

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

CARINA SILVEIRA MARIANO NUNES

**EFEITO AGUDO DO TREINO AERÓBIO NA FUNÇÃO ENDOTELIAL E
CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR
INTERSTICIAL**

São Paulo, SP

2021

CARINA SILVEIRA MARIANO NUNES

**EFEITO AGUDO DO TREINO AERÓBIO NA FUNÇÃO ENDOTELIAL E
CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR
INTERSTICIAL**

Tese apresentada a Universidade Nove de
Julho para a obtenção do título de Doutor
em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Maria
Malosá Sampaio.

São Paulo, SP

Nunes, Carina Silveira Mariano.

Efeito agudo do treino aeróbio na função endotelial e capacidade funcional em pacientes com fibrose pulmonar intersticial. / Carina Silveira Mariano Nunes. 2021.

73 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof. Dr^a. Luciana Maria Malosá Sampaio.

1. Fibrose pulmonar idiopática. 2. Capacidade funcional. 3. Função endotelial. 4. Dilatação fluxo mediada.

I. I. Sampaio, Luciana Maria Malosá. II. Título.

CDU 615.8


São Paulo, 16 de dezembro de 2021.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno (a): CARINA SILVEIRA MARIANO NUNES

Título da Tese: "Efeito Agudo do Treino Aeróbio na Função Endotelial e Capacidade Funcional em Pacientes com Fibrose Pulmonar Intersticial"

Presidente: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO JORGE 

Membro: PROF. DR. IVAN PERES COSTA 

Membro: PROFA. DRA. RENATA KELLY DA PALMA 

Dedicatória

Dedico ao meu filho Mateus, que é a luz da minha vida!

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem ele nada na minha vida seria possível. Por seus caminhos “incertos” sempre me guia para a melhor direção.

Agradeço aos meus pais que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões. Aos meus irmãos, Camila, Carolina e Marcelo por todo o apoio. E agradeço ao meu filho Mateus, que me ensina e me desafia a ser uma pessoa melhor a cada dia.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Luciana Malosá, por ser uma pessoa tão inspiradora, acolhedora, genial, perspicaz e maravilhosa! Você é um exemplo para mim! Não tenho palavras para expressar minha gratidão por todo o aprendizado, paciência, carinho, dedicação e amizade durante todos esses anos.

Agradeço a todos os meus colegas de laboratório que me ajudaram nessa caminhada, em especial a Patrícia, amiga de longa data e companheira de toda a vida e a Regiane, sempre tão atenciosa, paciente e sempre pronta para me ajudar em qualquer situação.

Um agradecimento aos alunos de iniciação científica que são fundamentais para o andamento dos projetos no laboratório, e em especial ao Fred que nunca mediu esforços para me ajudar na coleta dos dados.

À Universidade Nove de Julho, pela bolsa de estudos concedida e oportunidade de me formar como Mestre e agora com Doutora em uma das melhores Universidades do País.

E por último, mas não menos importante, agradeço aos pacientes pela confiança e colaboração na pesquisa para construirmos um futuro melhor, sem vocês nada disso seria possível.

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a mais comum das doenças intersticiais, sendo uma doença pulmonar intersticial fibrótica crônica, progressiva, de causa desconhecida. A disfunção endotelial é um precursor precoce e potencialmente reversível da doença vascular. O monitoramento da função endotelial pode ser valioso para estratificação de risco e identificação de futuras patologias cardiovasculares e progressão da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar a correlação da função endotelial com a capacidade funcional além de avaliar o efeito agudo de uma única sessão de treinamento aeróbio na função endotelial de paciente com FPI. Vinte e cinco indivíduos (12 mulheres e 13 homens), foram incluídos neste estudo clínico observacional e transversal. A função endotelial foi avaliada por ultrassonografia da artéria braquial e pela técnica de dilatação fluxo mediada (FMD) em valores absolutos (mm) e percentuais (%). A capacidade funcional foi avaliada pelo Incremental Shuttle Walking Test (ISWT). Os pacientes realizaram uma sessão de treino aeróbio de 30 minutos (com 5 minutos de aquecimento e 5 de desaquecimento) em esteira ergométrica, com intensidade de 60 a 80% da frequência cardíaca atingida no TCP. Foi encontrada uma correlação negativa significativa entre a capacidade funcional e a função endotelial, o coeficiente de correlação de Person foi de -0,66 ($p = 0,01$). O efeito agudo do exercício foi significativo no diâmetro máximo da artéria braquial ($4,85 \pm 1,24$, pré e $5,98 \pm 1,58$, pós, com $p = 0,03$). Concluímos que a capacidade funcional tem associação com função endotelial e que uma única sessão de treinamento aeróbio promove alteração significativa na função endotelial de pacientes com FPI.

Palavras-chave: Fibrose Pulmonar Idiopática; Capacidade funcional; Função Endotelial; Dilatação Fluxo Mediada.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common of interstitial diseases, being a chronic, progressive fibrotic lung disease of unknown cause. Endothelial dysfunction is an early and potentially reversible precursor to vascular disease. Monitoring endothelial function can be valuable for risk stratification and identification of future cardiovascular pathologies and disease progression. The aim of the study was to evaluate the correlation of endothelial function with functional capacity, in addition to evaluate the acute effect of a single aerobic training session on the endothelial function of IPF patients. Twenty five subjects (12 women and 13 men) were included in this observational and cross-sectional clinical study. Endothelial function was assessed by ultrasonography and flow mediated dilatation (FMD) technique in absolute (mm) and percentage (%) values. Functional capacity was assessed by Incremental Shuttle Walking Test (ISWT). Patients performed a 30-minute aerobic training session (with 5 minutes of warm-up and 5 minutes the cool-down) on a treadmill, with intensity of 60 to 80% of the heart rate reached on CPT. A significant negative correlation was found between functional capacity and flow mediated dilatation; Pearson's correlation coefficient was -0.66 ($p = 0.01$). The acute effect of exercise was significant on peak diameter of brachial artery (4.85 ± 1.24 , pre and 5.98 ± 1.58 , post, with $p = 0.03$). We conclude that functional capacity is associated with endothelial function and a single aerobic training session provides a significant change in endothelial function in IPF patients.

Key-words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Functional Capacity; Endothelial Function; Flow Mediated Dilatation.

SUMÁRIO

1. Contextualização	13
1.1. Definição	13
1.2. Diagnóstico e Tratamento	15
1.3. Reabilitação Pulmonar	17
1.4. Capacidade Funcional	19
1.5. Tipos de Treinamento	22
1.6. Doença Cardiovascular e Função Endotelial	25
1.7. Avaliação da Função Endotelial	26
2. Objetivos	28
2.1. Objetivo Geral	28
2.2. Objetivos Específicos	28
3. Resultados	29
3.1. Estudo I	30
3.1.1. Introdução	30
3.1.2. Materiais e Métodos	32
3.1.3. Análise Estatística	39
3.1.4 Resultados	39
3.1.5. Discussão	41
3.1.6. Conclusão	43
3.2. Estudo II	44
3.2.1. Introdução	44
3.2.2. Materiais e Métodos	46
3.2.3. Análise Estatística	52
3.2.4 Resultados	52
3.2.5. Discussão	55
3.2.6. Conclusão	56
4. Considerações finais	57
5. Referências	58
6. Anexos	68

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Características da população estudada (Estudo I)	40
Tabela 2. Função endotelial em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática	41
Tabela 3. Características da população estudada (Estudo II)	53
Tabela 4. Caracterização da função endotelial pré e pós sessão de treino aeróbio.	54
Quadro 1. Escala de dispneia <i>Medical Research Council</i> . (Estudo I)	36
Quadro 2. Níveis de velocidade do SWTI pré-gravados em CD (Estudo I)	37
Quadro 3. Escala de Borg modificada (Estudo I)	37
Quadro 4. Escala de dispneia <i>Medical Research Council</i> . (Estudo II)	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma (Estudo I)	33
Figura 2. Aparelho de bioimpedância Biodynamics® modelo 450 marcas TBW, São Paulo, Brasil (Estudo I)	35
Figura 3. Fluxograma (Estudo II)	47
Figura 4. Aparelho de bioimpedância Biodynamics® modelo 450 marcas TBW, São Paulo, Brasil (Estudo II)	49

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVDs	atividades de vida diária
bpm	batimentos por minuto
Borg D	escala de percepção de esforço para dispneia
Borg MMII	escala de percepção de esforço para membros inferiores
CVF	capacidade vital forçada
cm	centímetros
CF	Capacidade funcional
DC	Doença cardiovascular
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
D1	Diâmetro basal
D2	Diâmetro pós-oclusão
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FC	Frequência cardíaca
FMD	Dilatação fluxo mediada
FPI	Fibrose pulmonar intersticial
IAI	Exercício intervalado de alta intensidade
IBARTF	<i>International Brachial Artery Reactivity Task Force</i>
IMC	Índice de massa corporal
ISWT	<i>Incremental shuttle walk test</i>
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
m ²	Metro quadrado
ml/min/Kg	mililitros por minuto por quilograma
mmHg	milímetros de mercúrio
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NO	Óxido nítrico
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica

PAD	Pressão arterial diastólica
QV	Qualidade de vida
RP	Reabilitação Pulmonar
SpO ₂	saturação de pulso de oxigênio
Prev	previsto
TC	Tomografia computadorizada
TC6	teste da caminhada de seis minutos
TCP	Teste de exercício cardiopulmonar
VCO ₂	Volume de dióxido de carbono expirado
VE	Volume minuto
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	índice de Tiffeneau
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ max	Consumo máximo de oxigênio
US	ultrassonografia
%	Porcentagem

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. Definição

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são doenças pulmonares parenquimatosas, com características radiológicas e comprometimento funcionais semelhantes, sendo um grupo de afecções que afetam o interstício pulmonar^{1,2}. Possui um caráter crônico, progressivo, de causa não definida e que ocorre com maior frequência em indivíduos mais velhos^{1,3}. Ocorre inflamação do tecido pulmonar e conseqüentemente limitação da troca gasosa¹.

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) frequentemente apresenta imagens e aparências histológicas características⁴.

A etiologia geralmente é desconhecida e o curso imprevisível da FPI está associado a um mau prognóstico. As estimativas de sobrevida variam entre 2 e 5 anos a partir do momento do diagnóstico¹.

Apesar de ser uma doença de causa desconhecida, existe uma interação de fatores genéticos e ambientais⁵. Diferentes alterações genéticas têm sido associadas a um risco aumentado de FPI, como telômeros encurtados, lesão oxidativa, disfunção do surfactante, desregulação proteostática, estresse do retículo endoplasmático e disfunção mitocondrial levando à diminuição da proliferação de células epiteliais alveolares e secreção de mediadores profibróticos⁶.

Diferentes fatores de risco foram identificados, como o tabagismo (principalmente mais de 20 anos-maço), a exposição ambiental (pó de metal, madeira, agricultura e pecuária), refluxo gastroesofágico e autoimunidade⁴.

Pacientes com fibrose pulmonar idiopática geralmente apresentam dispneia aos esforços e tosse não produtiva. O transtorno geralmente se apresenta na quinta e sexta décadas e é ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres. Os pacientes são frequentemente avaliados e tratados para outras doenças (bronquite, asma ou insuficiência cardíaca) antes do diagnóstico. Sintomas sistêmicos associados, como febre baixa e mialgia, podem estar presentes, mas não são comuns. Uma história ocupacional detalhada, com atenção à exposição ao amianto, sílica ou outras toxinas

respiráveis, é fundamental para descartar uma pneumoconiose que pode mimetizar a fibrose pulmonar idiopática. O exame físico da maioria dos pacientes revela crepitações inspiratórias bi basilares finas. O restante do exame físico é normal até o final do curso da doença, quando hipertensão pulmonar grave e *cor pulmonale* podem se tornar aparentes⁷.

O aumento da fibrose do parênquima leva à diminuição da complacência pulmonar, com aumento progressivo do trabalho respiratório^{8,9}. Com isso ocorre a limitação ventilatória, seguida de dispneia intensa com prejuízo da capacidade funcional e conseqüentemente piora da qualidade de vida^{10,11}.

Com a evolução da doença, a dispneia e fadiga se agravam, tornando os indivíduos menos ativos fisicamente e gerando incapacidade de realizar as atividades de vida diária. A terapêutica medicamentosa é ineficaz para essa condição, assim, há evolução das disfunções musculoesqueléticas, juntamente com a fadiga muscular¹².

A FPI é caracterizada por restrição pulmonar progressiva, ineficiência ventilatória, dispneia, troca gasosa prejudicada e hipoxemia, que levam à diminuição da capacidade funcional^{2,13}. Pacientes com FPI ficam mais sem fôlego e tendem a ser menos fisicamente ativos para evitar esses sintomas¹⁴. Todas essas manifestações têm um impacto negativo significativo na capacidade funcional e na qualidade de vida (QV) desses pacientes¹³.

Os mecanismos de redução da capacidade funcional são multifatoriais. A troca gasosa prejudicada ocorre como resultado da destruição do leito capilar pulmonar, resultando em incompatibilidade ventilação-perfusão e limitações de difusão de oxigênio¹⁵. A limitação circulatória resulta da destruição capilar pulmonar e vasoconstrição pulmonar e leva à hipertensão pulmonar e disfunção cardíaca em alguns pacientes¹⁶.

A disfunção muscular periférica pode desempenhar um papel significativo na limitação da capacidade funcional como resultado do descondicionamento físico. Pacientes que apresentam dispneia e fadiga com a atividade funcional comumente reduzem seus níveis de atividade, levando a um ciclo vicioso de piora da capacidade funcional e aumento dos sintomas¹⁷.

Em repouso, os pacientes com FPI geralmente demonstram a fisiologia pulmonar restritiva de diminuição da capacidade vital forçada e redução da capacidade pulmonar total acompanhada por trocas gasosas gravemente prejudicadas usando medidas da capacidade de difusão do pulmão de monóxido de carbono^{13,18}. A gasometria arterial em repouso geralmente é normal ou pode revelar hipoxemia leve; entretanto, o padrão respiratório costuma ser rápido e superficial. Em geral, à medida que a doença progride, a complacência e os volumes pulmonares diminuem. Durante o exercício, as limitações são multifatoriais, incluindo trocas gasosas anormais, mecânica respiratória ineficiente, hipoxemia induzida por exercício, deficiências circulatórias e disfunção dos músculos respiratórios e esqueléticos¹³.

A dispneia por esforço é um dos principais sintomas em pacientes com FPI e clinicamente significativo devido à sua forte associação com intolerância ao exercício, baixa qualidade de vida e mortalidade. À medida que a doença progride, a atividade diária dos pacientes diminui gradualmente devido à dispneia. Além disso, os pacientes podem apresentar tosse seca que interfere nas atividades diárias¹⁹.

O início dos sintomas é lento, e pioram progressivamente com o tempo. A Intolerância ao exercício é uma característica fundamental da FPI e é associada a dispneia de esforço severa e fadiga, bem como baixa qualidade de vida. Esses pacientes frequentemente apresentam redução da capacidade aeróbica máxima²⁰. Assim, o manejo da dispneia na vida diária parece importante para melhorar a qualidade de vida em pacientes com FPI¹⁰.

1.2 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico desta doença requer uma avaliação bem apurada em relação a presença de restrição ventilatória, análise dos fatores histopatológico e/ ou radiológico e em alguns casos há necessidade de biopsia pulmonar^{1,3}. Quando a história e o exame físico sugerem doença pulmonar intersticial, a tomografia computadorizada (TC) de alta resolução de tórax deve ser realizada para determinar a doença e para identificar padrões radiológicos específicos que ajudam a estreitar o diagnóstico diferencial⁷.

A imagem característica da TC de tórax mostra pneumonia intersticial comum que é microscopicamente caracterizada por distorção arquitetônica, áreas intersticiais irregulares, focos fibroblásticos e zonas em favos de mel, sem quaisquer achados inconsistentes, como inflamação ou granulomas⁴.

As características típicas da TC de fibrose pulmonar idiopática incluem anormalidades reticulares periféricas irregulares com opacidades lineares intralobulares, espessamento septal irregular, faveolamento subpleural e bronquiectasia de tração. Esses achados são sempre mais proeminentes nas zonas pulmonares inferiores, mas podem envolver todos os lobos na doença avançada. A extensão da doença na TC de alta resolução se correlaciona com a fibrose na biópsia e com o comprometimento fisiológico²¹.

O tratamento medicamentoso não é totalmente eficaz e a taxa de sobrevida é pior do que muitos tipos de câncer^{22,23}. No final de 2014, duas drogas foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* para o tratamento desses pacientes nos Estados Unidos, a pirfenidona e o nintedanibe. Ambas se mostraram seguras e eficazes no tratamento da FPI³.

Em estudos randomizados controlados por placebo, cada medicamento demonstrou diminuir a taxa de declínio da capacidade vital forçada (CVF) em aproximadamente 50% ao longo de 1 ano. Ambas mostraram alguma eficácia na redução de eventos respiratórios graves, como exacerbações agudas e hospitalização por eventos respiratórios. Dados agrupados e meta-análises sugerem que esses agentes podem reduzir a mortalidade⁷.

Existe uma escassez de estudos que definem a incidência e prevalência desta doença, alguns estudos estimam que a incidência é mais comum em homens (31,5 por 100.000 pessoas por ano) do que em mulheres (26,1 por 100.000 pessoas por ano)^{24,25}. A prevalência varia de 2 – 29 casos por 100.000 pessoas em geral^{26,27}.

Em uma revisão sistemática, Hutchinson et al. sugeriu a incidência da doença em torno de 3 a 9 casos por 100.000 habitantes para a América do Norte e Europa. As incidências para a América do Sul e Ásia parecem ser menores²⁸. Apesar das informações no Brasil serem escassas sobre este tema, um estudo estimou a incidência anual de casos de FPI em 3,5 a 5,1 por 100.000 habitantes e a prevalência em 7,1 a 9,4 por 100.000 habitantes²⁹.

Estratégias de manejo não farmacológico ajudam os pacientes com FPI a ter uma vida mais saudável e normal. A cessação do tabagismo deve ser uma prioridade para os pacientes fumantes. Devem ser administradas vacinas contra a gripe, pneumococos e outras vacinas adequadas à idade. Além disso, o manejo não farmacológico inclui suplementação de oxigênio, transplante pulmonar e reabilitação pulmonar⁷.

As diretrizes de prática clínica recomendam fortemente a suplementação de oxigênio (O₂) pois reduz a dispneia aos esforços e melhora a tolerância ao exercício. Uma saturação periférica de O₂ menor ou igual a 88% em repouso, durante esforço ou durante o sono indica o uso de O₂ domiciliar. A prescrição deve ser feita baseada em teste de caminhada de 6 minutos, oximetria noturna ou polissonografia².

O transplante de pulmão pode prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida de candidatos altamente selecionados; no entanto, apenas 66% dos receptores de transplante com FPI sobrevivem por mais de 3 anos após o transplante e apenas 53% sobrevivem por mais de 5 anos. As complicações comuns incluem disfunção primária do enxerto, formas agudas e crônicas de rejeição do aloenxerto, citomegalovírus e outras infecções e câncer. O encaminhamento para um centro de transplante deve ser feito no momento do diagnóstico, uma vez que o processo de avaliação e o tempo de espera podem durar de meses a anos^{30,31}.

1.3. Reabilitação Pulmonar

Incluir a prática de atividade física contribuirá para melhora clínica, minimizando o impacto na qualidade de vida^{17,19,32}. A reabilitação pulmonar tem demonstrado claramente reduzir a dispneia, aumentar a capacidade funcional e melhorar a qualidade de vida em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)³².

A reabilitação pulmonar foi primeiramente descrita em 2006 e atualizada em 2013 como sendo “uma intervenção abrangente baseada em uma avaliação completa do paciente seguida por terapias personalizadas, que incluem, mas não estão limitadas a, treinamento físico, educação e mudança de

comportamento, destinadas a melhorar a condição física e psicológica de pessoas com doenças respiratórias crônicas e para promover a adesão a longo prazo de comportamentos que melhoram a saúde. ”³²

A intervenção deve ser individualizada de acordo com as necessidades específicas do paciente, com base em avaliações iniciais e contínuas, incluindo gravidade da doença, complexidade e comorbidades. Embora a reabilitação pulmonar seja uma intervenção definida, seus componentes são integrados ao longo do curso clínico da doença do paciente. A reabilitação pulmonar pode ser iniciada em qualquer estágio da doença, durante períodos de estabilidade clínica ou durante ou diretamente após uma exacerbação³².

Os objetivos da reabilitação pulmonar incluem minimizar a carga dos sintomas, maximizar o desempenho nos exercícios, promover autonomia, aumentar a participação nas atividades cotidianas, melhorar a qualidade de vida (relacionada à saúde) e efetuar mudanças de comportamento que melhorem a saúde a longo prazo³².

A American Thoracic Society e a European Respiratory Society documentaram que a reabilitação pulmonar incluindo treinamento físico é recomendada para doenças respiratórias crônicas diferentes da doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo DPI e FPI³². Além disso, foram documentadas melhorias clínicas significativas de curto prazo após o treinamento de exercício supervisionado em pacientes com FPI^{14,33,34}.

Uma revisão sistemática recente concluiu que a reabilitação pulmonar é um tratamento seguro e eficaz para pacientes com DPI e FPI que aumenta a capacidade funcional e a QV e reduz a dispneia imediatamente após a intervenção¹⁷. Sendo apropriado incluir pessoas com DPI em um programa de reabilitação pulmonar padrão. Porém há poucas evidências de benefícios a longo prazo do treinamento físico em DPI³⁴.

1.4. Capacidade Funcional

A capacidade funcional (CF) é definida como a tolerância de um indivíduo realizar uma determinada atividade, seja esta atividade de vida diária (AVDs) ou

exercício físico. Esta habilidade consiste em permitir que este indivíduo possa aumentar a intensidade de um exercício e/ou atividade quando for necessário, além de sustentar em níveis elevados³⁵.

A incapacidade ou redução da habilidade de executar as atividades cotidianas simples ou atividade física, permite que o indivíduo entre no estado de descondicionamento físico, gerando assim, um processo de inatividade física^{36,37}.

Diretrizes recomendam que, para pessoas serem considerados ativos e não entrar no estado de sedentarismo, é necessário a prática de atividade física diária de intensidade moderada por no mínimo 30 minutos e frequência de 3 vezes na semana. O ato de caminhar por 30 minutos irá promover diversos benefícios e permitir que se tornem fisicamente ativos, porém, aqueles que não atendem a este padrão entram no processo de inatividade física³⁸.

Pacientes com fibrose pulmonar idiopática tem redução significativa da capacidade funcional manifestada por uma redução da distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) e no consumo máximo de oxigênio (VO_2)^{39,40}.

A capacidade funcional é considerada uma das medidas de resultado mais importantes nas doenças pulmonares crônicas. Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, a baixa capacidade funcional indica um mau prognóstico⁴¹.

As medições da capacidade funcional têm sido utilizadas como desfecho primário em vários ensaios clínicos para pacientes com fibrose pulmonar idiopática, embora a maioria deles não tenha mostrado resultados positivos. Apenas a reabilitação pulmonar (RP) demonstrou com sucesso a melhora da capacidade funcional^{33,34}.

Em geral, os programas de treinamento de exercício supervisionado fornecem evidências robustas com mais de 400 participantes e uma melhoria média de 50 m na distância percorrida no TC6 após as intervenções¹⁹. Um estudo cita melhora média de 44,3 metros no TC6 após a reabilitação pulmonar, que excede a diferença mínima importante para a distância percorrida do TC6 entre pacientes com DPI, que varia de 30 a 33 m⁴².

Na FPI, a distância percorrida durante o TC6 se mostrou altamente reprodutível. O consumo de oxigênio no exercício máximo foi moderadamente reprodutível e se correlacionou de forma impressionante com a distância do TC6. Esses dados indicam que, na avaliação de rotina da FPI, o TC6 apresenta grandes vantagens sobre o teste de esforço máximo em termos de reprodutibilidade³⁹.

A capacidade funcional em geral tem sido avaliada de várias maneiras, incluindo testes de caminhada de campo, como o TC6 e o *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT), e testes de exercício cardiopulmonar¹¹.

O padrão ouro para a avaliação da capacidade funcional é o Teste Cardiopulmonar Máximo (TCP), classificado como teste de laboratório que requer um aparelho específico para sua execução. A forma mais comum de executar esse teste é com o uso de uma esteira ou bicicleta ergométrica, e usando uma máscara para ter acesso aos gases expirados e inspirados⁴³.

O teste começa com carga leve e vai aumentando progressivamente até que os indicadores de exaustão sejam observados. As cargas devem ser determinadas com base no paciente, para que possa assim alcançar o esforço máximo em um período de 9 a 12 minutos. Os gases inalados e expirados analisam uma série de dados como volume máximo de oxigênio inalado (VO_2Max), ventilação minuto (VE), volume de dióxido de carbono expirado (VCO_2). A análise dos dados supracitados concede informações mais apuradas sobre o estado metabólico e respiratório, permitindo assim, uma avaliação mais global para entender as reais limitações desse paciente⁴⁴.

Apesar do TCP ser o padrão ouro, ainda é um teste mais restrito por ser de alto custo, além da necessidade de um profissional altamente qualificado. Por esse motivo, outros testes são amplamente utilizados e possuem a capacidade de determinar a capacidade funcional, além de serem de baixo custo e de fácil execução. Estes testes são classificados como testes clínicos de campo e os mais utilizados na rotina prática são o ISWT e o TC6^{45,56}.

O TC6 foi criado em 1960 e validado há anos, sendo amplamente utilizado por ser um teste simples, eficiente e de baixo custo. É um teste cadenciado pelo paciente e com duração de 6 minutos, possui padronização no comando verbal e deve ser realizado em um corredor de 30 metros. O teste começa com o

paciente em posição ortostática ao lado de um cone e o mesmo deve ser orientado a caminhar até o cone na extremidade oposta, dar uma volta nele, retornar ao cone inicial e assim consecutivamente. O objetivo do teste é caminhar a maior distância possível em 6 minutos^{45,47}.

O ISWT foi criado por Singh et al, em 1992 também com o intuito de avaliar a capacidade funcional inicialmente para pacientes com DPOC. Hoje em dia este teste é amplamente utilizado em outras patologias, inclusive em indivíduos sem patologias instaladas⁴⁶. Além de avaliar o status funcional do paciente, o ISWT se mostra um bom previsor de mortalidade. É um teste de fácil execução e baixo custo, realizado em um corredor de 10 metros, no qual haverá diferentes velocidades cadenciadas externamente por um bipe sonoro, com carga incremental e progressiva, que levará o paciente ao seu esforço máximo⁴⁸.

O treinamento físico pode ser difícil de conduzir na FPI devido aos graves sinais e sintomas que os pacientes apresentam, principalmente durante o exercício^{13,20}. Portanto, a compreensão dos princípios de treinamento e da fisiopatologia da FPI são cruciais para uma intervenção bem-sucedida e melhoria dos resultados. A maioria dos estudos de treinamento físico em FPI combinou exercícios aeróbicos (caminhada ou ciclismo ou ambos) com exercícios de resistência e flexibilidade para músculos esqueléticos periféricos. Alguns programas também incluíram treinamento dos músculos respiratórios ou exercícios respiratórios^{11,19,33,34}.

A capacidade funcional em pacientes com doenças crônicas pulmonares geralmente é limitada pela dispneia. A dispneia de esforço apresenta origem multifatorial, refletindo parcialmente a disfunção muscular periférica, as consequências da hiperinsuflação dinâmica, aumento da carga respiratória ou troca gasosa defeituosa³².

Essas limitações são agravadas pelo declínio funcional natural relacionado à idade e pelos efeitos do descondicionamento físico, podendo ainda serem potencializadas com a presença de comorbidades. Alguns desses fatores podem ser parcialmente passíveis de treinamento físico como parte de um programa abrangente de reabilitação pulmonar^{19,32}.

1.5 Tipos de Treinamento

Considerado a pedra angular na reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC, o treinamento físico é o melhor meio disponível para melhorar a função muscular nesses pacientes. Mesmo os que possuem a doença crônica na sua forma mais grave conseguem sustentar a intensidade e a duração do treinamento necessárias para que ocorra a adaptação do músculo esquelético^{49,50}.

Embora os mecanismos de limitação respiratória na DPOC e na DPI e conseqüentemente na FPI sejam diferentes, as semelhanças nos problemas clínicos (intolerância ao exercício, disfunção muscular, dispnéia, comprometimento da qualidade de vida) sugerem que a reabilitação pulmonar também pode beneficiar esses pacientes^{33,51}.

Os princípios gerais do treinamento físico em indivíduos com doenças respiratórias crônicas não são diferentes daqueles de indivíduos saudáveis ou mesmo de atletas. Para que o treinamento físico seja eficaz, a carga total de treinamento deve refletir os requisitos específicos do indivíduo, deve exceder as cargas encontradas durante a vida diária para melhorar a capacidade aeróbica e a força muscular (ou seja, o limite de treinamento) e deve progredir conforme a melhora ocorre³².

Vários modos de treinamento serão necessários para melhorias na resistência cardiorrespiratória, força e / ou flexibilidade. Métodos de treinamento adequados devem ser ajustados às limitações metabólicas cardiovasculares, pulmonares e musculares periféricas de cada paciente⁵².

Para realizar exercícios, os sistemas ventilatório, cardiovascular e muscular esquelético devem ser integrados para fornecer oxigênio e remover subprodutos metabólicos do músculo em exercício. Com repetidas sessões de exercício, esses sistemas ficam sobrecarregados e ocorrem adaptações fisiológicas que resultam em adaptação central (cardíaca), onde há uma melhora no débito cardíaco por meio de um aumento do volume sistólico, e adaptação periférica (músculo esquelético), onde há um aumento na capacidade oxidativa e densidade capilar do músculo esquelético em exercício. Essas adaptações

melhoram o fornecimento e o consumo de oxigênio no músculo em exercício tanto em cargas de trabalho máximas quanto submáximas⁵³.

O mecanismo mais provável para a melhorar o desconforto dos pacientes DPOC na limitação ventilatória é a redução da acidose láctica proveniente do treinamento. Pois o mesmo leva a alterações na musculatura esquelética, com aumento da densidade capilar, aumento do número de mitocôndrias e na concentração de enzimas aeróbicas. Estas alterações aumentam a capacidade aeróbica e previnem o início da acidose láctica⁵⁴.

O treinamento físico aeróbio ou de resistência deve apresentar um esforço de longa duração e com intensidade moderada. E possui algumas características específicas como frequência (duas a cinco vezes por semana), duração (de 15 a 60 minutos) e intensidade (frequência cardíaca com 60 a 90% da FCmáxima ou 50 a 85% do consumo máximo de oxigênio ou VO_2 máx)³².

O treinamento físico de resistência na forma de exercícios de ciclismo ou caminhada é a modalidade de exercício mais comumente aplicada na reabilitação pulmonar⁵⁴.

A estrutura recomendada pelo *American College of Sports Medicine* podem ser aplicados na reabilitação pulmonar. O treinamento físico de resistência em pessoas com doenças respiratórias crônicas é prescrito na mesma frequência: três a cinco vezes por semana. Um alto nível de intensidade de exercício contínuo (taxa de trabalho máxima de 0,60%) por 20 a 60 minutos por sessão maximiza os benefícios fisiológicos (isto é, tolerância ao exercício, função muscular e bioenergética). Uma pontuação Borg de dispneia ou fadiga de 4 a 6 (moderada a [muito] grave) é frequentemente considerada uma intensidade de treinamento alvo³².

Uma alternativa ao treinamento aeróbico para indivíduos com doença respiratória crônica que têm dificuldade em atingir a intensidade desejada ou a duração do exercício contínuo devido à dispneia, fadiga ou outros sintomas é o treinamento intervalado⁵⁵.

O treinamento intervalado é uma modificação do treinamento de resistência em que exercícios de alta intensidade são regularmente intercalados

com períodos de descanso ou exercícios de baixa intensidade. Isso pode resultar em escores de sintomas significativamente mais baixos, apesar das altas cargas absolutas de treinamento, mantendo assim os efeitos do treinamento de resistência⁵⁶.

O exercício intervalado de alta intensidade (IAI) é um tipo de treino que permite variar não só a intensidade do exercício, mas também a duração do exercício e a duração do período de descanso. Este tipo de exercício contrasta com o treinamento contínuo, onde a intensidade permanece constante por um período fixo de tempo. Morris et al. em revisão recente sobre o treinamento em DPOC concluiu que tanto o treinamento contínuo quanto o intervalado foram eficazes na melhora da capacidade de exercício, sintomas e qualidade de vida⁵³.

Em resumo, o treinamento intervalado e o treinamento contínuo parecem ser igualmente eficazes na DPOC. O treinamento intervalado pode ser uma alternativa útil ao treinamento contínuo, especialmente em indivíduos com sintomas limitados que são incapazes de tolerar o treinamento contínuo de alta intensidade. Mais pesquisas são necessárias com relação às suas aplicações em doenças respiratórias crônicas diferentes da DPOC³².

O treinamento resistido (ou força) é uma modalidade de exercício em que grupos musculares locais são treinados por levantamento repetitivo de cargas relativamente pesadas. O treinamento resistido é considerado importante para que os adultos promovam um envelhecimento saudável e também parece estar indicado em indivíduos com doenças respiratórias crônicas, que apresentam redução da massa muscular e da força dos músculos periféricos, em relação a indivíduos de controle saudáveis^{57,58}.

É importante notar que o treinamento de resistência, que é a base do treinamento físico em programas de reabilitação pulmonar, confere aumentos subótimos na massa ou força muscular em comparação com programas que incluem exercícios de resistência específicos. O treinamento resistido tem maior potencial para melhorar a massa muscular e força do que o treinamento aeróbio⁵⁹.

A prescrição ideal do treinamento resistido para pacientes com doença

respiratória crônica não é determinada, conforme evidenciado pela grande variação em sua aplicação entre os ensaios clínicos. O *American College of Sports Medicine* recomenda que, para aumentar a força muscular em adultos, sejam realizadas 1 a 3 séries de 8 a 12 repetições em 2 a 3 dias por semana. Cargas iniciais equivalentes a 60 a 70% de uma repetição máxima (ou seja, a carga máxima que pode ser movida apenas uma vez em toda a amplitude de movimento sem movimentos compensatórios ou aquela que evoca fadiga após 8 a 12 repetições são apropriadas⁶⁰

1.6 Doença Cardiovascular e Função Endotelial

O endotélio desempenha um papel importante na regulação do tônus vascular, controlando o fluxo sanguíneo dos tecidos e as respostas inflamatórias e mantendo a fluidez do sangue. A função endotelial normal garante uma resposta equilibrada entre estímulos vasoconstritores e vasodilatadores, com óxido nítrico (NO) como mediador primário⁶¹.

Um desequilíbrio na produção de NO é o principal mecanismo de disfunção endotelial, que é um progenitor da aterosclerose. A aterosclerose e a calcificação das grandes artérias diminuem ainda mais a complacência vascular. Essas mudanças estruturais na parede do vaso explicam o aumento da rigidez arterial observada em pacientes com DPOC⁶².

A disfunção endotelial é um precursor precoce e potencialmente reversível da doença vascular. Fatores de risco para disfunção endotelial incluem tabagismo, envelhecimento, história familiar de doenças cardiovasculares precoces, triglicerídeos elevados, colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevado e colesterol de lipoproteína de alta densidade reduzido, hiperglicemia, hipertensão, sedentarismo, obesidade e presença de inflamação sistêmica. O monitoramento da função endotelial em pacientes com DPOC pode ser valioso para estratificação de risco e identificação de futuras patologias cardiovasculares e progressão da doença⁶³.

A doença cardiovascular (DC) é uma importante causa de morbidade e mortalidade em DPOC. A função endotelial pode estar envolvida na patogênese da doença cardiovascular e na progressão da doença pulmonar crônica. Em contraste com a atenção dada à disfunção endotelial pulmonar, pouco se sabe sobre alterações vasculares periféricas na DPOC. Como o comprometimento da

função endotelial pode contribuir para a morbidade cardiovascular, frequentemente observada em pacientes com DPOC⁶⁴, estudos que investiguem a função endotelial nas doenças pulmonares crônicas são necessários.

A multimorbidade (definida como a coexistência de duas ou mais doenças crônicas) é cada vez mais reconhecida como um problema em todo o mundo. De acordo com essa definição, mais de 70% das pessoas com mais de 65 anos podem ser descritas como multimórbidas e, em uma proporção substancial dos casos, pelo menos uma das doenças é de natureza cardiovascular⁶⁵.

A exacerbação da doença pulmonar dispara eventos cardiovasculares através de mecanismos como a ativação da inflamação local e sistêmica, hipóxia e aumento dos níveis de fibrinogênio e interleucina-6, gerando um ambiente pró-trombótico e um aumento da pressão arterial levando a uma disfunção endotelial⁶⁶.

Desta forma, a disfunção endotelial se apresenta como um marcador de doença cardiovascular. Sua fisiopatologia leva ao aumento de espécies reativas de oxigênio e da inflamação, levando a diminuição da produção e biodisponibilidade do NO. Além disso, pode contribuir para o desequilíbrio das proteínas musculares e para uma inadequada perfusão muscular, que pode estar fisiopatologicamente relacionado à redução da capacidade funcional, fraqueza muscular e DC⁶⁷.

1.7 Avaliação da Função Endotelial

Função vascular é a capacidade das células musculares endoteliais e lisas de liberar e responder às moléculas responsáveis por manter um tônus vascular relaxado. O NO é considerado a molécula mais importante necessária para manter a função vascular entre outras substâncias produzidas pelas células endoteliais, como prostaciclina, fatores hiperpolarizantes e peptídeo natriurético tipo C⁶⁸.

O NO também atua na prevenção da proliferação de células musculares lisas e inibição da produção de fatores pró-inflamatórios e moléculas de adesão. A produção de NO pelo endotélio é ativada por vários estímulos, como hipóxia, acetilcolina, serotonina e aumento do fluxo sanguíneo. O NO provoca vasodilatação e inibe a liberação de fatores vasoconstritores⁶⁸.

Em indivíduos normais, a isquemia induzida pela insuflação do manguito no membro superior é um estímulo para a liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais, resultando na dilatação do vaso. Os pacientes portadores de lesão endotelial, por outro lado, são incapazes de liberar NO de maneira satisfatória após o estímulo isquêmico provocado pela compressão do membro superior, não ocorrendo dilatação da artéria⁶⁹.

A *International Brachial Artery Reactivity Task Force* (IBARTF) recomenda a avaliação da função endotelial de forma não invasiva por meio da ultrassonografia (US). A terminologia internacional usada para o método é FMD, resultado das iniciais de *flow mediated dilation*⁷⁰.

O perfil endotelial pode ser avaliado pela medida da dilatação mediada por fluxo (FMD), que é fundamentada na capacidade de produção de óxido nítrico liberado pelo endotélio após estímulo isquêmico provocando dilatação arterial⁷¹.

A FMD é definida como a mudança percentual no diâmetro da artéria braquial desde a linha de base até o aumento máximo e mede a capacidade das artérias do conduto de responder com a liberação de NO endotelial durante a hiperemia reativa^{69,70}.

O método de referência para avaliação não invasiva da função endotelial periférica é a dilatação mediada por fluxo usando ultrassom. Esta técnica mede a mudança no diâmetro da artéria braquial após uma oclusão de cinco minutos com um manguito de pressão arterial⁷⁰. Este é um exame não invasivo e de baixo custo, que permite detecção da disfunção endotelial, propiciando terapêutica profilática e redução dos agravos à saúde decorrentes dessas alterações.

O comprometimento da capacidade funcional associado à disfunção endotelial vai predizer a ocorrência de futuros eventos cardiovasculares em pacientes com doença pulmonar intersticial. Até a presente data, nenhum estudo avaliou a associação entre a capacidade funcional e a função endotelial, e o efeito agudo do exercício aeróbio na função endotelial de pacientes com FPI. Sendo assim, o objetivo deste estudo é testar a correlação entre a capacidade funcional e função endotelial, além do efeito agudo do exercício aeróbio em pacientes com FPI a fim de predizer eventos cardiovasculares.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Correlacionar a capacidade funcional com a função endotelial nos pacientes com Fibrose Pulmonar Intersticial.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbico sobre a função endotelial avaliada pelo FMD em indivíduos com FPI;
- Avaliar o efeito agudo de uma sessão de treino aeróbico em pacientes com FPI sobre o diâmetro basal e diâmetro pico da artéria braquial.

3. RESULTADOS

De acordo com as normas internas da instituição, os resultados desta tese serão apresentados no formato de dois artigos. O estudo 1 tem como título: Associação de capacidade funcional e dilatação fluxo mediada em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática, e o estudo 2: Efeito agudo do exercício aeróbio na função endotelial de pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática.

ESTUDO I: Associação de capacidade funcional e dilatação fluxo mediada em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática

3.1.1. Introdução

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são doenças pulmonares parenquimatosas, com características radiológicas e comprometimento funcionais semelhantes, sendo um grupo de afecções que afetam o interstício pulmonar^{1,2}. Possui um caráter crônico, progressivo, de causa não definida e que ocorre com maior frequência em indivíduos mais velhos^{1,3}. Ocorre inflamação do tecido pulmonar e conseqüentemente limitação da troca gasosa¹.

A etiologia geralmente é desconhecida e o curso imprevisível da FPI está associado a um mau prognóstico. As estimativas de sobrevida variam entre 2 e 5 anos a partir do momento do diagnóstico¹.

O aumento da fibrose do parênquima leva à diminuição da complacência pulmonar, com aumento progressivo do trabalho respiratório^{8,9}. Com isso ocorre a limitação ventilatória, seguida de dispneia intensa com prejuízo da capacidade funcional e conseqüentemente piora da qualidade de vida^{10,11}.

Com a evolução da doença, a dispneia e fadiga se agravam, tornando os indivíduos menos ativos fisicamente e gerando incapacidade de realizar as atividades de vida diária. A terapêutica medicamentosa é ineficaz para essa condição, assim, há evolução das disfunções musculoesqueléticas, juntamente com a fadiga muscular¹².

Os mecanismos de redução da capacidade funcional são multifatoriais. A troca gasosa prejudicada ocorre como resultado da destruição do leito capilar pulmonar, resultando em incompatibilidade ventilação-perfusão e limitações de difusão de oxigênio¹⁵.

A disfunção muscular periférica pode desempenhar um papel significativo na limitação da capacidade funcional como resultado do descondicionamento físico. Pacientes que apresentam dispneia e fadiga com a atividade funcional comumente reduzem seus níveis de atividade, levando a um ciclo vicioso de piora da capacidade funcional e aumento dos sintomas¹⁷.

A capacidade funcional é considerada uma das medidas de resultado mais importantes nas doenças pulmonares crônicas. Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, a baixa capacidade funcional indica um mau prognóstico⁴¹.

A disfunção endotelial é um precursor precoce e potencialmente reversível da doença vascular. O monitoramento da função endotelial pode ser valioso para estratificação de risco e identificação de futuras patologias cardiovasculares e progressão da doença⁶³.

A doença cardiovascular (DC) é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças pulmonares crônicas. A disfunção endotelial pode estar envolvida na patogênese da doença cardiovascular e na progressão da doença pulmonar crônica⁶⁴.

Como o comprometimento da função endotelial pode contribuir para a morbidade cardiovascular estudos que investiguem a função endotelial nas doenças pulmonares crônicas são necessários. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar e correlacionar a capacidade funcional e função endotelial em pacientes com FPI.

3.1.2. Materiais e Métodos

3.1.2.1. Amostra

Trata-se de um ensaio clínico observacional e transversal desenvolvido no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Unidade Vergueiro.

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da UNINOVE, sob o seguinte número de protocolo: 2.423.745. Após assinarem e consentirem com o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo (Anexo 1), os pacientes foram submetidos ao protocolo descrito na Figura 1.

3.1.2.2. Critérios de elegibilidade e protocolo do estudo

Critérios de Inclusão:

- Idade entre 20 e 75 anos;
- Diagnóstico clínico e radiológico de Doença Pulmonar Intersticial segundo critérios da ATS e ERS;
- Estáveis clinicamente nos últimos 3 – 6 meses (sem exacerbações nas últimas 4 semanas antes da inclusão do estudo);

Critério de Exclusão:

- Exacerbação e/ou reconciliação medicamentosa durante a realização da avaliação;
- Alterações músculos-esqueléticas ou cognitivas que comprometam a realização dos testes propostos;
- Pacientes com Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus e Portadores de neoplasias;
- O₂ dependentes e com queda significativa da SpO₂ durante os testes;
- Já ter participado de um programa de reabilitação pulmonar (12 meses antes da data da avaliação) ou praticar exercícios físicos regulares por mais de uma vez por semana.

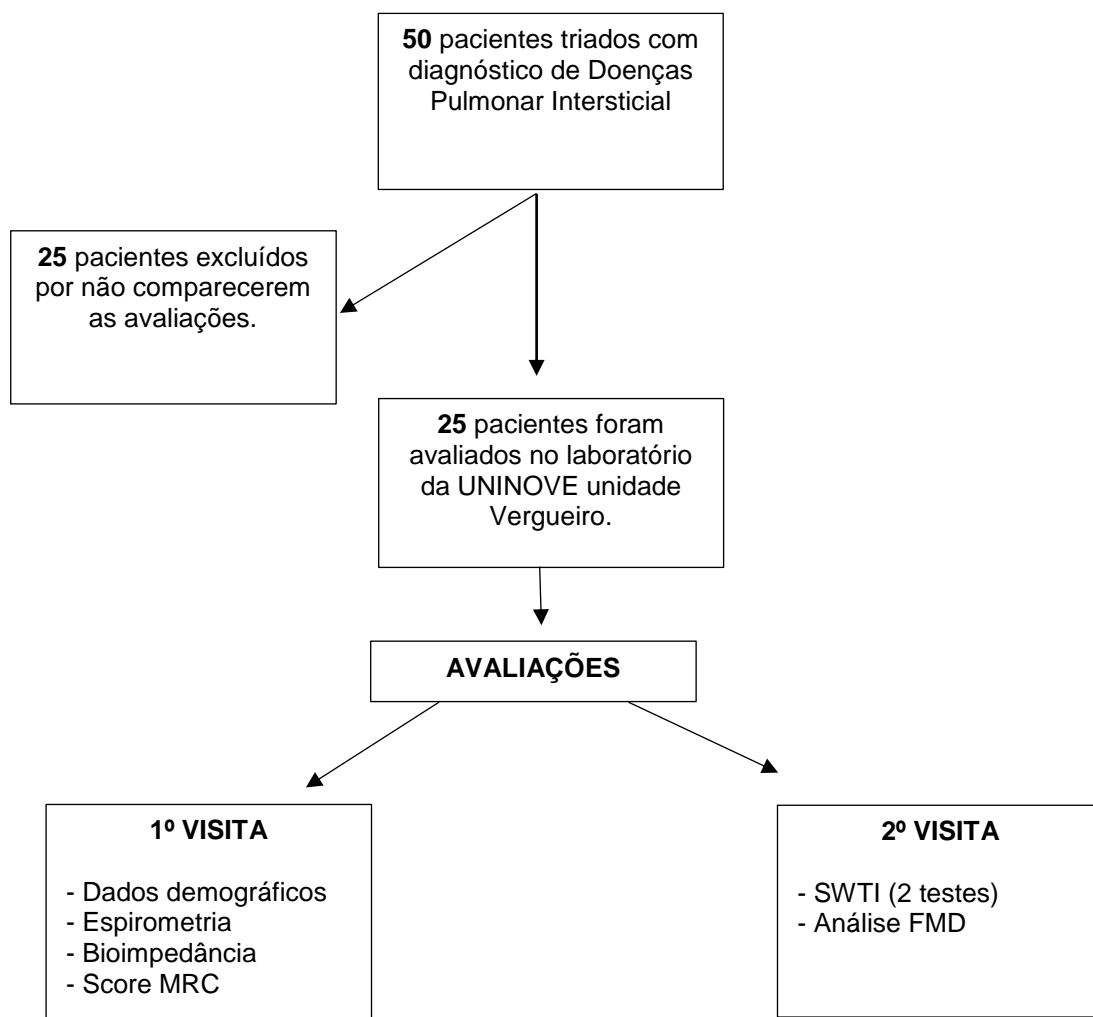


Figura 1- fluxograma do estudo

3.1.2.3. Avaliações

Avaliação antropométrica

A medida da altura do voluntário, expressa em centímetros (cm) foi realizada em posição ortostática e após uma inspiração profunda mantendo os pés unidos e com o peso do corpo distribuído entre eles. A tomada da estatura foi em um estadiômetro específico e os valores foram aproximados em 0,5 cm.

O peso corpóreo foi aferido em uma balança mecânica antropométrica da marca *Welmy®*. A mensuração do peso corpóreo está expressa em quilograma (Kg) e foi realizada com os pacientes descalços e com vestes leves. A partir dos dados do peso corpóreo e da altura do paciente foi calculado o índice de massa corpórea (IMC)⁷².

O IMC é calculado por meio de equação matemática, dividindo-se o peso corporal do paciente, expresso em quilograma (kg), pelo quadrado da altura, expressa em metro ao quadrado (m²), sendo sua unidade expressa em kg/m². O cálculo deste índice tem como objetivo classificar o peso dos pacientes como baixo peso (<18,5 kg/m²), peso ideal (18,6 a 24,9 kg/m²), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m²), obesidade grau I (30 a 34,9 kg/m²), obesidade grau II (35 a 39,9 kg/m²) e obesidade grave (≥ 40 kg/m²)⁷².

Prova de função pulmonar

O teste de espirometria foi realizados seguindo as Diretrizes de Espirometria de 2002 no equipamento ULTIMA CPX (*MedGraphics Corporation, St. Paul MN, USA*) com pneumotacógrafo previamente calibrado e ambiente com a umidade do ar apropriada. As seguintes variáveis foram registradas durante os testes: CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF, os valores foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para população brasileira⁷³. Os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados durante os testes foram recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria⁷⁴.

Composição corporal pela Bioimpedância

A composição corporal foi avaliada pelo método bioimpedância tetrapolar- (Biodynamics® Modelo 450 - TBW). Foi realizada com o indivíduo deitado sobre uma superfície não-condutora, na posição supina, com braços e pernas abduzidos a 45° a partir do corpo. Imediatamente antes da colocação dos eletrodos, as áreas de contato foram limpas com álcool para o posicionamento dos eletrodos. Um eletrodo emissor foi colocado próximo à articulação metacarpo-falange da superfície dorsal da mão direita e o outro distal do arco transversal da superfície superior do pé direito. Um eletrodo detector foi colocado entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito, e o outro, entre os maléolos medial e lateral do tornozelo direito, de acordo com as recomendações sugeridas pelo fabricante.



Figura 2. Aparelho de bioimpedância Biodynamics® modelo 450 marcas TBW, São Paulo, Brasil.

Classificação da dispneia

Foi utilizada a escala *Medical Research Council (MRC)*, que avalia a dispneia basal e classifica o paciente em um dos seus cinco níveis (Quadro 1). Os níveis vão de 1 a 5, sendo que quanto maior o nível, maior é o impacto nas atividades de vida diária devido à dispneia¹⁹.

Medical Research Council	
1 ()	Sofre falta de ar durante exercícios extensos.
2 ()	Sofre falta de ar quando anda apressadamente ou subindo rampa leve.
3 ()	Anda mais devagar que as pessoas da mesma idade devido à falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando anda devagar.
4 ()	Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
5 ()	Sente falta de ar quando está se vestindo, ou sente tanta falta de ar que não sai mais de casa.

Quadro 1. Escala de dispneia *Medical Research Council*.

Shuttle Walk teste incremental (SWTI)

O SWTI foi realizado conforme descrição original⁴⁶. O teste é realizado em um corredor, onde uma distância de 10 metros é demarcada por dois cones inseridos 0,5m em cada extremidade. O paciente deve ir e vir neste trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados em um CD. O som de bipe único indica ao paciente manter a velocidade da caminhada e o som do bipe triplo determina o começo de um novo nível do teste, ou seja, o paciente deve andar mais rápido. O teste total é composto por 12 níveis com duração de um minuto cada, sendo que o primeiro nível impõe uma caminhada com velocidade de 1,8 Km/h, que aumenta 0,17m/s a cada minuto, atingindo uma velocidade máxima de 8,53 Km/h. Detalhes sobre incremento de carga está demonstrado no Quadro 3. Durante todo o teste foram monitorados frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), sensação de dispneia e fadiga de MMII pela escala de Borg⁷⁵ e, antes e após o teste foi verificado e anotado também a pressão arterial (PA)⁷⁶. O teste foi interrompido pelo examinador se o paciente não atingiu a extremidade do cone no momento do estímulo sonoro, ou seja, estava distante do cone 0,5m ou o paciente referiu qualquer desconforto. Além da presença de mal-estar, lipotimias, náuseas, dispneia importante, fadiga extrema, 85% da FC máxima prevista

atingida e queda de saturação abaixo de 80%. O teste foi realizado 2 vezes, no mesmo dia após um descanso de no mínimo 30 minutos ou normalização dos sinais vitais iniciais. O intuito de realizar os 2 testes é eliminar possíveis efeitos de aprendizado sugerido pela autora do teste original.

	Velocidade em km/h	Numero de Percursos	Distância em metros
1	1,80	3	30
2	2,41	4	40
3	2,90	5	50
4	3,64	6	60
5	4,25	7	70
6	4,86	8	80
7	5,47	9	90
8	6,08	10	100
9	6,71	11	110
10	7,31	12	120
11	7,92	13	130
12	8,53	14	140

Quadro 2. – Níveis de velocidade do SWTI pré-gravados em CD

Teste de Percepção de Esforço

A percepção do nível de desconforto respiratório e fadiga de membros inferiores, frente a determinado esforço físico foi ser avaliada através da escala numérica de Borg modificada⁷⁵, que varia de 0 (menor esforço) a 10 (maior esforço).

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Quadro 3. Escala de Borg modificada

Função Endotelial – Dilatação fluxo mediada (FMD) da artéria braquial

A função endotelial pode ser avaliada conforme a porcentagem de dilatação da artéria mediada pelo fluxo (FMD). É um método eficaz, simples e não invasivo que permite mensurar a resposta vascular⁷⁷. Neste estudo, a mudança no diâmetro arterial braquial foi mensurada, através da ultrassonografia vascular com Doppler colorido (Philips Medical Systems, ViCare Medical, Dinamarca), antes e após a hiperemia reativa que foi provocada pela insuflação de um manguito de pressão. Utilizamos o protocolo descrito em estudos anteriores⁷⁷.

Para a avaliação da função endotelial foram necessários alguns cuidados prévios, tais como: os indivíduos foram orientados a não realizar exercícios físicos, não consumir alimentos ricos em nitratos e cafeína por 24 horas e álcool por 48 horas antes do procedimento.

Previamente, o voluntário ficou em repouso por no mínimo 15 – 20 minutos. Para a avaliação da artéria braquial o indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal, com o braço dominante estendido lateralmente (90°) e apoiado em um suporte de espuma. Aproximadamente três dedos acima da fossa cubital foi identificada através da ultrassonografia com Doppler a imagem da artéria braquial. Após visualização linear do vaso, foi realizado congelamento da tela para obtenção das medidas do calibre arterial. Foi obtida uma média de três medidas realizadas na linha de base durante pelo menos 1 minuto. Na sequência, um manguito de pressão foi posicionado distalmente à localização da artéria braquial. O manguito foi insuflado a uma pressão de 200-250 mmHg por 5 minutos e após este período foi desinsuflado lentamente. Então, foram realizadas novas medidas do calibre do vaso (média de três medidas) durante pelo menos 2 – 5 minutos.

A análise dos dados (FMD% e pico de fluxo sanguíneo) foi realizada com auxílio do software Cardiovascular Suite. É importante salientar que todo o processo de coleta ocorreu em conformidade com as diretrizes, com objetivo de redução de variabilidade entre as avaliações e aumento da reprodutibilidade.

O valor da FMD foi obtido por meio da seguinte fórmula: $FMD (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100$, onde D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão. Todos

os exames foram realizados sempre por um mesmo profissional. Os valores de FMD maiores que 10% foram considerados normais⁷⁸.

Tamanho da amostra

O cálculo da amostra foi realizado baseando-se na variância encontrada em estudo prévio Kabbach E. Z., et al 2021 com poder de 90% e alfa de 0,05, com 8 indivíduos considerando 20% de perda.

3.1.3. Análise Estatística

Os dados foram inicialmente analisados quanto à simetria pelo teste de Shapiro Wilk. As variáveis normais estão apresentadas em média e desvio padrão e as não, expressas em mediana e intervalo interquartilico. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para as variáveis paramétricas e o coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis não paramétricas, para testar a associação entre a capacidade funcional e a função endotelial. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Os dados foram organizados e tabulados utilizando-se o programa SPSS Statistical Package for the Social Sciences for Windows®, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3.1.4. Resultados

Cinquenta pacientes foram inicialmente selecionados para participar do estudo, vinte e cinco pacientes participaram e completaram as análises. Os dados clínicos, os parâmetros fisiológicos, de função pulmonar, de capacidade funcional, comorbidades e medicações utilizadas estão demonstrados na Tabela 1.

Os valores da função endotelial nos pacientes com FPI estão demonstrados na Tabela 2.

Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a capacidade funcional e a função endotelial nos pacientes com FPI. O teste de correlação de Pearson mostrou coeficiente de $-0,66$ ($p = 0,01$) entre a distância percorrida no STI e FMD em porcentagem.

Tabela 1. Características da população estudada (N=25).

Variáveis	Valores
Gênero F/M	12/13
Idade (anos)	69,4 ± 10,3
Função Pulmonar	
VEF ₁ , %	78,6 ± 18,8
CVF, %	75,2 ± 17,0
VEF ₁ /CVF	0,80 ± 0,07
MRC	2,1 ± 1,4
Bioimpedância	
Índice de massa corporal	25,8 ± 6,0
Massa magra (%)	66,3 ± 6,0
Massa gorda (%)	33,5 ± 6,1
Distância percorrida STI, m	435,9 ± 136,3
Correção distância percorrida por Probst, %	73,3 ± 26,1
Comorbidades	
Hipotireoidismo	2 (8)
Doença do refluxo gastroesofágico	4 (16)
Hipercolesterolemia	1 (4)
Medicações utilizadas	
Hidroxicloroquina	2 (8)
Hidroclorotiazida	3 (12)
Omeprazol	4 (16)
Domperidona	3 (12)
Sinvastatina	2 (8)
Predinisona	2 (8)

Dados apresentados em valor absoluto (%) ou média ± desvio padrão. F: feminino; M: masculino; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; %: porcentagem; MRC: medical research council; STI: Shuttle teste incremental; m: metros.

Tabela 2. Caracterização da função endotelial nos pacientes com FPI.

Variáveis	Valores
Diâmetro basal, mm	4,24 ± 1,03
Diâmetro pico, mm	4,85 ± 1,24
FMD, %	14,46 ± 11,77

Dados apresentados em média ± desvio padrão. mm: milímetros; %: porcentagem.

3.1.5. Discussão

Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a capacidade funcional e a função endotelial em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Este é o primeiro estudo que correlaciona estes dados nessa população.

Os achados do presente estudo demonstraram uma correlação negativa entre o FMD basal e a distância percorrida no STI. O coeficiente observado foi de $-0,66$, o que significa que quanto maior a distância percorrida no STI, menor será o FMD.

Apesar dos valores de FMD do presente estudo se mostrarem dentro dos parâmetros de normalidade ($14,46 \pm 11,77$), estudos relatam valores normais acima de 8 a 10%, espera-se que os pacientes com diminuição da capacidade funcional, apresentem maior probabilidade de evoluir com risco cardiovascular.

Não existem estudos sobre o FMD em pacientes com FPI, alguns autores avaliaram a função endotelial em paciente DPOC. Recentemente Kabbach et al.⁶⁷ demonstraram que a capacidade de exercício está associada à função endotelial em pacientes com exacerbação da DPOC grave. Os pacientes apresentaram FMD de $4,20 \pm 2,12\%$ quando hospitalizados devido a exacerbação da doença e uma diminuição de capacidade funcional com a distância percorrida no TC6 de $230,5 \pm 107,5\text{m}$.

Nossa população apresentou diminuição da capacidade funcional, caminhando em média 30% a menos da distância prevista. Acreditamos que este dado merece atenção, pois apesar dos valores de FMD estarem normais, encontramos uma associação com a função endotelial e saúde vascular periférica.

Outros estudos encontraram aumento na porcentagem do FMD após sessões únicas de treinamento em diferentes populações⁸⁰⁻⁸². O que está bem documentado na literatura é que pacientes com FPI tem diminuição da capacidade funcional com a progressão da doença, além de outras limitações.

Em relação ao FMD sabe-se que ele pode estar alterado em algumas doenças como hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, doença renal crônica^{83,84} e no DPOC e essas alterações sinalizam risco cardiovascular nestas doenças.

Sendo assim, a função endotelial em pacientes com FPI deve ser avaliada para diagnosticar possíveis disfunções e agir de forma precoce a prevenir eventos cardiovasculares, promovendo melhora no tratamento e na qualidade de vida desses pacientes.

3.1.6. Conclusão

Existe ainda pouco estudo sobre FMD em doenças pulmonares, e por ser um método novo, algumas variáveis podem alterar as medidas, como local de posicionamento do manguito, tempo de oclusão, frequência do transdutor e experiência do ultrassonografista podendo levar a resultados diferentes nos poucos estudos disponíveis.

Desta forma, faz-se necessário mais estudos para avaliar se realmente existe essa alteração nos pacientes com FPI e se esse fator de risco pode ser alterado com intervenções precoces no curso das doenças cardiovasculares.

ESTUDO II: Efeito agudo do exercício aeróbio na função endotelial de pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática

3.2.1. Introdução

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a mais comum das doenças intersticiais, sendo uma doença pulmonar intersticial fibrótica crônica, progressiva, de causa desconhecida, frequentemente com imagens e aparências histológicas características, que ocorre principalmente em adultos mais velhos⁴.

A FPI é caracterizada por restrição pulmonar progressiva, ineficiência ventilatória, dispneia, troca gasosa prejudicada e hipoxemia, que levam à diminuição da capacidade funcional^{2,13}. Pacientes com FPI ficam mais sem fôlego e tendem a ser menos fisicamente ativos para evitar esses sintomas¹⁴. Todas essas manifestações têm um impacto negativo significativo na capacidade funcional e na qualidade de vida (QV) desses pacientes¹³.

A disfunção muscular periférica pode desempenhar um papel significativo na limitação da capacidade funcional como resultado do descondicionamento físico. Pacientes que apresentam dispneia e fadiga com a atividade funcional comumente reduzem seus níveis de atividade, levando a um ciclo vicioso de piora da capacidade funcional e aumento dos sintomas¹⁷.

Estratégias de manejo não farmacológico ajudam os pacientes com FPI a ter uma vida mais saudável e normal. A cessação do tabagismo deve ser uma prioridade para os pacientes fumantes. Além disso, o manejo não farmacológico inclui suplementação de oxigênio, transplante pulmonar e reabilitação pulmonar⁷.

Incluir a prática de atividade física contribuirá para melhora clínica, minimizando o impacto na qualidade de vida^{17,19,32}. A reabilitação pulmonar tem demonstrado claramente reduzir a dispneia, aumentar a capacidade funcional e melhorar a qualidade de vida em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)³².

A intervenção deve ser individualizada de acordo com as necessidades específicas do paciente, com base em avaliações iniciais e contínuas, incluindo gravidade da doença, complexidade e comorbidades. A reabilitação pulmonar pode ser iniciada em qualquer estágio da doença, durante períodos de estabilidade clínica ou durante ou diretamente após uma exacerbação³².

Os objetivos da reabilitação pulmonar incluem minimizar a carga dos sintomas, maximizar o desempenho nos exercícios, promover autonomia, aumentar a participação nas atividades cotidianas, melhorar a qualidade de vida (relacionada à saúde) e efetuar mudanças de comportamento que melhorem a saúde a longo prazo³².

Considerado a pedra angular na reabilitação pulmonar, o treinamento físico é o melhor meio disponível para melhorar a função muscular nesses pacientes. Mesmo os que possuem a doença crônica na sua forma mais grave conseguem sustentar a intensidade e a duração do treinamento necessárias para que ocorra a adaptação do músculo esquelético^{49,50}.

A doença cardiovascular (DC) é uma importante causa de morbidade e mortalidade em DPOC. A função endotelial pode estar envolvida na patogênese da doença cardiovascular e na progressão da doença pulmonar crônica. Como o comprometimento da função endotelial pode contribuir para a morbidade cardiovascular, frequentemente observada em pacientes com DPOC⁶⁴, estudos que investiguem a função endotelial nas doenças pulmonares crônicas são necessários.

Como o exercício físico tem potencial para modular positivamente a função vascular o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de uma única sessão de treinamento aeróbio na função endotelial de pacientes com FPI.

3.2.2. Materiais e Métodos

3.1.2.1. Amostra

Trata-se de um ensaio clínico observacional e transversal desenvolvido no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Unidade Vergueiro.

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da UNINOVE, sob o seguinte número de protocolo: 2.423.745. Após assinarem e consentirem com o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo (Anexo 1), os pacientes foram submetidos ao protocolo descrito na Figura 4.

3.1.2.2. Critérios de elegibilidade e protocolo do estudo

Critérios de Inclusão:

- Idade entre 20 e 75 anos;
- Diagnóstico clínico e radiológico de Doença Pulmonar Intersticial segundo critérios da ATS e ERS;
- Estáveis clinicamente nos últimos 3 – 6 meses (sem exacerbações nas últimas 4 semanas antes da inclusão do estudo);

Critério de Exclusão:

- Exacerbação e/ou reconciliação medicamentosa durante a realização da avaliação;
- Alterações músculos-esqueléticas ou cognitivas que comprometam a realização dos testes propostos;
- Pacientes com Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus e Portadores de neoplasias;
- O₂ dependentes e com queda significativa da SpO₂ durante os testes;
- Já ter participado de um programa de reabilitação pulmonar (12 meses antes da data da avaliação) ou praticar exercícios físicos regulares por mais de uma vez por semana.

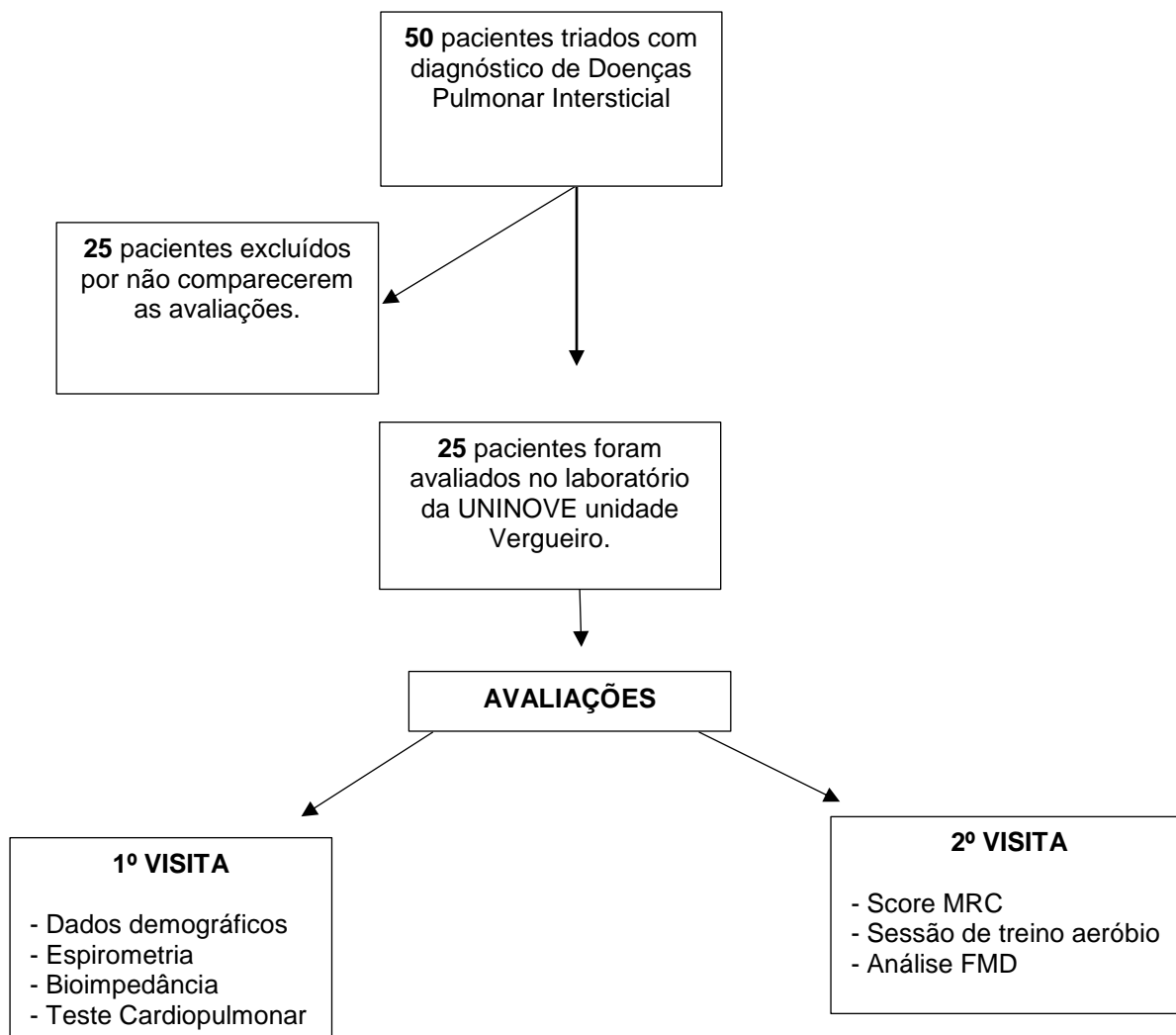


Figura 3- fluxograma do estudo

Avaliação antropométrica

A medida da altura do voluntário, expressa em centímetros (cm) foi realizada em posição ortostática e após uma inspiração profunda mantendo os pés unidos e com o peso do corpo distribuído entre eles. A tomada da estatura foi em um estadiômetro específico e os valores foram aproximados em 0,5 cm.

O peso corpóreo foi aferido em uma balança mecânica antropométrica da marca *Welmy*®. A mensuração do peso corpóreo está expressa em quilograma (Kg) e foi realizada com os pacientes descalços e com vestes leves. A partir dos dados do peso corpóreo e da altura do paciente foi calculado o índice de massa corpórea (IMC)⁷².

O IMC é calculado por meio de equação matemática, dividindo-se o peso corporal do paciente, expresso em quilograma (kg), pelo quadrado da altura, expressa em metro ao quadrado (m^2), sendo sua unidade expressa em kg/m^2 . O cálculo deste índice tem como objetivo classificar o peso dos pacientes como baixo peso ($<18,5 kg/m^2$), peso ideal (18,6 a 24,9 kg/m^2), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m^2), obesidade grau I (30 a 34,9 kg/m^2), obesidade grau II (35 a 39,9 kg/m^2) e obesidade grave ($\geq 40 kg/m^2$)⁷².

Prova de função pulmonar

O teste de espirometria foi realizado seguindo as Diretrizes de Espirometria de 2002 no equipamento ULTIMA CPX (*MedGraphics Corporation, St. Paul MN, USA*) com pneumotacógrafo previamente calibrado e ambiente com a umidade do ar apropriada. As seguintes variáveis foram registradas durante os testes: CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF, os valores foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para população brasileira⁷³. Os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade adotados durante os testes foram recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria⁷⁴.

Composição corporal pela Bioimpedância

A composição corporal foi avaliada pelo método bioimpedância tetrapolar- (Biodynamics® Modelo 450 - TBW). Foi realizada com o indivíduo deitado sobre uma superfície não-condutora, na posição supina, com braços e pernas abduzidos a 45° a partir do corpo. Imediatamente antes da colocação dos eletrodos, as áreas de contato foram limpas com álcool para o posicionamento dos eletrodos. Um eletrodo emissor foi colocado próximo à articulação metacarpo-falange da superfície dorsal da mão direita e o outro distal do arco transversal da superfície superior do pé direito. Um eletrodo detector foi colocado entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito, e o outro, entre os maléolos medial e lateral do tornozelo direito, de acordo com as recomendações sugeridas pelo fabricante.



Figura 4. Aparelho de bioimpedância Biodynamics® modelo 450 marcas TBW, São Paulo, Brasil.

Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP)

O teste de exercício foi realizado em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (Corival®, *LODE B.V. Medical Technology Groningen – Netherlands*) conectado a um sistema composto por módulo de análise de gases, acoplado a um módulo de fluxo/analizador de ondas e um microcomputador *Breeze CardIO₂ System®* (*Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo, USA*).

O incremento de carga (5 a 15 watts/min) foi definido após a avaliação clínica do paciente pelo médico, levando-se em consideração o nível de atividade física regular e a familiaridade com o cicloergômetro, e foi ajustado de tal forma que o teste fosse limitado por sintomas num tempo entre 8 e 12 minutos⁷⁹. Foram obtidos os seguintes dados, respiração por respiração: consumo de oxigênio (VO_2 , ml/min) e produção de dióxido de carbono (VCO_2 , ml/min), ventilação minuto (VE, L/min), volume corrente, frequência respiratória e equivalentes ventilatórios para O_2 e CO_2 . O traçado eletrocardiográfico, a frequência cardíaca (FC) e a saturação de pulso da oxihemoglobina (SpO_2) foram registrados continuamente e a pressão arterial a cada dois minutos de exercício. Os escores de percepção de dispneia e fadiga de membros inferiores, utilizando-se a escala de Borg modificada⁷⁵, foram avaliados no repouso e imediatamente após o término do exercício.

O paciente foi encorajado a alcançar exercício máximo e orientado a interrompê-lo na presença de mal-estar, lipotimias, náuseas, dispneia importante, fadiga extrema ou precordialgia. A critério do médico que acompanhou o teste, ele seria interrompido na presença de $SpO_2 \leq 80\%$, arritmias cardíacas ou resposta anormal da pressão arterial⁴¹.

Classificação da dispneia

Foi utilizada a escala *Medical Research Council* (MRC), que avalia a dispneia basal e classifica o paciente em um dos seus cinco níveis (Quadro 1). Os níveis vão de 1 a 5, sendo que quanto maior o nível, maior é o impacto nas atividades de vida diária devido à dispneia¹⁹.

Medical Research Council	
1 ()	Sofre falta de ar durante exercícios extensos.
2 ()	Sofre falta de ar quando anda apressadamente ou subindo rampa leve.
3 ()	Anda mais devagar que as pessoas da mesma idade devido à falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando anda devagar.
4 ()	Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
5 ()	Sente falta de ar quando está se vestindo, ou sente tanta falta de ar que não sai mais de casa.

Quadro 4. Escala de dispneia *Medical Research Council*.

Treinamento Aeróbio

O protocolo de treinamento adotado neste estudo é foi realizado em esteira ergométrica (*Athletic Extreme*) e o treino feito com uma velocidade gradualmente elevada de acordo com a tolerância do paciente. Para a intensidade do treino foi utilizado 60 – 80% da frequência cardíaca máxima atingida durante o TECP. A duração do treinamento na esteira foi de 30 minutos, sendo que nos cinco minutos iniciais e finais o paciente caminhou em uma velocidade para atingir 60% da FC máxima e durante os 20 minutos

intermediários em uma velocidade para atingir com 80% da FC máxima obtida no TECP.

Função Endotelial – Dilatação fluxo mediada (FMD) da artéria braquial

A função endotelial pode ser avaliada conforme a porcentagem de dilatação da artéria mediada pelo fluxo (FMD). É um método eficaz, simples e não invasivo que permite mensurar a resposta vascular⁷⁷. Neste estudo, a mudança no diâmetro arterial braquial foi mensurada, através da ultrassonografia vascular com Doppler colorido (Philips Medical Systems, ViCare Medical, Dinamarca), antes e após a hiperemia reativa que foi provocada pela insuflação de um manguito de pressão. Utilizamos o protocolo descrito em estudos anteriores⁷⁷.

Para a avaliação da função endotelial foram necessários alguns cuidados prévios, tais como: os indivíduos foram orientados a não realizar exercícios físicos, não consumir alimentos ricos em nitratos e cafeína por 24 horas e álcool por 48 horas antes do procedimento.

Previamente, o voluntário ficou em repouso por no mínimo 15 – 20 minutos. Para a avaliação da artéria braquial o indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal, com o braço dominante estendido lateralmente (90°) e apoiado em um suporte de espuma. Aproximadamente três dedos acima da fossa cubital foi identificado através da ultrassonografia com Doppler a imagem da artéria braquial. Após visualização linear do vaso, foi realizado congelamento da tela para obtenção das medidas do calibre arterial. Foi obtida uma média de três medidas realizadas na linha de base durante pelo menos 1 minuto. Na sequência, um manguito de pressão foi posicionado distalmente à localização da artéria braquial. O manguito foi insuflado a uma pressão de 200-250 mmHg por 5 minutos e após este período foi desinsuflado lentamente. Então, foram realizadas novas medidas do calibre do vaso (média de três medidas) durante pelo menos 2 – 5 minutos.

A análise dos dados (FMD% e pico de fluxo sanguíneo) foi realizada com auxílio do software Cardiovascular Suite. É importante salientar que todo o processo de coleta ocorreu em conformidade com as diretrizes, com objetivo de redução de variabilidade entre as avaliações e aumento da reprodutibilidade.

O valor da DMF foi obtido por meio da seguinte fórmula: $DMF (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100$, onde D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão. Todos os exames foram realizados sempre por um mesmo profissional. Os valores de FMD maiores que 10% foram considerados normais⁷⁸.

Tamanho da amostra

O cálculo da amostra foi realizado baseando-se na variância encontrada em estudo prévio **Kabbach E. Z., et al 2021** com poder de 90% e alfa de 0,05, com 8 indivíduos considerando 20% de perda.

3.2.3. Análise Estatística

Os dados foram inicialmente analisados quanto à simetria pelo teste de Shapiro Wilk. As variáveis normais foram apresentadas em média e desvio padrão e as não serão expressas em mediana e intervalo interquartilico. Para análise intragrupo (antes e após o protocolo) será realizado teste t pareado ou o teste de Wilcoxon, para as variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente. Os valores de $p < 0,05$ serão considerados significantes. Os dados serão organizados e tabulados utilizando-se o programa SPSS Statistical Package for the Social Sciences for Windows®, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3.2.4 Resultados

Cinquenta pacientes foram inicialmente selecionados para participar do estudo, vinte e cinco pacientes participaram e completaram as análises. Os dados clínicos, os parâmetros fisiológicos, de função pulmonar, de capacidade funcional, comorbidades e medicações utilizadas estão demonstrados na Tabela 3.

Os valores da função endotelial nos pacientes com FPI pré e pós a sessão de treino aeróbio estão demonstrados na Tabela 4.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no diâmetro máximo da artéria braquial pré e pós atividade aeróbia (Figura 6).

Tabela 3. Características da população estudada (N=25).

Variáveis	Valores
Gênero F/M	12/13
Idade (anos)	69,4 ± 10,3
Função Pulmonar	
VEF ₁ , %	78,6 ± 18,8
CVF, %	75,2 ± 17,0
VEF ₁ /CVF	0,80 ± 0,07
MRC	2,1 ± 1,4
Bioimpedância	
Índice de massa corporal	25,8 ± 6,0
Massa magra (%)	66,3 ± 6,0
Massa gorda (%)	33,5 ± 6,1
VO ₂ máximo, ml/min/kg	12,61 ± 4,93
Comorbidades	
Hipotireoidismo	2 (8)
Doença do refluxo gastroesofágico	4 (16)
Hipercolesterolemia	1 (4)
Medicações utilizadas	
Hidroxicloroquina	2 (8)
Hidroclorotiazida	3 (12)
Omeprazol	4 (16)
Domperidona	3 (12)
Sinvastatina	2 (8)
Prednisona	2 (8)

Dados apresentados em valor absoluto (%) ou média ± desvio padrão. F: feminino; M: masculino; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; %: porcentagem; MRC: medical research council; VO₂ máximo: consumo máximo de oxigênio; ml/min/kg: mililitros por minuto por quilograma.

Tabela 4. Caracterização da função endotelial pré e pós sessão de treino aeróbio.

Variáveis	Pré	Pós	p
Diâmetro basal, mm	4,24 ± 1,03	4,66 ± 1,23	0,11
Diâmetro pico, mm	4,85 ± 1,24	5,98 ± 1,58	0,03*
FMD, %	14,46 ± 11,77	29,65 ± 21,81	0,06
FC, bpm	79 ± 13	124 ± 18	< 0,0001*
Δ FC	29 ± 14	--	--
PAS, mmHg	118 ± 9	142 ± 10	0,001*
PAD, mmHg	74 ± 8	80 ± 5	0,05
SpO ₂ , %	97,3 ± 1,8	92,9 ± 2,9	0,004*
Borg Dispneia	0 [0 – 0,5]	4 [2 – 4]	0,001*
Borg MMII	0 [0 – 0]	1 [0,2 – 3]	0,005*

Dados apresentados em média ± desvio padrão e mediana e intervalo interquartil. mm: milímetros; %: porcentagem; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; Δ: delta; PAS: pressão arterial sistólica; mmHg: milímetros de mercúrio; PAD: pressão arterial diastólica; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; MMII: membros inferiores, *: valores de p menor que 0,05.

3.2.5. Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de uma única sessão de treinamento aeróbio na função endotelial de pacientes com FPI. Até a presente data, nenhum estudo avaliou este efeito em pacientes com FPI.

Alguns estudos avaliaram o efeito agudo, reportando aumentos nos valores de FMD após uma única sessão de exercício⁸⁰⁻⁸². E o efeito crônico, com aumentos na função endotelial em resposta ao treinamento^{85, 86, 87}, todos em diferentes populações.

Johnson et al.⁸¹ reportaram aumento na FMD da artéria braquial em indivíduos saudáveis imediatamente após uma sessão de exercício sub-máximo na esteira, com os valores retornando aos iniciais após uma hora. No presente estudo também encontramos aumentos na FMD e no diâmetro pico, demonstrando que mesmo uma única sessão de treino aeróbio possui efeito benéfico na função endotelial destes pacientes.

A vasodilatação do fluxo mediada é uma função endotélio dependente. O estímulo induz o endotélio a liberar NO, resultando numa vasodilatação que pode ser visualizada e quantificada como um índice de função vasomotora. Observa-se que, no endotélio lesado, a quantidade de NO liberada não é capaz de provocar a vasodilatação, promovendo aumento do lúmen vascular em proporção menor do que o esperado^{71, 88}.

Observa-se que pacientes com alteração endotelial apresentam resposta de vasodilatação reduzida e, em alguns casos, até mesmo vasoconstrição pode ser observada. Um aumento do valor da FMD da artéria braquial representa função endotelial preservada, enquanto um valor diminuído da FMD representa disfunção endotelial⁷¹. Os pacientes do presente estudo apresentaram valores de FMD dentro da normalidade e um aumento do diâmetro pico após a sessão de treinamento aeróbio, sugerindo que eles não possuem disfunção endotelial, isso pode ser devido ao fato de termos excluído da amostra pacientes com hipertensão e diabetes, que tem maior probabilidade de apresentar doença aterosclerótica e possivelmente alteração na liberação de NO.

É possível verificar também alterações na biodisponibilidade de

substâncias vasoativas e redução de substâncias vasoconstritoras circulantes em resposta a prática de atividades físicas⁸⁶. Apesar de não termos mensurado essas substâncias, acreditamos que os pacientes possam se beneficiar desse efeito a longo prazo, sendo mais um motivo para realizarem a reabilitação pulmonar.

Este estudo apresentou algumas limitações. Primeiro, existem diferenças importantes entre as populações mencionadas e a população do estudo. Em segundo lugar, resultados díspares sobre os valores da FMD podem se relacionar com a falta de padronização na hora da coleta dos dados e também em relação a diferenças entre as patologias estudadas. Outra limitação do estudo foi a falta de um grupo controle, porém usamos os parâmetros pré sessão aeróbia como controle deles mesmos, assim como em outros estudos.

3.2.6. Conclusão

O valor do estudo da função endotelial por esse método pode direcionar uma série de intervenções na fase mais precoce do curso de doenças cardiovasculares, que são comorbidades normalmente presentes com a progressão da FPI. A presença de inflamação sistêmica interfere na função endotelial e diminui a produção de óxido nítrico pelo endotélio, predispondo à aterosclerose.

No presente estudo, houve aumento da FMD após uma única sessão de treinamento aeróbio sugerindo benefícios a curto e possivelmente a longo prazo na função endotelial de paciente com FPI, sendo assim sugerimos que a melhora na função endotelial seria mais um fator benéfico a curto e a longo prazo da reabilitação pulmonar.

4. Considerações finais

Existe ainda pouco estudo sobre FMD em doenças pulmonares, e por ser um método novo, algumas variáveis podem alterar as medidas, como local de posicionamento do manguito, tempo de oclusão, frequência do transdutor e experiência do ultrassonografista podendo levar a resultados diferentes.

Apesar do número da amostra, os resultados foram animadores sugerindo que existe correlação de capacidade funcional e função endotelial, além de apresentar melhora na função endotelial em exercício agudo e possivelmente em treinamento crônico, podendo se tornar mais uma avaliação para acompanhamento e tratamento na progressão da FPI.

Desta forma, faz-se necessário mais estudos para avaliar se realmente existe essa alteração nos pacientes com FPI e estabelecer se esse fator de risco pode ser alterado com intervenções precoces no curso das doenças cardiovasculares.

5. REFERÊNCIAS

1. Rubin AS, Santana AN da C, Costa AN, Baldi BG, Pereira CA de C, Carvalho CRR, et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Supl 2):S1–133.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824.
3. Martinez JB, Baldi BG, Costa CH, Jezier S, Lima M, Rufino R. Atualização no Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):454-466 <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
4. Sauleda J, Núñez B, Sala E and Soriani JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology Natural History, Phenotypes. *Med. Sci*. 2018, 6, 110; doi:10.3390/medsci6040110.
5. Richeldi, L.; Collard, H.R.; Jones, M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017, 389.
6. Selman, M.; Pardo, A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: An integral model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014, 189, 1161–1172.
7. Gross TJ and Hunninghake GW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):517-25.doi: 10.1056/NEJMra003200.
8. Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1994;15:287-303.
9. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000;117:1627-32.
10. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, et al.

Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. *Respir Med.* 2007;101(4):833–8.

11. Arizono S, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al. Endurance Time Is the Most Responsive Exercise Measurement in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Care* [Internet]. 2014;59(7):1108–15. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.02674>

12. Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, Wamboldt FS. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: A call for continued investigation. *Respir Med.* 2008;102(12):1675–80.

13. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664.

14. Kenn K, Gloeckl R, Behr J: Pulmonary Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis - A Review. *Respiration* 2013;86:89-99. doi: 10.1159/000354112

15. Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Feb;143(2):219-25. doi: 10.1164/ajrccm/143.2.219. PMID: 1990931.

16. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 1996 Jun;109(6):1566-76. doi: 10.1378/chest.109.6.1566. PMID: 8769513.

17. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 6;(10):CD006322. doi: 10.1002/14651858.CD006322.pub3. PMID: 25284270.

18. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Mar 26;3:8. doi: 10.1186/1750-1172-3-8. PMID: 18366757; PMCID: PMC2330030.

19. Vainshelboim B. Exercise training in idiopathic pulmonary fibrosis: is it of benefit? *Breathe* (Sheffield, England) [Internet]. 2016;12(2):130–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27408631> %5Cn<http://www.pubmedcentral>.

nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4933618

20. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med.* 2004 Sep;25(3):435-53, v. doi: 10.1016/j.ccm.2004.05.005. PMID: 15331185.

21. Gross TJ and Hunninghake GW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2001 Aug 16;345(7):517-25.doi: 10.1056/NEJMra003200.

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

23. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):277–84.

24. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med [Internet].* 2009;103(8):1122–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.03.001>

25. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):967–72.

26. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax [Internet].* 2006;61:980–5. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/61/11/980.short>

27. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(3):670–5.

28. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015;46(3):795-806. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00185114>.

29. José Baddini-Martinez, Carlos Alberto Pereira. Quantos brasileiros com fibrose pulmonar imdiopática existem no Brasil? *J Bras Pneumol.* 2015;

41(6):560-562. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000165>.

30. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, Smith JM, Carrico R, Uccellini K, Lehman R, Robinson A, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18 Suppl 1:363-433. doi: 10.1111/ajt.14562. PMID: 29292602.

31. Singer JP, Katz PP, Soong A, Shrestha P, Huang D, Ho J, Mindo M, Greenland JR, Hays SR, Golden J, Kukreja J, Kleinhenz ME, Shah RJ, Blanc PD. Effect of Lung Transplantation on Health-Related Quality of Life in the Era of the Lung Allocation Score: A U.S. Prospective Cohort Study. *Am J Transplant*. 2017 May;17(5):1334-1345. doi: 10.1111/ajt.14081. Epub 2017 Jan 3. PMID: 27743488; PMCID: PMC6085872.

32. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8). PMID: 24127811.

33. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008 May;13(3):394-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01205.x. PMID: 18399862.

34. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006322. doi: 10.1002/14651858.CD006322.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD006322. PMID: 18843713.

35. Kim HC, Mofarrahi M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):637-58. doi: 10.2147/copd.s4480. PMID: 19281080; PMCID: PMC2650609.

36. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):972-7. doi: 10.1164/rccm.200407-855OC. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15665324.

37. Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009 Feb;33(2):262-72. doi: 10.1183/09031936.00024608.

Epub 2008 Nov 14. Erratum in: *Eur Respir J*. 2010 Aug;36(2):462. PMID: 19010994.

38. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995 Feb 1;273(5):402-7. doi: 10.1001/jama.273.5.402. PMID: 7823386.

39. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 15;171(10):1150-7. doi: 10.1164/rccm.200405-578OC. Epub 2005 Jan 7. PMID: 15640367.

40. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2028-33. doi: 10.1378/chest.127.6.2028. PMID: 15947316.

41. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):659-64. doi: 10.1164/rccm.200604-520OC. Epub 2006 Jun 15. PMID: 16778159; PMCID: PMC2648057.

42. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med*. 2009 Oct;103(10):1430-5. doi: 10.1016/j.rmed.2009.04.024. Epub 2009 May 23. PMID: 19477109.

43. Nusair S. Interpreting the Incremental Cardiopulmonary Exercise Test. *Am J Cardiol*. 2017 Feb 1;119(3):497-500. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.013. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27884421.

44. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(3):S166-206.

45. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185. PMID: 12091180.

46. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992 Dec;47(12):1019-24. doi: 10.1136/thx.47.12.1019. PMID: 1494764; PMCID: PMC1021093.

47. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1384-7. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9710086. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 1;201(3):393. PMID: 9817683.

48. Probst VS, Hernandez NA, Teixeira DC, Felcar JM, Mesquita RB, Gonçalves CG, Hayashi D, Singh S, Pitta F. Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respir Med*. 2012 Feb;106(2):243-8. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.023. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21865021.

49. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2021-8. doi: 10.1378/chest.125.6.2021. PMID: 15189917.

50. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J*. 2002 Jun;19(6):1072-8. doi: 10.1183/09031936.02.00287102. PMID: 12108859.

51. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008 Jun;63(6):549-54. doi: 10.1136/thx.2007.088070. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18245143.

52. Armstrong M, Vogiatzis I. Personalized exercise training in chronic lung diseases. *Respirology*. 2019 Sep;24(9):854-862. doi: 10.1111/resp.13639. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31270909.

53. Morris NR, Walsh J, Adams L, Alision J. Exercise training in COPD: What is it about intensity? *Respirology*. 2016 Oct;21(7):1185-92. doi: 10.1111/resp.12864. PMID: 27623321.

54. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise

training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Jan;143(1):9-18. doi: 10.1164/ajrccm/143.1.9. PMID: 1986689.

55. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Bérubé C, Bruneau J, Carrier L, Breton MJ, Falardeau G, Belleau R. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Feb;155(2):555-61. doi: 10.1164/ajrccm.155.2.9032194. PMID: 9032194.

56. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2002 Jul;20(1):12-9. doi: 10.1183/09031936.02.01152001. PMID: 12166558.

57. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax.* 1992 Feb;47(2):70-5. doi: 10.1136/thx.47.2.70. PMID: 1549826; PMCID: PMC463573.

58. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000 Nov-Dec;20(6):353-60. doi: 10.1097/00008483-200011000-00004. PMID: 11144041.

59. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sánchez H, Castillo J, Montemayor T. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Sep 1;166(5):669-74. doi: 10.1164/rccm.2107081. PMID: 12204863.

60. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Mar;41(3):687-708. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181915670. PMID: 19204579.

61. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183-98. PMID: 17319104; PMCID: PMC1993955.

62. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014 Oct 16;2014(3):291-308. doi: 10.5339/gcsp.2014.43. PMID: 25780786; PMCID: PMC4352682.

63. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, Breen L, Wilkinson IB, McEniery CM, Donaldson K, Newby DE, Macnee W. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a

mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008 Apr;63(4):306-11. doi: 10.1136/thx.2007.083493. Epub 2007 Nov 16. PMID: 18024535.

64. Anouk W. Vaes, Martijn A. Spruit, Jan Theunis, Nandu Goswami, Lowie E. Vanfleteren, Frits M.E. Franssen, Emiel F.M. Wouters & Patrick De Boever: Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation, *Expert Review of Respiratory Medicine*, DOI: 10.1080/17476348.2017.1389277.

65. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10. PMID: 22579043.

66. Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Incidence of Acute Cardiovascular Event After Acute Exacerbation of COPD. *J Gen Intern Med*. 2018 Sep;33(9):1461-1468. doi: 10.1007/s11606-018-4518-3. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29948806; PMCID: PMC6108996.

67. Kabbach EZ, Heubel AD, da Luz Goulart C, Di Lorenzo VAP, Phillips SA, Borghi-Silva A, Mendes RG. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep*. 2021 Jan 11;11(1):461. doi: 10.1038/s41598-020-80601-w. PMID: 33432116; PMCID: PMC7801495.

68. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Jan;10(1):4-18. doi: 10.2174/157016112798829760. PMID: 22112350.

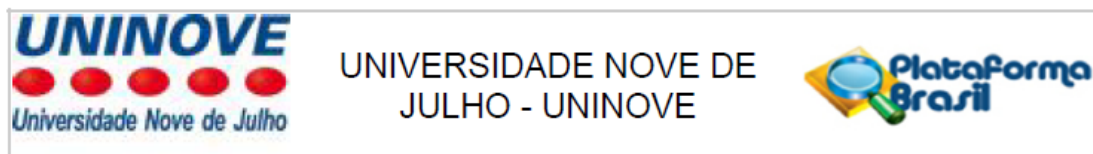
69. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003 Jun;145(6):943-51. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00097-8. PMID: 12796748.

70. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f. PMID: 1359209.

71. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* [Internet].

- 2002;39(2):257–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6).
72. ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO. 4.ed - São Paulo, SP. 2016;1–188.
73. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2007;33(4):397–406.
74. Pereira, CAC. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *J Pneumol*.2002; 28 (3) :S1-S82.
75. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. Vol. 14, *Medicine and science in sports and exercise*. 1982. p. 377–81.
76. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et al. Vii Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2016;107(3):1–83. Available from: www.arquivosonline.com.br
77. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Jan;300(1):H2-12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20952670; PMCID: PMC3023245.
78. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2003 Jun 19;91(12A):19H-24H. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00430-2. PMID: 12818731.
79. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983 Nov;55(5):1558-64. doi: 10.1152/jappl.1983.55.5.1558. PMID: 6643191.
80. Harris RA, Padilla J, Hanlon KP, Rink LD, Wallace JP. The flow-mediated dilation response to acute exercise in overweight active and inactive men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Mar;16(3):578-84. doi: 10.1038/oby.2007.87. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18239561.
81. Johnson BD, Padilla J, Wallace JP. The exercise dose affects oxidative stress and brachial artery flow-mediated dilation in trained men. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Jan;112(1):33-42. doi: 10.1007/s00421-011-1946-8. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21472439.

82. Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):312-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146282. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20048193.
83. Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Lima JJG. Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(5):413-8. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000500013>
84. Schettino CDS, Siqueira Filho AG, Domingues RC, Kuroki I, Deus FCC, Gonçalves RT, et al. Avaliação de aterosclerose em transplantados renais através de métodos não invasivos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(5):369-74. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000500006>.
85. Allen JD, Geaghan JP, Greenway F, Welsch MA. Time course of improved flow-mediated dilation after short-term exercise training. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 May;35(5):847-53. doi: 10.1249/01.MSS.0000064931.62916.8A. PMID: 12750596.
86. Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013 Apr;238(4):433-41. doi: 10.1177/1535370213477600. PMID: 23760009; PMCID: PMC4457439.
87. Dobrosielski DA, Greenway FL, Welsh DA, Jazwinski SM, Welsch MA; Louisiana Healthy Aging Study. Modification of vascular function after handgrip exercise training in 73- to 90-yr-old men. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Jul;41(7):1429-35. doi: 10.1249/MSS.0b013e318199bef4. PMID: 19516158; PMCID: PMC2903213.
88. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995 Sep;74(3):247-53. doi: 10.1136/hrt.74.3.247. PMID: 7547018; PMCID: PMC484014.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeitos do treinamento combinado supervisionado versus treinamento funcional domiciliar em pacientes com doença pulmonar intersticial

Pesquisador: LUCIANA MARIA MALOSA SAMPAIO JORGE

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 77535917.5.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.423.745

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do voluntário: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Email: _____

1. Título do Trabalho Experimental: FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR INTERSTICIAL: CORRELAÇÃO COM A CAPACIDADE FUNCIONAL E AVALIAÇÃO DO EFEITO AGUDO DE UMA ÚNICA SESSÃO DE TREINO AERÓBIO

2. Objetivo: Correlacionar a capacidade funcional com a função endotelial nos pacientes com Fibrose Pulmonar Intersticial. Analisar os efeitos de uma única sessão de exercício aeróbico sobre a função endotelial avaliada pelo FMD em indivíduos com FPI.

3. Justificativa: A avaliação da função endotelial tem se mostrado eficaz para prever eventos cardiovasculares em pacientes com algumas doenças crônicas. Nosso estudo é o primeiro a fazer a correlação da função endotelial e fibrose pulmonar idiopática e nossa hipótese é de que existe correlação entre a função endotelial e capacidade funcional nessa população.

4. Procedimentos da Fase Experimental As avaliações serão realizadas em duas visitas, nas quais você irá realizar a avaliação de dados demográficos, espirometria, bioimpedância, questionário de classificação da dispneia, teste de esforço cardiopulmonar, teste no corredor (Shuttle test incremental) e a análise da função endotelial por um ultrassom.

5. Desconforto ou Riscos Esperados: Os riscos da presente pesquisa são mínimos. Durante a realização dos testes e/ou programa de treinamento físico você poderá sentir tontura, cansaço e/ou dor muscular. Você estará sempre acompanhado por profissionais da saúde capacitados para assisti-lo a qualquer momento.

6. Informações: O voluntário tem garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa. Também os pesquisadores assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa,

7. Métodos Alternativos Existentes: A pesquisa citada dispensa qualquer método alternativo.

8. Retirada do Consentimento: Você é livre para recusar-se a participar do estudo, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade.

8. Garantia do Sigilo: Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa permanecerão confidenciais. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

9. Aspecto legal: Elaborados de acordo com as diretrizes normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução n 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde - Brasília DF.

10. Garantia de Sigilo: Os pesquisadores asseguram a privacidade dos voluntários quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: Não serão ressarcidas despesas decorrentes da participação no estudo, como por exemplo despesas com eventuais deslocamentos.

10. Local da Pesquisa: O presente estudo será desenvolvido no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho (Unidade Vergueiro). Localizado à rua Vergueiro, 235/249, Liberdade - CEP 01504-001, São Paulo, SP.

11. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos.

Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9010

comitedeetica@uninove.br

12. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato: Profª Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio – (11) 99600-2075- Carina Silveira Mariano Nunes - (11) 95332-3110.

13. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

São Paulo, ___ de _____ de 20___.

14. **Consentimento** **Pós-Infomação:**
Eu, _____ RG: _____

_____ CPF: _____ fui informado(a) dos objetivos e procedimentos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações se assim o desejar. Fui certificado(a) de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Declaro que recebi uma cópia deste termo e me foi dada oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas. Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar desta pesquisa e autorizo a divulgação dos dados obtidos por meio deste estudo para publicação científica.

São Paulo, _____ de _____ 20__.

Assinatura do voluntário: _____