

Relação entre a carga de trabalho e sintomas no teste ergométrico em pacientes com doenças pulmonares intersticiais e em indivíduos saudáveis

Relationship between workload and symptoms during the ergometric test in patients with interstitial lung disease and healthy individuals

Relación entre la carga de trabajo y los síntomas en la prueba de esfuerzo en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y individuos sanos

Recebido: 17/06/2022 | Revisado: 29/06/2022 | Aceito: 03/07/2022 | Publicado: 13/07/2022

Larissa Dragonetti Bertin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-6432>
Universidade Pitágoras Unopar, Brasil
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: larissadbertin@gmail.com

Marcela Paes Jorge

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-1854>
Universidade Pitágoras Unopar, Brasil
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: marcela.jorge@gmail.com

Otávio Goulart Fan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9346-5111>
Universidade Pitágoras Unopar, Brasil
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: Og.fan@hotmail.com

Emanuel Gois Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2267-9117>
Universidade Pitágoras Unopar, Brasil
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: emanuelgoisjr@me.com

Camile Ludovico Zamboti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-4934>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: camileludovico@hotmail.com

Gabriela Garcia Krinski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2490-8980>
Universidade Pitágoras Unopar, Brasil
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: gabriela.krinski@hotmail.com

Heloise Angélico Pimpão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1731-5351>
Universidade Pitágoras Unopar, Brasil
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: heloapimpao@hotmail.com

Fabio Pitta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3369-6660>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: fabiopitta@uel.br

Carlos Augusto Camillo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7648-8573>
Universidade Pitágoras Unopar, Brasil
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: carlos.a.camillo@outlook.com

Resumo

Introdução: As doenças pulmonares intersticiais (DPI) apresentam características clínicas semelhantes caracterizadas por dispneia e intolerância ao exercício. Essas características se acentuam durante o esforço físico, embora isso ainda não tenha sido investigado em profundidade nessa população. **Objetivos:** Comparar a sensação subjetiva de dispneia e fadiga por carga de trabalho durante o teste ergométrico (TE) entre pacientes com DPI e indivíduos saudáveis. **Métodos:** Os indivíduos realizaram o TE em cicloergômetro com protocolo incremental. A cada estágio do teste foram coletados a sensação de esforço pela escala de Borg de dispneia (D) e fadiga (F). As inclinações das curvas de D e F por estágio

no teste foram comparadas por meio de regressão linear utilizando o método Zar (teste F). Resultados: Foram estudados 37 pacientes com DPI e 29 controles. O grupo DPI apresentou menor carga máxima (60[40-80] vs saudáveis 120[100-160]); ($P<.0001$) e maiores sintomas ao final do teste para D ($P=0,02$), mas não para F ($P=0,23$) quando comparados ao controle. Ainda, o grupo DPI apresentou mais sintomas por watt (i.e. Borg/Watts) no TE comparado ao grupo controle para D ($8 \times 10^{-2} \pm 7 \times 10^{-2}$ vs $2 \times 10^{-2} \pm 2 \times 10^{-2}$; $P=0,0007$) e F ($1 \times 10^{-1} \pm 9 \times 10^{-2}$ vs $3 \times 10^{-2} \pm 1 \times 10^{-2}$; $P=0,001$). A inclinação das curvas Borg/watts diferiu entre os grupos, com DPI apresentando mais sintomas de D e F por watt ($P<0.05$ entre as curvas). Conclusão: Pacientes com DPI apresentarem menor capacidade máxima de exercício e parecem apresentar um aumento mais acentuado na sensação de D e F por carga de trabalho durante o TE.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Intersticial; Teste ergométrico; Dispneia; Fadiga muscular.

Abstract

Introduction: Interstitial lung diseases (ILD) present similar clinical characteristics such as dyspnea and exercise intolerance. These characteristics are accentuated during physical exertion, although this has not yet been investigated in depth in this population. **Aims:** To compare the subjective sensation of dyspnea and fatigue by workload during exercise testing (ET) between patients with ILD and healthy subjects. **Methods:** The individuals performed the CPET on a cycle ergometer with an incremental protocol. At each stage of the test, the sensation of exertion was collected using the Borg scale of dyspnea (D) and fatigue (F). The slopes of the D and F curves by stage in the test were compared using linear regression using the Zar method (F test). **Results:** 37 patients with ILD and 29 controls were studied. The ILD group had a lower maximum load (60[40-80] vs healthy 120[100-160]); ($P<.0001$) and greater symptoms at the end of the test for D ($P=0.02$), but not for F ($P=0.23$) when compared to the control. Also, the ILD group presented more symptoms per watt (i.e. Borg/Watts) in ET compared to the control group for D ($8 \times 10^{-2} \pm 7 \times 10^{-2}$ vs $2 \times 10^{-2} \pm 2 \times 10^{-2}$; $P=0.0007$), and F ($1 \times 10^{-1} \pm 9 \times 10^{-2}$ vs $3 \times 10^{-2} \pm 1 \times 10^{-2}$; $P=0.001$). D and F symptoms per watt ($P<0.05$ between curves). **Conclusion:** Patients with ILD have lower maximal exercise capacity and appear to have a more pronounced increase in D and F sensation per workload during ET.

Keywords: Interstitial Lung Diseases; Exercise Test; Dyspnea; Muscular Fatigue.

Resumen

Introducción: Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen características clínicas similares caracterizadas por disnea e intolerancia al ejercicio. Estas características se acentúan durante el esfuerzo físico, aunque esto aún no ha sido investigado en profundidad en esta población. **Objetivos:** Comparar la sensación subjetiva de disnea y fatiga por carga de trabajo durante la prueba de esfuerzo (PE) entre pacientes con EPI y sujetos sanos. **Métodos:** Los individuos realizaron PE en un cicloergómetro con un protocolo incremental. En cada etapa de la prueba se recogió la sensación de esfuerzo mediante la escala de Borg de disnea (D) y fatiga (F). Las pendientes de las curvas D y F por etapa en la prueba se compararon mediante regresión lineal utilizando el método de Zar (prueba F). **Métodos:** Los individuos realizaron el PE en cicloergómetro con protocolo incremental. En cada etapa de la prueba, se recogieron las escalas de Borg de disnea (D) y fatiga (F). Las pendientes de las curvas D y F por etapa en la prueba se compararon mediante regresión lineal utilizando el método de Zar (prueba F). **Resultados:** se estudiaron 37 pacientes con EPI y 29 controles. El grupo EPI tuvo menor carga máxima (60[40-80] vs sano 120[100-160]); ($P<0,0001$) y mayor sintomatología al final del test para D ($P=0,02$), pero no para F ($P=0,23$) en comparación con el control. Además, el grupo EPI presentó más síntomas por vatio (i.e. decir, Borg/Vatio) en PECP en comparación con el grupo control para D ($8 \times 10^{-2} \pm 7 \times 10^{-2}$ vs $2 \times 10^{-2} \pm 2 \times 10^{-2}$; $P=0,0007$) y F ($1 \times 10^{-1} \pm 9 \times 10^{-2}$ vs $3 \times 10^{-2} \pm 1 \times 10^{-2}$; $P=0,001$) Síntomas D y F por vatio ($P<0,05$ entre curvas). **Conclusión:** Los pacientes con EPI tienen una capacidad máxima de ejercicio más baja y parecen tener un aumento más pronunciado en la sensación D y F por carga de trabajo durante la PE.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Intersticial; Prueba de esfuerzo; Disnea; Fatiga muscular.

1. Introdução

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) referem-se a um grupo composto por diferentes doenças, caracterizadas por fibrose e/ou inflamação do parênquima pulmonar (Ramadurai et al., 2018). A patogênese da DPI leva a inúmeras alterações fisiológicas, incluindo reduções progressivas nos volumes pulmonares, restrição de troca gasosa pulmonar (Antoniou et al., 2014; Chetta et al., 2004) e consequente comprometimento da função cardiovascular (Panagiotou et al., 2016). Dentre as alterações das DPI, o comprometimento da troca gasosa é um dos fatores mais limitantes, devido à incompatibilidade de ventilação/perfusão e a limitação da difusão. A capacidade de difusão do pulmão para o monóxido de carbono (D_LCO) é tipicamente reduzida nessa doença, impactando no seu prognóstico (Meyer, 2014). A dispneia progressiva e, posteriormente, uma redução da tolerância ao exercício (Holland, 2010; Phillips et al., 2020) também fazem parte das alterações típicas observadas nessas doenças.

O teste ergométrico (TE) é utilizado na avaliação funcional cardiorrespiratória (Herdy et al., 2016). Através deste, é possível obter informações fisiológicas abrangentes dos sistemas do corpo humano, além do surgimento de sintomas durante o exercício. (Barratt et al., 2020; Bonini & Fiorenzano, 2017; Ferrazza et al., 2009; Herdy et al., 2016; Molgat-seon et al., 2020). De acordo com Datta et al. (Datta et al., 2015) pacientes com DPI também apresentam distúrbios das trocas gasosas que se intensificam durante o esforço físico. Frente ao exercício físico, a dispneia representa uma das principais razões para a interrupção precoce do exercício na população com doenças pulmonares (Datta et al., 2015). Especialmente em pacientes em FPI, a limitação ao exercício é complexa e multifatorial, visto que, essa doença causa alterações ventilatórias, difusionais, cardiovasculares e musculares (Vainshelboim et al., 2016). A avaliação da dispneia e da fadiga durante o exercício fornece informações mais detalhadas sobre as respostas fisiológicas quando comparadas à avaliação da dispneia em repouso, possibilitando assim uma melhor compreensão de disfunções locais e/ou sistêmicas (Lama & Martinez, 2004; Wasserman et al., 1991).

À vista disso, apesar da dispneia e da fadiga aos esforços serem considerados os principais fatores associados à intolerância ao exercício na DPI (Bonini & Fiorenzano, 2017; Holland, 2010; Molgat-seon et al., 2019, 2020; Nishiyama et al., 2005; Panagiotou et al., 2016), seu comportamento e repercussões frente à execução de exercícios incrementais ainda não estão totalmente elucidados em pacientes com DPI. Portanto, o presente estudo teve como objetivo comparar a sensação de dispneia e fadiga com o comportamento fisiológico durante o teste ergométrico entre pacientes com DPI e indivíduos saudáveis. Hipotetizou-se que pacientes com DPI apresentam maior sensação de dispneia e fadiga durante o exercício máximo em relação à indivíduos saudáveis, e que estes sintomas surgem mais precocemente durante o TE em pacientes com DPI.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal (Pereira et al., 2018) realizado no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (Londrina, Brasil). Este estudo faz parte de um projeto maior, longitudinal (BELIEVE-ILD, NCT03400839) aprovado pelo comitê de ética da instituição (#2.484.871). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua participação no estudo.

Foram incluídos pacientes entre 40 e 75 anos com diagnóstico de DPI de acordo com diretrizes internacionais (Raghu et al., 2018), e indivíduos saudáveis da mesma faixa etária foram recrutados como grupo controle. Para o grupo DPI, foram incluídos pacientes que apresentassem quadro clínico estável (ausência de exacerbações) por pelo menos 1 mês antes da inclusão e se não apresentassem qualquer condição clínica que pudesse interferir nas avaliações (e.g limitações musculoesqueléticas, doença cardiovascular grave ou instável e doença neuromuscular). Foram excluídos do grupo DPI, os pacientes em que a doença pulmonar intersticial não pode ser comprovada pelo teste de função pulmonar ou que apresentassem características de outra doença pulmonar no teste de função pulmonar, como por exemplo doença pulmonar obstrutiva crônica. Para o grupo controle foram excluídos indivíduos que apresentassem alguma doença pulmonar desconhecida no momento da inclusão. Além disso, foram excluídos os indivíduos que não atingiram pelo menos um dos critérios estabelecidos, de acordo com as diretrizes internacionais (Radtke et al., 2019), para a realização do esforço máximo ao final do TE.

Além da avaliação da função pulmonar, todos os indivíduos foram submetidos à avaliação da capacidade de exercício, da força muscular periférica e dos níveis de atividade física na vida diária.

A capacidade de exercício foi avaliada pelo TE, realizado com cicloergômetro de membros inferiores de quatro canais (Ibramed® e software ErgoControl). Foi utilizado o protocolo incremental, com o objetivo de atingir o esforço máximo do participante, seguindo diretrizes internacionais (Radtke et al., 2019). O teste consistiu de três fases: aquecimento, fase de esforço incremental e recuperação. A fase de aquecimento teve duração de 3 minutos, com carga mínima de 5 Watts. Na fase de esforço incremental, os incrementos ocorriam a cada minuto (10 watts em pacientes e 20 watts em indivíduos saudáveis) até atingirem a exaustão. Os indivíduos eram estimulados a manter a rotação entre 50 e 60 rpm. Os critérios para interrupção da fase de esforço

eram: incapacidade de continuar o exercício, incapacidade de manter a rotação acima de 50 rpm ou presença de algum sinal ou sintoma cardíaco durante o teste. Por fim, a fase de recuperação teve duração de 5 minutos com carga de 5 Watts e redução das rotações progressivamente até parada completa.

Os parâmetros hemodinâmicos foram monitorados antes, durante e após a execução de TE. Foram avaliadas a frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) (GE Healthcare - Oxímetro de Pulso TuffSat®), sensação de fadiga e dispnéia pela escala de Borg modificada (Borg, 1982) a cada minuto de teste e a pressão arterial (PA) foi avaliada a cada dois minutos pelo método auscultatório (3M™ Littmann® Cardiology IV™ stethoscope). Durante todo o protocolo foi realizado o acompanhamento dos sinais eletrocardiográficos por ECG de 5 derivações (EMAI® Monitor cardíaco MAX100). Todos os participantes foram submetidos a avaliação cardiovascular por meio do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações (D1, D2, D3, AVR, AVL, AVF, V1, V2, V3, V4, V5 e V6) (Bionet - ECG Cardio 7, Brasil), previamente analisado pelo médico responsável antes do teste.

Posteriormente, foi analisado o platô de VO₂ máximo baseado na frequência cardíaca das duas últimas fases do teste, foi considerado o coeficiente de variação de 10% de acordo com as diretrizes internacionais (Radtke et al., 2019). Os valores estimados de consumo de oxigênio (VO₂) máximo foram baseados para a população brasileira na modalidade de cicloergômetro (Souza e Silva & Araújo, 2015). Os valores preditivos (carga máxima de trabalho e frequência cardíaca máxima) também foram comparados com dados normativos para a população brasileira na modalidade de cicloergômetro incremental (Neder, Nery, et al., 1999).

Além do TE, a capacidade de exercício também foi avaliada pelo teste da caminhada de 6 minutos (TC6min). O teste foi realizado duas vezes, e os maiores valores de caminhada entre os testes foram usados para análise. O protocolo adotado seguiu as diretrizes internacionais (Holland et al., 2014), e os valores obtidos foram comparados com os dados normativos para a população brasileira (Britto et al., 2013).

A função pulmonar foi avaliada por meio da espirometria pós broncodilatador, e também foi realizada a pletismografia de corpo inteiro e a capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) (Vmax, CareFusion®) de acordo com diretrizes internacionais (Macintyre et al., 2005; Miller, Crapo, et al., 2005; Miller, Hankinson, et al., 2005; Wanger et al., 2005). Os valores obtidos foram comparados com os dados normativos da população brasileira (Pereira et al., 2007; Neder, Andreoni, et al., 1999; Crapo, 1981).

A força muscular periférica foi avaliada pela força de preensão manual e quadríceps. A força de preensão manual foi avaliada no membro dominante com um dinamômetro portátil (Jamar– Medical Iberica) (Robles et al., 2011). A força do quadríceps foi avaliada pela contração isométrica voluntária máxima (CIVM) do membro dominante usando um dinamômetro (EMG System®, Brasil) acoplado a um aparelho de multi estação (CRW 1000, CRW, Brasil), por contração máxima isométrica de quadríceps (extensão de joelho) com duração de seis segundos. Para análise foi considerado o maior valor, levando em consideração que os dois valores mais altos se diferenciavam menos de 5%. (Hopkinson et al., 2007).

Para a análise da atividade física de vida diária (número de passos e tempo em atividade física), os indivíduos foram instruídos a usar um monitor de atividade (Actigraph®, wGT3x-BT) na cintura por seis dias consecutivos, por 24 horas. Este monitor é validado em outros pacientes com doenças respiratórias como um método confiável para avaliar a atividade física de vida diária (Rabinovich et al., 2013).

Análise estatística:

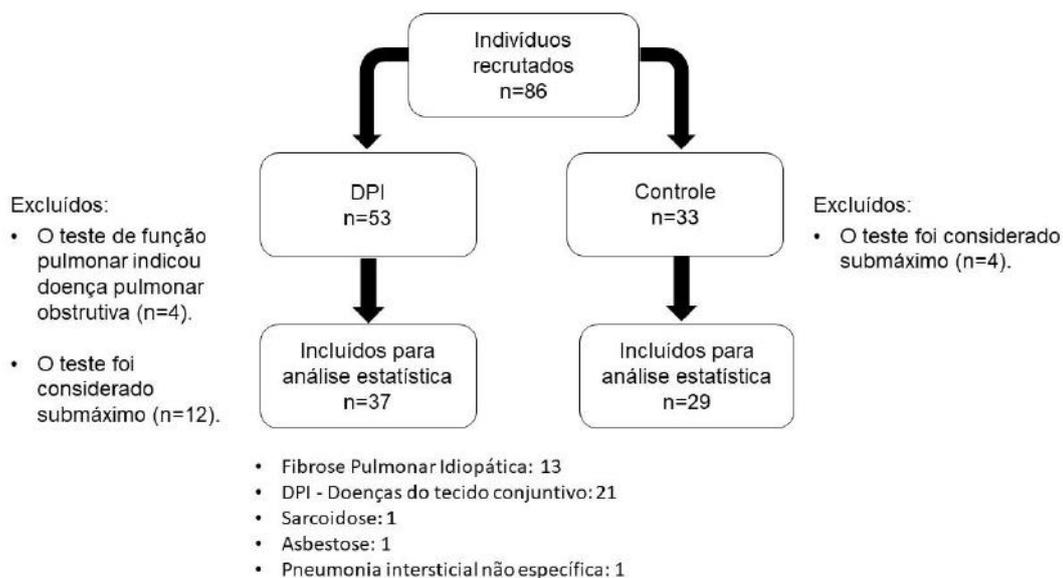
Para análise estatística, foi utilizado o software SAS® OnDemand for Academics. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliação da normalidade dos dados, os dados foram expressos em média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartil] de acordo com a distribuição. As comparações dos resultados entre os pacientes com DPI e o grupo de controle

foram feitas usando os testes t não pareado, ou o teste não paramétrico equivalente (Mann-Whitney). A comparação entre a relação de sintomas/watt foi realizada por meio de regressão linear e as curvas foram comparadas utilizando o método Zar (teste F). Além da comparação entre pacientes com DPI e indivíduos saudáveis, foi realizada a comparação dos subgrupos que fazem parte dos diferentes diagnósticos da DPI. Os sintomas/watts foram comparados entre o grupo de fibrose pulmonar idiopática (FPI) versus indivíduos saudáveis, e também, entre o grupo de doenças do tecido conjuntivo (DTC) versus indivíduos saudáveis. Foi utilizado o teste de ANCOVA (análise de covariância) para analisar a influência da covariável (carga máxima atingida no teste) sobre os valores de Borg dispneia e Borg fadiga final. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$. Antecipando-se um tamanho do efeito da diferença da os valores máximos da relação BORG D/Watts entre os dois grupos de 0,5 (coeficiente d de cohen) e poder amostral de 0.90, foram necessários 73 indivíduos fossem incluídos em cada grupo para confirmar eventuais diferenças entre indivíduos com DPI e indivíduos saudáveis.

3. Resultados

Oitenta e seis participantes foram recrutados e avaliados para inclusão. Um total de sessenta e seis participantes foram incluídos na análise final do estudo, 37 indivíduos no grupo DPI e 29 no grupo controle (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de recrutamento e inclusão dos participantes do estudo.



Fonte: Arquivo dos autores.

As características dos participantes do estudo e os resultados das avaliações realizadas estão descritas na Tabela 1. Pacientes com DPI apresentaram pior função pulmonar, redução da capacidade de exercício, força muscular periférica diminuída e menor tempo gasto/dia em atividade física de intensidade moderada a vigorosa, em relação ao grupo controle.

Tabela 1. Características e comparações dos desfechos clínicos entre o grupo controle e DPI.

VARIÁVEIS	CONTROLE (n=29)	DPI (n=37)	Valor de P
Gênero, masculino (%)	15 (51%)	17 (46%)	0.36
Idade, anos	60 ± 8	60 ± 11	0.31
IMC, kg/m ²	26 [24-29]	26 [24-30]	0.31
FUNÇÃO PULMONAR:			
CVF/VEF ₁	79 ± 5	83 ± 5	0.007
CVF, L	3.2 [2.8-4.4]	2.4 [2.1-2.7]	<.0001
CVF, %predito	98 ± 13	72 ± 16	<.0001
VEF ₁ , L	2.57 [2.4-3.3]	2.05 [1.8-2.3]	<.0001
VEF ₁ , %predito	98 ± 12	75 ± 16	0.0001
VVM, L	116 [95-146]	93 [81-120]	0.004
VVM, %predito	98 ± 15	85 ± 22	0.006
D _L CO, mL/mmHg/min	22 ± 6	13 ± 5	0.0001
D _L CO, %predito	74 ± 12	49 ± 16	<.0001
CAPACIDADE DE EXERCÍCIO:			
TC6min, m	574 ± 82	491 ± 83	0.0004
TC6min, %predito	105 ± 13	90 ± 13	<.0001
FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA:			
Força muscular de Quadríceps, N	389 [331-477]	300 [248-462]	0.003
Handgrip, Kgf	31 [26-38]	25 [20-34]	0.02
FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA:			
PI _{máx} , cmH ₂ O	112 ± 30	92 ± 38	0.005
PE _{máx} , cmH ₂ O	133 [109-172]	99 [90-112]	0.003
PI _{máx} , %predito	118 ± 22	98 ± 35	0.0002
PE _{máx} , %predito	146 ± 38	110 ± 26	<.0001
ATIVIDADE FÍSICA DA VIDA DIÁRIA:			
Nº de passos, min/dia	6706 [4469-8267]	4912 [4094-6711]	0.02
Tempo em atividades de leve intensidade, min/dia	300 [237-363]	302 [201-367]	0.23
Tempo em atividades de moderada a alta intensidade, min/dia	18 [11-35]	9 [4-17]	0.002

Os dados são descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilico]. IMC: índice de massa corporal; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DLCO: capacidade de difusão de monóxido de carbono; TC6: teste de caminhada de seis minutos; N: newton; Kgf: quilograma-força; VVM: ventilação voluntária máxima; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima; PE_{máx}: pressão expiratória máxima. **Fonte:** Arquivo dos autores.

A Tabela 2 mostra que, quando comparado ao grupo de saudáveis, o grupo DPI apresentou pior desempenho no teste cardiopulmonar de esforço, valores menores nos níveis de saturação periférica de oxigênio e uma menor pressão arterial sistólica de repouso. Ainda foi possível observar que pacientes com DPI apresentaram maior sensação de dispneia (D) e fadiga (F) em repouso quando comparados com o grupo saudável. No grupo DPI, 18% dos pacientes apresentavam o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar confirmado por meio do exame de cateterismo cardíaco. Apenas 10% dos pacientes necessitaram do uso de oxigênio suplementar durante a realização do teste de esforço (Tabela 2).

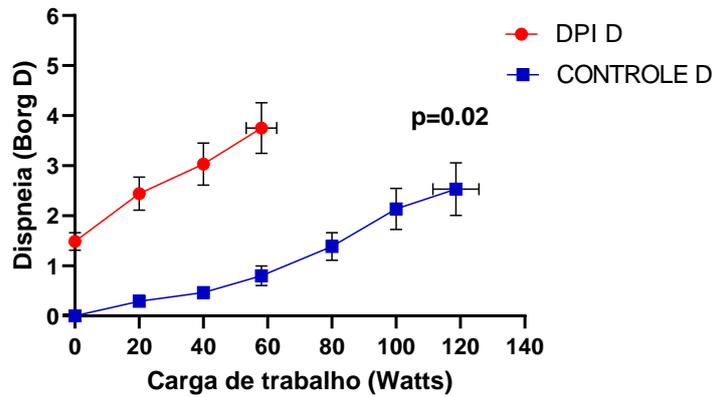
Tabela 2. Comparação das variáveis do teste cardiopulmonar de esforço no grupo controle e DPI.

TESTE ERGOMÉTRICO	CONTROLE (n=29)	DPI (n=37)	Valor de p
FC repouso, bpm	74 ± 11	79 ± 13	0.07
FC final, bpm	121 ± 20	121 ± 25	0.49
FC máxima, %predito	77 ± 13	76 ± 16	0.48
Δ FC, bpm	47 [32-60]	45 [27-62]	0.74
SpO2 repouso, %	97 [96-97]	95 [94-97]	0.02*
SpO2 final, %	96 [95-98]	92 [89-96]	0.0008*
PAS repouso, mmHg	130 [120-140]	120 [110-130]	0.02*
PAD repouso, mmHg	80 [80-80]	80 [70-80]	0.29
PAS final, mmHg	170 [150-190]	170 [160-180]	0.13
PAD final, mmHg	90 [80-100]	90 [80-100]	0.39
Borg D repouso	0 [0-0]	0 [0-0.75]	0.0001*
Borg F repouso	0 [0-0]	0 [0-1.00]	0.02*
Borg D final	3 [1-5]	4 [2-7]	0.23
Borg F final	5 [3-6]	4.5 [2.5-7.5]	0.28
Δ Borg D	3 [1-5]	3 [2-6]	0.44
Δ Borg F	4 [3-6]	4 [2-7]	0.48
Borg D final/watts	2x10 ⁻² ± 2x10 ⁻²	8x10 ⁻² ± 7x10 ⁻²	0.0007*
Borg F final/ watts	3x10 ⁻² ± 1x10 ⁻²	1x10 ⁻¹ ± 9x10 ⁻²	0.001*
VO ₂ máx, mL.kg.min	24 ± 5	15 ± 4	<.0001
VO ₂ máx, %predito	117 [98-128]	70 [63-86]	<.0001*
Carga Máxima, watts	120 [100-160]	55 [40-80]	<.0001*
Carga Máxima, watts %predito	99 [79-115]	48 [31-62]	<.0001*
Tempo de Teste, min	9 [7-10]	8 [6-10]	0.16
Hipertensão Pulmonar, mmHg, %	-	33±8 (n=7/18%)	-
Uso de O ₂ suplementar no teste, %	-	n=4 (10%)	-

FC: frequência cardíaca; SpO2: saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso digital; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; D: dispneia; F: fadiga; Δ: delta; VO₂máx: taxa máxima de consumo de oxigênio medida; *Watts*: carga de trabalho; O₂: oxigênio; mmHg: milímetro de mercúrio. Fonte: Arquivo dos autores.

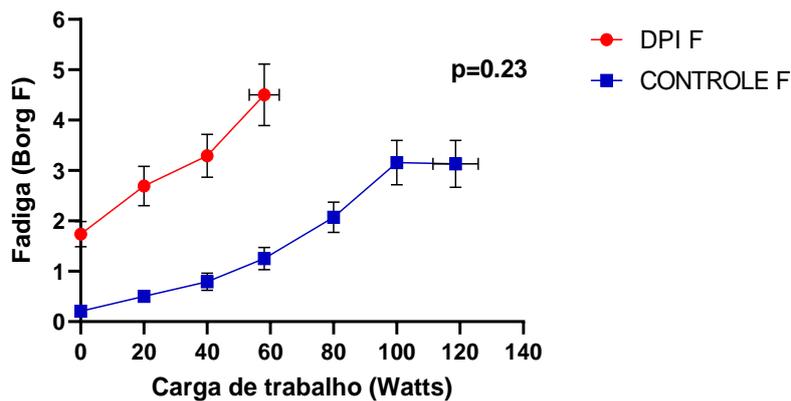
Os participantes referiram valores baixos de dispneia e fadiga, porém indivíduos com DPI apresentaram diferenças significativas na análise da inclinação da curva para a sensação de dispneia quando comparados ao grupo controle (3 [2-5] pontos vs 2 [0.5-3] pontos; $P=0,02$) (Figura 2). Na análise da sensação de fadiga não houve diferenças significativas na curva entre os grupos (3 [2-5] pontos vs 3 [1-5] pontos; $P=0,23$) (Figura 3). Apesar de não haver diferenças estatisticamente significantes para fadiga entre os grupos, foi possível observar na Figura 2 e Figura 3 um aumento mais acentuado nos valores de dispneia e fadiga por carga de trabalho (watts) nos pacientes com DPI comparado ao grupo controle. Na análise do Borg dispneia final/watts máximo, foi possível observar que o grupo DPI apresentou mais sintomas em relação ao grupo controle ($8x10^{-2} \pm 7x10^{-2}$ versus $2x10^{-2} \pm 2x10^{-2}$; $P=0,0007$), bem como, na análise de Borg fadiga final/watts máximo (grupo DPI: $1x10^{-1} \pm 9x10^{-2}$ versus controle $3x10^{-2} \pm 1x10^{-2}$; $P:0,001$). Além disso, na análise de covariância de ANCOVA foi possível observar uma influência da carga máxima com os valores de Borg dispneia final ($p=0,01$) e com Borg fadiga final ($p=0,03$), mostrando que a inclinação das curvas diferiu estatisticamente entre os grupos, com DPI apresentando mais sintomas de dispneia e fadiga por watt.

Figura 2. Efeito da carga de trabalho (em Watts) na dispneia (Borg D) durante o exercício em cicloergômetro.



Borg D: sensação de dispneia durante esforço; Watts: carga durante o teste incremental de esforço em watts. Os valores foram expressos em média \pm erro padrão. Fonte: Arquivo dos autores.

Figura 3. Efeito da carga de trabalho (em Watts) na fadiga (Borg F) durante o exercício em cicloergômetro.



Borg F: sensação de fadiga durante esforço; Watts: carga durante o teste incremental de esforço em watts. Os valores foram expressos em média \pm erro padrão. Fonte: Arquivo dos autores.

Na análise entre os diferentes diagnósticos que englobam o grupo de DPI, foi observado que pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) não apresentaram diferenças na sensação de dispneia ($P=0,36$) e na sensação de fadiga ($P=0,35$) em comparação com o grupo controle. Já no grupo de doenças do tecido conjuntivo (DTC) foi possível observar que este grupo apresentou piores resultados apenas na sensação de dispneia ($P=0.002$), enquanto que na sensação de fadiga não foi observada diferença ($P=0.10$).

4. Discussão

A hipótese do presente estudo foi parcialmente aceita. O grupo DPI apresentou valores significativamente mais elevados na sensação de dispneia durante o TE comparado ao grupo controle saudável. Por outro lado, ao final do teste não foi observada diferença na sensação de fadiga de membros inferiores entre os grupos. Entretanto a inclinação das curvas diferiu entre os grupos, com o grupo DPI apresentando mais sintomas de dispneia e fadiga por carga de trabalho. Como esperado, pacientes com DPI apresentaram pior desempenho no TE em relação ao grupo controle, além de apresentarem pior resultado na maioria dos desfechos clínicos avaliados.

Em relação à sensação de dispneia, foi possível observar que mesmo em atividades que exigem pouco gasto energético (repouso) indivíduos com DPI demonstraram maior sensação de dispneia em comparação com o grupo saudável. Alguns autores relatam que a redução dos volumes pulmonares e da difusão de oxigênio acarretam em hipoxemia e dispneia mesmo ao repouso ou pequenos esforços (Hughes et al., 1991; Mohsenifar et al., 1992). Além da dispneia, a fadiga ao repouso é um dos principais sintomas relatados na DPI e pode ter um grande impacto na qualidade de vida desses pacientes (Atkins et al., 2016; Kahlmann & Moor, 2020; Rajala et al., 2017). Sabe-se que a disfunção muscular é variável entre os diagnósticos de DPI, uma vez que, a perfusão sanguínea para o sistema muscular e a acidose metabólica são influenciadas por diversas condições sistêmicas (i.e. hipertensão pulmonar secundária, hipoxemia grave, processo inflamatório, estresse oxidativo, uso de medicamentos, inatividade física e gasto energético elevado). Em razão disso, acredita-se que a disfunção muscular esteja diretamente relacionada a maior sensação de fadiga muscular até mesmo ao repouso em pacientes com DPI. Entretanto, em situações máximas de esforço, os testes em ciclo ergômetros induzem altos níveis de fadiga muscular periférica, com piora na exaustão (Radtko et al., 2019).

Layton et al. (Layton et al., 2017) descreveram que a relação entre a carga de trabalho e o agravamento físico-funcional dos pacientes com DPI coadjuvam com o baixo desempenho durante o exercício. Achados prévios, descrevem que pacientes com DPI apresentam redução na capacidade máxima de exercício durante um teste cardiopulmonar de esforço (Molgat-seon et al., 2020) e que essa redução está relacionada com típicas respostas ventilatórias, cardiovasculares, musculares e sensoriais durante o exercício de pacientes com DPI. Os presentes resultados corroboram estes achados com diferenças médias no $VO_2\text{max}$ de aproximadamente 50% entre os grupos (Tabela 2). Além disso, observa-se que os pacientes com DPI apresentam diferenças nos valores de SpO_2 em repouso e no final do teste. Este resultado não é inesperado uma vez que uma capacidade aeróbia reduzida pode estar associada à presença de anormalidades nas trocas gasosas pulmonares, dessaturação, déficits circulatórios, ventilação ineficiente e disfunção do músculo esquelético nesses pacientes. (Vainshelboim et al., 2016).

Os *slopes* calculados mostram a progressão dos valores de escala de Borg para fadiga de membros inferiores e dispneia de acordo com a progressão da carga de trabalho no teste de esforço. Pacientes com DPI no presente estudo apresentaram inclinação mais acentuada da curva confirmando o aparecimento precoce do sintoma em relação ao grupo controle. Este resultado vai de acordo com o trabalho de O'Donnell *et al.*, que compararam os *slopes* Borg X VO_2 e encontraram curva mais inclinada em pacientes com DPI, e verificaram que a maior dispneia apresentada pelos doentes está diretamente relacionada à mecânica ventilatória comprometida pela redução da expansão pulmonar (O'Donnell et al., 1998).

Os resultados do presente estudo precisam ser interpretados com cautela e considerando algumas potenciais limitações. Em primeiro lugar o tamanho da amostra é relativamente pequeno e reduz a possibilidade de extrapolação dos resultados para o grupo de pacientes com DPI como um todo. Ainda, o protocolo utilizado para o TE seguiu diretrizes internacionais, porém não foi possível coletar dados referentes ao consumo metabólico ou ainda realizar análise de gases. Isto limita a confiabilidade dos dados uma vez que não foi possível garantir em todos os casos que os testes realizados foram realmente testes máximos. Por fim, os valores de $VO_2\text{max}$ utilizados em nosso estudo são estimados na frequência cardíaca obtida durante o teste. Ainda que o VO_2 tenha sido calculado de forma indireta, a média dos valores obtidos por nossos pacientes ($15 \pm 4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) é similar à média encontrada por Senanayake et al. (Senanayake et al., 2020) ($15.7 \pm 4.4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) em seu estudo em que realizou medida direta dos gases inalados e expirados durante exercício incremental em bicicleta ergométrica utilizando o mesmo protocolo de nosso estudo.

5. Conclusão

O presente estudo mostrou que pacientes com DPI, apresentam menor capacidade máxima de exercício e parecem apresentar um aumento mais acentuado na sensação de dispneia e fadiga por carga de trabalho (Watts) durante o TE. É importante ressaltar que conhecer os mecanismos fisiológicos que impedem o desempenho físico normal nessa população trará

conhecimento útil para o desenvolvimento de terapias para a reabilitação e melhora da qualidade de vida. Diante do exposto, estudos futuros devem ser realizados com análise de gases expirados durante o teste ergoespirométrico, para promover uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos (pulmonares, cardiovasculares e metabólicos) presentes durante o esforço físico em pacientes com DPI.

Referências

- Antoniou, K. M., Margaritopoulos, G. A., Tomassetti, S., Bonella, F., Costabel, U., & Poletti, V. (2014). Interstitial lung disease. *European Respiratory Review*, 23(131), 40–54. <https://doi.org/10.1183/09059180.00009113>
- Atkins C.P., Gilbert D., Brockwell C., Robinson S., W. A. M. (2016). Fatigue in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis: differences in character and severity between diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 33, 130–138.
- Barratt, S. L., Pauling, J. D., Davis, R., & Sharp, C. (2020). The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung disease : a systematic review. *ERJ Open Res, April*. <https://doi.org/10.1183/23120541.00027-2020>
- Bonini, M., & Fiorenzano, G. (2017). Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases : the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *European Respiratory Review*, 1–11. <https://doi.org/10.1183/16000617.0099-2016>
- Borg, G. A. V. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 14(5), 377–381.
- Britto, R. R., Probst, V. S., Dornelas De Andrade, A. F., Samora, G. A. R., Hernandez, N. A., Marinho, P. E. M., Karsten, M., Pitta, F., & Parreira, V. F. (2013). Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 17(6), 556–563. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000122>
- Chetta, A., Marangio, E., & Olivieri, D. (2004). Interstitial Lung Diseases. *Respiration*, 209–213. <https://doi.org/10.1159/000077416>
- Datta, D., Normandin, E., & Zuwallack, R. (2015). Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Annals of Thoracic Medicine*, 10(2), 77–86. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.151438>
- De Castro Pereira, C. A., Sato, T., & Rodrigues, S. C. (2007). New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33(4), 397–406. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132007000400008>
- De Souza E Silva, C. G., & De Araújo, C. G. S. (2015). Sex-Specific Equations to Estimate Maximum Oxygen Uptake in Cycle Ergometry. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 105(4), 381–389. <https://doi.org/10.5935/abc.20150089>
- Denis E. O'Donnell, Laurence K. L. Chau, K. A. W. (1998). Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *American Physiological Society Society*.
- Ferrazza, A. M., Martolini, D., Valli, G., & Palange, P. (2009). Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*, 77(1), 3–17. <https://doi.org/10.1159/000186694>
- Herdy, A. H., Ritt, L. E. F., Stein, R., de Araújo, C. G. S., Milani, M., Meneghelo, R. S., Ferraz, A. S., Hossri, C., de Almeida, A. E. M., da Silva, M. M. F., & Serra, S. M. (2016). Cardiopulmonary exercise test: Background, applicability and interpretation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 107(5), 467–481. <https://doi.org/10.5935/abc.20160171>
- Holland, A. E. (2010). REExercise limitation in interstitial lung disease - Mechanisms, significance and therapeutic options. *Chronic Respiratory Disease*, 7(2), 101–111. <https://doi.org/10.1177/1479972309354689>
- Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., McCormack, M. C., Carlin, B. W., Sciurba, F. C., Pitta, F., Wanger, J., MacIntyre, N., Kaminsky, D. A., Culver, B. H., Revill, S. M., Hernandez, N. A., Andrianopoulos, V., Camillo, C. A., Mitchell, K. E., & Singh, S. J. (2014). An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1428–1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Hopkinson, N. S., Tennant, R. C., Dayer, M. J., Swallow, E. B., Hansel, T. T., Moxham, J., & Polkey, M. I. (2007). A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 8, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-25>
- Hughes, J. M. B., Lockwood, D. N. A., Jones, H. A., & Clark, R. J. (1991). DICO/Ġ and diffusion limitation at rest and on exercise in patients with interstitial fibrosis. *Respiration Physiology*, 83(2), 155–166. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(91\)90025-E](https://doi.org/10.1016/0034-5687(91)90025-E)
- Kahlmann V, Moor CC, W. M. (2020). Managing Fatigue in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest*, 158(5), 2026–2033.
- Lama, V. N., & Martinez, F. J. (2004). Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*, 25, 435–453. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.005>
- Layton, A. M., Armstrong, H. F., Kim, H. P., Meza, K. S., D'Ovidio, F., & Arcasoy, S. M. (2017). Cardiopulmonary exercise factors predict survival in patients with advanced interstitial lung disease referred for lung transplantation. *Respiratory Medicine*, 126, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.022>
- Macintyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., Johnson, D. C., Grnten, C. P. M. Van Der, Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Mckay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., & Wanger, J. (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*, 26(4), 720–735. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>

- Meyer, K. C. (2014). Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Translational Respiratory Medicine* 2014, 2(4), 1–13. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602064>
- Miller, M. R., Crapo, R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., Grinten, C. P. M. Van Der, Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., Macintyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G., & Wanger, J. (2005). General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal*, 26(1), 153–161. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., Grinten, C. P. M. Van Der, Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., Macintyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G., & Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 26(2), 319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Mohsenifar, Z., Collier, J., Belman, M. J., & Koerner, S. K. (1992). Isolated reduction in single-breath diffusing capacity in the evaluation of exertional dyspnea. *Chest*, 101(4), 965–969. <https://doi.org/10.1378/chest.101.4.965>
- Molgat-seon, Y., Schaeffer, M. R., & Ryerson, C. J. (2019). Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. *Clinics in Chest Medicine*, 40(2), 405–420. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.011>
- Molgat-seon, Y., Schaeffer, M. R., Ryerson, C. J., Guenette, J. A., Domnik, N. J., & Valli, G. (2020). Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Interstitial Lung Disease. *Front Physiol*, 11(July), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00832>
- Neder, J. A., Andreoni, S., Lerario, M. C., & Nery, L. E. (1999). Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32(6), 719–727. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
- Neder, J. A., Nery, L. E., Castelo, A., Andreoni, S., Lerario, M. C., Sachs, A., Silva, A. C., & Whipp, B. J. (1999). Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: A randomised study. *European Respiratory Journal*, 14(6), 1304–1313. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14613049>
- Nishiyama, O., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Kimura, T., Ogawa, T., Watanabe, F., & Arizono, S. (2005). Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 127(6), 2028–2033. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.2028>
- Panagiotou, M., Polychronopoulos, V., & Strange, C. (2016). Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chronic Respiratory Disease*, 13(2), 162–172. <https://doi.org/10.1177/1479972315626014>
- Pereira, A., Shitsuka, D., Parreira, F., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia de pesquisa científica. In *Metodologia da Pesquisa Científica*. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.
- Phillips, D. B., Collins, S., & Stickland, M. K. (2020). Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. *Frontiers in Physiology*, 11(June). <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00659>
- Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, et al. (2013). Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J*, 42(5), 1205–1215.
- Radtke, T., Crook, S., Kaltsakas, G., Louvaris, Z., Berton, D., Urquhart, D. S., Kampouras, A., Rabinovich, R. A., Verges, S., Kontopidis, D., Boyd, J., Tonia, T., Langer, D., De Brandt, J., Goërtz, Y. M. J., Burtin, C., Spruit, M. A., Braeken, D. C. W., Dacha, S., & Hebestreit, H. (2019). ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European Respiratory Review*, 28(154). <https://doi.org/10.1183/16000617.0101-2018>
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., Behr, J., Cottin, V., Danoff, S. K., Morell, F., Flaherty, K. R., Wells, A., Martinez, F. J., Azuma, A., Bice, T. J., Bouros, D., Brown, K. K., Collard, H. R., Duggal, A., & Wilson, K. C. (2018). Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(5), e44–e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Rajala K., Lehto J.T., Sutinen E., Kautiainen H., Myllarniemi M., S. T. (2017). mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*, 3.
- Ramadorai, D., Riordan, M., Graney, B., Churney, T., Olson, A. L., & Swigris, J. J. (2018). The impact of carrying supplemental oxygen on exercise capacity and dyspnea in patients with interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*, 138(February), 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.025>
- Robert O. Crapo, A. H. M. (1981). Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *The American Review of Respiratory*, 123(2), 185–189.
- Robles, P. G., Mathur, S., Janaudis-Ferreira, T., Dolmage, T. E., Goldstein, R. S., & Brooks, D. (2011). Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 31(1), 11–24. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181ebf302>
- Senanayake, S. P., Harrison, K., Hilldrup, S., & Lewis, M. (2020). Influence of Rehabilitation on Oxygen Uptake Kinetics during High Intensity Exercise in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Open Journal of Respiratory Diseases*, 10(04), 59–74. <https://doi.org/10.4236/ojrd.2020.104007>
- Vainshelboim, B., Oliveira, J., Fox, B. D., Adir, Y., Ollech, J. E., & Kramer, M. R. (2016). Physiological profile and limitations in exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 36(4), 270–278. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000177>
- Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Crapo, R., Enright, P., Grinten, C. P. M. Van Der, Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D., Macintyre, N., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pellegrino, R., & Viegi, G. (2005). Standardisation of the measurement of lung volumes. *ERJ*, 26(3), 511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
- Wasserman, K., Hansen, J., & Sue, D. (1991). Facilitation of Oxygen Consumption by Lactic Acidosis During Exercise. *Physiology*, 6(1), 29–34. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1991.6.1.29>