

**Natália Cristina de Oliveira Vargas e Silva**

**Estudo da segurança e eficácia do exercício  
aeróbio em pacientes com esclerose sistêmica**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Área de concentração: Processos  
Imunes e Infecciosos

Orientadora: Profa. Dra. Eloísa Silva  
Dutra de Oliveira Bonfá

São Paulo

2009

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vargas e Silva, Natália Cristina de Oliveira

Estudo da segurança e eficácia do exercício aeróbio em pacientes com esclerose sistêmica / Natália Cristina de Oliveira Vargas e Silva. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos.

Orientadora: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá.

Descritores: 1.Escleroderma sistêmico 2.Teste de esforço 3.Exercício 4.Lactato sanguíneo 5.Saturação de oxigênio

USP/FM/SBD-116/09

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho ao meu filho João Pedro, um estímulo que me impulsiona a ser melhor a cada dia. Meus agradecimentos por ter compreendido a privação da minha companhia pelos estudos, concedendo a mim a oportunidade de realizar-me ainda mais.

## **AGRADECIMENTOS**

Às minhas orientadoras, Profa. Dra. Eloísa Bonfá, Profa. Dra. Fernanda Lima e Profa. Dra. Ana Lúcia de Sá Pinto, pelo incentivo, simpatia e presteza no auxílio às atividades e discussões sobre o andamento e normatização desta Tese.

À Profa. Dra. Claudia Borges, pelo empenho na seleção dos pacientes.

À Divisão de Medicina de Reabilitação do HC-FMUSP, em especial à Profa. Dra. Livia Sabbag, pela colaboração na realização dos testes ergoespirométricos.

À minha família, por incontáveis contribuições ao longo desta caminhada.

## EPÍGRAFE

"Nosso maior desejo na vida é encontrar alguém que nos faça fazer o melhor que pudermos."

Ralph Waldo Emerson

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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. 2ª ed. - São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação - SBD/FMUSP, 2005.

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

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Benefícios do exercício físico em sujeitos saudáveis.....	05
1.2 Exercício físico nas doenças crônicas.....	07
1.3 Exercício físico nas doenças reumatológicas.....	09
1.4 Exercício físico na Esclerose Sistêmica.....	11
1.5 Justificativa .....	13
2. OBJETIVO.....	14
3. MÉTODO.....	15
3.1 Casuística.....	16
3.2 Avaliação inicial.....	19
3.3 Programa de exercícios.....	23
3.4 Avaliação final.....	25
3.5 Análise estatística.....	26
4. RESULTADOS.....	27
4.1 Dados demográficos.....	27

4.2 Avaliação da segurança.....	30
4.3 Capacidade aeróbia.....	31
4.4 Concentração de lactato .....	35
4.5 Saturação de oxigênio.....	37
4.6 Qualidade de vida .....	39
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÃO.....	51
7. ANEXOS.....	52
ANEXO A - Instrumento de avaliação da qualidade de vida .....	53
ANEXO B - Artigo em Inglês.....	59
ANEXO C - Comprovante de envio para o International Journal of Sports Medicine.....	75
ANEXO D - Comprovante de apresentação no XXVIIº Congresso Brasileiro de Reumatologia.....	76
ANEXO E - Comprovante de apresentação no American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting 2008.....	77
8. REFERÊNCIAS.....	78



## LISTA DE ABREVIATURAS

Prof.	professor
Dr.	doutor
ed.	edição
et al.	e outros
p.	página
pred	predito

## LISTA DE SIGLAS

ES	esclerose sistêmica
CVF	capacidade vital forçada
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
GE	grupo esclerose sistêmica
DLCO	capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono
PSAP	pressão sistólica da artéria pulmonar
IMC	índice de massa corporal
Hb	hemoglobina
GC	grupo controle
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
VO <sub>2</sub> pico	pico do consumo de oxigênio
LA	limiar anaeróbio
PCR	ponto de compensação respiratório
VE/VO <sub>2</sub>	equivalente ventilatório de oxigênio
VE/VCO <sub>2</sub>	equivalente ventilatório de dióxido de carbono
WHOQOL-bref	instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde
DMR	Divisão de Medicina de Reabilitação
DP	desvio padrão

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem / por cento
mmHg	milímetros de mercúrio
kg/m <sup>2</sup>	quilograma por metro quadrado
mg/dl	miligramas por decilitro
ml/kg/min	mililitros por quilo por minuto
=	igual a
±	faixa de variação
km/h	quilômetro por hora
mmol/L	milimol por litro

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Frequência cardíaca máxima antes e após a participação no programa.....	32
Figura 2 - VO <sub>2</sub> pico antes e após a participação no programa.....	33
Figura 3 - Tempo de teste antes e após a participação no programa.....	33
Figura 4 - Velocidade média de treino na primeira e na última semana do programa.....	34
Figura 5 - Concentração de lactato em repouso antes e após a participação no programa.....	35
Figura 6 - Concentração de lactato no pico do exercício na primeira e na última semana do programa.....	36
Figura 7 - Saturação de oxigênio em repouso antes e após a participação no programa.....	37
Figura 8 - Saturação de oxigênio no pico do exercício na primeira e na última semana do programa.....	38
Figura 9 - Avaliação geral do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa.....	39
Figura 10 - Domínio físico do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa.....	40
Figura 11 - Domínio psicológico do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa.....	40

Figura 12 - Domínio das relações sociais do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa.....	41
Figura 13 - Domínio do meio ambiente do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa.....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Idade e IMC em ambos os grupos.....	27
Tabela 2 - Dados demográficos individuais do GE.....	28
Tabela 3 - Análise descritiva do GE.....	29
Tabela 4 - Dados do teste ergoespirométrico antes e após a participação no programa de exercícios .....	31

## RESUMO

Vargas e Silva, NCO. Estudo da segurança e eficácia do exercício aeróbio em pacientes com esclerose sistêmica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 97p.

**OBJETIVO:** Diversos estudos demonstraram que pacientes com Esclerose Sistêmica possuem capacidade aeróbia reduzida. É relevante avaliar se o exercício aeróbio é seguro e eficaz para estes pacientes.

**MÉTODO:** Sete pacientes com Esclerose Sistêmica e sete controles saudáveis participaram de um programa de oito semanas, que consistiu em atividade aeróbia de intensidade moderada duas vezes por semana.

**RESULTADOS:** Pacientes e controles apresentaram aumento significativo no pico de consumo de oxigênio, e foram capazes de executar uma intensidade de exercício significativamente maior em relação ao pré-teste. O grupo Esclerose Sistêmica demonstrou aumento na saturação de oxigênio no pico do exercício. O escore de Rodnan foi similar antes e após a intervenção, e as úlceras digitais e o fenômeno de Raynaud permaneceram estáveis.

**CONCLUSÃO:** O exercício aeróbio foi seguro e eficaz para pacientes com Esclerose Sistêmica, portanto, aumentar a capacidade aeróbia é uma meta possível no tratamento desta doença.

**Descritores:** escleroderma sistêmico, teste de esforço, exercício, lactato sanguíneo, saturação de oxigênio.

## SUMMARY

Vargas e Silva, NCO. Study of safety and efficacy of aerobic exercise in systemic sclerosis patients [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 97p.

**OBJECTIVES:** Several studies have established that Systemic Sclerosis patients have a reduced exercise capacity. It is relevant to evaluate whether aerobic exercise consists in a safe and effective intervention for these patients. **METHODS:** Seven Systemic Sclerosis patients and seven healthy sedentary controls were enrolled in an eight-week program consisting of moderate intensity aerobic exercise twice a week. **RESULTS:** Systemic Sclerosis patients and controls had a significant improvement in their peak oxygen consumption and were able to perform a significantly higher exercise intensity when compared to baseline. Systemic sclerosis group improved peak exercise oxygen saturation. Rodnan score was similar before and after the intervention. Digital ulcers and Raynaud's phenomenon remained stable. **CONCLUSIONS:** Aerobic exercise was safe and effective in patients with Systemic Sclerosis, therefore increasing aerobic capacity is a feasible goal in the management of this disease.

**Descriptors:** systemic sclerosis, ergospirometry, exercise, blood lactate, oxygen saturation.



## 1. INTRODUÇÃO

A 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 ES é maior em mulheres que em homens, a literatura reporta uma variação de 3:1 a 8:1 (Silman et al., 1996). Nos Estados Unidos, 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). Atualmente, cerca de 49.000 cidadãos norte-americanos têm diagnóstico desta patologia (Helmick et al., 2008).

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

A Esclerose Sistêmica é classificada em localizada ou sistêmica, de acordo com o envolvimento ou não de órgãos internos. O grau de envolvimento cutâneo da ES é a base de sua classificação nas formas difusa ou limitada (Black, 1993).

As principais manifestações clínicas da ES são o 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).

O acometimento pulmonar é um grande determinante do prognóstico da doença (Altman et al., 1991). A presença de hipertensão pulmonar e/ou baixa capacidade de difusão está associada à mortalidade. 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). A doença pulmonar moderada a grave pode ocorrer em até 40% dos pacientes, e a redução da capacidade vital forçada (CVF) representa um importante fator de risco para o seu desenvolvimento (Steen et al., 1994).

Usualmente, os primeiros sintomas que aparecem em pacientes com ES são queixas músculo-esqueléticas inespecíficas, como artralgias e mialgias (Klippel et al., 1997). A fraqueza muscular nesses pacientes pode ocorrer 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).

Os órgãos envolvidos na ES apresentam lesão endotelial, lesões microvasculares e espessamento da parede vascular. A patologia vascular está associada com a alteração da função vascular, aumento de vasoespasmo e redução da capacidade vasodilatadora. As citocinas, fatores

vasculares e fatores de crescimento possivelmente ligam a doença vascular à fibrose tecidual presente na ES (Kahaleh e Leroy, 1999).

Os pacientes com ES apresentam aumento significativo do risco de desenvolver doença cardiovascular, renal, hepática e neuropsiquiátrica, assim como também são mais suscetíveis a apresentar doença inflamatória intestinal e esclerose múltipla (Robinson et al., 2008).

Em vista disso, a expectativa de vida é significativamente menor em pacientes com ES quando comparados com pessoas saudáveis (Scussel-Lonzeti et al., 2002). Além do acometimento pulmonar, outros fatores que influenciam negativamente o prognóstico incluem o envolvimento difuso da pele, sexo masculino e raça negra (Ferri et al., 2002; Geirsson et al., 2002; Scussel-Lonzeti et al., 2002).

As doenças reumatológicas em geral levam a uma debilitação crônica e à redução da qualidade de vida de muitos pacientes (Turesson e Matteson, 2007). Já foi demonstrado que os mecanismos envolvidos na inflamação e auto-imunidade contribuem para o surgimento de aterosclerose, trombose e dislipidemia (Scherer e Shoenfeld, 2006).

Também é descrita uma associação direta da ES com baixa massa óssea, o que contribui para o surgimento da osteoporose (Souza et al., 2006). Possivelmente a perda da massa óssea decorre da presença de citocinas inflamatórias características da doença, que desempenham um papel importante na reabsorção óssea, resultando em perda de massa óssea nestes pacientes (Nordenbaek et al., 2005).

Especula-se que o sedentarismo e algumas drogas utilizadas no tratamento de doenças reumatológicas possam ter efeitos negativos sobre o sistema cardiovascular dos pacientes, aumentando o risco de doenças cardiovasculares (Colaci et al., 2008), além de outros efeitos colaterais, como o enfraquecimento muscular, que pode levar à piora da condição física (Turesson e Matteson, 2007).

Algumas doenças reumatológicas (como artrite reumatóide e lúpus) incluindo a ES, estão associadas com a aterosclerose e o alto risco cardiovascular (Szekanecz e Koch, 2008). Anormalidades no sistema de condução também são comuns (Lubitz et al., 2008), assim como a presença da hipertensão arterial pulmonar, cujo aparecimento aumenta a velocidade de piora do prognóstico (Callejas-Rubio et al., 2008).

## 1.1 Benefícios do exercício físico em sujeitos saudáveis

Estudos realizados nas últimas décadas confirmam os benefícios do exercício físico à saúde. É consenso atualmente que a atividade física regular reduz o risco de morbidade e mortalidade em diversas doenças e aumenta o condicionamento físico, que leva à melhora das funções do organismo (Blair et al., 1992).

Pessoas sedentárias têm maior probabilidade de desenvolver limitações funcionais ao longo do tempo (Blair e Connelly, 1996). O reconhecimento deste fato tem levado muitas instituições a desenvolver políticas e estratégias para aumentar o nível de atividade física das populações (Bauman, 2004).

O exercício aeróbio regular está associado a um risco reduzido de eventos cardiovasculares (Powell et al., 1987), além de promover aumento do consumo de oxigênio, levando a um melhor desempenho físico (Loprinzi e Brodowics, 2008; Impellizzeri et al., 2008. McNicol et al., 2008).

A redução do tônus vascular promovida pelo exercício aeróbio é responsável pela melhoria na circulação central e periférica, (Rakobowchuk et al., 2008; Thijssen et al., 2008) que facilita a utilização dos substratos energéticos pelos músculos envolvidos no exercício (DeLorey et al., 2007).

Por facilitar o controle ponderal, indivíduos ativos possuem menos chances de desenvolver obesidade (Mustelin et al., 2009). O exercício

aeróbio regular pode aumentar a capacidade muscular de oxidar gordura e carboidratos (Perry et al., 2008), contribuindo desta forma para o aumento progressivo do condicionamento físico.

A prática regular do exercício aeróbio traz benefícios psicológicos como redução da ansiedade e da depressão e melhoria no bem-estar psicológico (Ekkekakis e Petruzzello, 1999). Sabe-se também que é possível aumentar a qualidade de vida através de intervenções com exercícios (Bowen et al., 2006).

## 1.2 Exercício físico nas doenças crônicas

Diversos estudos relatam a importância e a eficácia do exercício como forma de prevenção e tratamento de diversas doenças crônicas. Intervenções em pacientes com osteoporose mostram que o exercício, além de aumentar a força muscular e o equilíbrio, pode atuar na prevenção de quedas e fraturas, diminuindo assim o risco de complicações nestes pacientes (Matsuda e Hagino, 2008; Gunendi et al., 2008; Barry e Kohrt, 2008). A qualidade de vida é outra variável que pode apresentar melhora significativa nos pacientes com osteoporose (Hongo et al., 2007), assim como em diabéticos e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Nakamura et al., 2008; Constans e Lecomte, 2007).

Nesse sentido, pacientes com DPOC podem aumentar a expansibilidade da caixa torácica e reduzir a dispnéia e os níveis de depressão quando submetidos a exercícios específicos (Paulin et al., 2003). Ao serem submetidos a um programa de exercícios aeróbios, eles também apresentam melhora da capacidade aeróbia (Nakamura et al., 2008).

O exercício aeróbio em intensidade leve a moderada também é benéfico para portadores de diabetes tipo 2, mostrando eficácia para o controle glicêmico e redução do risco cardiovascular (Praet et al., 2008). Em pacientes que não têm diabetes, o risco de desenvolver a doença pode ser

reduzido em até 75% com a prática de exercício aeróbio regular (Hu et al., 2001).

A manutenção da regularidade dos exercícios tem sido recomendada também para pacientes com hipertensão arterial sistêmica. O controle do peso e a melhora do fluxo sanguíneo muscular promovidos por esta intervenção auxiliam no controle desta patologia (Redon et al., 2008).



### **1.3 Exercício físico nas doenças reumatológicas**

Há vários estudos mostrando que programas de exercício podem melhorar a capacidade aeróbia e a função muscular em pacientes com artrite reumatóide, miosite inflamatória e fibromialgia (Mannerkorpi, 2005; De Jong e Vlieland, 2005; Stenstrom e Minor, 2003).

Um recente artigo de revisão concluiu que a literatura atual fornece evidências substanciais que reforçam os benefícios da prática do exercício resistido e também do aeróbio no controle de doenças reumatológicas como a osteoartrite (Hart et al., 2008).

Além do envolvimento músculo-esquelético presente nas patologias desta área, a fadiga também é uma condição comum em algumas delas, como por exemplo o lúpus eritematoso sistêmico. O exercício vem sendo considerado uma terapia adjunta no tratamento desta doença, pois além de contribuir para a redução da fadiga, promove aumento do condicionamento físico, reduz alterações metabólicas e melhora a qualidade de vida (Ayán e Martín, 2007).

Efeito similar pode ser verificado em pacientes com espondilite anquilosante. Em um estudo recente, eles apresentaram melhora na qualidade de vida e redução da fadiga após doze semanas de participação em um programa de exercícios realizado em casa (Durmus et al., 2008).

As limitações físicas representam um problema importante para os pacientes reumatológicos. Historicamente, sempre houve preocupação quanto ao risco de o exercício causar dano às fibras musculares e aumentar a inflamação (Stringer e Feldman, 2006). Entretanto, um estudo recente com pacientes com Dermatomiosite relatou não haver mudança no grau de inflamação muscular após uma sessão de exercício em intensidade moderada (Maillard et al., 2005).

Há relatos também de aumento de força, melhora da função muscular e da capacidade aeróbia em pacientes com Polimiosite sem aumento da atividade da doença (Harris-Love, 2005; Dastmalchi et al., 2007; Alexanderson e Lundberg, 2005).

#### **1.4 Exercício físico na Esclerose Sistêmica**

Ainda são escassos os estudos prospectivos sobre programas de exercícios físicos em pacientes com ES. Alguns autores avaliaram a capacidade aeróbia destes pacientes. Em todos eles, os pacientes com ES apresentaram capacidade aeróbia reduzida em relação aos controles saudáveis (Sudduth et al., 1993; Blom-Bülow et al., 1983, Morelli et al., 2000; Schwaiblmair et al., 1996).

Um estudo mais recente, que analisou pacientes brasileiras (Oliveira et al., 2007), submeteu mulheres com Esclerose Sistêmica sem comprometimento pulmonar a uma avaliação de capacidade aeróbia em esteira, ao contrário dos estudos anteriores, que utilizaram a bicicleta para a realização do teste. Mesmo nestas condições, os autores observaram redução significativa da capacidade aeróbia nas pacientes com ES, corroborando seus resultados com o dos trabalhos já existentes (Sudduth et al., 1993; Blom-Bülow et al., 1983, Morelli et al., 2000; Schwaiblmair et al., 1996). Os autores também especulam que possa haver outros fatores envolvidos na intolerância ao exercício destas pacientes, como o descondiçãoamento periférico ou a presença de uma doença pulmonar silenciosa.

Os poucos trabalhos prospectivos atualmente encontrados na literatura correlacionam protocolos de exercícios específicos para determinadas regiões do corpo debilitadas pela doença.

Mancuso e Poole (2008) investigaram o uso de parafina e exercícios ativos para as mãos em três pacientes com ES. Após oito semanas, os sujeitos apresentaram melhoras clínicas significativas na função e na habilidade das mãos para realizar algumas atividades da vida diária.

Outro acometimento extremamente debilitante presente em muitos pacientes com ES é a redução da abertura da boca. Alguns autores submeteram os pacientes a um programa composto por exercícios de alongamento da musculatura facial e de aumento da abertura da boca. Em ambos os casos, após o programa os pacientes foram capazes de melhorar a higiene oral, a alimentação e até mesmo a fala (Pizzo et al., 2003; Naylor et al., 1984).

Um estudo recente submeteu dezesseis pacientes com ES a um programa de exercícios com duração de quatro meses com o objetivo de promover melhoria na qualidade de vida e na mobilidade das mãos. Nas primeiras duas semanas os sujeitos participaram de sessões diárias individuais de trinta minutos. Após este período os pacientes foram instruídos a continuar seus exercícios em casa. Eles apresentaram aumento significativo nos escores dos componentes físico e mental do instrumento de avaliação da qualidade de vida, além de terem melhorado a mobilidade das mãos e aumentado a tolerância ao exercício (Antonioli et al., 2008).

## 1.4 Justificativa

Já se demonstrou em inúmeros trabalhos, o importante papel de programas de exercícios físicos regulares na prevenção e tratamento de diversas doenças reumatológicas (Takken et al., 2001; Klepper, 2003; Ramsey-Goldman et al., 2000; Robb-Nicholson et al., 1989). No entanto, são escassos os trabalhos visando esclarecer os benefícios e riscos do exercício físico como forma de tratamento para pacientes com ES, uma patologia crônica de grande impacto na qualidade de vida destes pacientes. Além disso, ainda são pouco conhecidos os efeitos do exercício físico regular sobre a capacidade aeróbia, produção de lactato e saturação de oxigênio destes pacientes.

Desta forma, este estudo pretende fornecer informações que contribuam para um melhor entendimento dos efeitos do exercício físico em pacientes com ES, para que possam ser desenvolvidos programas seguros e eficazes.

## **2. OBJETIVO**

Avaliar a segurança e a eficácia de um programa supervisionado de exercícios aeróbios em pacientes com Esclerose Sistêmica.

### **3. MÉTODO**

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

### 3.1 Casuística

Foram analisados os prontuários sequenciais em ordem alfabética de 250 pacientes com ES em acompanhamento no Ambulatório de Esclerose Sistêmica do HC-FMUSP. Destes, vinte e dois foram selecionados de forma consecutiva por preencherem os critérios de inclusão. Treze concordaram em participar do estudo e apenas sete concluíram o programa.

Para este estudo também foram selecionadas vinte funcionárias do complexo HC-FMUSP, e destas, apenas sete participaram do programa de exercícios até seu término.

A amostra foi dividida em dois grupos abaixo determinados:

#### *Grupo Esclerose Sistêmica (GE)*

Foram estudados sete pacientes com Esclerose Sistêmica, em acompanhamento no Ambulatório de Esclerose Sistêmica da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP.

#### Critérios de inclusão:

- Preencher os critérios do American Rheumatism Association para Esclerose Sistêmica (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980).
- Sexo feminino.



- 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:

- Presença de comprometimento pulmonar (avaliada com antecedência máxima de dois meses do início da participação):
  - capacidade vital forçada (CVF) menor que 75% do predito;
  - capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono (DLCO) menor que 75% do predito;
  - pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) maior ou igual a 40mmHg (avaliada por ecocardiografia em repouso); e
  - sintomas como tosse, dispnéia e dor torácica.
- Diagnóstico de insuficiência renal registrado no prontuário.
- Diagnóstico de síndrome de má-absorção registrado no prontuário.
- Desnutrição (índice de massa corporal (IMC) menor que 20 kg/m<sup>2</sup>) (World Health Organization, 2004).
- Diagnóstico de hipertensão grave ou não-controlada registrado no prontuário.
- Presença de arritmias não-controladas.
- Diagnóstico de anemia, pacientes com hemoglobina (Hb) menor ou igual a 11 mg/dl (avaliada com antecedência máxima de dois meses

do início da participação).

- Diagnóstico concomitante de fibromialgia registrado no prontuário.
- Uso de medicação beta-bloqueadora.
- Uso de corticóides ou medicação imunossupressora.

#### *Grupo Controle (GC)*

Foram convidados a fazer parte deste grupo sete sujeitos, funcionários do complexo HC-FMUSP.

#### Critérios de inclusão:

- Sexo feminino.
- 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).
- Ausência de qualquer patologia.

#### Critérios de exclusão:

- Uso crônico de qualquer medicamento.
- Presença de sintomas sugestivos de qualquer doença.

Os grupos mostraram-se homogêneos quanto à idade e índice de massa corporal.

### 3.2 Avaliação inicial

Toda a amostra foi avaliada antes do início do programa de exercícios. A avaliação inicial foi composta por avaliação clínica, avaliação da capacidade aeróbia, avaliação da concentração de lactato, avaliação da saturação de oxigênio, e avaliação da qualidade de vida.

Os sujeitos dos GE e do GC foram avaliados antes do início do programa de exercício no Ambulatório de Esclerose Sistêmica da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP em uma consulta médica. Eles responderam a um questionário incluindo data de nascimento, raça, uso de medicação e atividade física realizada no dia-a-dia. A consulta teve o acompanhamento de um médico reumatologista do HC-FMUSP.

As pacientes com diagnóstico de Esclerose Sistêmica, de acordo com os critérios de classificação do American Rheumatism Association (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980) foram classificadas de acordo com o subtipo da doença em duas categorias (Black, 1993):

- Forma sistêmica difusa (espessamento cutâneo no tronco e extremidades)
- Forma sistêmica limitada (espessamento cutâneo restrito às extremidades e/ou face)

O GE foi submetido a uma avaliação clínica, no Ambulatório de Esclerose Sistêmica da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP, com o objetivo de avaliar a presença do fenômeno de Raynaud, a presença e extensão das úlceras digitais, e o grau de acometimento cutâneo através do Score de Rodnan (Valentini et al, 2003). Também foram realizados os seguintes exames laboratoriais, visando avaliar o estado geral das pacientes:

- Prova de função pulmonar;
- Ecocardiograma com doppler;
- Tomografia computadorizada; e
- Hemograma.

Foi registrado o tempo de duração da doença, considerando-se a data de início aquela onde houve o diagnóstico inicial de Esclerose Sistêmica.

Durante o período do estudo, as pacientes do GE não fizeram uso de corticóides ou drogas imunossupressoras, e as medicações habituais (D-penicilamina, pentoxifilina e diltiazem) não foram alteradas.

Como parte da avaliação inicial, toda a amostra foi submetida a um teste ergoespirométrico máximo na esteira (Inbramed Millenium, RS, Brazil), seguindo o protocolo Bruce (1973), com determinação direta do pico de consumo de oxigênio ( $VO_2$  pico) e verificação da frequência cardíaca máxima. Este teste foi realizado na Divisão de Medicina de Reabilitação (DMR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O protocolo escolhido é escalonado e possui incrementos fixos de

velocidade e inclinação a cada três minutos. Este protocolo foi selecionado por ser amplamente utilizado 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 limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratório (PCR) 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, bem como registrados o peso e a estatura de cada sujeito.

O teste ergoespirométrico incluiu monitoramento eletrocardiográfico e 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.

O maior consumo de oxigênio obtido até o momento de interrupção do teste foi registrado como o pico do consumo de oxigênio ( $VO_2$  pico). O 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 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).

Também avaliamos a concentração de lactato sanguíneo em repouso antes do início do programa de exercícios em toda a amostra.

As medidas foram feitas com o aparelho Accusport Portable Lactate Analyser (Boeringer Mannheim, Castle Hill, Australia), validado por Bishop (2001).

O aparelho realiza a medida por determinação enzimática e fotometria reflexiva do lactato em uma amostra de sangue. Cada amostra de sangue foi coletada do lobo auricular e colocada sobre uma fita de teste, que foi em seguida inserida no aparelho para que a leitura fosse feita.

Para avaliar a saturação de oxigênio dos sujeitos da amostra em repouso, utilizamos o Oxímetro de Pulso Portátil Moriya 1060 (Moriya, São Paulo, Brasil). A medida foi feita em ambiente fechado, sem ar condicionado, durante os meses de primavera.

A avaliação da qualidade de vida foi feita com o instrumento WHOQOL-bref (The Whoqol Group, 1998). Este instrumento está disponível em 20 idiomas diferentes, tendo sido validado em português por Fleck et al. (1999). Ele é composto por vinte e seis questões e apresenta um escore geral de qualidade de vida (ANEXO A). Toda a amostra preencheu o questionário individualmente, antes do início do programa de exercícios.

### 3.3 Programa de exercícios

O programa de exercícios foi realizado na unidade Paulista da Academia Bio Ritmo (São Paulo - SP). A avaliação de qualidade de vida, de lactato e de saturação de oxigênio em repouso foram conduzidas no mesmo local. O programa teve a duração de oito semanas. Os sujeitos do GE e do GC frequentaram sessões com duração de cinquenta minutos, duas vezes por semana em dias alternados. Durante as sessões, avaliamos também o lactato sanguíneo e a saturação de oxigênio durante o pico do exercício aeróbio, antes do início do período de desaquecimento.

As sessões foram compostas por:

#### *Exercício aeróbio em esteira*

Com duração total de quarenta minutos. A intensidade do exercício foi monitorada constantemente de forma que ele fosse executado entre o LA e até 10% abaixo do PCR obtidos no teste ergoespirométrico, conforme conduta de segurança utilizada para pacientes com insuficiência cardíaca (Roveda et al., 2003). Esta intensidade foi acompanhada constantemente em todas as sessões através da monitorização individual da frequência cardíaca. A frequência cardíaca foi monitorada com frequencímetros da marca Polar, modelo A1 (Kempele, Finland).

Os primeiros cinco minutos de exercício foram destinados ao

aquecimento, onde a velocidade era progressivamente aumentada até que se atingisse a frequência cardíaca alvo. Nos últimos cinco minutos a amostra realizou um desaquecimento, reduzindo gradualmente a velocidade do exercício até a parada completa. Na primeira sessão, a amostra realizou quinze minutos de exercício dentro da frequência cardíaca alvo. Na segunda sessão, vinte minutos. Vinte e cinco minutos na terceira e trinta minutos em todas as sessões subsequentes, somados ao tempo de aquecimento e desaquecimento.

### *Alongamento*

Com duração de dez minutos, foram executados exercícios de alongamento ativo para os principais grupos musculares. Os exercícios foram executados em séries de trinta segundos, de acordo com a recomendação de Alter, 1996.



### **3.4 Avaliação final**

Após o término das oito semanas de participação no programa de exercícios, os sujeitos de ambos os grupos foram reavaliados no Ambulatório de Esclerose Sistêmica da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP em uma consulta médica. O objetivo desta consulta era diagnosticar algum novo sintoma que pudesse ter sido causado ou evidenciado pela participação no programa, fato este que poderia comprometer sua segurança.

Foram reavaliados o fenômeno de Raynaud, a presença e extensão das úlceras digitais e o grau de acometimento cutâneo.

Além da consulta clínica, os sujeitos fizeram uma reavaliação da concentração de lactato e da saturação de oxigênio em repouso, e preencheram novamente o questionário de avaliação da qualidade de vida, na unidade Paulista da Academia Bio Ritmo (São Paulo - SP).

Repetimos também o teste ergoespirométrico, na Divisão de Medicina de Reabilitação (DMR) do HC-FMUSP, seguindo o mesmo protocolo utilizado na avaliação inicial.

### 3.5 Análise estatística

Esta pesquisa experimental, controlada e prospectiva estudou pacientes com ES e indivíduos saudáveis entre 01/07 e 21/11 de 2005.

O nível de significância adotado foi 0,05. O programa estatístico utilizado para efetuar os cálculos foi o SPSS for Windows, versão 11.0 (SPSS, Chicago, IL).

Na análise descritiva dos resultados, os dados foram resumidos em médias, medianas, desvios-padrão, valores mínimos e valores máximos. Para comparar a homogeneidade dos grupos em relação à idade e ao IMC foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes, uma vez que as medidas de assimetria e curtose e o teste de Shapiro Wilk não rejeitaram a hipótese de distribuição normal. Como a amostra é pequena, realizamos também o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, cujos resultados foram semelhantes.

Na avaliação da evolução dos grupos após o programa de exercícios, para cada variável foi ajustado um modelo de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas considerando dois fatores: grupo (controle e Esclerose Sistêmica) e tempo (pré e pós participação).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Dados demográficos

Não houve diferença entre os grupos no que diz respeito à idade e índice de massa corporal (IMC) (Tabela 1). Entretanto, vale notar que houve uma maior variabilidade no GE.

Tabela 1 - Idade e IMC em ambos os grupos

	GE	GC
	(n=7)	(n=7)
	média ± DP	média ± DP
Idade (anos)*	45,57 ± 8,22	43,29 ± 4,89
IMC (kg/m <sup>2</sup> )**	28,00 ± 4,35	27,76 ± 2,46
Tempo de doença (anos)	12,57 ± 7,06	---
Raça (% caucasiana)	85,71	85,71

\*p=0,539

\*\*p=0,900

DP= desvio padrão

GC=grupo controle

GE=grupo Esclerose Sistêmica

Em relação ao tipo da doença, 5 dos 7 pacientes do GE apresentavam a forma limitada da doença, e 2 tinham Esclerose Sistêmica difusa. A média de duração da doença foi de 12,6 anos (Tabela 1), com um mínimo de 3 e máximo de 23 anos de doença (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados demográficos individuais do GE

Paciente	Idade (anos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Duração (anos)	Tipo da doença	CVF (% pred)	DLCO (% pred)	PSAP (mmHg)	Hb (mg/dl)
1	44	33,3	3	Difusa	76	81	35	12,5
2	47	32,7	23	Limitada	78	82	38	13,2
3	34	23,9	4	Limitada	86	91	30	13,8
4	58	30,4	12	Limitada	130	119	32	14,5
5	45	28,4	16	Difusa	79	78	36	12,4
6	53	24,8	16	Limitada	92	98	31	13,5
7	38	22,5	14	Limitada	133	92	35	11,7

CVF = capacidade vital forçada

DLCO= capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono

Hb= concentração de hemoglobina

PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar

Todas as pacientes do GE apresentaram capacidade vital forçada (CVF) e capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono (DLCO) acima de 75% do valor predito, indicando boa condição pulmonar. A pressão sistólica da artéria pulmonar apresentou valores abaixo de 40mmHg em toda a amostra. Vale ressaltar que a média de PSAP das pacientes com ES difusa ( $35,5 \pm 0,70$ ) é ligeiramente mais alta que a média de PSAP das pacientes com a forma limitada da doença ( $33,2 \pm 3,27$ ). O inverso ocorre em relação à CVF, as pacientes com ES difusa apresentam valores mais baixos ( $77,5 \pm 2,12$ ) que as com ES limitada ( $103,8 \pm 25,79$ ).

Nenhuma paciente tinha anemia na época da realização deste estudo, como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise descritiva do GE

	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
CVF (%pred)	96,3	86,0	24,7	76	133
DLCO (%pred)	91,6	91,0	14,0	78	119
PSAP (mmHg)	33,9	35,0	2,9	30	38
Hb (mg/dl)	13,1	13,2	1,0	11,7	14,5

CVF = capacidade vital forçada

DLCO= capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono

DP= desvio padrão

Hb= concentração de hemoglobina

PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar

## 4.2 Avaliação da segurança

Durante o período de realização do programa, não houve nenhuma intercorrência clínica com as pacientes do GE. Nenhum sujeito apresentou efeitos negativos do exercício no aparelho locomotor.

No GE, o escore de Rodnan foi similar antes e após a intervenção ( $15,84 \pm 7,84$  vs.  $12,71 \pm 4,31$ ;  $p=0,0855$ ), e a incidência de úlceras digitais e fenômeno de Raynaud permaneceu inalterada.

### 4.3 Capacidade Aeróbia

Os dados das avaliações de capacidade aeróbia estão apresentados abaixo na Tabela 4.

Tabela 4 - Dados do teste ergoespirométrico antes e após a participação no programa de exercícios.

	Avaliação Inicial		Avaliação Final	
	GE	GC	GE	GC
	(n=7) média ± DP	(n=7) média ± DP	(n=7) média ± DP	(n=7) média ± DP
FC máxima (bpm)	154,43± 20,97	171,14± 20,58	161,57±15,22	169,43±19,73
% FC máxima predita	91,14±8,34	95,94±10,40	94,13±3,69	97,87±6,91
VO <sub>2</sub> pico (ml/kg/min)	19,72±3,51	22,94±4,70	22,27±2,53	24,55±3,00
%VO <sub>2</sub> máximo predito	58,33±6,35	63,23±9,11	62,04±12,36	65,60±6,47
VO <sub>2</sub> LA (ml/kg/min)	12,49±2,58	12,44±2,29	10,51±2,20	11,19±2,17
%FC máxima no LA	79,54±4,18	71,87±4,78	68,07±7,06	69,97±2,12
VO <sub>2</sub> PCR (ml/kg/min)	14,84±2,52	17,11±4,62	16,26±2,07	16,57±4,59
%FC máxima no PCR	87,94±6,60	79,54±6,48	82,56±9,51	85,29±4,16
MET	5,63±1,00	6,55±1,34	6,36±0,72	7,01±0,85
Tempo de teste (s)	590,57±137,77	659,43±76,56	723,86±74,36	713,57±94,27

DP= desvio padrão

#### *Frequência cardíaca máxima*

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à frequência cardíaca máxima, tanto no pré como no pós teste ( $p=0,244$ ). Também não houve efeito de tempo, ou seja, os valores apresentados no pré-teste não diferem estatisticamente dos apresentados na segunda avaliação ( $p=0,275$ ) (Figura 1).

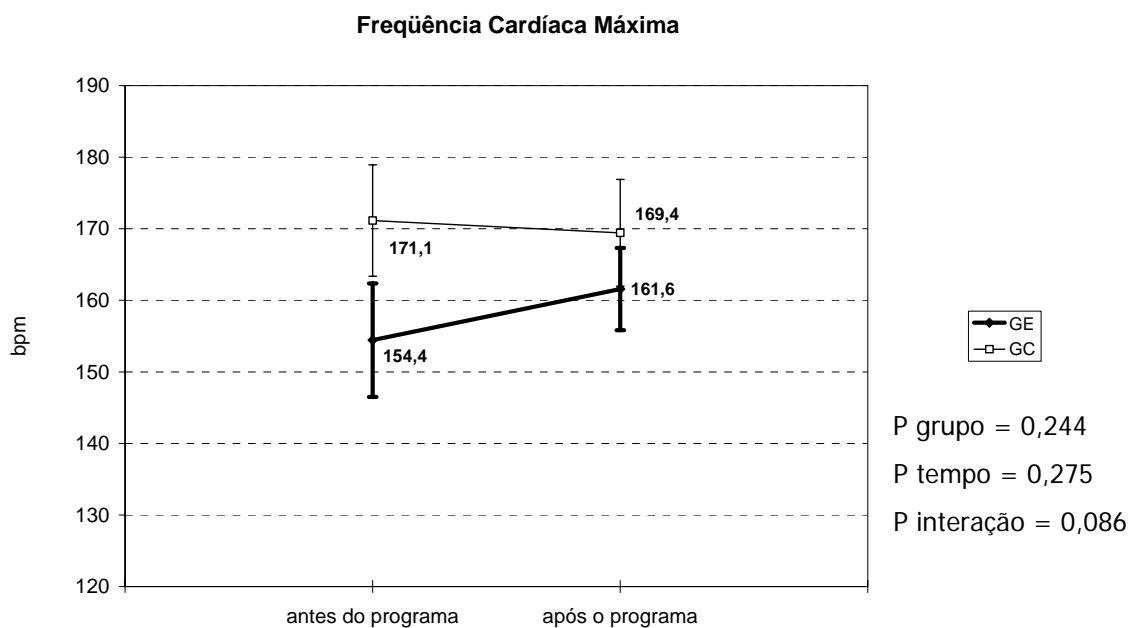


Figura 1 - Frequência cardíaca máxima antes e após a participação no programa

#### *Pico de consumo de oxigênio ( $VO_2$ pico)*

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre eles ( $p=0,149$ ) no pré e no pós-teste em relação ao  $VO_2$  pico. Entretanto, após o programa de exercício aeróbio os dois grupos mostraram aumento neste parâmetro ( $p=0,006$ ), indicando melhora da capacidade aeróbia (Figura 2).



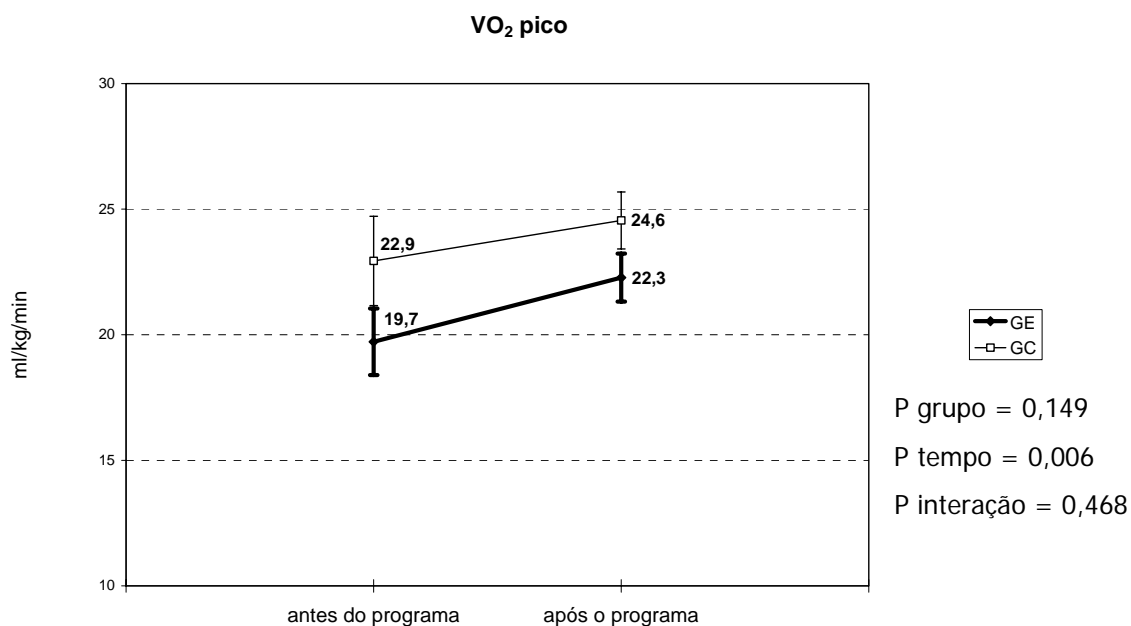


Figura 2 - VO<sub>2</sub> pico antes e após a participação no programa

### *Tempo de Teste*

Na segunda avaliação da capacidade aeróbia, os sujeitos de ambos os grupos foram capazes de realizar um teste significativamente mais longo ( $p=0,001$ ), porém não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de teste ( $p=0,557$ ), tanto antes como após o programa (Figura 3).

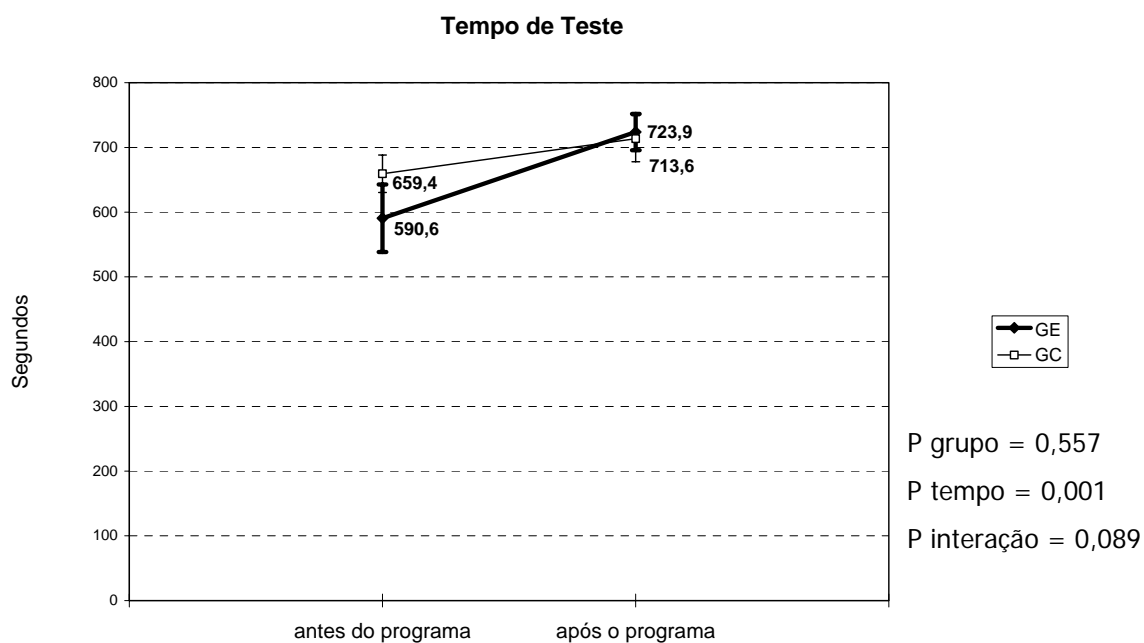


Figura 3 - Tempo de teste antes e após a participação no programa

### *Velocidade de treino na primeira e na última semana*

Ambos os grupos apresentaram aumento da velocidade média de treino ao compararmos a primeira e a última semana do programa ( $p=0,001$ ), mantendo a mesma frequência cardíaca. Não houve diferença estatística entre os grupos (Figura 4).

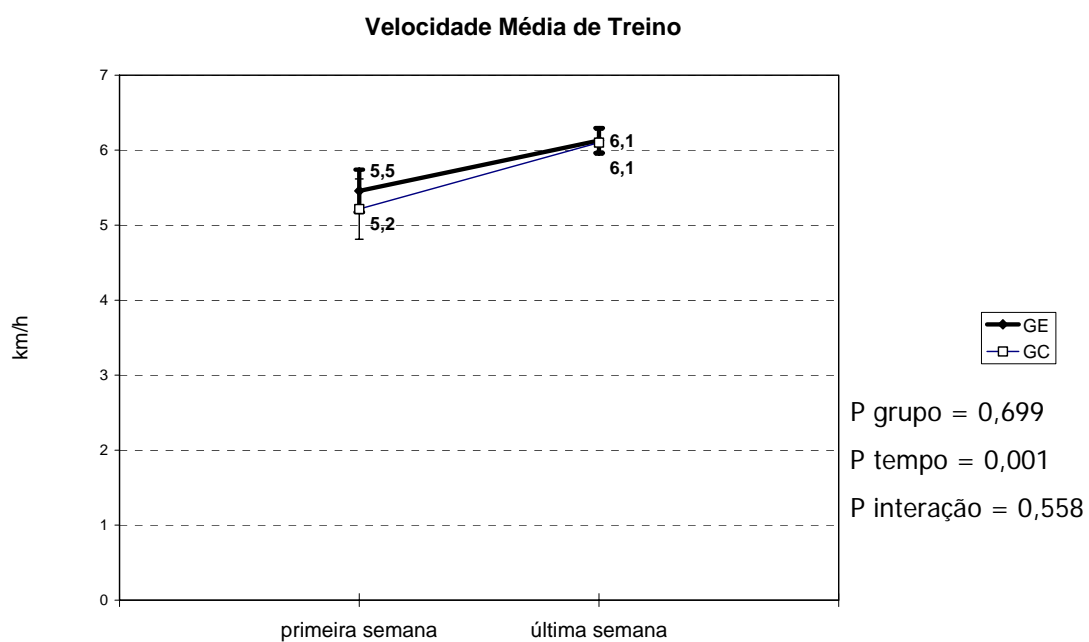


Figura 4 - Velocidade média de treino na primeira e na última semana do programa

#### 4.4 Concentração de Lactato

##### *Concentração de lactato em repouso*

Apesar das diferenças observadas na Figura 5, não houve diferença estatística entre o pré e o pós-teste em ambos os grupos ( $p=0,068$ ), bem como não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de concentração de lactato em repouso do GC e do GE ( $p=0,072$ ).

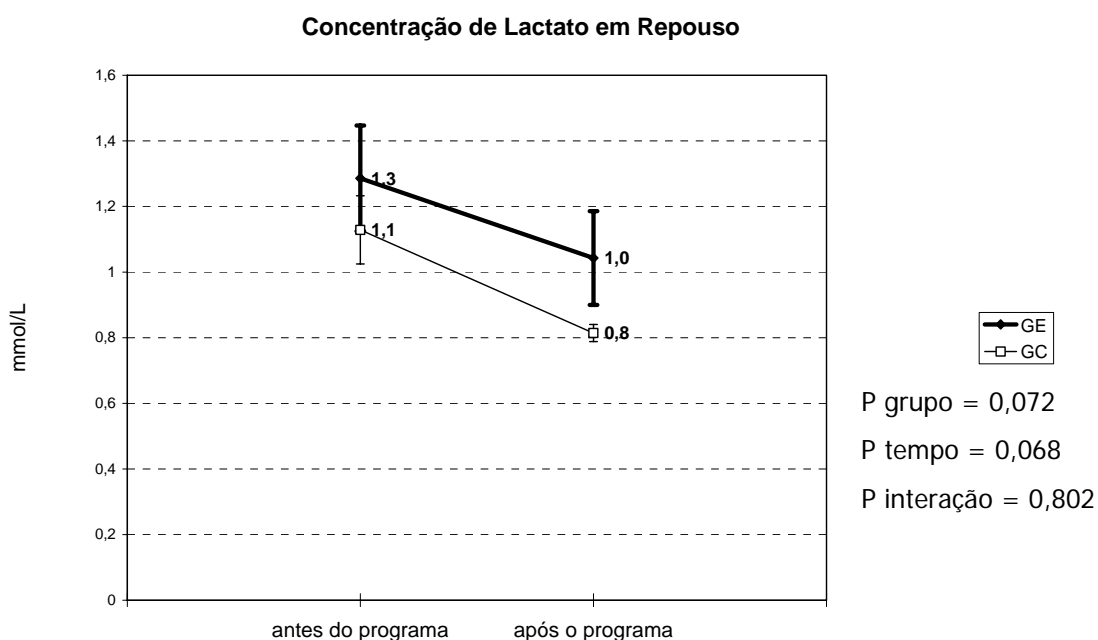


Figura 5 - Concentração de lactato em repouso antes e após a participação no programa

##### *Concentração de lactato no pico do exercício*

Após oito semanas de exercício aeróbio, as pacientes com Esclerose Sistêmica e as controles foram capazes de suportar uma acidose maior ( $p=0,010$ ), porém, não houve diferença entre os grupos ( $p=0,088$ ) (Figura 6).

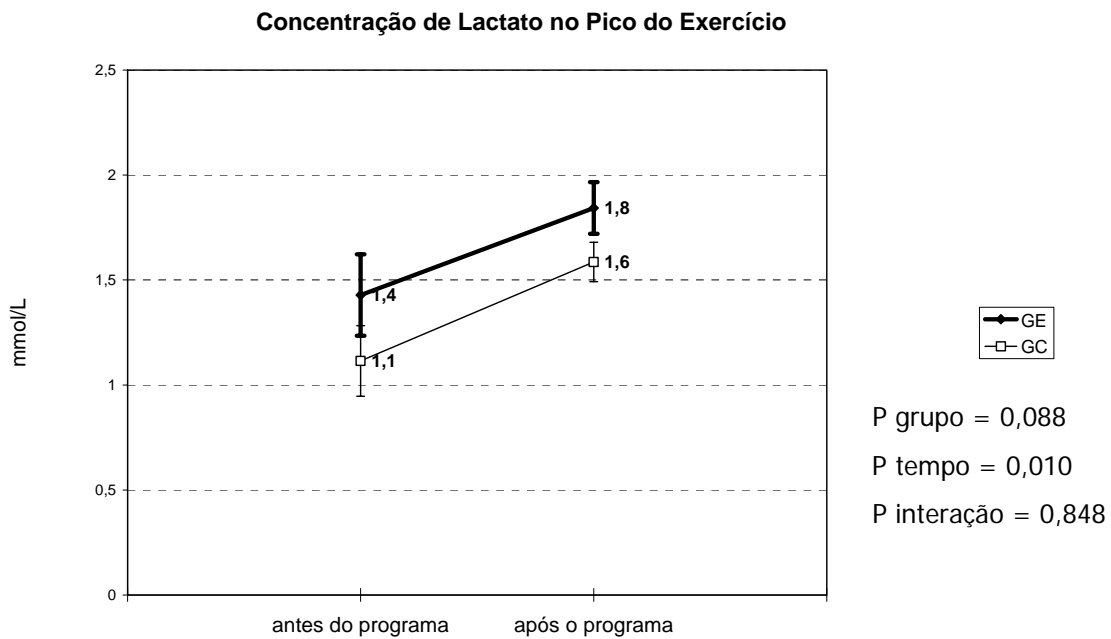


Figura 6 - Concentração de lactato no pico do exercício na primeira e na última semana do programa

## 4.5 Saturação de oxigênio

### *Saturação de oxigênio em repouso*

Não houve diferença estatística entre os valores de saturação de oxigênio em repouso apresentados antes e após o programa por ambos os grupos ( $p=0,481$ ). O GE apresentou valores mais baixos ( $p=0,032$ ) desta variável, tanto antes como após a participação. É interessante notar que a variabilidade é maior no GE em relação ao GC (Figura 7).

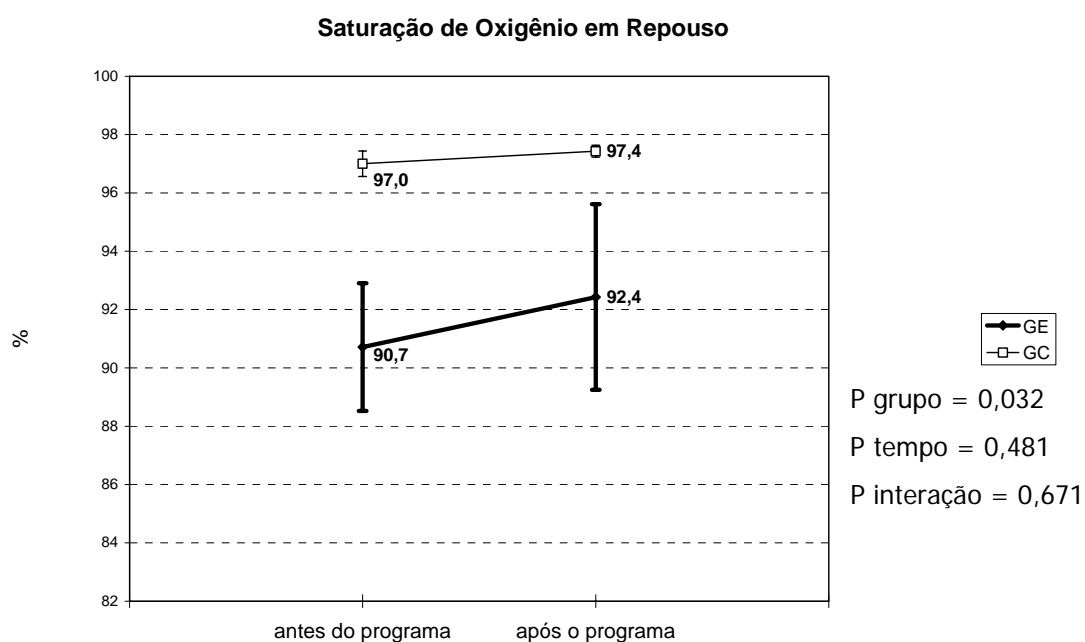


Figura 7 - Saturação de oxigênio em repouso antes e após a participação no programa

### *Saturação de oxigênio no pico do exercício*

No GC não houve mudança na saturação de oxigênio no pico do exercício na primeira e na última semanas do programa  $p=0,732$ . Já no GE, observamos um aumento significativo neste parâmetro  $p=0,048$  (Figura 8).

O efeito de interação foi significativo ( $p=0,034$ ), reforçando a hipótese de que os perfis não são paralelos.

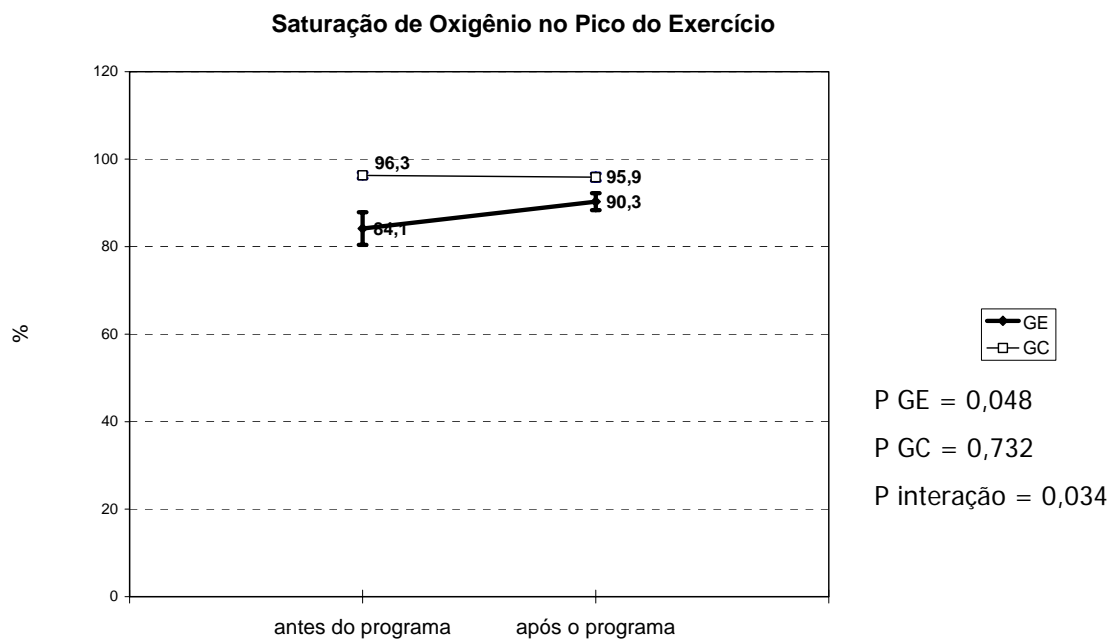


Figura 8 - Saturação de oxigênio no pico do exercício na primeira e na última semana do programa

#### 4.6 Qualidade de vida

Não verificamos mudanças significativas nos escores de avaliação geral da qualidade de vida em ambos os grupos ao compararmos a avaliação realizada antes e a realizada logo após o término do programa ( $p=0,150$ ). Entretanto, as pacientes do GE apresentaram escores mais baixos que as controles nos dois momentos avaliados ( $p=0,001$ ) (Figura 9).

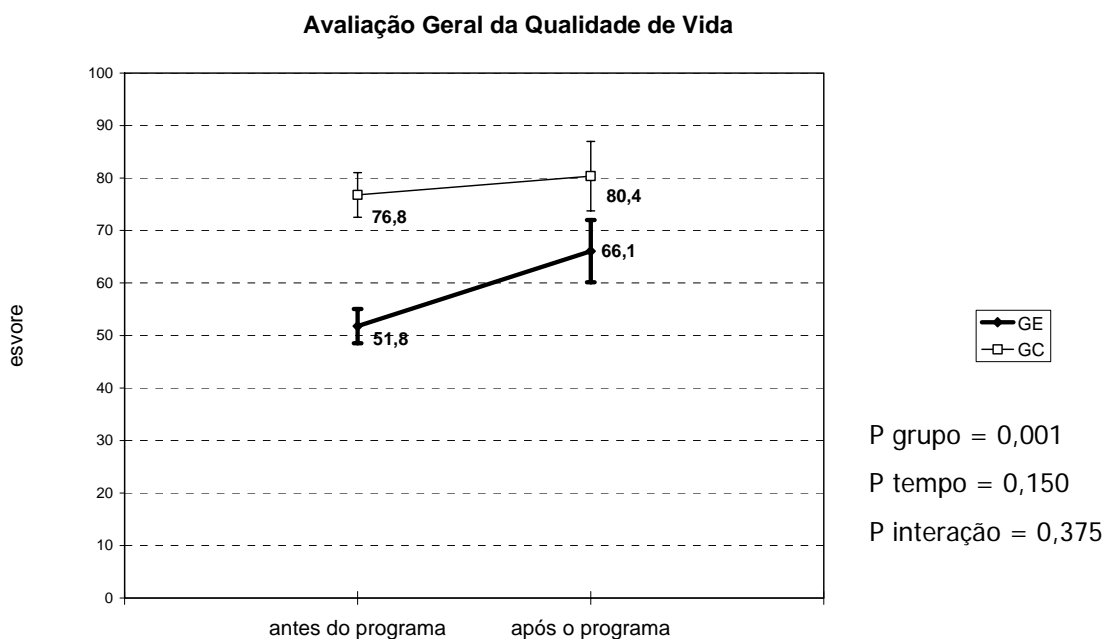


Figura 9 - Avaliação geral do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa

No domínio físico, a Figura 10 evidencia que o GE possuía escores significativamente mais baixos ( $p=0,005$ ) que o GC nos dois momentos avaliados, e a participação no programa não aumentou de forma significativa os escores de pacientes e controles.

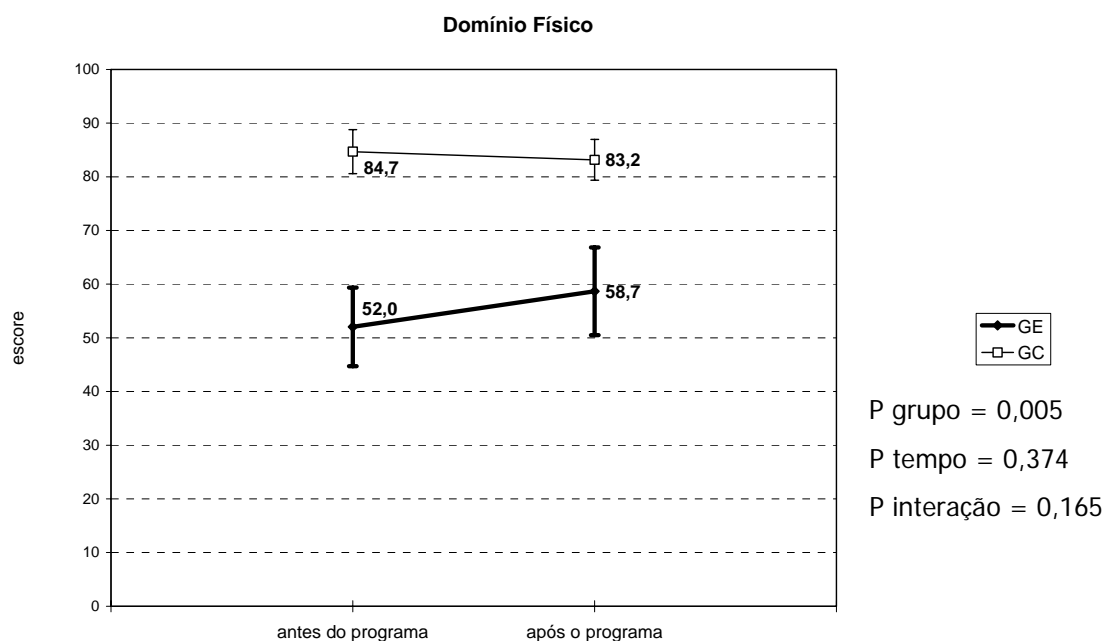


Figura 10 - Domínio físico do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa

No domínio psicológico (Figura 11), ambos os grupos apresentaram escores mais elevados após o programa de exercícios ( $p=0,035$ ), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos dois momentos.

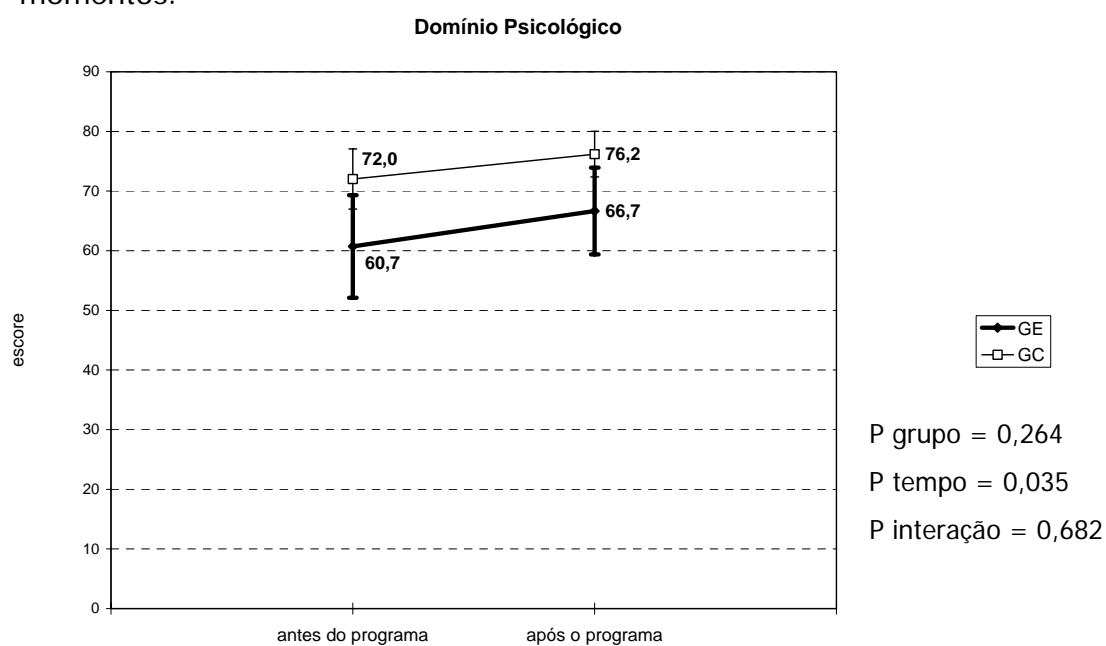


Figura 11 - Domínio psicológico do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa



Apesar das diferenças observadas na Figura 12, não houve aumento no escore do domínio das relações sociais do instrumento de qualidade de vida em ambos os grupos ( $p=0,321$ ), nem tampouco diferença significativa entre eles ( $p=0,145$ ).

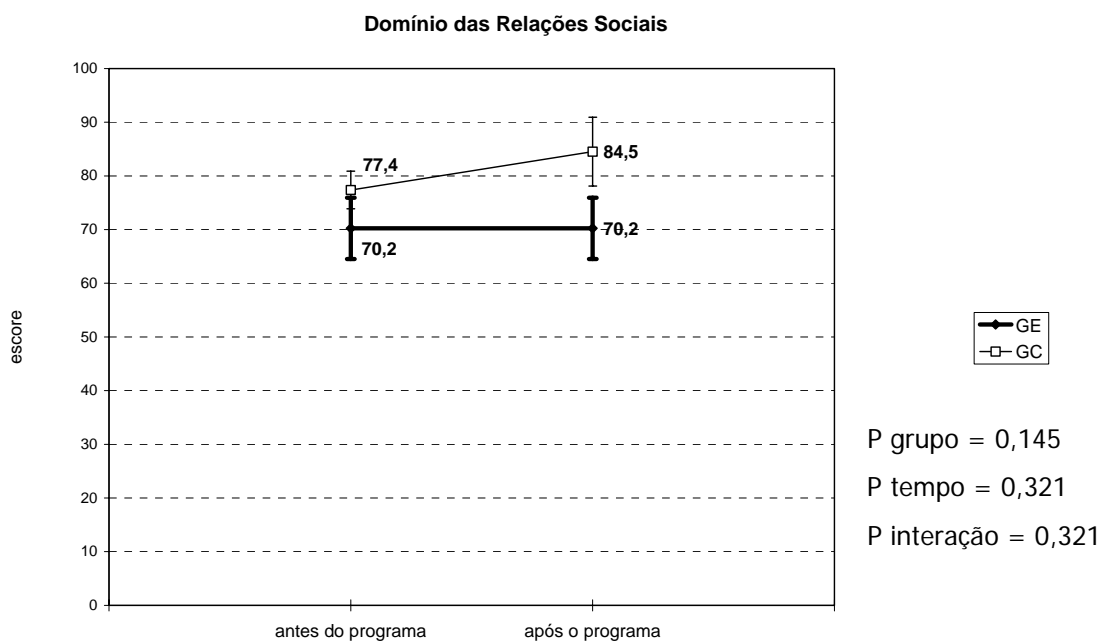


Figura 12 - Domínio das relações sociais do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa

No domínio do meio ambiente (Figura 13), GE e GC mostraram escores mais elevados após a intervenção ( $p=0,052$ ), e não houve diferença estatística entre os grupos tanto antes como após a participação no programa ( $p=0,452$ ).

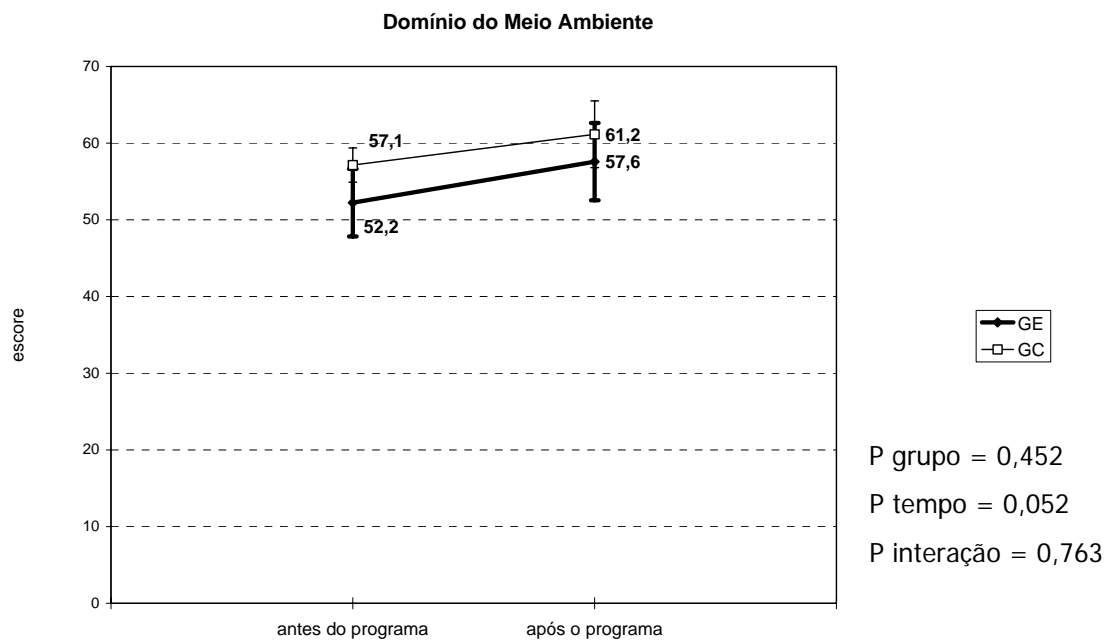


Figura 13 - Domínio do meio ambiente do instrumento de qualidade de vida antes e após a participação no programa

## 5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do exercício aeróbio em pacientes com Esclerose Sistêmica. O exercício aeróbio de intensidade moderada melhorou significativamente a capacidade aeróbia das nossas pacientes.

Este é o primeiro estudo prospectivo envolvendo atividade aeróbia em pacientes com esta doença. Embora a literatura confirme a segurança deste tipo de intervenção em pacientes com outras doenças reumatológicas, a Esclerose Sistêmica possui particularidades que poderiam impedir a generalização destes resultados. Isto justifica nossa opção por selecionar pacientes sem evidências de comprometimento cardíaco ou pulmonar. Optamos por selecionar pacientes sem estas complicações para que, determinada a segurança do exercício aeróbio, pudessem ser realizadas futuras investigações com pacientes em condições mais severas e que possivelmente demandassem investigações mais aprofundadas.

Para a avaliação da capacidade aeróbia, escolhemos o teste ergoespirométrico, por ser um exame que vem sendo amplamente utilizado para este fim, e cuja segurança já foi demonstrada em diversos estudos com pacientes com ES (Sudduth et al., 1993; Blom-Bülow et al., 1983, Morelli et al., 2000; Schwaiblmair et al., 1996; Oliveira et al., 2007).

Um dos critérios de exclusão do GE foi a PSAP maior que 40mmHg.

Nossa opção por este critério levou em consideração o fato de que alguns autores utilizam este valor como limite para o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar significativa em pacientes com ES (Giunta et al., 2000; Strange et al., 2000; Murata et al, 1997).

O American College of Sports Medicine (1994) recomenda que a duração do exercício aeróbio para pacientes com doença coronária deva ser entre 20 e 40 minutos, e que o período de aquecimento e desaquecimento, incluindo exercícios de alongamento, deva totalizar 10 minutos. Por razões de segurança, adotamos este procedimento em nosso estudo.

Diversos estudos recentes obtiveram resultados positivos ao submeterem a amostra a programas de exercício aeróbio com duração de oito semanas, duas vezes por semana (Prescott et al., 2008; Ziegler et al., 2006; Thijssen et al., 2007). Por esta razão, nosso programa de exercícios foi planejado desta forma.

Todas as pacientes deste estudo realizaram um teste de esforço máximo, atingindo ambos os limiares ventilatórios, antes e após as 8 semanas de programa de exercício aeróbio. Nenhuma das nossas pacientes apresentou arritmia tanto em repouso como durante o teste de esforço, ao contrário dos achados de um estudo anterior (Blom-Bülow et al., 1983). Em toda a nossa amostra, a razão para a interrupção do teste foi a fadiga cardiovascular, e não periférica. Esses achados reforçam a eficácia do teste ergoespirométrico como uma ferramenta fundamental para a prescrição do exercício visando promover melhoria no condicionamento das pacientes.

A aderência ao programa de exercício foi de 100% em ambos os grupos, Esclerose Sistêmica e controle. No GE, o escore de Rodnan foi similar antes e após a intervenção, e a incidência de úlceras digitais e fenômeno de Raynaud permaneceu estável. Isto confirma a segurança do exercício aeróbio em pacientes com Esclerose Sistêmica.

As pacientes do GE apresentaram melhoria nos escores de qualidade de vida, embora não tenha havido diferenças estatisticamente significantes entre os escores do instrumento antes e após a intervenção. Este fato pode ser explicado em parte pela curta duração do programa de exercícios. No nosso estudo, o programa teve a duração de oito semanas. Com um tempo maior de participação, acreditamos que poderíamos ter notado um resultado significativo. Além disso, nossa amostra foi pequena, e por isso, apresentou grande variabilidade. Com uma amostra maior, os resultados obtidos pelo GE poderiam ter sido mais expressivos, visto que ao compararmos pacientes e controles em relação à evolução desta variável, notamos que as pacientes aumentaram mais a sua qualidade de vida que as controles.

Estudos anteriores com outras doenças reumatológicas já mostraram evidências de melhora na qualidade de vida com este tipo de intervenção (Tench et al., 2003; Daltroy et al., 1995). Entretanto, estes trabalhos consideraram outras doenças, de início recente e com um período de exercício mais longo (doze semanas), e isto pode explicar a diferença entre os resultados destes estudos e os nossos resultados.

Uma limitação do nosso estudo é que não se pode generalizar os resultados aqui contidos. Pelo fato de a ES ser uma patologia rara, e também por termos sido bastante cuidadosos na seleção dos pacientes, nossa amostra foi pequena. Fomos extremamente rigorosos com os critérios de inclusão e exclusão, especialmente em relação à limitação pulmonar. Deve-se também levar em consideração que o comprometimento pulmonar, embora seja muito comum em ES (Ferri et al., 2002), não estava presente na nossa amostra. Isto pode não refletir os aspectos clínicos usuais da maioria dos pacientes com ES.

O aumento na saturação de oxigênio no pico do exercício é provavelmente um dos nossos mais importantes achados. A limitação funcional mais comum em pacientes com doença pulmonar é a deficiência nas trocas gasosas (Villalba et al., 2007). Em estágios iniciais, a saturação de oxigênio é normal em repouso, mas à medida que a demanda do exercício aumenta, pode ocorrer dessaturação. Após oito semanas de exercício aeróbio, nós observamos um aumento significativo na saturação de oxigênio das nossas pacientes, o que não ocorreu com as controles, uma vez que elas já apresentavam um valor normal desta variável no pré-teste.

Mesmo sem comprometimento pulmonar, nossas pacientes com ES apresentaram uma saturação de oxigênio em repouso significativamente mais baixa quando comparadas às controles. Após o programa, elas mostraram uma saturação de oxigênio no pico do exercício significativamente mais alta. Este aumento na saturação poderia

proporcionar uma habilidade aumentada para tarefas da vida diária que demandam capacidade aeróbia, como por exemplo a caminhada.

Alguns estudos já mostraram que a saturação de oxigênio é um preditor da capacidade aeróbia, enquanto que a dessaturação durante o exercício é um preditor de mortalidade em pacientes com doença pulmonar (Casanova et al., 2008; Lama et al., 2003). O aumento na saturação de oxigênio, observado no GE em esforço, pode refletir a eficácia do exercício aeróbio como fator de prevenção nessas pacientes, que possuem grande incidência de envolvimento pulmonar.

O exercício altera o remodelamento vascular, proporcionando angiogênese (formação de novas redes de capilares) e arteriogênese (crescimento de arteríolas colaterais pré-existentes, levando à formação de artérias de ampla condução, capazes de compensar a perda de função de outras artérias ocluídas) (Leung et al., 2008). A longo prazo, o exercício pode produzir melhorias no fluxo sanguíneo, através da redução do tônus vascular (Yung et al., 2009). Na circulação pulmonar, o efeito vasoconstritor da endotelina é reduzido com o exercício (Merkus et al., 2003), e isto também pode ter contribuído para os nossos resultados.

O transporte de oxigênio reduzido pode ser causado por mecanismos ventilatórios ou por mudanças metabólicas (Blom-Bülow et al., 1983). Como nossas pacientes eram sedentárias, nós especulamos que o programa de exercício também pode ter tido o benefício de estimular uma mecânica

ventilatória mais eficiente, e isto também explicaria o aumento na saturação de oxigênio em esforço.

O aumento da capacidade aeróbia é reforçado pelo aumento significativo na concentração de lactato no pico de exercício após o programa. O exercício físico realizado entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratório faz com que os músculos produzam lactato, que precisa ser removido para que o sujeito tolere mais tempo de exercício (Jacobs, 1986). Ao final do programa de exercício, as pacientes com ES eram capazes de remover a acidose de maneira mais eficiente, aumentando, desta forma, sua capacidade aeróbia. Isto pode ser devido a um aumento na ventilação, que levou a uma melhor troca gasosa e também melhorou o metabolismo muscular.

O exercício aeróbio numa intensidade próxima de 2mmol/L é suficiente como estímulo de prevenção e reabilitação cardíaca (Kinderman et al., 1979). Como tivemos o cuidado de planejar o exercício individualmente para que a intensidade do esforço ficasse entre o LA e no máximo 10% abaixo do PCR, a média da concentração de lactato em exercício de pacientes e controles não ultrapassou 1,8mmol/L. Este valor coincide com o primeiro aumento na concentração de lactato provocado pelo exercício, que se aproxima do LA ventilatório (Wasserman et al., 1999).

Como as pacientes não apresentavam evidências de comprometimento pulmonar, hipertensão pulmonar significativa ou anemia, a redução na saturação de oxigênio durante o esforço, observada no pré-



teste, pode ser explicada por algum grau de limitação pulmonar, ainda que ela não esteja aparente na tomografia computadorizada, prova de função pulmonar ou ecocardiografia em repouso. Dois estudos anteriores levantaram a hipótese de que a ausência de comprometimento pulmonar associada à algum grau de intolerância ao exercício pode ser um preditor de uma doença pulmonar oculta ou futura (Alkotob et al., 2006; Oliveira et al., 2007).

Em um estudo recente, o teste de esforço foi utilizado para detectar vasculopatia pulmonar precoce em pacientes com ES sem hipertensão arterial pulmonar (Karpouzas et al., 2008). Esta descoberta pode ser utilizada para afastar outras causas de intolerância ao exercício nesta população, e mostra que algumas variáveis do teste de esforço podem identificar o que seria um predecessor da hipertensão pulmonar.

Alguns autores estabeleceram uma relação direta entre hipertensão arterial pulmonar e intolerância ao exercício (Tolle et al., 2008; Valli et al., 2008), inclusive em pacientes com ES (Morelli et al., 2000). As pacientes do nosso GE apresentavam PSAP menor que 40mmHg. Elas suportaram bem o exercício, não tiveram nenhuma intercorrência, e se beneficiaram com o programa. Embora não tenhamos feito a ecocardiografia ao final do programa, acreditamos que o exercício aeróbio seja uma intervenção segura para pacientes com hipertensão pulmonar leve a moderada.

Atualmente a literatura tem discutido bastante o papel do exercício sobre as citocinas pró e anti-inflamatórias. Há evidências de que o exercício

aeróbio em alta intensidade induz um aumento nas citocinas pró-inflamatórias, que é mediado pela liberação de citocinas anti-inflamatórias e inibidores de citocinas. Estes dois últimos restringem a magnitude e a duração da resposta inflamatória ao exercício (Ostrowski et al., 1999).

Além disso, começam a surgir algumas evidências de que o exercício pode reduzir a expressão dos genes envolvidos na inflamação e fibrose em pacientes com doenças reumatológicas, e que a sobrecarga mecânica sobre os condrócitos pode reduzir a expressão das citocinas pró-inflamatórias (Lundberg e Nader, 2008). Estes achados podem indicar que o exercício seja capaz de reduzir a inflamação no ambiente tecidual local.

Uma vez que ainda há poucos estudos sobre este assunto, que existem algumas controvérsias na literatura e que ainda não foram pesquisados estes efeitos em pacientes com ES, não podemos tirar conclusões neste sentido em relação ao nosso programa de exercícios.

Pacientes com ES sem comprometimento pulmonar têm potencial para aumentar seu condicionamento aeróbio quando submetidas a um programa de exercícios monitorado. Portanto, o exercício pode ser considerado uma terapia adjunta segura e eficaz para pacientes com ES.

## 6. CONCLUSÃO

O exercício aeróbio é seguro e eficaz para pacientes com ES, que aumentaram significativamente a capacidade aeróbia, a tolerância ao esforço e a saturação de oxigênio em exercício. Nossos resultados reforçam a hipótese de que melhorar a capacidade aeróbia é uma meta possível no tratamento da Esclerose Sistêmica. Os benefícios em longo prazo desta intervenção precisam ser investigados em estudos prospectivos mais abrangentes.

## 7. ANEXOS

**ANEXO A - Instrumento de avaliação da qualidade de vida**

# WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL  
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE  
GENEBRA

**Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil  
Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck  
Professor Adjunto  
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre – RS - Brasil**

## Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões** . Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas** . Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

Você recebe dos outros o apoio de que necessita?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

Você recebe dos outros o apoio de que necessita?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número que lhe parecer a melhor resposta.

1) Como você avaliaria a sua qualidade de vida?

muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	2	3	4	5

2) Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas duas últimas semanas.

3) Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

4) O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

5) O quanto você aproveita a vida?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

6) Em que medida você acha que sua vida tem sentido?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

7) O quanto você consegue se concentrar?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

8) Quão seguro (a) você se sente em sua vida diária?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

9) Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre quão completamente você tem sentido ou era capaz de fazer certas coisas nas duas últimas semanas.

10) Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

11) Você é capaz de aceitar sua aparência física?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

12) Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

13) Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

14) Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre quão bem ou satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas duas últimas semanas.

15) Quão bem você é capaz de se locomover?

muito mal	mal	nem mal nem bem	bem	muito bem
1	2	3	4	5

16) Quão satisfeito(a) você está com seu sono?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5



17) Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

18) Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

19) Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

20) Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

21) Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

22) Quão satisfeito(a) você está com o apoio que recebe dos seus amigos?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

23) Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

24) Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

25) Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

26) Com que frequência você tem sentimento negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?

nunca	algumas vezes	freqüentemente	muito fre- quentemente	sempre
1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? \_\_\_\_\_

Quanto tempo você levou para preencher este questionário? \_\_\_\_\_

**Você tem algum comentário sobre o questionário?**

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## **ANEXO B - Artigo em inglês**

### **Aerobic Exercise is Safe and Effective in Systemic Sclerosis**

#### **Abstract**

Several studies have established that systemic sclerosis patients have a reduced exercise capacity when compared to healthy individuals. It is relevant to evaluate whether aerobic exercise in systemic sclerosis patients is a safe and effective intervention to improve aerobic capacity. Seven patients without pulmonary impairment and seven healthy controls were enrolled in an 8-week program consisting of moderate intensity aerobic exercise. Patients and controls had a significant improvement in peak oxygen consumption ( $19.72 \pm 3.51$  vs.  $22.27 \pm 2.53$  and  $22.94 \pm 4.70$  vs.  $24.55 \pm 3.00$ , respectively,  $p=0.006$ ), but the difference between groups was not statistically significant ( $p=0.149$ ). This finding was reinforced by the fact that at the end of the study both groups were able to perform a significantly higher exercise intensity when compared to baseline, as measured by peak blood lactate ( $1.43 \pm 0.51$  vs.  $1.84 \pm 0.33$  and  $1.11 \pm 0.45$  vs.  $1.59 \pm 0.25$ , respectively,  $p=0.01$ ). Patients improved the peak exercise oxygen saturation comparing to the baseline ( $84.14 \pm 9.86$  vs.  $90.29 \pm 5.09$ ,  $p=0.048$ ). Rodnan score was similar before and after the intervention ( $15.84 \pm 7.84$  vs.  $12.71 \pm 4.31$ ,  $p=0.0855$ ). Digital ulcers and Raynaud's phenomenon remained stable. Our data support the notion that improving aerobic capacity is a feasible goal in systemic sclerosis management. The long term benefit of this intervention needs to be determined in large prospective studies.

Keywords: oxygen consumption, oxygen saturation, blood lactate, quality of life.

## **INTRODUCTION**

Systemic Sclerosis (SSc) is a chronic rheumatic disease characterized by progressive fibrosis of the skin and circulation abnormalities (most notably Raynaud's phenomenon) involving multiple organ systems, including musculoskeletal, renal, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal systems, with fibrotic and/or vascular complications [9].

It seems that sedentarism and some drugs used in the treatment of rheumatic disorders may have negative effects on the cardiovascular system, increasing the risk of cardiovascular disease in addition to other side effects, such as muscle weakening, which in turn may lead to deterioration of the physical condition [22]. Aerobic exercise has already been shown to be effective and safe for patients with cardiovascular and pulmonary chronic diseases [13]. Regarding rheumatic diseases, it has been well documented that exercise programs can improve aerobic capacity and muscle function in patients with rheumatoid arthritis, inflammatory myositis and fibromyalgia. [10,4,16].

A recent review demonstrated that patients with mild to moderate systemic lupus and primary Sjögren syndrome who exercise at a moderate to high intensity level benefit with regard to aerobic capacity, fatigue, physical function and depression [17].

Although several studies have established that SSc patients have a reduced exercise capacity when compared to predicted values of healthy individuals [15, 24, 19, 11, 2, 12], the effects of exercise on the cardiovascular system of SSc patients remains under investigation.

To our knowledge, this is the first prospective study of SSc patients concerning an exercise program. Therefore, the purpose of our study was to evaluate the effect of a supervised cardiovascular exercise in terms of exercise tolerance, aerobic capacity and quality of life in women with SSc.

## **PATIENTS AND METHODS**

The medical histories of 250 outpatients from the Scleroderma Clinic of Rheumatology Division from University of Sao Paulo School of Medicine were analyzed. To

participate in this study, inclusion criteria were female gender, diagnosis of SSc according to the American Rheumatism Association criteria [18] and sedentarism for at least six months (defined by the lack of regular physical activity one or more times a week, as evaluated by the same researcher during individual interviews). Exclusion criteria were male gender, computed tomography (CT) evidence of pulmonary involvement, echocardiography evidence of cardiac impairment, pulmonary artery systolic pressure (PASP) equal to or above 40 mmHg, history of myositis, history of tobacco use, renal insufficiency, hypertension or anemia. Patients who presented symptoms like cough, dyspnea, thoracic pain, malabsorption, dysmotility and resting arrhythmia in a preliminary clinical examination were also excluded from our sample.

Pathologic lung impairment, also an exclusion criterion, was considered when forced vital capacity (FVC) (measured by spirometry) and diffusion lung capacity of carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ) (measured in a single-breath), were lower than 75% of the predicted value.

The number of qualified patients was 22, of which nine agreed to participate and seven completed the study. Their ages varied from 34 to 58 years old, and all of them were currently taking D-penicillamine, pentoxifiline and diltiazem. None were taking corticosteroids or immunosuppressive drugs.

The SSc group had five patients with limited cutaneous SSc and two patients with the diffuse cutaneous form of the disease. Mean disease duration was  $12.6 \pm 7.1$  years and mean modified Rodnan score [23] was  $15.29 \pm 7.85$ .

As a control group, we invited seven healthy women (as confirmed by medical history and clinical evaluation) who were employees of the Clinicas Hospital from University of Sao Paulo School of Medicine. Control group volunteers were not taking any medication, were non-smokers and were sedentary for at least six months.

All subjects gave written informed consent to participate in the study, which was approved by the Human Subject Protection Committee of Clinicas Hospital, University of Sao Paulo School of Medicine.

### **Cardiopulmonary stress test**

The exercise test was performed after a 2-hour fast and 24-hour caffeine abstinence. All subjects had a cardiopulmonary stress test performed on a treadmill (Inbramed Millennium, RS, Brazil). Subjects underwent the test according to the conventional Bruce protocol [7], before and after the 8-week exercise program. This protocol has fixed increments in speed and incline at every three minutes, and was selected because it has been widely used for decades, including its use in populations with low physical fitness. Oxygen uptake ( $VO_2$ ), production of carbon dioxide ( $VCO_2$ ) and ventilation (VE) were determined by means of gas exchange on breath-by-breath basis in a computerized system (Aerosport-teem100, Ann Arbor, USA) with the Micromed ErgoPC Elite 3.2 (Brasília, Brazil) software.  $VO_{2peak}$  was defined as the maximum attained  $VO_2$  at the end of the exercise period in which the subject could no longer maintain the treadmill speed due to symptoms (dyspnea or fatigue) which precluded continuation of the test.

Anaerobic threshold (AT) was determined to occur at the break point between the increase  $VCO_2$  output and  $VO_2$  (V-slope) or the point which the ventilatory equivalent for oxygen ( $VE/VO_2$  ratio) was the lowest before a systematic increase. Respiratory compensation point (RCP) was determined to occur at the point which the ventilatory equivalent for carbon dioxide ( $VE/VCO_2$  ratio) was the lowest before a systematic increase. Heart rate was monitored continuously by electrocardiogram. Arterial blood pressure was monitored non-invasively during rest and at peak exercise.

### **Blood lactate concentration assessment**

Blood lactate concentration was measured at all sessions at the earlobe site, and while at rest in all samples. We also registered the value of this variable in the final minute of the aerobic exercise, before the cool down period.

Measurements were taken with Accusport portable lactate analyzer (Boeringer Mannheim, Castle Hill, Australia).

### **Oxygen saturation assessment**

Oxygen saturation was measured at all sessions at the forefinger site, and while at rest in all samples. We also registered the value of this variable in the final minute of the aerobic exercise, before the cool down period.

Measures were taken with Moriya 1060 portable pulse oximeter (Moriya, Sao Paulo, Brazil).

### **Quality of life assessment**

To assess quality of life, we used the instrument WHOQOL-bref [21]. This instrument is available in 20 languages and has been validated in Portuguese by Fleck et al, 1999 [6].

### **Exercise program**

The exercise program was eight weeks long. Subjects from the SSc and control groups underwent 40 minute sessions, twice a week.

The intensity of the aerobic exercise was constantly monitored to ensure its performance within AT and 10% before RCP from the cardiopulmonary test, according to a safety protocol developed for cardiac insufficient patients [14]. Heart rate was monitored with Polar monitors (A1 model, Kempele, Finland). The first five minutes of exercise were a warm-up period, where speed was progressively increased until target heart rate was reached. In the last five minutes of exercise the sample performed a cool down, decreasing speed until full stop.

In the first session, subjects performed 15 minutes of aerobic exercise within the target heart rate. In the second session, this time was increased to 20 minutes, 25 minutes in the third and 30 minutes in all subsequent sessions.

## Statistical analysis

Descriptive data are reported as means, medians, standard deviations, 1st and 3rd quartiles, minimum and maximum values. In order to compare the groups' homogeneity concerning age and BMI, we used the student's t test for independent samples, once measures of asymmetry and shortness, and also Shapiro Wilk test, which did not reject the hypothesis of a normal distribution of data. Since our sample was small, we also performed the non-parametric test of Mann-Whitney, which also supported the validity of data and provided outcomes similar to other tests.

To evaluate the groups' evolution after the exercise program, a model of two-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures taking two factors into consideration (group and time) was adjusted for each variable. The adopted significance level was 0.05.

The statistic software used for these calculations was SPSS for Windows, version 11.0.

## RESULTS

There was no difference between groups with regard to age and BMI (Table 1). However, it is worth noting that there is a higher variability in the SSc group.

Table 1. Characteristics of systemic sclerosis and control groups.

	SScG (n=7)	CG (n=7)
Age (years)*	45.57 ± 8.22	43.29 ± 4.89
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )**	28.00 ± 4.35	27.76 ± 2.46
Race (% caucasian)	85.71	85.71
Disease duration (years)	12.57 ± 7.06	---
Disease form (n,%)		
Diffuse	2 (28.57)	---
Limited	5 (71.42)	---

\*p=0,539;\*\*p=0,900. Values are mean±SD.



With reference to disease type, five of the seven subjects in the SSc group presented the limited form of the disease, while two had diffuse SSc. Mean disease duration time was 12.6 years (SD=7.1) with a minimum of three and maximum of 23 years of disease.

Table 2 shows a descriptive analysis of the SSc group, showing that patients had a high mean of FVC and DLCO, a low PASP and no anemia. Data from cardiopulmonary stress tests are presented on table 3.

Table 2. Pulmonary and hemogram characteristics of systemic sclerosis group, classified by disease subtype.

	Diffuse (n=2)	Limited (n=5)
Pulmonary measures		
FVC (% predicted)	77.5 ± 2.12	103.8 ± 25.79
DL <sub>CO</sub> (% predicted)	79.5 ± 2.12	96.4 ± 13.86
PSAP (mm Hg)	35.5 ± 0.70	33.2 ± 3.27
Hemogram		
Hb (mg/dl)	12.45 ± 0.07	13.34 ± 1.03

FVC= forced vital capacity; DL<sub>CO</sub>= diffusion lung capacity of carbon monoxide; PSAP= pulmonary artery systolic pressure; Hb= hemoglobin concentration. Values are mean±SD.

Table 3. Physiological parameters of cardiopulmonary stress tests of SSc and control groups.

	Baseline		After	
	SScG (n=7)	CG (n=7)	SScG (n=7)	CG (n=7)
HR peak (bpm)	154.43± 20.97	171.14± 20.58	161.57±15.22	169.43±19.73
VO <sub>2</sub> peak (ml/kg/min)*	19.72±3.51	22.94±4.70	22.27±2.53	24.55±3.00
% predicted VO <sub>2</sub> max	58.33±6.35	63.23±9.11	62.04±12.36	65.60±6.47
VO <sub>2</sub> AT (ml/kg/min)**	12.49±2.58	12.44±2.29	10.51±2.20	11.19±2.17
VO <sub>2</sub> RCP (ml/kg/min)***	14.84±2.52	17.11±4.62	16.26±2.07	16.57±4.59
MET*	5.63±1.00	6.55±1.34	6.36±0.72	7.01±0.85
Total test period (s)	590.57±137.77	659.43±76.56	723.86±74.36	713.57±94.27

HRpeak= peak heart rate; VO<sub>2</sub>peak = peak oxygen uptake; AT= anaerobic threshold; RCP= respiratory compensation point; MET= metabolic equivalent. Values are mean±SD.

One MET equals the resting metabolic rate of approximately 3.5 ml/kg/min

\*p=0.006 for time effect in both groups.

\*\*p=0.012 for time effect in both groups.

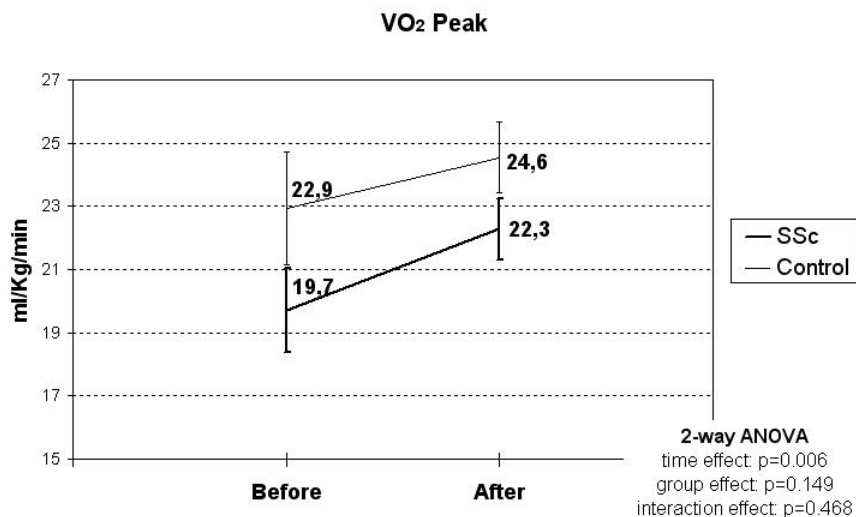
\*\*\*p=0.014 for SScG; p=0,40 for CG.

There were no undesirable cardiovascular or locomotor side-effects in either the SSc or control groups throughout the program. Patients did not present increases in the incidence of digital ulcers or Raynaud's phenomenon during the exercise sessions. Rodnan score was similar before and after the intervention (15.84±7.84 vs. 12.71±4.31, p=0.0855).

The general evaluation of quality of life revealed that there were no differences in this parameter regarding baseline and after the exercise program (p=0,150) for both groups.

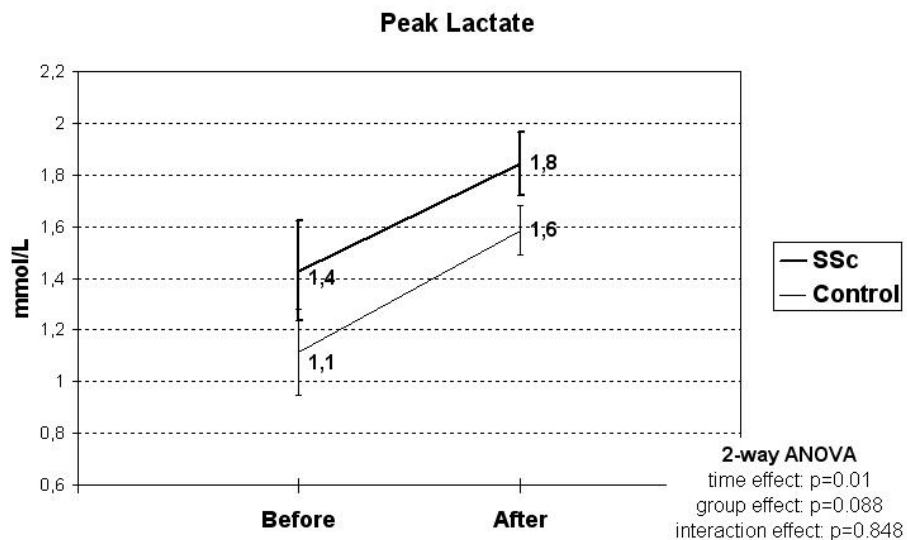
At baseline, no significant differences were observed in either group regarding VO<sub>2</sub> peak and lactate parameters, whereas rest and peak oxygen saturation were lower in patients (p=0.032 and p=0.034, respectively).

The main physiological parameters of cardiopulmonary stress test are presented on Table 3. The SSc patients and controls demonstrated a significant improvement in their VO<sub>2</sub> peak (19.72±3.51 vs. 22.27±2.53 and 22.94±4.70 vs. 24.55±3.00, respectively; p=0.006 for time effect; and p=0.468 for interaction effect) after 8 weeks of exercise (Figure 1), but there were no differences between the groups (p=0.149).

Figure 1: VO<sub>2</sub> peak before and after the exercise program.

This finding is reinforced by the fact that at the end of the study the SSc and control groups were able to perform a significantly higher exercise intensity ( $1.43 \pm 0.51$  vs.  $1.84 \pm 0.33$  and  $1.11 \pm 0.45$  vs.  $1.59 \pm 0.25$ , respectively; p=0.01 for time effect; p=0.088 for group effect; and p=0.848 for interaction effect) when compared to the baseline, as measured by peak blood lactate (Figure 2).

Figure 2: Peak blood lactate concentration in the 1st and 8th weeks of the exercise program.



At the end of the study, resting oxygen saturation did not improve with exercise for either the SSc or the control groups when compared to baseline data ( $90.71 \pm 5.79$  vs.  $92.43 \pm 8.42$  and  $97.00 \pm 1.15$  vs.  $97.43 \pm 0.53$ , respectively;  $p=0.481$  for time effect;  $p=0.671$  for interaction effect; and  $p=0.032$  for group effect). On the other hand, peak exercise oxygen saturation showed higher values in the SSc group when compared to the baseline ( $84.14 \pm 9.86$  vs.  $90.29 \pm 5.09$ ,  $p=0.048$  for time effect;  $p=0.034$  for interaction effect; and  $p=0.732$  for group effect), as shown in figures 3 and 4.

Figure 3: Resting oxygen saturation before and after the exercise program.

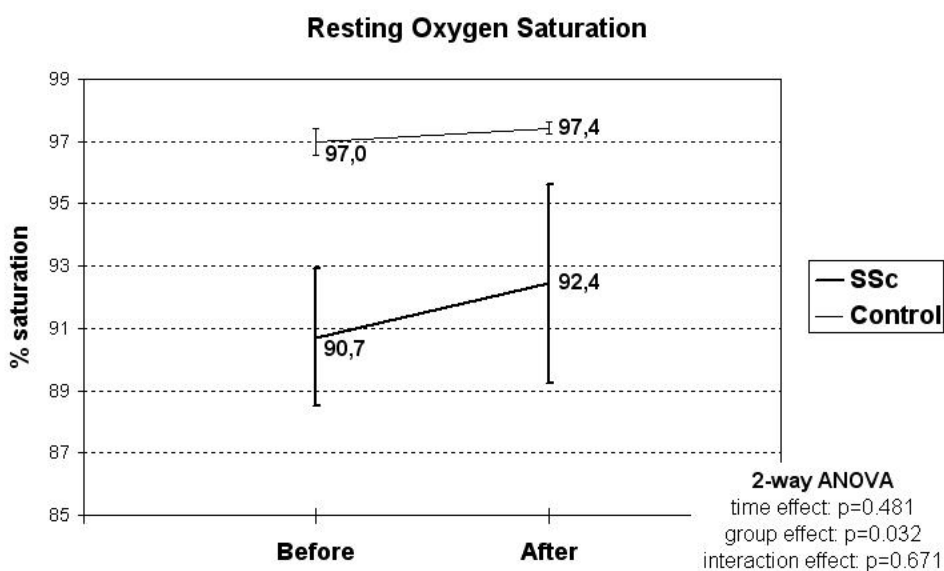
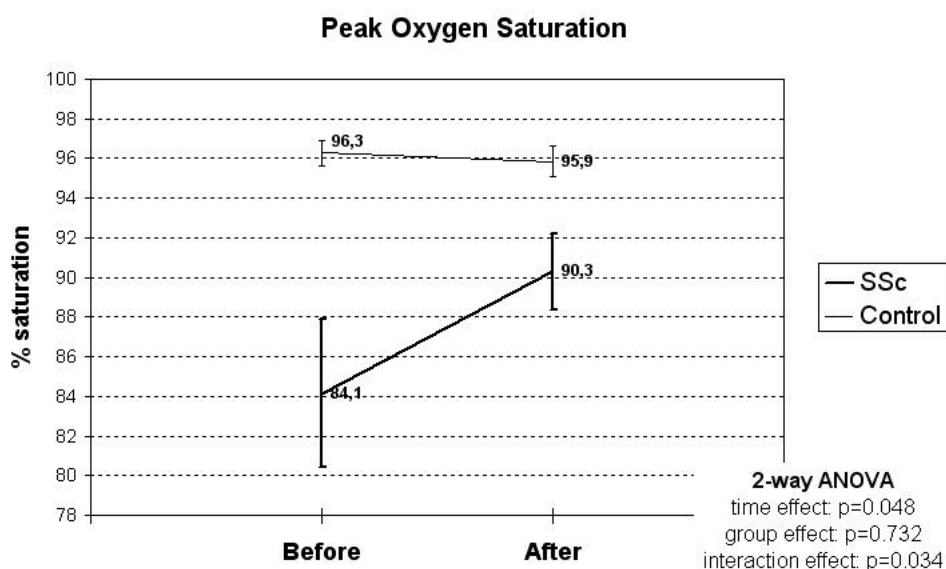


Figure 4: Peak oxygen saturation before and after the exercise program.



## DISCUSSION

The purpose of this study was to investigate the effects of aerobic exercise in patients with SSc. Moderate intensity aerobic exercise significantly improved exercise capacity in our patients. Female SSc patients without pulmonary involvement have the potential to improve their aerobic capacity and to increase their effort oxygen saturation when assigned to a monitored aerobic exercise program. Thus, exercise may be considered a safe and powerful potential adjunct therapy for patients with SSc.

All patients in this study performed a maximal exercise test, achieving both ventilatory thresholds, at baseline and after the 8-week aerobic exercise program. None of our patients had arrhythmia either at rest or during the exercise test, as opposed to the findings of a previous study [2]. For our entire sample the reason for interrupting the test was cardiovascular fatigue, which gives support to the efficiency of this method as a factor for the improvement of  $VO_2$  peak noticed in patients and controls.

Adherence to the exercise program was 100% in both SSc and control groups. In the SSc group, the Rodnan score was similar before and after the intervention ( $15.84 \pm 7.84$  vs.  $12.71 \pm 4.31$ ,  $p=0.0855$ ) and digital ulcers and Raynaud's phenomenon remained stable. This confirms that exercise seems to be safe for SSc patients, and it did not worsen the activity of the disease.

The lack of significant differences in the quality of life questionnaire at baseline and after the exercise program could be explained by the short duration of the exercise program or small sample size. In our study, the exercise program had the duration of eight weeks. With a longer time of enrollment, we believe that we could have noticed a significant outcome. Previous studies with other rheumatic diseases have already shown evidence of increases in this parameter with this kind of intervention [3, 20]. However, these studies consider other diseases, an early onset and a longer period of exercise (12 weeks), and that may explain the differences between their results and ours.

The increase in peak oxygen saturation is probably one of our most important findings. The most common functional impairment in patients with lung disease is impaired

gas exchange [24]. In the early stages, oxygen saturation is normal at rest, but as exercise demands increase, oxygen desaturation may appear. After eight weeks of aerobic exercise, we observed a significant increase in the oxygen saturation of our patients, which did not occur in controls, as they already had a normally high baseline value. Even without pulmonary impairment, our SSc patients presented significantly lower resting oxygen saturation when compared to controls. After the program, patients had a significantly higher peak oxygen saturation, which reflects an increased ability for daily living tasks that demand aerobic capacity, such as walking.

Reduced oxygen transport can be caused by impaired ventilatory mechanisms or by metabolic changes [2]. As our SSc patients were sedentary, we speculate that the exercise program might have had the benefit of stimulating more efficient ventilatory mechanics, and this could explain the increased peak oxygen saturation.

This is also supported by the significant increase in peak blood lactate concentration after the exercise program. Physical exercise performed between AT and RCP makes muscles produce lactate, which needs to be removed for the subject to tolerate more exercise time [8]. At the end of the exercise program, SSc patients were able to remove acidosis more efficiently, thus improving their aerobic capacity. This might be due to an enhancement in ventilation, which led to a better gas exchange, and also to an improved muscle metabolism.

As the patients had no evidence of pulmonary involvement, no pulmonary hypertension and no anemia, the reduced peak oxygen saturation at baseline could be explained by some degree of pulmonary impairment, although it was not apparent in computed tomography, FVC and DLco. Two previous studies have raised the hypothesis that the lack of pulmonary involvement associated with some degree of exercise intolerance could be a predictor of a future or occult pulmonary disease [1, 12], which is very common in SSc.

The present study has some limitations. First, as SSc is a rare disease and also because our inclusion and exclusion criteria were very strict, especially regarding pulmonary

involvement, our sample size was small. Secondly, although pulmonary involvement is very common in SSc [5], our patients did not present symptoms or signs of this condition, which might not reflect the usual clinical aspects of most SSc patients.

In conclusion, supervised cardiovascular exercise is well tolerated and significantly improves exercise tolerance, aerobic capacity, and oxygen saturation. Our data support the notion that achieving improved exercise capacity is a feasible goal in SSc management. The long term benefit of this intervention needs to be determined in large prospective studies.

## REFERENCES

1. Alkotob ML, Soltani P, Sheatt, MA, Katsetos MC, Rothfield N, Hager WD, Foley RJ, Silverman DI. Reduced exercise capacity and stress induces pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest* 2006;130: 176-181
2. Blom-Bülow B, Jonson B, Bauer K. Factors limiting exercise performance in progressive systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 2: 174-181
3. Daltroy L, Robb-Nicholson C, Iversen M, Wright M, Liang H. Effectiveness of minimally supervised home aerobic training in patients with systemic rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1064-1069
4. De Jong Z, Vlieland TP. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 177-182

5. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, Bullo A, Cazzato M, Tirri E, Storino F, Giuggioli D, Cuomo G, Rosada M, Bombardieri S, Todesco S, Tirri G, Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-153
6. Fleck MPA, Lousada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100). *Rev de Saude Publica* 1999; 33: 198-205
7. Franklin BA. Clinical Exercise Testing. In: Franklin BA. *ACSM's Guideline for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 91-114
8. Jacobs, I. Blood lactate implications for training and sports performance. *Sports Medicine* 1986; 3: 10-25
9. LeRoy EC. Systemic Sclerosis (scleroderma). In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia: Saunders, 1988; 2018-2033
10. Mannerkorpi K. Exercise in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 190-194
11. Morelli S, Ferrante L, Sgreccia A, Eleuteri ML, Perrone C, De Marzio P, Balsano F. Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 236-242
12. Oliveira NC, Sabbag LMS, Ueno LM, Souza RBC, Borges CL, Pinto ALS, Lima FR. Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 458-461



13. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006; 16 : 3-63
14. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUPB, Reis SF, Souza M, Nastari I, Barreto, ACP, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42: 854-860
15. Schwaiblmair M, Behr J, Fruhmann G. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest* 1996; 110: 1520-1525
16. Stenstrom CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 428-434
17. Strömbeck B, Jacobsson LT. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 197-203
18. 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: 581-590
19. 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: 413-418
20. Tench C. McArthy J, McCurdle I, White P, D'Cruz D. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1050-1054.

21. The Whoqol Group, The world Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine* 1998; 46: 1569-1585
22. Turesson C, Matteson EL. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 190-196
23. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, Cerinic MM, Belch JF, Black CM, Bruhlmann P, Czirják L, De Luca A, Drosos AA, Ferri C, Gabrielli A, Giacomelli R, Hayem G, Inanc M, McHugh NJ, Nielsen H, Rosada M, Scorza R, Stork J, Sysa A, van den Hoogen FH, Vlachoyiannopoulos PJ. European Scleroderma Study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-598
24. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA Jr, Marques-Neto JF, Paschoal IA. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 2007; 131: 217-222

## ANEXO C - Comprovante de envio para o International Journal of Sports Medicine

**Natália Oliveira Vargas e Silva**

---

**De:** onbehalf@scholarone.com em nome de lehnen@online.de  
**Enviado em:** sexta-feira, 30 de janeiro de 2009 09:40  
**Para:** nataliaovs@gmail.com  
**Cc:** nataliaovs@gmail.com; liviasabbag@uol.com.br; analucia@movimento.med.br; clobatoborges@uol.com.br; ferlima@mac.com  
**Assunto:** International Journal of Sports Medicine - Manuscript ID IJSM-08-2008-0978-tt.R2

30-Jan-2009

Dear Dr.  
Oliveira,

Your manuscript entitled "Aerobic Exercise is Safe and Effective in Systemic Sclerosis" has been successfully submitted for publication in the International Journal of Sports Medicine and will now go into the reviewing process.

Manuscript authors:

Oliveira, Natalia; Sabbag, Livia; Pinto, Ana Lucia; Borges, Claudia; Lima, Fernanda

The manuscript ID is IJSM-08-2008-0978-tt.R2.


Please note that only the corresponding author should contact the Editorial Office or journal editors regarding this manuscript. When doing so, please be sure to refer to the manuscript ID.

To to update your account information and/or change your password, please log in to <http://mc.manuscriptcentral.com/roefo> and click on "Edit Account" in the upper right of the browser window. Corresponding authors and co-authors can also log in to their Author Center to follow the status of the manuscript (<http://mc.manuscriptcentral.com/ijsm> ).

Thank you very much for submitting your manuscript for publication in the International Journal of Sports Medicine.

Sincerely,  
International Journal of Sports Medicine Editorial Office

**ANEXO D - Comprovante de apresentação no XXVIIº Congresso Brasileiro de Reumatologia**



CBR 2008

**XXVII CONGRESSO  
BRASILEIRO DE  
REUMATOLOGIA**

**17 a 20  
Setembro, 2008  
Maceió - AL - Brasil**


---

**REUMATOLOGIA - CIÊNCIA, TÉCNICA E QUALIDADE DE VIDA**


**CERTIFICADO**

Certificamos que o trabalho intitulado "Exercício Aeróbio em Pacientes com Esclerodermia Sem Envolvimento Pulmonar. Natália Cristina de Oliveira; Livia Maria dos Santos Sabbag; Ana Lúcia de Sá Pinto; Claudia Lobato Borges; Fernanda Rodrigues Lima." foi apresentado no formato de **Tema Livre** durante o **XXVII Congresso Brasileiro de Reumatologia**, realizado no período de 17 a 20 de setembro de 2008, no Centro Cultural e de Exposições de Maceió.

Maceió, 20 de setembro de 2008.




**Georges Christopoulos**  
Presidente do CBR 2008




**Fernando Neubarth**  
Presidente da SBR

**REALIZAÇÃO**



**PROMOÇÃO**



## ANEXO E - Comprovante de apresentação no American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting 2008

**Control/Tracking Number:** 08-A-715-ARHP

**Activity:** ARHP Abstract Submission

**Current Date/Time:** 4/20/2008 6:58:25 AM

**Aerobic Training is Safe and Effective in Systemic Sclerosis**

**Author Block:** Natalia C. Oliveira, Livia MS Sabbag, Romy B. Christmann, Claudia L. Borges, Ana LS Pinto, Fernanda R. Lima. University of Sao Paulo, SP, Brazil

**Abstract: Purpose:** Pulmonary involvement is a major determinant of SSc morbidity and mortality. It is therefore relevant to evaluate if aerobic exercise training in female Systemic Sclerosis (SSc) is a safe and effective intervention to improve lung capacity. **Methods:** Seven SSc patients without pulmonary impairment (normal CT, FVC > 75% predicted, DLCO > 75% predicted, PASP < 40mmHg) and 7 healthy controls, sedentary and paired by age and body mass index (BMI), were enrolled in an 8-week program consisting of moderate intensity aerobic exercise twice a week. Aerobic capacity was assessed by treadmill ergospirometry. Blood lactate was evaluated once a week and oxygen saturation was registered in all training sessions (before and at peak of the exercise session) **Results:** The exercise program was well tolerated by both groups and adherence was 100%. At entry, VO<sub>2</sub> peak and lactate parameters were comparable in patients and controls (p>0.05), whereas rest and peak oxygen saturation were lower in patients (p=0.032 and p=0.034, respectively) than controls. SSc patients and controls had a significant improvement in their VO<sub>2</sub> peak (19.72±3.51 vs. 22.27±2.53 and 22.94±4.70 vs. 24.55±3.00, respectively, p=0.006) after 8 weeks of training, and the difference between groups was not statistically significant (p=0.149). Reinforcing this finding, at the end of the study SSc and controls were able to perform a significantly higher exercise intensity when compared to the baseline, as measured by peak blood lactate (1.43±0.51 vs. 1.84±0.33 and 1.11±0.45 vs. 1.59±0.25, respectively, p=0.01). SSc group showed an improvement in peak exercise oxygen saturation at the 8th week of training when compared to the their baseline (84.14±9.86 vs. 90.29±5.09, p=0.048), but the same improvement was not observed in the control group (96.29±1.70 vs. 95.86±2.12, p=0.732). Rodnan score was similar before and after the intervention (15.84±7.84 vs. 12.71±4.31, p=0.0855). Digital ulcers and Raynauds phenomenon remained stable. **Conclusions:** Our data support the notion that achieving improved lung capacity is a feasible goal in SSc management. The long term benefit of this intervention needs to be determined in large prospective studies.

**Author Disclosure Information:** N.C. Oliveira, None; L.M. Sabbag, None; R.B. Christmann, None; C.L. Borges, None; A.L. Pinto, None; F.R. Lima, None.

**Category (Complete):** Rehabilitation Sciences

**Keywords (Complete):** exercise ; systemic sclerosis

**Additional Keyword (Complete):**

: functional capacity

**Eligibility (Complete):**

**\*Has the data contained in the submitted abstract been presented or accepted for presentation at another meeting prior to the ACR submission deadline of May 1?:** No

American College of Rheumatology

1800 Century Place, Suite 250

Atlanta, GA 30345

For technical support, email [support@abstractsonline.com](mailto:support@abstractsonline.com) or call 217-398-1792

Powered by OASIS, The Online Abstract Submission and Invitation System

SM

© 1996 - 2008 Coe-Truman Technologies, Inc. All rights reserved.

**Presentation Preference (Complete):** &nbsp;Poster Only

**Abstract Type (Complete):** Research

**Payment (Complete):** Your credit card order has been processed on Sunday 20 April 2008 at 6:54 AM.

**Status:** Complete

## 8. REFERÊNCIAS

Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:164-71.

Alkotob ML, Soltani P, Sheatt, MA, Katsetos MC, Rothfield N, Hager WD, Foley RJ, Silverman DI. Reduced exercise capacity and stress induces pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest*. 2006;130:176-181.

Alter MJ. *Science of Flexibility*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1996.

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

American College of Sports Medicine. Exercise for patients with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26:i-v.

Antonioli CM, Bua G, Frigè A, Prandini K, Radici S, Scarsi M, Danieli E, Malyicini A, Airo P. An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of life and hand mobility. *Clin Rheumatol*. In press 2008.

Ayán C, Martín V. Systemic lupus erythemathosus and exercise. *Lupus*. 2007;16:5-9.

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

Barry DW, Kohrt WM. Exercise and the preservation of bone health. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28:153-62.

Bauman AE. Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000-2003. *J Sci Med Sport*. 2004;7:6-19.

Bishop D. Evaluation of the Accusport lactate analyser. *International Journal of Sports Medicine*. 2001;7:525-30.

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

Blair SN, Connelly JC. How much physical activity should we do? The case for moderate amounts and intensities of physical activity. *Res Q Exerc Sport*. 1996;67:193-205.

Blair SN, Kohl HW, Gordon NF, Paffenbarger RS Jr. How much physical activity is good for health? *Annu Rev Public Health*. 1992;13:99-126.

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

Bowen DJ, Fesinmeyer MD, Yasui Y, Tworoger S, Ulrich CM, Irwin ML, Rudolph RE, LaCroix KL, Schwartz RR, McTiernan A. Randomized trial of exercise in sedentary middle aged women: effects on quality of life. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2006;3:34.

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.

Caiozzo VJ, Davis JA, Ellis JF, Azus JL, Vandagriff R, Prietto CA, McMaster WC. A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. *J App Physiol.* 1982;53:1184-9.

Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, de la Fuente PM, Pérez LL, Fernández RR, Sánchez-Cano D, Mora JP, Ortego-Centeno N. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2008;35:1812-6.



Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Vassaux C, Celli BR. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008;134:746-52.

Centers for Disease Control and Prevention. *Physical activity for everyone: Recommendations: how active do adults need to be to gain some benefit?* [on-line]. 2005 [citado 25 nov 2005]. Disponível em: <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.

Colaci M, Sebastiani M, Giuggioli D, Manfredi A, Rossi R, Modena MG, Ferri C. Cardiovascular risk and prostanoids in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:333-6.

Constans T, Lecomte P. Non pharmacological treatments in elderly diabetics. *Diabetes Metab*. 2007;33(Suppl 1):79-86.

Daltroy L, Robb-Nicholson C, Iversen M, Wright M, Liang H. Effectiveness of minimally supervised home aerobic training in patients with systemic rheumatic disease. *Br J Rheumatol*. 1995;34:1064-1069.

Dastmalchi M, Alexanderson H, Loell I, Stahlberg M, Borg K, Lundberg IE, Esbjörnsson M. Effect of physical training on the proportion of slow-twitch type I muscle fibers, a novel non-immune mediated mechanism for muscle impairment in polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1303-10.

De Jong Z, Vlieland TP. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:177-182.

DeLorey DS, Paterson DH, Kowalchuk JM. Effects of ageing on muscle O<sub>2</sub> utilization and muscle oxygenation during transition to moderate-intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:1251-1262.

Durmus D, Alayli G, Cil E, Canturk F. Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosis spondylitis. *Rheumatol Int*. In press 2008.

Ekkekakis P, Petruzzello SJ. Acute aerobic exercise and affect: current status, problems and prospects regarding dose-response. *Sports Med.* 1999;28:337-74.

Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, Bullo A, Cazzato M, Tirri E, Storino F, Giuggioli D, Cuomo G, Rosada M, Bombardieri S, Todesco S, Tirri G; Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:139-53.

Fleck MPA, Lousada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Rev Saude Publica.* 1999;33:198-205.

Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years. *Ann Rheum Dis.* 2002;60:1117-22.

Giunta A, Tirri E, Maione S, Cangianiello S, Mele A, De Luca A, Valentini G. Right ventricular diastolic abnormalities in systemic sclerosis. Relation to left ventricular involvement and pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:94-98.

Gunendi Z, Ozyemisci-Taskiran O, Demirsoy N. The effect of 4-week aerobic exercise program on postural balance in postmenopausal women with osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2008;28:1217-22.

Harris-Love MO. Safety and efficacy of submaximal eccentric strength training for a subject with polymyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:471-4.

Hart LE, Haaland DA, Baribeau DA, Mukovozov IM, Sabljic TF. The relationship between exercise and osteoarthritis in the elderly. *Clin J Sports Med.* 2008;18:508-21.

Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58:15-25.

Hongo M, Itoi E, Sinaki M, Miyakoshi N, Shimada Y, Maekawa S, Okada K, Mizutani Y. Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2007;18:1389-95.

Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, life-style, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345:790-7.

Impellizzeri FM, Rampinini E, Maffiuletti NA, Castagna C, Bizzini M, Wisloff U. Effects of the aerobic training on the exercise-induced decline in short-passing ability in junior soccer players. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33:1192-1198.

Jacobs, I. Blood lactate implications for training and sports performance. *Sports Medicine.* 1986;3:10-25.

Kahaleh MB, Leroy EC. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity.* 1999;31:195-214.

Karpouzas GA, Dumitrescu D, Hovanesyanyan A, Wasserman K, Oudiz R. Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) detects early pulmonary vasculopathy and defines the etiology of exercise intolerance in patients with

Systemic Sclerosis (SScl). *Arthritis Rheum.* 2008;59:8(Suppl)p.S374. (Presented at 70<sup>th</sup> ACR/ARHP Scientific Meeting; 2008 Oct 24-29; San Francisco, CA, USA. Abstracts).

Kindermann W, Simon G, Keul J. The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of workload intensities during endurance training. *Eur J Appl Physiol.* 1979;42:25-34.

Klepper S. Exercise and fitness in children with arthritis: evidence of benefits for exercise and physical activity. *Arthritis Rheum.* 2003; 49:435-43.

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.

Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch III JP, Martinez FJ. Prognostic value of desaturation during 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1084-1090.

Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 1). *Sports Med.* 2008;38:1009-1024.

Loprinzi PD, Brodowics GR. Physiological adaptations and analysis of training content in high school cross-country runners. *Res Sports Med.* 2008;16:189-202.

Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: Sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51:58-73.

Lundberg IE, Nader GA. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:597-564.

Maillard SM, Jones R, Owens CM, Pilkington C, Woo PM, Wedderburn LR, Murray KJ. Quantitative assessment of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:558-64.

Mancuso T, Poole JL. The effect of paraffin and exercise on hand function in persons with scleroderma: a series of single case studies. *J Hand Ther.* In press 2008.

Mannerkorpi K. Exercise in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:190-194.

Matsuda A, Hagino H. Exercise for people with osteoporosis. *Clin Calcium*. 2008;18:1404-9.

McNicol AJ, O'Brien BJ, Paton CD, Knez WL. The effects of increased absolute training intensity on adaptations to endurance exercise training. *J Sci Med Sport*. In press 2008.

Merkus D, Houweling B, Mirza A, Boomsma F, van den Meiracker AH, Duncker DJ. Contribution of endothelin and its receptors to the regulation of vascular tone during exercise is different in the systemic, coronary and pulmonary circulation. *Cardiovasc Res*. 2003;59:745-754.

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.

Murata I, Takenaka K, Yoshinoya S, Kikuchi K, Kiuchi T, Tanigawa T, Ito K. Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders: a Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients. *Chest*. 1997;111:36-43.



Mustelin L, Silventoinen K, Pietilainen K, Rissanen A, Kaprio J. Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist circumference: a study in young adult twins. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:29-36.

Nakamura Y, Tanaka K, Shigematsu R, Nakagaichi M, Inoue M, Homma T. Effects of aerobic training and recreational activities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Rehabil Res*. 2008;31:275-83.

Naylor WP, Douglass CW, Mix E. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1984;5:508-11.

Nordenbaek C, Johansen JS, Halberg P, Wiik A, Garbarsch C, Ullman S, Price PA, Jacobsen S. High serum levels of YKL-40 in patients with systemic sclerosis are associated with pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:293-7.

Oliveira NC, Sabbag LMS, Ueno,LM, Souza RBC, Borges CL, Pinto ALS, Lima FR. Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:458-461.

Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balancer in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 1999;15:287-291.

Paulin E, Brunetto AF, Carvalho, CRF. Efeitos de programas de exercícios físicos direcionado ao aumento da mobilidade torácica em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol.* 2003;29:287-94.

Perry CG, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscles. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33:1112-23.

Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clinical Oral Investigations.* 2003;3:175-8.

Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health.* 1987;8:253-87.

Praet SF, van Rooij ES, Wijtvliet A, Boonman-de Winter LJ, Enneking T, Kuipers H, Stehouwer CD, van Loon LJ. Brisk walking compared to an individualized medical fitness programme for patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2008;51:736-46.

Prescott E, Hjarde-Hansen R, Dela F, Teisner AS, Nielsen H. Exercise training in older patients with systolic heart failure: adherence, exercise capacity, inflammation and glycemis control. *Scand Cardiovasc J*. 2008;20:1-7.

Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonald MJ. Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295:236-242.

Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ, Chang RW. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2000;13:262-9.

Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G; Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*. 2008;26:1891-900.

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

Robb-Nicholson LC, Daltroy L, Eaton H, Wright E, Hartley LH, Schur PH, Liang MH. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Br J Rheumatol*. 1989;28:500-5.

Robinson D Jr, Eisenberg D, Nietert PJ, Doyle M, Bala M, Paramore C, Fraeman K, Renahan K. Systemic sclerosis prevalence and comorbidities in the US, 2001-2002. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1157-66.

Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUPB, Reis SF, Souza M, Nastari I, Barreto, ACP, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:854-60.

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

Scherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:99-106.

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

Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, Raymond Y, Senécal JL. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French-Canadian patients with emphasis of features at diagnosis as predictive factors. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:154-67.

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

Souza RB, Borges CT, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RM. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:384-7.

Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9.

Stenstrom CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49:428-434.

Strange C, Bolster M, Mazur J, Taylor M, Gossage JR, Silver R. Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest.* 2000;118:1077-1082.

Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:503-6.

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;95:413-8.

Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther*. In press 2008.

Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Do juvenile idiopathic arthritis patients benefit from an exercise program? A pilot study. *Arthritis Rheum*. 2001;45:81-5.

Tench C, McArthy J, McCurdle I, White P, D'Cruz D. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 1050-1054.

The Whoqol Group, The world Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46:1569-85.

Thijssen DH, de Groot PC, Smits P, Hopman MT. Vascular adaptations to 8-week cycling training in older men. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007;190:221-228.

Thijssen DH, Rongen GA, Smits P, Hopman MTE. Physical (in)activity and endothelial-derived constricting factors: overlooked adaptations. *J Physiol*. 2008;15:319-324.

Tolle J, Waxman A, Systrom D. Impaired systemic oxygen extraction at maximum exercise in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:3-8.

Turesson C, Matteson EL. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:190-196.

Valentini G, D'Angelo S, Della Rossa A, Bencivelli W, Bmbardieri S. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:904-905.

Valli G, Vizza CD, Onorati P, Badagliacca R, Ciuffa R, Poscia R, Brandimarte F, Fedele F, Serra P, Palage P. Pathophysiological adaptations to walking and cycling in primary pulmonary hypertension. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102:417-424.

Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA Jr, Marques-Neto JF, Paschoal IA. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest.* 2007;131:217-222.



Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. *Principles of exercise testing and interpretation*. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.29-40.

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

World Health Organization. *Body Mass Index (BMI)*. [on-line]. 2004 [citado 25 nov 2005]. Disponível em: [http://www.euro.who.int/nutrition/20030507\\_1](http://www.euro.who.int/nutrition/20030507_1), novembro de 2004.

Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y, Leung FP. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 2). *Sports Med*. 2009;39:45-63.

Ziegler S, Schaller G, Mittermayer F, Pleiner J, Mihaly J, Niessner A, Richter B, Steiner-Boeker S, Penak M, Strasser B, Wolzt M. Exercise training improves lipoprotein oxidability in untrained subjects with coronary artery disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:265-269.