

Natália Cristina de Oliveira

**Avaliação ergoespirométrica em pacientes com
esclerodermia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Reumatologia

Orientadora: Dra. Fernanda Lima

São Paulo

2005

Natália Cristina de Oliveira

**Avaliação ergoespirométrica em pacientes com
esclerodermia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Reumatologia

Orientadora: Dra. Fernanda Lima

São Paulo

2005

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Coração.....	03
1.2 Sistema vascular periférico.....	04
1.3 Pulmões.....	05
1.4 Sistema músculo-esquelético.....	06
1.5 Rins.....	07
1.6 Sistema nervoso.....	08
1.7 Fígado.....	09
1.8 Pele.....	10
1.9 Tratamento medicamentoso.....	11
1.10 Ergoespirometria.....	13
2. OBJETIVOS.....	18
3. MÉTODOS.....	19
3.1 Critérios de seleção do grupo esclerodermia.....	20
3.2 Critérios de seleção do grupo controle.....	22

3.3 Avaliação pré-participação.....	23
3.4 Avaliação ergoespiométrica.....	24
4. RESULTADOS.....	26
5. DISCUSSÃO.....	29
6. CONCLUSÃO.....	33
7. ANEXOS.....	34
7.1 Artigo em inglês.....	35
7.2 Confirmação de envio para o Journal of Rheumatology.....	46
7.3 Inscrição no 53º Congresso do American College of Sports Medicine em 2006.....	47
8. REFERÊNCIAS.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

CO ₂	dióxido de carbono
CVF	capacidade vital forçada
DLCO	capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono
ES	esclerodermia sistêmica
FC máx	freqüência cardíaca máxima
GC	grupo controle
GE	grupo esclerodermia
Hb	hemoglobina
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IMC	índice de massa corporal
LA	limiar anaeróbio
MET	equivalente metabólico
PCR	ponto de compensação respiratório
PSAP	pressão sistólica da artéria pulmonar
VE	ventilação
VE/VCO ₂	equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VO ₂	equivalente ventilatório de oxigênio
VO ₂ máx	consumo máximo de oxigênio

LISTA DE SÍMBOLOS

kg/m^2	quilograma por metro quadrado
mg/dl	miligramas por decilitro
ml/kg/min	mililitros por quilo por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
s	segundo
%	porcentagem / por cento
=	igual a
\pm	faixa de variação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação da esclerodermia.....	02
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos.....	26
Tabela 2 - Características laboratoriais do GE.....	27
Tabela 3 - Características laboratoriais das pacientes com ES difusa e limitada.....	27
Tabela 4 - Resultados.....	28

RESUMO

Oliveira NC. Avaliação ergoespirométrica em pacientes com esclerodermia [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 57p.

INTRODUÇÃO: Já é sabido que a capacidade funcional é reduzida nos pacientes com doenças reumatológicas. Entretanto, há poucos estudos que avaliam a capacidade funcional em pacientes com esclerodermia, uma doença rara com manifestações vasculares, músculo-esqueléticas, e viscerais. **OBJETIVO:** Avaliar a capacidade funcional de pacientes com esclerodermia do sexo feminino. **MÉTODO:** Treze pacientes sem limitação pulmonar (matriculadas no ambulatório de esclerodermia da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) e 13 controles (funcionárias do mesmo Hospital), todas sedentárias e pareadas por idade e índice de massa corporal, foram submetidas à um teste de esforço máximo em esteira. **RESULTADOS:** O consumo máximo de oxigênio das pacientes foi estatisticamente mais baixo do que o apresentado pelo grupo controle ($p=0,0395$), assim como a porcentagem atingida do consumo máximo de oxigênio ($p=0,0383$) e a intensidade máxima de esforço alcançada ($p=0,0395$). O tempo entre os limiares ventilatórios também foi mais baixo no grupo esclerodermia ($p=0,0271$), porém não houve diferença estatística entre os grupos em

relação ao consumo de oxigênio medido nos limiares ($p=0,6021$ para o limiar anaeróbio e $p=0,3387$ para o ponto de compensação respiratório).

CONCLUSÃO: As pacientes com esclerodermia, mesmo sem comprometimento pulmonar, apresentam uma capacidade mais baixa de desempenhar um esforço físico de moderado a intenso quando comparadas à mulheres sedentárias da mesma idade e índice de massa corporal.

Descritores: escleroderma sistêmico, teste de esforço, limiar anaeróbio, mulheres.

SUMMARY

Oliveira NC. Ergospirometric assessment in scleroderma patients [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 57p.

INTRODUCTION: It is already known that functional capacity of patients with rheumatic diseases is reduced. However, there are few studies that evaluate functional capacity in patients with scleroderma, a rare disease with vascular, skeletal muscle and visceral manifestations. **OBJECTIVE:** To evaluate functional capacity of scleroderma female patients. **METHOD:** Thirteen patients without pulmonary impairment (registered at Scleroderma Service from Rheumatology Discipline from Clinicas Hospital from University of São Paulo School of Medicine) and 13 controls (employees from the same Hospital), all sedentary and paired by age and body mass index, undertook a treadmill exercise test. **RESULTS:** Maximal oxygen consumption of patients was statistically lower than control group ($p=0,0395$), as well as the percentage of predicted VO_2 max ($p=0,0383$) and maximal attained exercise intensity ($p=0,0395$). Time between ventilatory thresholds was also lower in scleroderma group ($p=0,0271$), but there was no statistical difference between groups in oxygen consumption measured in thresholds ($p=0,6021$ for anaerobic threshold and $p=0,3387$ for respiratory compensation point). **CONCLUSION:** Scleroderma patients, even without pulmonary disease,

present a lower ability for a moderate to intense physical effort when compared with sedentary women of the same age and body mass index.

Keywords: systemic scleroderma, exercise test, anaerobic threshold, women.

1. INTRODUÇÃO

A esclerodermia ou esclerose sistêmica (ES) é uma doença rara adquirida, não contagiosa e que apresenta ocorrências esporádicas no mundo todo (Klippel et al., 1997).

A incidência da esclerodermia é maior em mulheres que em homens. Os estudos que abordaram este tema reportam uma variação de 3:1 a 8:1 (Silman et al., 1996). Nos Estados Unidos, a sua incidência está em torno de 19 casos por um milhão por ano, e a sua prevalência entre 19 e 75 casos por ano por cem mil habitantes (Samara, 2004).

O aparecimento da doença é mais comum na quinta e sexta décadas de vida, sendo muito raro, no entanto, nas duas primeiras décadas (Klippel et al., 1997).

A esclerodermia é classificada em localizada ou sistêmica, de acordo com o envolvimento ou não de órgãos internos (Figura 1). O grau de envolvimento cutâneo e o padrão de envolvimento visceral na ES são a base de sua classificação nas formas difusa ou limitada (Black, 1993).

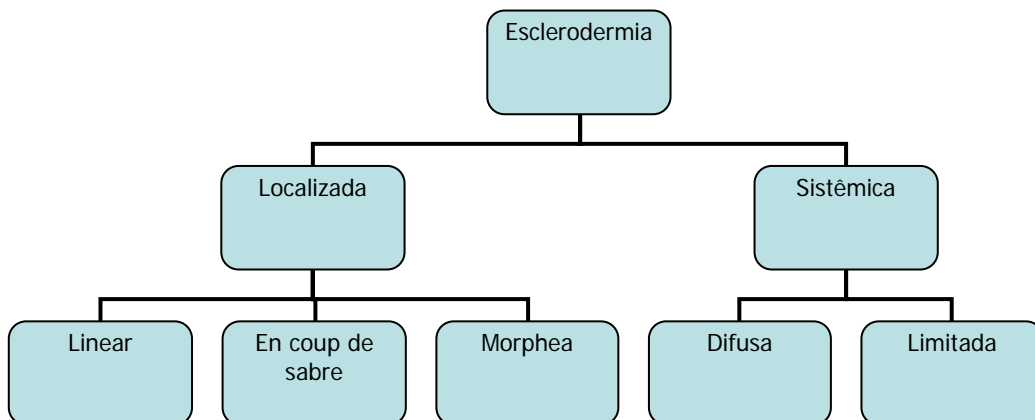


Figura 1 – Classificação da esclerodermia

As principais manifestações clínicas da ES são: espessamento da pele, fenômeno de Raynaud e outras anormalidades vasculares, manifestações músculo-esqueléticas e envolvimento visceral, principalmente do trato gastro-intestinal, pulmões, coração e fígado (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980).

1.1 Coração

O coração é um dos principais órgãos envolvidos na esclerodermia. Seu envolvimento pode ser manifestado por doença do miocárdio, do pericárdio e anormalidades no sistema de condução (Steen, 2004).

Há evidências clínicas de que a doença do miocárdio ocorra em 20 a 25% dos pacientes (Follansbee, 1996). Áreas de fibrose no miocárdio sem relação com doença coronária são características da esclerodermia, bem como áreas de necrose, que podem ocorrer como consequência de hipóxia (Klippel et al., 1997).

O comprometimento do pericárdio sem sinais clínicos é uma característica comum na ES, no entanto, as manifestações clínicas também podem ocorrer com menor frequência (Follansbee, 1996).

1.2 Sistema vascular periférico

O fenômeno de Raynaud é o sinal prematuro da esclerodermia, e com frequência precede outras manifestações clínicas da doença (Matucci-Cerinic, et al., 1996). Ele é uma resposta vascular exagerada ao frio ou estresse emocional. O fenômeno de Raynaud manifesta-se clinicamente pela mudança de coloração da pele digital. A vasoconstrição anormal das artérias digitais e das arteríolas cutâneas devido à um defeito na resposta vascular normal compõem a forma primária desta complicação (Wigley e Flavahan, 1996; Block e Sequeira, 2001).

Mais de 90% dos pacientes com esclerodermia apresentam o fenômeno de Raynaud, e além deste vasoespasmos, a oclusão vascular ocorre em decorrência da fibrose da camada íntima dos vasos, da ativação plaquetária, do distúrbio da cascata de coagulação e da deposição de fibrina (Klippel et al., 1997). A pressão venosa periférica apresenta relação com o aparecimento de úlceras isquêmicas nas extremidades (Samara, 2004).

As alterações vasculares na esclerodermia acometem principalmente pequenas artérias e capilares dos rins, pulmões, coração, dos músculos esqueléticos e da sinóvia (Matucci-Cerinic et al., 1996).

1.3 Pulmões

Os pacientes com ES apresentam uma incidência de 12% de hipertensão arterial pulmonar (Mukerjee et al., 2003).

A doença pulmonar ocorre em mais de 70% dos pacientes com ES, e é a causa de morte mais comum entre eles. A doença pulmonar é freqüentemente silenciosa até estágios mais avançados, portanto, o diagnóstico precoce é de extrema importância para que o tratamento seja iniciado, de forma a evitar a progressão da doença (Ferri et al., 2002).

A presença de hipertensão pulmonar e/ou baixa capacidade de difusão está associada à mortalidade. O acometimento pulmonar é um grande determinante do prognóstico da doença (Altman et al., 1991). A doença intersticial pulmonar é observada em até 90% dos pacientes com ES, sendo que nos três primeiros anos de evolução da doença ocorre um aumento significativo de casos graves (Cerqueira e Sampaio-Barros, 2004).

1.4 Sistema músculo-esquelético

Os primeiros sintomas que aparecem em pacientes com ES são as queixas músculo-esqueléticas inespecíficas, como artralguas e mialgias (Klippel et al., 1997). No entanto, o principal problema músculo-esquelético na doença avançada é a atrofia muscular e a perda de amplitude articular, usualmente causadas pela pele espessada e rígida. A fraqueza muscular nesses pacientes ocorre tanto em decorrência das contraturas como das atrofias musculares (Clements et al., 1978). É descrita uma miopatia com elevação discreta das enzimas musculares decorrente da fibrose que se estende para as fibras musculares (Klippel et al., 1997).

Anormalidades articulares como redução do espaço articular e erosões, parecem ocorrer com menor frequência nesses pacientes (Blocka, 1996).

1.5 Rins

A manifestação clínica mais importante é a hipertensão arterial de início acelerado que pode evoluir para insuficiência renal, conhecida como crise renal esclerodérmica. Até recentemente, ela era considerada a mais grave complicação e mais freqüente causa de morte em pacientes com esta doença, atingindo por volta de 10% dos pacientes (Steen, 1996).

Estudos com autópsia sugerem que 60 a 80% dos pacientes com ES possuem algum tipo de envolvimento renal (Traub et al., 1983; Shapiro e Medsger, 1988). É pouco comum o aparecimento de doença renal clinicamente visível. Cerca de 50% dos pacientes apresentam sinais de disfunção renal como proteinúria, elevação na concentração plasmática de creatinina e/ou hipertensão (Traub et al., 1983; Steen et al., 2005).

1.6 Sistema nervoso

Não é comum o acometimento do sistema nervoso na esclerodermia. A neuropatia do trigêmeo é a forma clinicamente reconhecível mais comum de envolvimento neurológico, embora a literatura apresente alguns casos de neuropatia periférica, como a síndrome do túnel do carpo bilateral (Herrick e Jayson, 1996).

É descrito que 50% dos pacientes com ES apresentam sintomas de depressão, embora a gravidade dos sintomas se correlacione mais com traços de personalidade do que com a gravidade da doença (Klippel et al., 1997).

1.7 Fígado

O comprometimento do fígado em pacientes com ES é pouco comum, sendo identificado em menos de 10% dos casos (Jiranek e Bredfelt, 1996).

A cirrose biliar primária é a complicação encontrada com maior frequência nestes pacientes, e duas outras doenças raras, como a hiperplasia nodular regenerativa do fígado e a hipertensão portal idiopática, já foram relatadas como casos isolados (Jiranek e Bredfelt, 1996).

1.8 Pele

Os pacientes com ES apresentam uma importante redução da velocidade do fluxo sanguíneo ou mesmo estase nos capilares da pele (Schlez et al., 2003).

A evolução da fibrose nos dedos e nas mãos dos pacientes leva à deformidades irreversíveis, e conseqüentemente ao comprometimento da função (Klippel et al., 1997).

Há três fases de acometimento da pele na esclerodermia, que geralmente seguem uma seqüência de acordo com a progressão da doença: a fase edematosa, a fase fibrótica e a fase atrófica (Clements e Medsger Jr, 1996).

1.9 Tratamento medicamentoso

A esclerodermia, por apresentar uma variedade de manifestações clínicas e diferentes prognósticos é geralmente tratada com várias drogas (Klippel et al., 1997).

O ketanserin, um antagonista de serotonina é usado para reduzir a frequência e intensidade do fenômeno de Raynaud e a cicatrização das úlceras digitais. O iloprost que é uma droga análoga da prostacilina, com efeito vasodilatador, também é utilizado para o controle destes sintomas (Klippel et al., 1997).

O methotrexate e a ciclosporina A foram estudados e demonstraram bons resultados, porém, a ciclosporina A apresentou nefrotoxicidade, o que pode ser um fator limitante para a utilização nos pacientes com ES (Zachariae et al., 1990).

A D-penicilamina, um agente imunomodulador, é a droga mais usada no tratamento da Esclerodermia (Klippel et al., 1997).

Estudos com o interferon gama, que regula a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno in vitro, apresentaram resultados inconsistentes, porém, in vivo, demonstraram efeitos clínicos significativos sobre a pele e a função da mão (Seibold et al., 1996).

A ciclofosfamida é o imunossupressor mais estudado e utilizado no tratamento da doença intersticial pulmonar na esclerodermia (Sampaio-Barros et al., 2004).

A colchicina, que age no transporte e na secreção do pró-colágeno pelos fibroblastos já foi estudada e apresentou resultados variáveis (Klippel et al., 1997). Além disso, os dados disponíveis são insuficientes para que se chegue a uma conclusão sobre sua utilização (Seibold et al., 1996).

O uso de clodronato é eficaz na mobilização da calcinose intersticial para a resolução cicatricial de úlceras das extremidades (Samara, 2004).

1.10 Ergoespirometria

A capacidade aeróbia funcional é medida pelo consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) obtido por meio da ergoespirometria, e reflete a capacidade máxima de uma pessoa captar, transportar e utilizar o oxigênio (Brooks, 1985).

Várias mudanças ocorrem quando uma pessoa parte do repouso para um exercício máximo. Em resposta a um exercício progressivo, VO_2 aumenta de forma linear até atingir o VO_2 máx, onde ocorre um platô. Esse platô corresponde ao ponto em que mesmo que se aumente a intensidade do exercício, o VO_2 máximo não aumenta mais (Mitchell e Blomqvist, 1971).

Vários são os fatores que interferem diretamente no VO_2 máximo, como a frequência cardíaca, a diferença artério-venosa de oxigênio e o débito cardíaco, acarretando em uma limitação funcional (Mitchell e Blomqvist, 1971). Esta limitação é determinada por um baixo VO_2 máx, obtido em um teste ergoespirométrico (Simonton et al., 1988; Matsumura et al., 1983).

O teste de esforço com análise de gases (ergoespirometria) é um exame simples, fidedigno e reprodutível (Pina et al., 1995; 1995; Gibbons et al., 1997; Lear et al, 1999). Este teste permite a determinação não apenas do VO_2 máximo, mas também de outras ferramentas de análise do exercício,

o Limiar Anaeróbio (LA), o Ponto de Compensação Respiratório (PCR) e o Equivalente Metabólico (MET).

No início de um exercício progressivo, que dura até 50 a 60% do VO_2 máximo, a ventilação aumenta linearmente com o VO_2 e reflete o dióxido de carbono (CO_2) produzido aerobiamente nos músculos. Os níveis sanguíneos de lactato não mudam muito nesta fase, uma vez que sua produção pelos músculos é mínima. Esta situação ocorre do início do exercício até que se atinja o limiar anaeróbio (LA), onde há aumento significativo da produção e concentração sanguínea de lactato (Jennings e Esler, 1990).

O excesso de CO_2 produzido durante o processo de tamponamento do lactato soma-se ao CO_2 produzido aerobiamente, causando um aumento na ventilação nos últimos estágios do exercício, onde os indivíduos sentem dispnéia (Jennings e Esler, 1990). O VO_2 medido no início desta mudança ventilatória corresponde ao PCR.

O equivalente metabólico (MET) é um múltiplo da taxa metabólica basal, e também pode ser obtido pelo teste ergoespirométrico. Um MET equivale à energia suficiente para um indivíduo se manter em repouso, isto representa um VO_2 de 3,5 ml/kg/min. Portanto, o MET é uma medida de intensidade de esforço (McArdle et al., 1998).

Na literatura, são escassos os estudos que avaliam a capacidade funcional de pacientes com esclerodermia utilizando-se da ergoespirometria.

Sudduth et al. (1993) estudou um grupo de quinze pacientes com esclerodermia que se queixavam de intolerância ao exercício. A ergoespirometria feita em cicloergômetro revelou que alguns pacientes não eram capazes de realizar um teste de esforço máximo, interrompendo-o por queixa de fadiga ou fraqueza nos membros inferiores. O limiar anaeróbio destes pacientes foi menor que 40% do predito em todos os pacientes, o que levou os autores a atribuir a estes pacientes uma limitação circulatória ao exercício máximo. Os próprios autores argumentam que a intolerância ao exercício em pacientes com Esclerodermia não foi sistematicamente investigada, nem os fatores que possam limitar o exercício.

A falta de condicionamento físico, a diminuição da amplitude articular e o comprometimento da pele são fatores que podem estar relacionados com a limitação ao exercício que esses pacientes apresentam (Sudduth et al., 1993).

Outro estudo envolvendo avaliação ergoespirométrica foi o de Blom-Bülow et al., realizado em 1983. Os autores realizaram o teste em bicicleta ergométrica, e encontraram uma capacidade aeróbia de em média 51% do valor predito para indivíduos normais. Um terço dos pacientes apresentaram arritmia durante o exercício, o que contribuiu para a baixa performance. Os autores concluíram que uma deficiência em pelo menos dois sistemas, pulmonar e locomotor, seria responsável por estes resultados.

Morelli et al. (2000) avaliaram a tolerância ao exercício de 18 mulheres com esclerodermia, também em bicicleta ergométrica. A

capacidade aeróbia das pacientes, medida pelo consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), foi reduzida quando comparada com valores preditos. Sete pacientes não foram capazes de completar um teste máximo, e este grupo incluiu cinco pacientes com hipertensão pulmonar. O teste foi interrompido por fadiga ou fraqueza na maioria dos casos, e por dispnéia em apenas dois casos. Houve uma correlação significativa entre pressão sistólica da artéria pulmonar em repouso e VO_2 máx. Os autores acreditam que a intolerância ao exercício em pacientes com esclerodermia esteja principalmente relacionada à mecanismos circulatórios, mas, a fadiga periférica também pode ser responsável por isto em algum grau.

No estudo de Schwaiblmair et al. (1996), os autores dividiram a amostra em ES difusa e limitada para análise dos dados obtidos no teste ergoespirométrico em cicloergômetro. Os pacientes com ES difusa apresentaram VO_2 máx e limiar anaeróbio mais baixos que os apresentados pelo grupo com ES limitada. Os pacientes com envolvimento pulmonar apresentaram uma redução significativa na capacidade funcional. Os autores acreditam que alguma limitação pulmonar oculta pode estar presente nos pacientes com função pulmonar normal, e que o teste ergoespirométrico pode auxiliar na detecção desta limitação.

São poucos os trabalhos que avaliam a capacidade funcional de pacientes com esclerodermia. Nos trabalhos analisados o teste de esforço foi executado em bicicleta, o que não é uma atividade habitual dos pacientes.

Não foram encontrados trabalhos que avaliam este parâmetro em condições mais próximas das atividades realizadas pelos pacientes, como a caminhada.

O teste de esforço com análise de gases e monitoramento cardíaco permite um exame detalhado das limitações ao exercício. Ele fornece índices objetivos e reprodutíveis sobre a capacidade funcional, que podem ser aplicados ao tratamento de vários problemas clínicos (Neuberg, 1988).

A esclerodermia é uma patologia crônica de grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Em vista disso, este estudo pretende fornecer informações que contribuam para um melhor entendimento sobre a capacidade aeróbia de pacientes com esclerodermia, para que possam ser prescritos programas de exercício seguros e eficazes, com base no condicionamento apresentado pelos pacientes.

2. OBJETIVOS

Avaliar a capacidade aeróbia de pacientes com esclerodermia, utilizando a esteira como ergômetro e incluindo na análise os seguintes parâmetros:

- Consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx)
- Porcentagem do VO_2 máx predito
- Limiar anaeróbio (LA)
- Ponto de compensação respiratório (PCR)
- Tempo entre os limiares (LA - PCR)
- Tempo total de teste
- Equivalente metabólico (MET)

3. MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo número 813/03.

Para este estudo foram selecionadas 13 pacientes do Ambulatório de Esclerodermia da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Estas pacientes integraram o Grupo Esclerodermia (GE). Treze funcionárias do complexo HC-FMUSP foram convidadas a compor o Grupo Controle (GC).

Todas as participantes tomaram ciência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participarem do estudo.

3.1 Critérios de seleção do grupo esclerodermia

Foram analisados o prontuário de 250 pacientes com ES registradas no HC-FMUSP. Destas, 22 preencheram os critérios de inclusão e apenas 13 concordaram em participar do estudo.

Assim, o GE foi composto por 13 pacientes com ES (3 com ES difusa e 10 com ES limitada), do sexo feminino.

Critérios de inclusão:

- Idade superior a vinte anos.
- Sem atividade física regular (mínimo de uma vez por semana) nos últimos seis meses (Centers for Disease Control and Prevention, 2005).
- Que preencham os critérios do American Rheumatism Association para esclerodermia (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980).
- Sem comprometimento pulmonar.
- Sem anemia.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com quaisquer das condições abaixo, indicando comprometimento pulmonar:
 - o capacidade vital forçada (CVF) menor que 75%.

- capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono (DLCO) menor que 75%.
- pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) maior ou igual a 40 mmHg.
- presença de sintomas como tosse, dispnéia e dor torácica.
- Pacientes com diagnóstico de insuficiência renal.
- Pacientes com diagnóstico de síndrome de má-absorção.
- Pacientes desnutridas (índice de massa corporal (IMC) menor que 20 kg/m²) (World Health Organization, 2004).
- Pacientes com diagnóstico de hipertensão grave, não-controlada.
- Pacientes com arritmias não-controladas.
- Anêmicos, pacientes com hemoglobina (Hb) menor ou igual a 11 mg/dl.
- Pacientes com diagnóstico concomitante de fibromialgia.

3.2 Critérios de seleção do grupo controle

Foram recrutadas 32 funcionárias do complexo HC-FMUSP. Apenas 13 delas puderam fazer parte deste grupo, por preencherem os critérios de inclusão em enquadrar-se no pareamento da amostra.

Critérios de inclusão:

- Idade superior a vinte anos.
- Sem atividade física regular (mínimo de uma vez por semana) nos últimos seis meses (Centers for Disease Control and Prevention, 2005).

Critérios de exclusão:

- Diagnóstico de qualquer doença crônica.
- Uso crônico de qualquer medicamento.
- Presenças de sintomas sugestivos de qualquer doença.

Os dois grupos foram pareados por idade e IMC.

3.3 Avaliação pré-participação

Todas as pacientes do GE foram avaliadas antes de serem submetidas à avaliação ergoespirométrica. A avaliação pré-teste foi composta por:

- Prova de função pulmonar, para a determinação da capacidade vital forçada (CVF) e da capacidade pulmonar de difusão de oxigênio (DLCO).
- Ecocardiograma, para a determinação da pressão sistólica da artéria pulmonar.
- Hemograma, para a determinação da concentração de hemoglobina.
- Consulta ao prontuário de cada paciente para verificação de possíveis fatores de exclusão, do subtipo da doença (difusa ou limitada) e do tempo de duração.
- Consulta médica no Ambulatório de Esclerodermia do HC-FMUSP, onde foi realizada avaliação clínica e verificado o nível de atividade física de cada paciente.

As pacientes do Grupo Controle GC também foram avaliadas no momento zero, tendo passado por avaliação clínica no Ambulatório de Esclerodermia do HC-FMUSP, onde foi verificada a presença de possíveis fatores de exclusão e o nível de atividade física de cada uma delas.

3.4 Avaliação ergoespirométrica

Todas as pacientes foram submetidas a um teste ergoespirométrico máximo na esteira (Inbramed Millenium, RS, Brazil), seguindo o protocolo Bruce (1973), com determinação direta do VO_2 máximo e verificação da frequência cardíaca máxima. O protocolo escolhido possui incrementos fixos de velocidade e inclinação a cada 3 minutos. Este protocolo foi selecionado porque é utilizado amplamente há décadas, inclusive em populações com baixa aptidão física (Woods et al., 2005).

Os dados metabólicos foram analisados pelo sistema de análises metabólicas Aerosport-teem100 (Ann Arbor, USA), aparelho que analisa o consumo de oxigênio a cada respiração, assim como a produção de dióxido de carbono. O software utilizado foi o Micromed ErgoPC Elite 3.2 (Brasília, Brazil). O protocolo escolhido é escalonado e apresenta incrementos fixos de velocidade e inclinação a cada três minutos. O limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratório foram determinados pelo método dos equivalentes ventilatórios (Barros Neto et al., 2001)

Antes do início do teste foram aferidas a pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso, e registrados o peso e a estatura de cada paciente.

O teste ergoespirométrico incluiu monitoramento eletrocardiográfico, bem como o acompanhamento e registro da pressão arterial, frequência

cardíaca e trocas gasosas do início ao fim do protocolo de teste. O teste foi acompanhado por um cardiologista e por um fisiologista do exercício.

Os dados obtidos com o teste ergoespirométrico foram analisados pelo software Micromed ErgoPC Elite 3.2 (Brasília, Brasil).

O maior consumo de oxigênio obtido no momento de interrupção do teste foi registrado como o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}). O Limiar Anaeróbio (LA) foi determinado pelo ponto em que houve quebra de linearidade do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) (menor valor de VE/VO_2) e menor fração expirada de oxigênio (Wasserman et al., 1999, Caiozzo et al., 1982).

O Ponto de Compensação Respiratório (PCR) foi determinado pelo ponto onde houve quebra de linearidade do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) (menor valor do VE/VCO_2) e menor fração expirada de dióxido de carbono, precedendo sua queda abrupta (Wasserman et al., 1999; Reinhard et al., 1979).

A análise estatística foi realizada por intermédio de um software (InstatTM v.2, GraphPad Software, San Diego, CA, USA). As comparações entre os grupos foram feitas pelo teste T de Student. Valores de P menores ou iguais a 0,05 foram interpretados como significantes.

4. RESULTADOS

Ambos os grupos foram similares no que diz respeito à idade, IMC e raça, como mostra a Tabela 1. As pacientes apresentaram uma média de 8,46 anos de doença e a forma limitada foi predominante.

Tabela 1 - Dados demográficos

	Grupo Esclerodermia	Grupo Controle
	(n=13)	(n=13)
	média ± DP	média ± DP
Idade (anos)	40,77 ± 14,03	41,62 ± 9,13
IMC (kg/m ²)	25,54 ± 3,74	23,67 ± 3,77
Raça	92,3% caucasianas	92,3% caucasianas
Duração da doença (anos)	8,46 ± 6,64	-
Tipo da doença	3 difusas, 10 limitadas	-

A Tabela 2 ilustra as características dos exames laboratoriais das pacientes do GE, mostrando que este grupo não apresentou os critérios de exclusão estabelecidos para envolvimento pulmonar.

Tabela 2 - Características laboratoriais do GE

	Média	Desvio Padrão	Mediana
FVC (% do predito)	92,15	14,23	92
DLCO (% do predito)	85,85	5,81	85
PSAP (mmHg)	34	2,86	35
Hb (mg/dl)	12,66	0,73	12,5

A Tabela 3 compara os dados laboratoriais das pacientes do GE, dividindo-as de acordo com a forma da doença (difusa ou limitada). Os resultados mostram que não há diferenças estatisticamente significantes entre as variáveis analisadas para as pacientes com ES difusa e limitada.

Tabela 3 - Características laboratoriais das pacientes com ES difusa e limitada

	Difusa (n=3)			Limitada (n=10)			
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	P
FVC (% do predito)	86,67	10,50	87	93,80	15,24	92	0,3632
DLCO (% do predito)	82,67	4,73	81	86,80	5,98	86,5	0,4433
PSAP (mmHg)	34,33	4,04	35	33,90	2,69	34	0,1607
Hb (mg/dl)	13,10	0,66	13	12,53	0,73	12,4	0,5281

O VO_2 máx do GE (média 19,82 ml/kg/min) foi significativamente mais baixo ($p=0,0395$) do que o atingido pelo GC (média 23,72 ml/kg/min). Também houve diferença com significância estatística ($p=0,0383$) em relação à porcentagem do VO_2 predito, o GE atingiu 53,69%, e o GC CG

61,79% (tabela 2).

A análise estatística não revelou diferença significativa ao compararmos o VO_2 do GE e do GC em ambos os limiares ventilatórios ($p=0,6021$ para o limiar anaeróbio e $p=0,3387$ para o ponto de compensação respiratório). Entretanto, quando comparamos o tempo de teste entre estes limiares, o GE apresentou um intervalo de tempo menor entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratório em relação ao GC ($p=0,0271$) (Tabela 3).

Em relação ao MET, o GC atingiu um esforço significativamente maior do que o GE ($p=0,0395$), e manteve o teste por um período de tempo maior (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultados

	Grupo Esclerodermia		Grupo Controle	
	Média	DP	Média	DP
FC máx (bpm)	160,7	24,41	170,4	20,88
VO_2 máx (ml/kg/min) *	19,82	4,6	23,72	4,51
VO_2 LA (ml/kg/min)	13,1	2,27	12,64	2,17
VO_2 PCR (ml/kg/min)	15,66	1,89	16,73	3,49
% do VO_2 máx predito *	53,69	10,21	61,79	8,55
MET *	5,66	1,31	6,77	1,29
Tempo total de teste (s) *	584,85	173,64	627,31	93,29
Tempo entre os limiares (s) *	112,46	95,56	164,00	65,26

*diferença estatisticamente significante ($p \leq 0,05$)

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que utilizou a esteira para avaliar a capacidade funcional de pacientes com esclerodermia. Ainda que as nossas pacientes não apresentassem nenhum comprometimento pulmonar, os resultados indicaram que as pacientes possuem uma capacidade funcional reduzida quando comparadas às controles saudáveis.

Algumas tarefas do dia-a-dia, como esfregar o chão e levantar ou mover móveis pesados são atividades que requerem entre 4 e 10 METs. Esportes vigorosos, tais como natação, tênis, futebol, basquete e esqui são atividades que normalmente demandam mais de 10 METs (Eagle et al., 2002). Nosso estudo revelou que o GE é capaz de desempenhar uma tarefa de 5,66 METs, e o GC, uma tarefa de 6,77 METs. Portanto, ambos os grupos possivelmente apresentam algum grau de limitação para executarem algumas atividades do dia a dia. No entanto, o GE, de acordo com nossa hipótese inicial, está mais limitado que o GC.

Há evidências na literatura de que algum grau de envolvimento pulmonar contribui para a intolerância ao exercício (Sudduth et al., 1993; Morelli et al., 2000). Nós especulamos que outros fatores podem estar envolvidos na intolerância ao exercício, como a fadiga dos membros inferiores ou insuficiência circulatória.

Por outro lado, como excluímos da amostra pacientes com diagnóstico

de envolvimento pulmonar e ainda assim sua capacidade funcional mostrou-se reduzida, especulamos que a capacidade funcional diminuída possa ser devido à uma doença pulmonar silenciosa. Como nosso estudo é uma análise transversal, não podemos comprovar que esta alteração possa predizer um comprometimento pulmonar futuro. Estudos longitudinais são necessários para avaliar melhor estas pacientes.

É importante enfatizar que para evitar fatores que pudessem interferir nos resultados da capacidade funcional, pareamos o GE e o GC com relação à idade e ao índice de massa corporal, além disso, nós utilizamos como GC indivíduos saudáveis, mas sedentários como as nossas pacientes, e mesmo assim, o GE apresentou um VO_2 máx significativamente menor que o GC.

Nossos resultados confirmam os de estudos prévios, que utilizaram um cicloergômetro e compararam pacientes com esclerodermia com valores preditos. Eles também encontraram um VO_2 máx significativamente mais baixo que o esperado para indivíduos saudáveis (Sudduth et al., 1993; Blom-Bülow et al., 1983; Morelli et al., 2000).

Os estudos prévios sobre avaliação funcional em pacientes com esclerodermia utilizaram um cicloergômetro (Sudduth et al., 1993; Blom-Bülow et al., 1983) e encontraram um VO_2 menor que 40% do predito e uma média de VO_2 de 51% do predito, respectivamente. As pacientes do nosso estudo apresentaram uma média de VO_2 de 53,69% do predito para indivíduos saudáveis, o que está acima dos valores encontrados pelos dois estudos anteriores.

Pesquisas que comparam testes de esforço em esteira e cicloergômetro demonstram que o consumo máximo de oxigênio avaliado tende a ser 10 a 20% mais alto na esteira (Buchfuhrer et al., 1983; Myers et al., 1991; Hambrecht, et al., 1992). Isto pode justificar o VO_2 mais alto verificado no nosso estudo, mas também, inviabiliza a comparação direta dos nossos resultados com os encontrados por estudos prévios, uma vez que todos eles utilizaram o cicloergômetro e nós a esteira ergométrica.

Alguns autores sugerem que a intolerância ao exercício em pacientes com esclerodermia esteja principalmente relacionada à mecanismos circulatórios. Entretanto, o sedentarismo, que é uma causa de fadiga periférica, parece ser responsável por isto em algum grau, assim como a restrição de movimento induzida pelo espessamento cutâneo e déficit de amplitude articular (Sudduth et al., 1993; Morelli et al., 2000).

Apesar das diferenças de VO_2 nos limiares ventilatórios de ambos GE e GC não terem sido estatisticamente significantes, o tempo significativamente menor entre o LA e o PCR no GE indica que o GE possui um grau de limitação ao exercício, relacionado ao metabolismo aeróbio. Somente em um estudo prospectivo com prescrição de exercício será possível determinar se esta limitação ocorre em função do desuso e descondicionamento ou das complicações vasculares relacionadas à esclerodermia.

Evidências mostram que o VO_2 máx diminui 10% por década em homens e mulheres independente do nível de atividade física (Hawkins e

Wiswell, 2003). Uma baixa aptidão cardio-respiratória desafia a qualidade de vida (Blair et al., 1996). Uma vez que as pacientes deste estudo têm uma média de idade mais baixa que a incidência geral da esclerodermia, que ocorre na 5^a e 6^a décadas de vida (Klippel, et al., 1997). O achado de um VO_2 baixo nesta idade pode representar um VO_2 ainda mais baixo no futuro, e portanto compromete o desempenho das atividades da vida diária, de trabalho e lazer.

Por se tratar de uma doença rara, nossa amostra foi pequena, o que de alguma forma pode limitar a generalização dos resultados.

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostram que pacientes com esclerodermia:

- 1- apresentam uma capacidade funcional mais baixa quando comparadas à controles saudáveis e sedentárias.
- 2- podem beneficiar-se com a prescrição de programas de exercício seguros, com base no teste de esforço com análise de trocas gasosas, de forma a aumentar sua aptidão cardio-respiratória.
- 3- não apresentam intercorrências clínicas durante a realização da ergoespirometria.

7. ANEXOS

7.1 Artigo em inglês

Ergospirometry Assessment of Systemic Sclerosis Patients

INTRODUCTION

Systemic Sclerosis (SSc) is a rare disease, with higher incidence in women than in men, ranging from 3:1 to 8:1. Some studies show an incidence of 19 cases per million per year, and a prevalence of 19 to 75 cases per year per a hundred thousand inhabitants^(1, 2, 3). The disease is characterized by skin thickening, Raynaud's phenomenon and other vascular abnormalities, as well as skeletal muscle manifestations and visceral involvement, mainly in the gastrointestinal tract, lungs, heart and liver⁽⁴⁾.

One of the initial symptoms of SSc are non-specific skeletal muscle complaints, like arthralgias and myalgias⁽¹⁾. The most common problem as disease advances is muscular atrophy and weakness⁽⁵⁾. Disuse and decondition caused by fibrotic skin contractures and malnutrition may be the main causes of these symptoms, but muscular fibrosis associated to serum creatine kinase elevation can also occur⁽¹⁾.

There are few studies that evaluate the functional capacity of SSc patients. Non-invasive exercise assessment with gas analysis and cardiac monitoring allows a detailed examination of exercise impairment that correlates well with invasive assessment. The measurements it provides

serve as objective, reproducible indices of exercise capacity that can be applied to the management of various clinical problems⁽⁶⁾.

Some SSc patients are not able to complete a maximal test, interrupting it because of fatigue or weakness. Anaerobic threshold and functional capacity are reduced compared to predicted values for healthy individuals^(7, 8, 9, 10).

Systemic Sclerosis (SSc) is a chronic disease with a great impact in patient's quality of life. In studies published so far, the maximal exercise test (ergospirometry) has been conducted in a bicycle ergometer, which does not use to be an activity present in the daily routine of the patients. Therefore, our objective was to evaluate functional capacity using the treadmill. This assessment will contribute to a better understanding about the functional capacity of these patients, and allow prescription of safe and efficient exercise programs.

PATIENTS AND METHODS

This study has been approved by University of São Paulo School of Medicine Ethics Committee, protocol number 813/03.

For this study, 13 SSc outpatients from the Scleroderma Clinic from Rheumatology Division from University of São Paulo School of Medicine were recruited (Scleroderma Group). Thirteen employees from the University hospital also took part of the study (Control Group).

Systemic Sclerosis Group (SG) had 13 female patients with diagnostic of SSc⁽⁴⁾, ages above 20 years old, sedentary for at least 6 months, without pulmonary involvement (forced vital capacity (FVC) higher than 75%, carbon monoxide diffusion capacity (DL_{CO}) higher than 75%, pulmonary artery systolic pressure (PASP) lower than 40mmHg, without the following symptoms: cough, dispnea and thoracic pain, without renal insufficiency, malabsorption and dismotility, uncontrolled hypertension and arrhythmia, without diagnostic of fibromyalgia and anemia (hemoglobin lower or equal to 11 mg/dl).

Thirteen women, employees of Clínicas Hospital from University of São Paulo School of Medicine, were invited to join CG, their ages were above 20 years old, sedentary for at least 6 months, and without diagnostic of any chronic disease or chronic use of any kind of medicine.

Both groups were paired by age and body mass index (BMI).

All patients from SG were evaluated at zero moment, before functional assessment. Pre-test evaluation included pulmonary function testing (to determine forced vital capacity (FVC) and diffusion lung capacity of carbon monoxide (DLCO)); echocardiogram (to determine pulmonary artery systolic pressure (PASP)); hemogram (to determine hemoglobin concentration (Hb)); consult to each patient's registers to check for possible exclusion factors, disease type (diffuse or limited) and disease duration; medical appointment at the Scleroderma Clinic from Rheumatology Division from University of São Paulo School of Medicine, where clinical assessment was performed and also

questioned for the level of physical activity of each patient.

Control Group (CG) was also evaluated at zero moment. They had a clinical evaluation, when the presence of any possible exclusion factors was verified and also questioned for the level of physical activity of each participant.

Both groups performed a maximal ergospirometric test in treadmill (Inbramed Millenium, RS, Brazil), following Bruce protocol⁽¹¹⁾, with direct determination of the maximal oxygen consumption (VO_2 max) and maximal heart rate checking. This protocol has fixed increments in speed and incline at every 3 minutes, and was selected because it has been widely used for decades, including in populations with low physical fitness⁽¹²⁾.

Metabolic data were analysed by metabolic analysis system Aerosport-teem100 (Ann Arbor, USA). This device analyses breath by breath oxygen uptake, as well as carbon dioxide production. The software we used for this procedure was Micromed ErgoPC Elite 3.2 (Brasília, Brazil). Anaerobic threshold and respiratory compensation point were determined by the method of ventilatory equivalents⁽¹³⁾.

The highest oxygen uptake was registered as the maximal oxygen consumption (VO_2 max). Ventilatory thresholds were determined by comparing ventilation ratio (VE) with VO_2 (VE/VO_2) and VE with carbon dioxide production (VE/VCO_2). AT was determined at the point where VE/VO_2 decreased during exercise, without a concomitant increase in VE/VCO_2 . Respiratory Compensation Point (RCP) was determined at the point where

VCO₂ had a substantial increase, accompanied by an increase in ventilation.

We also analyzed the percentage of predicted VO₂ max, metabolic equivalent of oxygen consumption (MET)⁽¹⁴⁾ at maximal effort and time between ventilatory thresholds.

Statistical analysis was performed with a software package (Instat™ v.2, GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Comparisons between groups were performed by Student's T test. P values less than or equal to 0,05 were accepted as significant.

RESULTS

Both groups were similar regarding age, BMI and race, as shown in Table 1. The patients presented a mean of $8,46 \pm 6,64$ years of disease and the limited form was predominant.

Table 2 compares laboratory data of patients from SG, dividing them according to disease form (diffuse or limited). Results show that there are no statistically differences between the analyzed variables for diffuse and limited SSc patients.

VO₂ max of SG (mean $19,82 \pm 4,6$ ml/kg/min) was significantly lower ($p=0,0395$) than the one achieved by CG (mean $23,72 \pm 4,51$ ml/kg/min). The same result was observed with statistical significance ($p=0,0383$) about the attained percentage of predicted VO₂, SG reached 53,69%, and CG 61,79% (table 2).

Statistical analysis did not reveal a significant difference when we

compared VO_2 of SG and CG in both ventilatory thresholds ($p=0,6021$ for the anaerobic threshold and $p=0,3387$ for the respiratory compensation point). However, when we compared the time of testing between those thresholds, SG presented a lower time interval between anaerobic threshold and respiratory compensation point than CG ($p=0,0271$) (table 3).

Regarding MET, CG reached a significantly higher effort than SG ($p=0,0395$), and kept the test for a longer time space ($p=0,0203$) (table 3).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study that used the treadmill to evaluate the functional capacity of scleroderma patients.

Although our patients did not present any pulmonary impairment, even though, the results indicated that patients present a reduced functional capacity compared to healthy controls.

It is known that heavy housework, such as scrubbing floors and lifting or moving heavy furniture is an activity that requires between 4 and 10 METs. Strenuous sports, such as swimming, singles tennis, football, basketball and skiing are activities that usually demand more than 10 METs⁽¹⁵⁾. Our study revealed that SG is able to perform an at most 5,66 ($\pm 1,31$) MET task, and CG a 6,77 ($\pm 1,29$) MET task. Therefore, both groups are impaired in some degree to develop some physical activities, but SG, according to our initial hypothesis, would be more impaired than CG.

There are evidences in the literature that some degree of pulmonary

involvement may contribute to exercise intolerance^(7, 9). We speculate that there can be other factors involved in this mechanism, such as peripheral deconditioning or circulatory impairment. On the other hand, the lack of pulmonary involvement associated with exercise intolerance could be a predictor of a future or a silent pulmonary disease.

It is worthy to note that, in order to avoid confounding variables, we excluded the possible interference of age and body mass in functional capacity by pairing both groups, and also compared sedentary patients with sedentary controls, but even in these conditions SG had a significantly lower VO_2 max.

Our results confirm the previous ones that used a bicycle ergometer and compared scleroderma patients with predicted values. They and also found a VO_2 max significantly lower than expected for healthy individuals^(7, 8, 9, 10).

Previous studies regarding functional assessment in scleroderma patients used a bicycle ergometer^(7,9) and found a VO_2 lower than 40% predicted and a mean VO_2 of 51% predicted, respectively. Our study's patients presented a mean VO_2 of 53,69% predicted for healthy individuals, which is above the values found by both previous studies .

Research comparing effort tests in treadmill and cycle ergometer conclude that the evaluated maximal oxygen uptake tends to be 10 to 20% higher in treadmill^(16, 17, 18). This fact invalidates direct comparison of our results with the ones found by previous studies, once all of them used a

cycle ergometer.

Some authors believe that exercise intolerance in scleroderma patients is mainly related to circulatory mechanisms, but sedentarism, that is a cause of peripheral fatigue, may also be responsible for that in some degree^(7,9). However, other studies considered that the lack of physical conditioning, including diminished articular and skin mobility could also contribute to the exercise limitation presented by patients⁽⁷⁾.

Besides the differences in VO_2 in the ventilatory thresholds of both SG and CG were not statistically significant, the significant lower time between AT and RCP in SG indicate that SG has a certain degree of exercise impairment, related to the aerobic metabolism. Unfortunately, it was not possible to determine if this impairment is due to disuse and decondition or to the vascular complications caused by scleroderma.

The patients of this study have a mean age lower than the general incidence of scleroderma, which occurs in the 5th and 6th decades of life⁽¹⁾. Evidences show that VO_2 declines 10% per decade in men and women regardless of activity level⁽¹⁹⁾, and a low cardio respiratory fitness challenges quality of life⁽²⁰⁾. Hence, a low VO_2 at this age may represent an even lower VO_2 in the future, and that can prevent patients from their work, recreational and daily living activities.

In conclusion, the results of this study suggest that scleroderma patients present a lower functional capacity compared to healthy sedentary controls. Thus, exercise testing with respiratory gas exchange must be used

to prescribe safe physical exercise programs in order to increase cardio respiratory fitness in this population.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported in part by a grant from FAPESP, a São Paulo State Research Grant Foundation, project number 04/07487-3.

REFERENCES

1. Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Systemic sclerosis and related syndromes. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Primer on the Rheumatic Diseases. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997:263-275.
2. Silman AJ, Black CM, Welsh KJ. Epidemiology, demographics, genetics. In: Clements PJ, Furst D. Systemic Sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 23-49.
3. Samara AM. Esclerose sistêmica [Editorial]. Rev Bras Reumatol 2004; 44:IX-X.
4. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23:581-90.
5. Clements PJ, Furst DE, Carapion DS, Bohan A, Harris R, Levy J, Paulus HE. Muscle disease in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. Arthritis Rheum 1978; 21:62-71.
6. Neuberg GW, Friedman SH, Weiss MB, Herman MV. Cardiopulmonary exercise testing. The clinical value of gas exchange data. Arch Intern Med 1988; 148:2221-26.
7. Sudduth CD, Strange C, Cook WR, Miller KS, Baumann M, Collop NA, Silver RM. Failure of the circulatory system limits exercise performance in patients with systemic sclerosis. Am J Med 1993; 95:413-18.
8. Blom-Bülow B, Jonson B, Bauer K. Factors limiting exercise performance in progressive

- systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 2:174-81.
9. Morelli S, Ferrante L, Sgreccia A, Eleuteri M, Perrone C, Marzio PD, Balsano F. Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:236-42.
 10. Schwaiblmair M, Behr J, Fruhmann G. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest* 1996; 110:1520-25.
 11. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen uptake and nomographic assessment of functional aerobic capacity impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85:546-62, apud ZAVALA, D.C.; MAZZEI, J.A. Manual de pruebas de ejercicio y rehabilitación cardíaca y pulmonar. Buenos Aires: Centro Editor de la Fundación Favaloro, 1996:67.
 12. Woods SL, Froelicher ES, Motzer SA, Bridges EJ. *Cardiac Nursing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 13. Barros Neto TL, Tebexreni AS, Tambeiro VL. Aplicações práticas da ergoespirometria no atleta. *Rev Soc Cardiol SP* 2001; 11:695-705.
 14. Mcardle WD, Katch FI, Katch VL. Consumo de energia humana durante o repouso e a atividade física. In: Mcardle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição e Desempenho Humano*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998:147-159.
 15. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:542.
 16. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE. et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J App Physiol* 1983; 55:1558-64.
 17. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1334-42.
 18. Hambrecht R, Schuler GC, Muth T, et al. Greater diagnostic sensitivity of treadmill versus

- cycle exercise testing of asymptomatic men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70:141-46.
19. Hawkins SA, Wiswell RA. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging - implications for exercise training. *Sports Med* 2003; 33:877-88.
20. Blair SN, Kampert JB, Kohl III HW, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996; 276:205-10.

7.2 Confirmação de envio para o Journal of Rheumatology

De: manuscripts@jrheum.com [<mailto:manuscripts@jrheum.com>]

Enviada em: sábado, 5 de novembro de 2005 19:34

Para: oliveira.natalia@terra.com.br

Assunto: The Journal of Rheumatology - Manuscript ID 2005-0805

05-Nov-2005

Dear Prof. Oliveira:

Thank you for submitting your article "Ergospirometry Assessment of Systemic Sclerosis Patients", MS No. 2005-0805, which will receive careful consideration. Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/jrheum> and edit your user information as appropriate. As a rule manuscripts are presented for consideration at regularly scheduled meetings of the Editorial Committee. Therefore authors should allow up to 2 weeks for assignment of their manuscript for review.

If accepted, your submission will be published both in print and in our full-text online edition at jrheum.com.

As one of the measures in support of a full text online edition of The Journal, a charge of \$25.00 per print edition page applies. This publication charge applies to all peer reviewed submissions* accepted for publication. A statement of charges accompanies page proofs.

If your submission includes colour illustrations, please note that optional colour reproduction is available at a reduced rate. Information regarding colour charges is forwarded on acceptance for publication.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/jrheum> .

We look forward to considering your contribution for publication in The Journal of Rheumatology in print and online.

Sincerely,
The Journal of Rheumatology Editorial Office

*Correspondence exempted.

7.3 Inscrição no 53º Congresso do American College of Sports Medicine em 2006

8. REFERÊNCIAS

Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1991;34:403-13.

Barros Neto TL, Tebexreni AS, Tambeiro VL. Aplicações práticas da ergoespirometria no atleta. *Rev Soc Cardiol SP.* 2001;11:695-705.

Black CM Scleroderma - clinical aspects. *J Intern Med.* 1993;2:115-18.

Blair SN, Kampert JB, Kohl III HW, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA.* 1996;276:205-10.

Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001;23:2042-8.

Blocka K. Organ involvement: musculoskeletal. In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.409-24.

Blom-Bülow B, Jonson B, Bauer K. Factors limiting exercise performance in progressive systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 2:174-81.

Brooks GA. Anaerobic threshold: Review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc.* 1985;17:22.

Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen uptake and nomographic assessment of functional aerobic capacity impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1973;85:546-62 apud ZAVALA, D.C.; MAZZEI, J.A. *Manual de pruebas de ejercicio y rehabilitación cardíaca y pulmonar.* Buenos Aires: Centro Editor de la Fundación Favalaro, 1996:67.

Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE. et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J App Physiol.* 1983; 55:1558-64.

Caiozzo VJ, Davis JA, Ellis JF, et al. A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. *J App Physiol.* 1982;53:1184-9.

Centers for Disease Control and Prevention. *Physical activity for everyone: Recommendations: how active do adults need to be to gain some benefit?* [Internet]. 2005 [cited 2005 nov 25]; [about 4p.] Available from: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/recommendations/adults.htm>.

Cerqueira EMFP, Sampaio-Barros PD. Imagem e doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44:75-8.

Clements PJ, Furst DE, Carapion DS, Bohan A, Harris R, Levy J, Paulus HE. Muscle disease in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum.* 1978;21:62-71.

Clements PJ, Medsger Jr TA. Organ involvement: skin. In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.389-407.

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:542.

Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:139-53.

Follansbee WP. Organ involvement: cardiac. In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.333-64.

Gibbons JR, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:260-315.

Hambrecht R, Schuler GC, Muth T, et al. Greater diagnostic sensitivity of treadmill versus cycle exercise testing of asymptomatic men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992;70:141-6.

Hawkins SA, Wiswell RA. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging - implications for exercise training. *Sports Med*. 2003;33:877-88.

Herrick AL, Jayson MIV. Organ involvement: nervous system In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.441-52.

Jennings GL, Esler MD. Circulatory regulation at rest and exercise and the functional assessment of patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1990;81:115.

Jiranek GC, Bredfelt JE. Organ involvement: gut and hepatic manifestations.

In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.453-81.

Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Systemic sclerosis and related

syndromes. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997. p.263-75.

Lear SA, Brozic A, Myers JN, Ignaszewski A. Exercise stress testing – An overview of current guidelines. *Sports Med*. 1999;27:285-312.

Matsumura N, Nishijima H, et al. Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1983;68:360.

Matucci-Cerinic M, Kahaleh MB, Leroy EC. Vascular involvement in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.535-48.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Consumo de energia humana durante o repouso e a atividade física. In: McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição e Desempenho Humano*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.147-59.

Mitchell JH, Blomqvist G. Maximal oxygen uptake. *N Engl J Med.* 1971;284:1018.

Morelli S, Ferrante L, Sgreccia A, Eleuteri M, Perrone C, Marzio PD, Balsano F. Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:236-42.

Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davr J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;11:1088-93.

Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1334-42.

Neuberg GW, Friedman SH, Weiss MB, Herman MV. Cardiopulmonary exercise testing. The clinical value of gas exchange data. *Arch Intern Med.* 1988;148:2221-6.

Pina EL, Balady GJ, Hanson P, et al. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the committee on exercise and cardiac rehabilitation, American Heart Association. *Circulation*. 1995;3:912-21.

Reinhard U, Müller PH, Schmölling RM. Determination of anaerobic threshold by the ventilation equivalent in normal individuals. *Respiration*. 1979;38:36-42.

Samara AM. Esclerose sistêmica [Editorial]. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44:IX-X.

Sampaio-Barros PD, Azevedo ABC, Freire EAM. Esclerose sistêmica: seleção de artigos e comentários feitos por integrantes do Grupo de Esclerose Sistêmica do Projeto Pronuclear da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44:79-85.

Schlez A, Hafner HM, Kittel M, Braun S, Diehm C. Systemic scleroderma patients have improved skin perfusion after the transdermal application of PGE1 ethyl ester. *Vasa*. 2003;32:83-6.

Schwaiblmair M, Behr J, Fruhmann G. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest* 1996; 110:1520-25.

Seibold JR, Furst DE, Clements PJ. Treatment of systemic sclerosis by disease modifying agents. In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.535-48.

Shapiro AP, Medsger TA Jr. Renal involvement in systemic sclerosis. In: *Diseases of Kidney*. 4^a ed. Boston: Little Brown; 1988. p.2272.

Silman AJ, Black CM, Welsh KJ. Epidemiology, demographics, genetics. In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.23-49.

Simonton CA, Higginbotham MB, Cobb FR. The ventilatory threshold: Quantitative analysis of reproducibility and relation to arterial lactate concentrations in normal subjects and in patients in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1988;62:100.

Steen VD. Organ involvement: renal In: Clements PJ, Furst D. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.425-39.

Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:137-40.

Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA Jr. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol.* 2005;32:649-55.

Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-90.

Sudduth CD, Strange C, Cook WR, Miller KS, Baumann M, Collop NA, Silver RM. Failure of the circulatory system limits exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1993; 95:413-18.

Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore).* 1983;62:335-52.

Wasserman K, Hansen JE, Sue, DY et al. *Principle of exercise testing and interpretation*. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.29-40.

Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:765-81.

World Health Organization. *Body Mass Index (BMI)*. [Internet]. 2004 [cited 2005 nov 25]; [about 3p.] Available from: http://www.euro.who.int/nutrition/20030507_1, novembro de 2004.

Woods SL, Froelicher ES, Motzer SA, Bridges EJ. *Cardiac Nursing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Heickendorff L, et al Cyclosporin A treatment of systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 1990;5:677-81.