9	41	84	74
10	22	74	100
11	52	84	84
12	52	100	84
13	41	52	74
14	22	74	100
15	61	100	72
16	41	84	84
17	30	61	74
18	51	51	52
19	12	51	30
20	22	72	61
21	32	54	100
22	30	64	
23	74	100	
24	30	74	
25	30	41	
26	52	52	
27	84	74	

	Dor		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	42,59(17,39)	67,67(20,74)	72,76(22,35)
Mediana(mínimo-máximo)	41(12-84)	74(22-100)	74(22-100)

Comparação Dor	
	Valor p
Pré - 6m	<0,01
6m - 12m	0,23
Pré – 12m	<0,01

APÊNDICE T – Resultados das avaliações do domínio estado geral de saúde do SF-36 durante estudo

Domínio SF-36: estado geral de saúde

N	pré	6 meses	12 meses
1	80	72	37
2	67	87	92
3	62	87	72
4	15	52	32
5	30	82	85
6	70	57	72
7	40	57	42
8	75	72	72
9	55	87	52
10	40	30	32
11	67	67	90
12	32	42	27
13	62	67	56
14	45	77	76
15	67	100	61
16	40	47	52
17	25	56	42
18	37	76	67
19	50	56	61
20	45	52	37
21	47	56	72
22	30	42	
23	56	67	
24	30	45	
25	70	60	
26	37	67	
27	42	61	

	Estado geral de saúde		
	pré	6 m	12 m
Média(desvio-padrão)	48,74(17,13)	63,74(16,48)	58,52(19,87)
Mediana(mínimo-máximo)	45(15-80)	61(30-100)	61(27-92)

Comparação Estado geral de saúde	
	Valor p
Pré - 6m	<0,01
6m - 12m	0,10
Pré – 12m	0,02

APÊNDICE U – Resultados das avaliações do domínio vitalidade do SF-36 durante estudo

Domínio SF-36: vitalidade

N	pré	6 meses	12 meses
1	50	85	70
2	65	85	80
3	50	80	85
4	20	15	30
5	35	55	80
6	50	50	50
7	50	85	80
8	80	80	85
9	65	65	70
10	10	45	40
11	55	85	55
12	45	60	45
13	55	60	75
14	50	85	70
15	70	70	65
16	55	80	75
17	45	75	80
18	30	30	40
19	20	50	55
20	50	95	80
21	45	50	80
22	50	55	
23	60	80	
24	60	80	
25	70	45	
26	65	90	
27	60	80	

	Vitalidade		
	pré (n=27)	6 m (n=27)	12 m (n=21)
Média(desvio-padrão)	50,37(16,23)	67,22(19,92)	66,19(16,87)
Mediana(mínimo-máximo)	50(10-80)	75(15-95)	70(30-85)

Comparação Vitalidade	
	Valor p
Pré - 6m	<0,01
6m - 12m	0,86
Pré – 12m	<0,01

APÊNDICE V – Resultados das avaliações do domínio aspectos sociais do SF-36 durante estudo

Domínio SF-36: aspectos sociais

N	pré	6 meses	12 meses
1	75	87,5	75
2	87,5	100	100
3	62,5	87,5	75
4	25	37,5	25
5	25	75	100
6	50	75	50
7	87,5	62,5	50
8	100	100	100
9	12,5	100	37,5
10	37,5	25	87,5
11	12,5	75	62,5
12	50	50	63
13	87,5	75	100
14	50	75	100
15	75	100	87
16	50	87	75
17	75	37	100
18	75	37	75
19	12	75	62
20	37	37	25
21	25	50	62
22	62	87	
23	75	75	
24	50	75	
25	50	12	
26	87	75	
27	100	50	

	Aspectos sociais		
	pré (n=27)	6 m (n=27)	12 m (n=21)
Média(desvio-padrão)	56,87(27,17)	67,48(24,66)	71,98(24,65)
Mediana(mínimo-máximo)	50(12-100)	75(12-100)	75(25-100)

Comparação Aspectos sociais	
	Valor p
Pré - 6m	0,08
6m - 12m	0,43
Pré – 12m	0,02

APÊNDICE W – Resultados das avaliações do domínio aspectos emocionais do SF-36 durante estudo

Domínio SF-36: aspectos emocionais

N	pré	6 meses	12 meses
1	66,7	33,3	66,7
2	66,7	100	100
3	66,5	100	100
4	0	0	0
5	33,3	100	100
6	100	100	0
7	0	100	0
8	100	33,3	100
9	0	66,7	0
10	100	0	100
11	0	0	100
12	100	100	100
13	100	100	66
14	0	66,7	100
15	66	100	66
16	100	100	100
17	100	0	100
18	100	33	100
19	0	0	0
20	0	0	66
21	0	0	0
22	0	0	
23	0	100	
24	0	100	
25	33	0	
26	33	66	
27	100	66	

	Aspectos emocionais		
	pré (n=27)	6 m (n=27)	12 m (n=21)
Média(desvio-padrão)	46,86(44,58)	54,26(44,47)	64,99(44,06)
Mediana(mínimo-máximo)	33,3(0-100)	66(0-100)	100(0-100)

Comparação Aspectos emocionais	
	Valor p
Pré - 6m	0,47
6m - 12m	0,39
Pré – 12m	0,13

APÊNDICE X – Resultados das avaliações do domínio saúde mental do SF-36 durante estudo

Domínio SF-36: saúde mental

N	pré	6 meses	12 meses
1	64	92	72
2	88	92	88
3	52	80	80
4	32	20	36
5	44	44	72
6	92	96	76
7	48	96	76
8	64	84	84
9	52	52	60
10	52	40	72
11	56	90	84
12	64	60	40
13	68	76	88
14	68	84	76
15	68	92	88
16	60	80	84
17	80	96	96
18	48	72	72
19	28	64	64
20	48	76	64
21	64	68	96
22	76	72	
23	76	88	
24	84	64	
25	60	48	
26	64	88	
27	64	96	

	Saúde mental		
	pré (n=27)	6 m (n=27)	12 m (n=21)
Média(desvio-padrão)	61,63(15,46)	74,44(20)	74,67(15,66)
Mediana(mínimo-máximo)	64(28-92)	80(20-96)	76(36-96)

Comparação Saúde mental	
	Valor p
Pré - 6m	<0,01
6m - 12m	0,71
Pré – 12m	<0,01

APÊNDICE Y – Resultados das avaliações das medidas sumárias do SF-36 durante estudo

Medidas sumárias SF-36

N	Componente físico			Componente mental		
	pré	6 meses	12 meses	pré	6 meses	12 meses
1	31	32,5	27,4	51,5	58,7	56
2	35	48	55,3	58	62,5	58
3	40	50,8	52,7	42,6	57	54
4	28,4	31,8	27,6	27	25	29,8
5	26	48	52	36,6	45	55,8
6	20,5	23,7	38,6	63	65,5	41,3
7	46	44,3	30	34,7	59	46,8
8	29,5	48	39	63	52	63,8
9	34,4	53	39,3	34	46	37,4
10	18,7	35	35	47,4	30	54
11	33	39,8	49,5	35,5	50,7	52,5
12	29	55	50,5	50,4	41,3	37
13	29	23,7	42	58	62,6	58
14	24,6	51,6	54,5	44	52	53,5
15	35	53	31	51,5	58	59
16	28	40	40	51,5	59	58
17	14	27,5	29	62,5	50,5	68
18	28	38	33	49	39	53
19	30	31,5	31	24	43	42
20	33,5	44	51	32,5	41	38
21	22	26	31	41	44	54
22	20	28		48	48	
23	39	51		46	55	
24	25	34		47	54	
25	28	26		47	34	
26	30	34		49	58	
27	46	41		51	53	

	Componente físico		
	pré (n=27)	6 m (n=27)	12 m (n=21)
Média(desvio-padrão)	29,77(7,63)	39,24(10,15)	39,96(9,81)
Mediana(mínimo-máximo)	29(14-46,10)	39,8(23,7-55,2)	38,8(27,4-55,3)
	Componente mental		
	pré (n=27)	6 m (n=27)	12 m (n=21)
Média(desvio-padrão)	46,17(10,48)	49,77(10,21)	50,95(9,86)
Mediana(mínimo-máximo)	47,4(24-63,2)	52(25,1-65,5)	53,9(29,8-68)

Comparação medidas sumárias SF-36		
	Componente físico	Componente mental
	Valor p	Valor p
Pré - 6m	<0,01	0,07
6m - 12m	0,79	0,51
Pré – 12m	<0,01	0,02

ANEXO A – Critérios de Classificação de Esclerose Sistêmica ACR/EULAR 2013

The ACR-EULAR Criteria for the classification of Systemic Sclerosis

1. These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a SSc study.		
2. These criteria are not applicable to:		
a) Patients having a SSc-like disorder better explaining their manifestations, such as: nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft versus host disease, and diabetic cheiropathy. b) Patients with 'Skin thickening sparing the fingers',		
Items	Sub-items	Weight / Score
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (sufficient criterion)		9
Skin thickening of the fingers [^] (only count the highest score)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to MCP but proximal to the PIPs)	4
Finger tip lesions [^] (only count the highest score)	Digital Tip Ulcers	2
	Finger Tip Pitting Scars	3
Telangiectasia		2
Abnormal nailfold capillaries		2
Pulmonary arterial hypertension and/or Interstitial lung Disease* (*Maximum score is 2)	PAH ILD	2
Raynaud's phenomenon		3
Scleroderma related antibodies** (any of anti-centromere, anti-topoisomerase I)	Anti-centromere	3
	Anti-topoisomerase I	
[anti-Scl 70], anti-RNA polymerase III) (**Maximum score is 3)	Anti-RNA polymerase III	
TOTAL SCORE[^]:		

Patients having a total score of 9 or more are being classified as having definite systemic sclerosis.

PAH is pulmonary arterial hypertension. The definition is proven PAH by right heart catheterization. ILD is interstitial lung disease defined as pulmonary fibrosis on HRCT or chest radiograph, most pronounced in the basilar portions of the lungs, or presence of 'velcro' crackles on auscultation not due to another cause such as congestive heart failure. See definition of terms for all variables (Table 2).

[^] Add the maximum weight (score) in each category to calculate the total score.

Fonte: VAN DEN HOOGEN et al, 2013.

ANEXO B – Áreas avaliadas no score modificado de Rodnan (mRSS)

Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document

Subject ID: _____

Date of Examination: _____

	Right				Left			
Fingers	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Hands	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Forearms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Upper Arms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Face	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐							
Anterior Chest	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐							
Abdomen	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐							
Thighs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Legs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Feet	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Column Totals								
Total:								

Key: 0 – No Thickening 1 – Mild Thickening 2 – Moderate Thickening 3 – Severe Thickening

Notes:

Examiner:

Printed Name: _____

Signature: _____ Date: _____

Fonte: KHANNA et al, 2017.

ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas

Pesquisador: Karla Ribeiro Costa Pereira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 22505713.8.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 532.004

Data da Relatoria: 07/01/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa apresentado pela fisioterapeuta Karla Ribeiro Costa Pereira, a ser desenvolvido no Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP, sob orientação da Dr.^a Maria Carolina de Oliveira Rodrigues.

O projeto visa investigar se pacientes portadores de esclerose sistêmica que foram submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) apresentaram melhora dos movimentos, da força muscular, da capacidade física e da qualidade de vida no primeiro ano após o transplante. Para isso, planeja-se recrutar 20 pacientes portadores de esclerose sistêmica em seguimento no HC-FMRP-USP, sendo 10 submetidos a TCTH e 10 em tratamento convencional. Os sujeitos deverão ter entre 15 e 60 anos, havendo diversos critérios de exclusão. Os pacientes serão avaliados no momento da inclusão no estudo, e depois de 6 e 12 meses. O estudo é observacional.

O orçamento do projeto é de R\$ 2.344,15, a serem pagos com recursos próprios. Os pacientes serão recrutados no HC-FMRP-USP.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é verificar se os pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao TCTH apresentam melhora da amplitude de movimento, força muscular, capacidade física e qualidade de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.045-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3632-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@fmrp.usp.br

Continuação do Parecer: 502.004

vida no primeiro ano pós-transplante, e se essas alterações se correlacionam com alterações da função pulmonar e cardíaca e com o escore de acometimento cutâneo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Está adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa de grande importância, com potencial para contribuir significativamente para o avanço do conhecimento na área. Havia algumas pendências que foram revisadas pelos proponentes do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram apresentados:

- a. Folha de Rosto contendo assinatura do pesquisador e do diretor da instituição;
- b. Resumo do projeto de pesquisa cadastrado na Plataforma Brasil;
- c. Projeto de Pesquisa, contendo introdução, objetivos, metodologia, cronograma, orçamento e referências bibliográficas;
- d. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (2 diferentes);
- e. Termo de Assentimento (2 diferentes);
- f. Aprovação do orçamento pela Unidade de Pesquisa Clínica, assinado pelo pesquisador, pelo chefe do departamento, e pelo chefe do ambulatório onde a pesquisa será realizada.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.045-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3632-2226 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 502.004

justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRÃO PRETO, 17 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.045-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (15)3633-2228 Fax: (15)3633-1144 E-mail: cep@herp.usp.br

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA E AOS RESPONSÁVEIS LEGAIS POR
PACIENTES MENORES DE 18 ANOS
COM BENTIMENTO INFORMADO PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO DE AVALIAÇÃO
FUNCIONAL EM ESCLEROSE SISTÊMICA**

Nome da pesquisa: "Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetidos a transplante de célula-tronco hematopoética".

1. Pesquisador responsável: Karla Ribeiro Costa Pereira
2. Orientador: Maria Carolina de Oliveira Rodrigues
3. Patrocinador que apoia financeiramente a pesquisa: nenhum

- A. Esta pesquisa procura descobrir se os pacientes com esclerose sistêmica grave que realizam transplante de medula óssea apresentam alterações funcionais após o procedimento, como mudanças da força muscular, da amplitude de movimento e da capacidade física. A seguir, essas medidas serão comparadas com medidas de qualidade de vida, realizadas por questionários específicos.
- B. Você será avaliado(a) antes de iniciar o transplante, e realizado 6 meses e 12 meses depois de fazer o transplante. Na avaliação de rotina, são realizados exames como a prova de função pulmonar, e cardiograma e tomografia computadorizada de tórax. Os resultados desses exames serão apresentados no estudo. Outros testes adicionais serão realizados no estudo, como testes de força muscular das mãos (apertar um aparelho que mede a sua força) e dos músculos respiratórios (soprar e puxar o ar pelo bocal de um aparelho), medidas de movimentos articulares (com uma régua específica), medida da movimentação do tórax com a respiração (com fita métrica), teste de caminhada de seis minutos (andar em corredor plano durante seis minutos) e alguns questionários referentes às suas atividades diárias. Estimamos que o tempo para que você realize todos esses testes seja de aproximadamente 50 minutos. Os questionários serão entregues em um dia, para que você preencha e os devolva no dia seguinte.
- C. Você não terá despesas extras para participar desta pesquisa, além de ter que vir ao hospital quando chamado. Sempre que possível, apresentaremos as datas em que você precise vir ao hospital para retornos para também aplicar esses testes.
- D. Esta pesquisa não trará benefícios diretos para você, mas fornecerá informações relevantes sobre como o transplante influencia a função e a qualidade de vida dos pacientes transplantados para essa doença. Futuramente, esses resultados poderão ser usados para informar os próximos pacientes com esclerose sistêmica quando aos resultados do transplante.
- E. Os riscos de você participar desta pesquisa são muito baixos, podendo haver algum desconforto físico ao realizar os testes, cansaço e fadigas. Caso você apresente algum desconforto, poderá interromper a avaliação. Se seus exames apresentarem alguma anormalidade que possa interferir ou colocá-lo(a) em risco (como número de plaquetas muito baixo), os testes serão parcialmente ou completamente suspensos e reavaliados quando você apresentar melhores condições. Durante as avaliações, máximo cuidado será aplicado para evitar quedas ou traumas, além da exposição desnecessária a ambientes inadequados.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu,

Abaixo assinado(a), fui devidamente esclarecido(a) sobre todas as condições que constam do documento "Esclarecimentos ao sujeito da pesquisa", de que trata o projeto de pesquisa

Instituto "Avaliação funcional de pacientes com esclerose múltipla submetido a transplante de células-tronco hematopoiéticas", que tem como pesquisadora principal a fonoaudióloga *Karla Ribeiro Costa Pereira*. Recebi esclarecimentos especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serão submetido, aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à forma de indenização por danos de conteúdos da pesquisa, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados, a seguir relacionados:

1. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas à pesquisa e às avaliações a que será submetido(a).
2. A liberdade de retirar meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade de meu tratamento.
3. A segurança de que não será identificado(a) e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à minha privacidade.
4. O compromisso de que me será prestada a informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa alterar a minha vontade de continuar dele participando.
5. O compromisso de que será devidamente acompanhado(a) e assistido(a) durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Dado o do paciente:

Nome completo: _____

Data: _____ Assinatura: _____

Dado o para contato:

Telefone(s): (____) _____ ou _____

Endereço: _____ Cidade: _____

Responsável legal (se for o caso):

Nome completo do responsável: _____

Data: _____ Assinatura: _____

Para cada responsável pela obtenção da assinatura:

Nome completo: _____

Data: _____ Assinatura: _____

Dado o da pesquisadora responsável:

Karla Ribeiro Costa Pereira

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica

Avenida dos Bandeirantes 3000, CEP 14040-900 Ribeirão Preto - SP

Telefones para contato: (16) 3602-2705/3602-2700 / 00223-5823

Exatidão e ou denúncia poderão ser enviadas ao CEP:

Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Avenida dos Bandeirantes 3000, CEP 14040-900 Ribeirão Preto - SP

Contato: (16) 3602-2220 ou cep@hucp.usp

**ESCLARECIMENTOS AOS PACIENTES MENORES DE 18 ANOS
ASSSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM
ESCLEROSE SISTÊMICA**

Nome da pesquisa: "Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetido ao transplante de célula-tronco hematopoética".

1. Pesquisador responsável: Karla Ribeiro Costa Pereira
2. Orientador: Maria Carolina de Oliveira Rodrigues
3. Patrocinador que apoia financeiramente a pesquisa: nenhum

- A. Esta pesquisa procura descobrir se os pacientes com esclerose sistêmica grave que realizam transplante de medula óssea apresentam alterações de força muscular, amplitude de movimento, capacidade física e qualidade de vida após o procedimento.
- B. Você será avaliado(a) antes de iniciar o tratamento para esclerose sistêmica, e realizado 6 meses e 12 meses após. Na sua avaliação de rotina, são realizados exames da função do pulmão e coração. Os resultados desses exames serão aproveitados no estudo. Outros testes serão realizados no estudo, como testes de força muscular das mãos (apertar um aparelho que mede a sua força) e dos músculos respiratórios (soprar e puxar o ar pelo bucal de um aparelho), medidas de movimentos de braços, pernas e tronco (com uma régua específica e fita métrica), teste de caminhada de seis minutos (andar em corredor plano durante seis minutos) e alguns questionários referentes às suas atividades diárias. Estimamos que o tempo para que você realize todos esses testes seja de aproximadamente 90 minutos. Os questionários serão entregues em um dia, para que você preencha e os devolva no dia seguinte.
- C. Você não terá despesas extras para participar desta pesquisa, além de ter que ir ao hospital quando chamado. Sempre que possível, aproveitaremos as datas em que você precise ir ao hospital para retornos para também aplicar esses testes.
- D. Esta pesquisa não trará benefícios diretos para você, mas fornecerá informações relevantes sobre como o transplante influencia a função e a qualidade de vida dos pacientes transplantados para essa doença. Futuramente, esses resultados poderão ser usados para informar os próximos pacientes com esclerose sistêmica quanto aos resultados do transplante.
- E. Os riscos de você participar desta pesquisa são muito baixos, podendo haver algum desconforto físico, como cansaço e dores ao realizar os testes. Se isso acontecer, poderá interromper a avaliação. Se seus exames apresentarem alguma anormalidade que possa interferir ou colocá-lo(a) em risco, os testes serão parcialmente ou completamente suspensos e reaplicados quando você apresentar melhores condições.

TERMO DE ASSSENTIMENTO

Eu,

Abaixo assinado(a), fui devidamente esclarecido(a) sobre todas as condições que constam do documento "Esclarecimentos aos pacientes menores de 18 anos", de que trata o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetido ao transplante de célula-tronco hematopoética", que tem como pesquisadora principal a fisioterapeuta *Karla Ribeiro Costa Pereira*. Declaro, ainda, que

concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, mantenho minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Dado e do paciente:

Nome completo: _____

Data: _____ Assinatura: _____

Dado e para contato:

Telefone(s): (____) _____ ou _____

Endereço: _____ Cidade: _____

Para quem responder pela obtenção da assinatura:

Nome completo: _____

Data: _____ Assinatura: _____

Dado e da pesquisadora responsável:

Maria Ribeiro Costa Pereira

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica

Avenida dos Bandeirantes 3900, CEP 14040-900 Ribeirão Preto - SP

Telefones para contato: (16) 3602-2709/3602-2700/00223-5523

Esclarecimento ou denúncia a poderão ser enviados ao CEP:

Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto,

Avenida dos Bandeirantes 3900, CEP 14040-900 Ribeirão Preto - SP

Contato: (16) 3602-2225 ou cep@hcrp.usp.br

ANEXO E - Questionário DASH

DASH (Disfunções do braço, ombro e mão)**Instruções**

Esse questionário é sobre seus sintomas, assim como suas habilidades para fazer certas atividades.

Por favor, responda todas as questões baseando-se na sua condição na semana passada.

Se você não teve a oportunidade de fazer uma das atividades na semana passada, por favor, tente estimar qual resposta seria a mais correta.

Não importa qual mão ou braço você usa para fazer a atividade; por favor, responda baseando-se na sua habilidade independentemente da forma como você faz a tarefa.

Meça a sua habilidade de fazer as seguintes atividades na semana passada circulando a resposta apropriada abaixo:

	Não houve dificuldade	Houve pouca dificuldade	Houve dificuldade média	Houve muita dificuldade	Não conseguiu fazer
1. Abrir um vidro novo ou com a tampa muito apertada	1	2	3	4	5
2. Escrever.	1	2	3	4	5
3. Virar uma chave.	1	2	3	4	5
4. Preparar uma refeição.	1	2	3	4	5
5. Abrir uma porta pesada	1	2	3	4	5
6. Colocar algo em uma prateleira acima de sua cabeça.	1	2	3	4	5
7. Fazer tarefas domésticas pesadas (por exemplo: lavar paredes, lavar o chão).	1	2	3	4	5
8. Fazer trabalho de jardinagem.	1	2	3	4	5
9. Arrumar a cama.	1	2	3	4	5
10. Carregar uma sacola ou uma mala.	1	2	3	4	5
11. Carregar um objeto pesado (mais de 5 kg).	1	2	3	4	5
12. Trocar uma lâmpada acima da cabeça.	1	2	3	4	5
13. Lavar ou secar o cabelo.	1	2	3	4	5
	Não houve dificuldade	Houve pouca dificuldade	Houve dificuldade média	Houve muita dificuldade	Não conseguiu fazer

14. Lavar suas costas.	1	2	3	4	5
15. Vestir uma blusa fechada.	1	2	3	4	5
16. Usar uma faca para cortar alimentos.	1	2	3	4	5
17. Atividades recreativas que exigem pouco esforço (por exemplo: jogar cartas, tricotar).	1	2	3	4	5
18. Atividades recreativas que exigem força ou impacto nos braços, ombros ou mãos (por exemplo: jogar vôlei, martelar).	1	2	3	4	5
19. Atividades recreativas nas quais você move seu braço livremente (como pescar, jogar peteca).	1	2	3	4	5
20. Transportar-se de um lugar a outro (ir de um lugar a outro).	1	2	3	4	5
21. Atividades sexuais.	1	2	3	4	5

	Não afetou	Afetou pouco	Afetou Medianamente	Afetou muito	Afetou Extremamente
22. Na semana passada, em que ponto o seu problema com braço, ombro ou mão afetaram suas atividades normais com família, amigos, vizinhos ou colegas?	1	2	3	4	5

	Não limitou	Limitou pouco	Limitou medianamente	Limitou muito	Não conseguiu fazer
23. Durante a semana passada, o seu trabalho ou atividades diárias normais foram limitadas devido ao seu problema com braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5

Meça a gravidade dos seguintes sintomas na semana passada:

	Nenhuma	Pouca	Mediana	Muita	Extrema
--	---------	-------	---------	-------	---------

24. Dor no braço, ombro ou mão.	1	2	3	4	5
5. Dor no braço, ombro ou mão quando você fazia atividades específicas.	1	2	3	4	5
26. Desconforto na pele (alfinetada no braço, ombro ou mão).	1	2	3	4	5
27. Fraqueza no braço, ombro ou mão.	1	2	3	4	5
28. Dificuldade em mover braço, ombro ou mão.	1	2	3	4	5
	Não houve dificuldade	Pouca dificuldade	Média dificuldade	Muita dificuldade	Tão difícil que você não pode dormir
29. Durante a semana passada, qual a dificuldade você teve para dormir por causa da dor no seu braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5
	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
30. Eu me sinto menos capaz, menos confiante e menos útil por causa do meu problema com braço, ombro ou mão.	1	2	3	4	5

ANEXO F – Questionário de avaliação funcional CHFS

**COCHIN HAND FUNCTIONAL SCALE
(COCHIN/BRASIL)**

Respostas as questões:

- 0 = sem dificuldade
- 1 = pouquíssima dificuldade
- 2 = alguma dificuldade
- 3 = com muita dificuldade
- 4 = quase impossível
- 5 = impossível

Queira responder as perguntas a seguir, sem o uso de adaptação. Por exemplo, lápis especial, faca especial. As respostas são baseadas na experiência do último mês.

Você consegue:

Na cozinha

- 1. Segurar uma tigela? _____
- 2. Pegar uma garrafa cheia e levantá-la? _____
- 3. Segurar um prato cheio? _____
- 4. Despejar o líquido de uma garrafa num copo? _____
- 5. Desenroscar a tampa de um pote que já foi aberto? _____
- 6. Cortar carne com uma faca? _____
- 7. Pegar de forma eficaz com o garfo? _____
- 8. Descascar uma fruta? _____

Roupa

- 9. Abotoar uma camisa? _____
- 10. Abrir e fechar zíperes? _____

Higiene pessoal

- 11. Apertar um tubo de creme dental? _____
- 12. Segurar sua escova de dente de forma eficaz? _____

No escritório

- 13. Escrever uma frase curta com um lápis ou uma caneta normal? _____
- 14. Escrever uma carta com um lápis ou uma caneta normal? _____

Diversos

- 15. Girar uma maçaneta redonda? _____
- 16. Utilizar tesouras para cortar um pedaço de papel? _____
- 17. Pegar moedas sobre a mesa? _____
- 18. Girar uma chave na fechadura? _____

ANEXO G – Questionário de Qualidade de Vida

**Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida
SF-36**

1. Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (necessitou de esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6

e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5