

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**BRUNA ZIEGLER**

**PERCEPÇÃO DA DISPNEIA EM PACIENTES COM FIBROSE  
CÍSTICA**

Porto Alegre

2011

BRUNA ZIEGLER

**PERCEPÇÃO DA DISPNEIA EM PACIENTES COM FIBROSE  
CÍSTICA**

Tese entregue como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Pneumológicas, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*Orientador:* Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

*Coautores:* Paulo Roberto Stefani Sanches, Danton Pereira da Silva Junior, André Frotta Müller, Paulo Ricardo Oppermann Thomé, Rosemary Petrik Pereira, Andréia Kist Fernandes.

Porto Alegre

2011

### CIP - Catalogação na Publicação

Ziegler, Bruna

Percepção da Dispneia em Pacientes com Fibrose  
Cística / Bruna Ziegler. -- 2011.

101 f.

Orientadora: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-  
RS, 2011.

1. Fibrose Cística. 2. Percepção da dispneia. 3.  
Teste de caminhada de seis minutos. 4. Função  
pulmonar. 5. Teste de cargas resistivas  
inspiratórias. I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth,  
orient. II. Título.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema de cargas resistivas inspiratórias.....	31
Figura 2 – Sistema de cargas resistivas inspiratórias.....	31
Figura 3 – Indivíduo saudável executando o teste de percepção da dispneia. ....	33
Figura 4 – Medida das pressões respiratórias estáticas máximas.....	34
Figura 5 – Teste de caminhada de seis minutos. ....	36

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
1.1 FIBROSE CÍSTICA .....	6
1.1.1 Descrição.....	6
1.1.2 Histórico .....	7
1.1.3 Epidemiologia.....	7
1.1.4 Fisiopatologia.....	8
1.1.5 Manifestações Clínicas.....	10
1.1.5.1 Manifestações Respiratórias .....	10
1.1.5.2 Manifestações Gastrointestinais.....	11
1.1.5.3 Distúrbios Endócrinos e Urogenitais.....	12
1.1.6 Diagnóstico.....	13
1.1.7 Prognóstico .....	14
1.1.8 Programa de Adultos .....	14
1.1.9 Percepção da Gravidade da Doença.....	15
1.2 DISPNEIA .....	16
1.2.1 Definição.....	16
1.2.2 Prevalência .....	16
1.2.3 Sistema Nervoso Central e a Dispneia .....	17
1.2.4 Receptores Associados à Dispneia .....	18
1.2.5 Mecanismos Fisiopatológicos .....	19
1.2.6 Avaliação na Prática Clínica.....	20
1.2.6.1 História, Exame Físico e Testes Complementares .....	20
1.2.6.2 Testes de Broncoprovocação.....	21
1.2.6.3 Teste de Exercício.....	22
1.2.6.4 Sistema de Cargas Resistivas para Avaliar a Percepção da Dispneia .....	23
1.3 DISPNEIA E FIBROSE CÍSTICA .....	24
<b>2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</b> .....	<b>25</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
3.1 PRINCIPAL .....	27
3.2 SECUNDÁRIO .....	27
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
4.1 DELINEAMENTO.....	28
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	28
4.2.1 População FC .....	28
4.2.2 População de Indivíduos Normais .....	28
4.2.3 Critérios de Inclusão de Pacientes com FC .....	28
4.2.4 Critérios de Inclusão de Indivíduos Normais .....	29
4.2.5 Critérios de Exclusão de Pacientes com FC .....	29

<b>4.2.6 Critérios de Exclusão de Indivíduos Normais</b> .....	<b>29</b>
<b>4.3 MEDIDAS E INSTRUMENTOS</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3.1 Desenvolvimento do Instrumento</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3.2 Avaliações</b> .....	<b>32</b>
4.3.2.1 Avaliação Clínica.....	32
4.3.2.2 Avaliação da Percepção da Dispneia .....	32
4.3.2.3 Avaliação da Função Pulmonar.....	33
4.3.2.4 Avaliação Nutricional.....	35
4.3.2.5 Escore Clínico .....	35
4.3.2.6 Teste de Caminhada de Seis Minutos .....	35
<b>4.3.3 Desinfecção do aparelho</b> .....	<b>37</b>
<b>5 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>38</b>
<b>6 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>39</b>
<b>7 ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	<b>40</b>
<b>8 ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	<b>60</b>
<b>9 CONCLUSÕES</b> .....	<b>83</b>
9.1 PRINCIPAL .....	83
9.2 SECUNDÁRIA.....	83
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>84</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>86</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>96</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 FIBROSE CÍSTICA

### 1.1.1 Descrição

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética autossômica recessiva mais comum na população caucasiana. Está associada com infecções respiratórias persistentes, que resultam em progressivo declínio da função pulmonar e morte prematura.<sup>1;2</sup> É causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7.<sup>3</sup> Esse gene é responsável pela codificação da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR).<sup>1</sup> Essa proteína desempenha a função de canal de cloro e se localiza na membrana apical das células epiteliais e tem função de regular e participar do transporte de eletrólitos, através das membranas celulares.<sup>4</sup> Desde a descoberta do gene em 1989, mais de 1500 mutações causadoras de FC já foram descritas.<sup>5</sup> A mutação delta F508 é a mais comum e consiste na depleção de três pares de bases, levando à perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína.<sup>2</sup>

A FC é uma doença multissistêmica, caracterizada primeiramente por infecção pulmonar crônica e bronquiectasias, insuficiência pancreática exócrina e elevada concentração de eletrólitos no suor. Caracteriza-se por grande variabilidade na expressão fenotípica, isto é, grande variabilidade no padrão de envolvimento orgânico, gravidade e complicações. A doença pulmonar é a principal responsável pela morbidade e mortalidade.<sup>6</sup>

### **1.1.2 Histórico**

No século XVIII e XIX, ocorreram as primeiras descrições de que crianças com suor salgado morriam precocemente.<sup>6</sup>

Em 1905, Lansteiner descreveu o íleo meconial, relacionando-o com a insuficiência pancreática exócrina.<sup>6</sup>

Em 1935, Fanconi descreveu pacientes com características clínicas de doença celíaca, porém com insuficiência pancreática exócrina “associada” e com doença pulmonar.<sup>7</sup>

Em 1938, Andersen descreveu a doença como “fibrose cística do pâncreas”, condição em que a obstrução nos ductos pancreáticos levava à insuficiência pancreática exócrina e desnutrição, acarretando prognóstico quase que uniformemente fatal no primeiro ano de vida.<sup>8</sup>

A partir da década de 50, o tratamento mais intensivo em centros de referência para FC passou a melhorar progressivamente o prognóstico da doença.<sup>5</sup>

Em 1953, Di Sant’Agnese e colaboradores realizaram a primeira observação da secreção aumentada de eletrólitos no suor.<sup>9</sup>

Em 1958, Gibson e Cooke padronizaram o teste do suor como método diagnóstico da doença.<sup>10</sup>

Também em 1958, foi desenvolvido e publicado o escore clínico de Shwachman-Kulczycki que é muito utilizado até hoje.<sup>11</sup>

Em 1985, pesquisadores localizaram o gene da FC, sendo clonado e sequenciado em 1989, levando a um grande incremento do conhecimento sobre a fisiopatologia da doença.<sup>3</sup>

A partir da década de 90, a ênfase se concentrou na busca pelo diagnóstico precoce e no tratamento agressivo, a fim de reduzir danos irreversíveis.<sup>12</sup>

### **1.1.3 Epidemiologia**

A incidência da doença varia de acordo com a etnia, sendo de 1:3.200 nascidos vivos na população caucasiana, 1:15.000 em afro-americanos e 1:31.000

em asiáticos.<sup>5</sup> No Brasil, a incidência estimada para a região sul é próxima à população caucasiana europeia, 1:2.500 nascimentos. Uma hipótese para essa semelhança estaria na grande imigração de europeus para essa região.<sup>13</sup> Em outras regiões do país, a incidência diminui para cerca de 1:10.000 nascidos vivos.<sup>14</sup> Em Porto Alegre, Marostica *et al.* identificaram uma incidência de 1:2.745 nascidos vivos.<sup>15</sup>

Segundo dados norte-americanos (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* -2008), o número de adultos com FC têm apresentado um aumento progressivo. Em 1990, em torno de 30% dos pacientes tinham mais de 18 anos, em 2008, cerca de 50% dos pacientes tinham mais de 18 anos.<sup>16</sup> A etnia caucasiana tem predomínio com 93,4% dos casos de FC. A doença pulmonar leve (volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF<sub>1</sub> > 70%) está presente em 36% dos adultos, a moderada (VEF<sub>1</sub> de 40 - 69%) em 39% dos casos e a grave (VEF<sub>1</sub> < 40%) em 25%.<sup>17</sup>

#### 1.1.4 Fisiopatologia

A FC é uma doença multissistêmica que leva a doença sinusopulmonar crônica, insuficiência pancreática exócrina, níveis elevados de cloro no suor e infertilidade masculina. As manifestações da doença ocorrem na presença de dois alelos com mutações no gene da FC que promovem a ausência ou a disfunção da CFTR.<sup>18</sup>

A proteína CFTR funciona como um canal de cloro na membrana apical das células epiteliais e contribui para o balanço de sódio e água. O gene da CFTR é localizado no cromossomo 7 e pertence à família das proteínas chamadas de transportadores de cassete de ligação de adenosina trifosfato (ATP). As mutações da FC fazem com que a CFTR não atinja a membrana apical ou apresente atividade reduzida. A disfunção da CFTR causa prejuízo no transporte de cloretos através da membrana apical das células epiteliais com aumento da absorção celular de sódio, resultando em secreção extracelular desidratada e viscosa que se associa com obstrução luminal, destruição e cicatrização nos ductos exócrinos.<sup>18</sup>

A disfunção na CFTR é a base para os defeitos celulares e explica as alterações nos diversos órgãos envolvidos na FC. A CFTR se expressa nas células epiteliais do trato respiratório, pâncreas, intestino, nas glândulas sudoríparas e salivares e no sistema reprodutor.<sup>6</sup>

A mutação na CFTR pode ser agrupada em diferentes classes de acordo com as consequências funcionais no interior da célula. Na classe I, a CFTR não é sintetizada; na classe II, ela é inadequadamente processada no retículo endoplasmático; na classe III, ela é inadequadamente regulada; na classe IV, ela apresenta uma condutância anormal; na classe V, ocorre um defeito parcial de produção; e na classe VI, ocorre uma degradação acelerada.<sup>19</sup> O fenótipo dos pacientes pode variar de acordo com o tipo de defeito genético apresentado. Nas classes I, II, III e IV as mutações estão associadas com doença mais grave, com pior função pulmonar e com presença de insuficiência pancreática. A classe V se associa à doença pulmonar leve e à suficiência pancreática.<sup>19;20</sup>

Nos pulmões, as alterações do transporte iônico promovem a redução das secreções mucosas, aumento da viscosidade dessas secreções e consequente diminuição da depuração muco ciliar. A retenção do muco espesso nos bronquíolos favorece o surgimento de um círculo vicioso de inflamação, infecção bacteriana, destruição da arquitetura brônquica e surgimento de bronquiectasias.<sup>19;21;22</sup> Além disso, as alterações no líquido de superfície das vias aéreas prejudicam a ação de pequenos peptídeos antibacterianos, como as beta defensinas e várias moléculas com capacidade antioxidante, tais como a glutatona, o ácido ascórbico e glicoconjugados, resultando em diminuição das defesas do trato respiratório e favorecendo o processo de colonização e infecção das vias aéreas.<sup>23</sup>

A falha em secretar quantidades suficientes de cloro e fluidos no intestino reduz a quantidade de água do bolo fecal, ocasionando íleo meconial no período neonatal.<sup>5</sup> A obstrução dos canalículos pancreáticos pela secreção espessa também impede a liberação das enzimas digestivas para o duodeno, ocasionando a insuficiência pancreática e seus sintomas relacionados à má absorção de gorduras, como a diarreia crônica e desnutrição proteico calórica.<sup>6</sup> A desnutrição decorrente da insuficiência pancreática contribui para o agravamento da disfunção pulmonar na FC.<sup>24</sup>

## 1.1.5 Manifestações Clínicas

### 1.1.5.1 Manifestações Respiratórias

A doença pulmonar na FC é a principal causadora de mortalidade e morbidade. A avaliação funcional pulmonar pela espirometria, utilizando o VEF<sub>1</sub> como parâmetro, possui valor preditivo quanto ao prognóstico da doença.<sup>25</sup> Ocorre um declínio progressivo da função pulmonar que inicia na adolescência, com uma taxa média de redução no VEF<sub>1</sub> de 1 a 4% ao ano.<sup>26</sup>

Ao nascimento, os pulmões dos pacientes com FC são muito próximos ao normal, porém espécimes patológicos já mostram alterações nas glândulas submucosas consistentes com impactações mucoides.<sup>27</sup> Neonatos com FC desenvolvem não apenas infecções respiratórias virais, como também infecções respiratórias bacterianas. A colonização bacteriana, nessa fase, já pode ser de difícil erradicação devido à presença de muco espesso, à diminuição do fluido periciliar e ao prejuízo da depuração mucociliar.<sup>5</sup>

As principais características das alterações encontradas nos pacientes com FC estão relacionadas aos tampões mucosos presentes nos brônquios, inflamação e bronquiectasias. Habitualmente, as bronquiectasias surgem nos lobos superiores e progressivamente vão envolvendo os outros lobos.<sup>26</sup>

A colonização e infecção bacteriana na FC ocorrem de maneira progressiva de acordo com a idade e com o curso da doença pulmonar. No curso inicial, é mais comum o surgimento de *Staphylococcus aureus* e de *Haemophilus influenzae*. Aos 18 anos, aproximadamente 80% dos pacientes são colonizados cronicamente pela *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>26</sup> A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* especialmente pelas cepas mucoides está associada com deterioração mais rápida do quadro clínico. Algumas espécies do complexo *Burkholderia cepacia* estão relacionadas com o pior prognóstico da doença pulmonar.<sup>28;29</sup>

As bronquiectasias são ocasionadas pela persistência da resposta inflamatória neutrofílica nas paredes bronquiolares e brônquicas. A angiogênese formada nessas áreas predispõe à hemoptise, sendo que a hemoptise maciça pode ocorrer em 4,1% dos casos. Lesões císticas e áreas bolhosas podem facilitar o

surgimento de pneumotórax. Esse ocorre em 16% a 20% dos adultos com FC e está associado à uma menor sobrevida.<sup>5</sup> A atelectasia lobar ou segmentar também ocorre com o avanço de doença pulmonar e está comumente associada à impactação brônquica do muco espesso. O *cor pulmonale* se manifesta em estágios avançados da doença pulmonar e se relaciona à destruição parenquimatosa e à hipoxemia.<sup>30</sup>

#### 1.1.5.2 Manifestações Gastrointestinais

A desidratação do bolo fecal no interior do intestino pode ser o primeiro sinal de FC logo ao nascimento, manifestado pela presença do íleo meconial em 11% a 20% dos casos.<sup>5</sup> Nas populações mais velhas com FC, encontra-se a síndrome da obstrução intestinal distal ou íleo meconial equivalente em 15% dos casos, que inicialmente pode ser incompleta, podendo evoluir para vômitos e distensão abdominal.<sup>5</sup>

Sintomas de refluxo gastroesofágico (RGE) podem ser observados em mais de 20% dos pacientes com FC. Os fatores associados a essa condição incluem ingestão de grandes refeições para manter dieta hipercalórica, uso de dieta por gastrostomia, drenagem postural utilizando posições com a cabeça baixa para remoção de secreções, uso de medicações que diminuem o tônus do esfíncter esofágico inferior, tosse crônica e rebaixamento do diafragma.<sup>31</sup>

Aproximadamente 90% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática exócrina e necessitam de reposição enzimática para prevenir os sintomas de má absorção das gorduras.<sup>26</sup> Os sintomas de má absorção decorrentes da insuficiência pancreática exócrina, se não tratados adequadamente, podem ocasionar um círculo vicioso entre a desnutrição e a piora da função pulmonar. O tratamento envolve dieta hipercalórica, uso de enzimas pancreáticas e administração de vitaminas lipossolúveis.<sup>32-34</sup> A recomendação atual preconiza um índice de massa corporal de 22 kg/m<sup>2</sup> para as mulheres e de 23 kg/m<sup>2</sup> para os homens.<sup>24</sup>

A doença hepática está presente em 40% dos pacientes com FC e é considerada a segunda causa de morte nessa população.<sup>35,36</sup> Dentre as

complicações gastrointestinais e hepáticas se observam, ainda, nível elevado de enzimas hepáticas séricas e cirrose com hipertensão portal.<sup>17</sup>

#### 1.1.5.3 Distúrbios Endócrinos e Urogenitais

Com o aumento da longevidade, os pacientes com FC desenvolvem mais comumente a intolerância à glicose e a diabetes melito (DM). O defeito básico que leva a DM relacionada à FC (DMRFC) parece ter sua origem na precipitação de proteínas viscosas nos ductos pancreáticos e biliares e na consequente obstrução ductal com lesão e destruição do tecido pancreático. Esse processo termina por reduzir o número de células beta com a perda da capacidade de secreção de insulina.<sup>21</sup>

A prevalência de DM e de intolerância à glicose aumenta com a idade e se associa ao declínio acentuado do estado clínico e da função pulmonar nos anos precedentes ao diagnóstico da DM, levando à piora na sobrevida. A estimativa de vida atual para muitos dos pacientes com FC fica em torno de 30 a 40 anos. Nessa faixa etária, pode-se esperar probabilidade maior que 50% para o desenvolvimento de DM.<sup>37</sup>

A prevalência de alterações esqueléticas na população de adultos com FC, em decorrência de distúrbios do cálcio, é alta. Por volta de 24% dos adultos com FC têm osteoporose e 38% osteopenia.<sup>38</sup> A baixa densidade mineral óssea na FC está relacionada aos fatores genéticos, insuficiência pancreática, desnutrição, terapia com corticoides, níveis inadequados de hormônios sexuais, níveis elevados de citocinas inflamatórias, inatividade, má absorção da vitamina D e a desordem da CFTR.<sup>39</sup>

Aproximadamente 99% dos homens com FC apresentam infertilidade por ausência congênita bilateral dos canais deferentes. Por outro lado, as mulheres com FC não parecem ter diminuição significativa da fertilidade.<sup>26;38</sup>

### 1.1.6 Diagnóstico

Em torno de 70% dos pacientes com FC são diagnosticados antes de um ano de idade. Contudo, existe um aumento crescente no número de diagnósticos na idade adulta.<sup>17</sup> Os pacientes diagnosticados na idade adulta, embora tenham frequentemente sintomas respiratórios crônicos, geralmente apresentam doença pulmonar mais leve, menor taxa de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e menor prevalência de insuficiência pancreática.<sup>40</sup>

A FC pode ser diagnosticada na presença de pelo menos um achado clínico fenotípico (doença sinusopulmonar crônica, manifestações gastrointestinais e nutricionais, síndromes perdedoras de sal e anormalidades urogenitais) ou história familiar de FC ou triagem neonatal positiva acompanhados de evidência laboratorial de disfunção da CFTR (teste do suor positivo ou diferença de potencial nasal positivo ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC nos genes da CFTR).<sup>41</sup>

O método mais utilizado e considerado padrão-áureo para demonstrar a disfunção da CFTR na prática clínica é o teste do suor, realizado através da técnica de iontoforese pela pilocarpina. O teste é realizado pelo menos duas vezes para confirmação do diagnóstico, sendo que, valores de cloro acima de 60 mEq/l, em amostra adequada, confirmam o diagnóstico; valores entre 40 e 60 mEq/l são considerados limítrofes; e valores inferiores a 40 mEq/l são considerados normais. Contudo, o teste do suor normal ou limítrofe não exclui o diagnóstico de FC.<sup>41</sup>

A identificação das mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR associadas aos achados clínicos ou história familiar de FC estabelece o diagnóstico da doença. A análise das mutações possui alta especificidade e baixa sensibilidade devido à existência de mais de 1500 mutações conhecidas.<sup>17;42</sup> Os pacientes diagnosticados acima dos 18 anos são mais propensos a carregar mutações infrequentes ou ainda não identificadas.<sup>40</sup> Poucos centros de referência podem realizar o sequenciamento genético completo.<sup>42</sup>

### **1.1.7 Prognóstico**

A média da sobrevida prevista para os pacientes com FC continua aumentando. Em 1950, a expectativa de vida era inferior a 1 ano e poucos conseguiam ingressar na escola. Entre a década de 70 e 80 começaram a surgir os primeiros adultos e a expectativa de vida atingiu os 18 anos.<sup>16</sup> O desenvolvimento da terapia por antibióticos anti *Pseudomonas* e a reposição de enzimas pancreáticas foi importante para o aumento da sobrevida. De acordo com os registros da *Cystic Fibrosis Foundation*, a expectativa de vida atual é de 37,4 anos.<sup>16</sup>

### **1.1.8 Programa de Adultos**

O número de adultos com FC tem crescido progressivamente nos últimos anos. Conforme os registros da *Cystic Fibrosis Foundation*, em 2008, 50% da população de pacientes com FC eram adultos.<sup>16</sup> Com isso, o desenvolvimento de centros especializados no tratamento dos pacientes adultos se tornou essencial para o manejo desses pacientes.<sup>16</sup> Os centros de adultos dispõem de uma equipe multidisciplinar composta por médico pneumologista, enfermeiro, fisioterapeuta, nutricionista, assistente social e psicólogo.<sup>17</sup>

As estratégias para a transição da equipe pediátrica para a equipe de adultos variam conforme o centro. Uma das estratégias bem-sucedidas é a que estabelece o primeiro contato do paciente com a equipe de adultos, mantendo por um período o acompanhamento conjunto da equipe pediátrica. Uma enfermeira responsável pode se envolver na facilitação do processo. Outro aspecto importante é o de introduzir o conceito da transição cedo ou até mesmo no momento do diagnóstico. Aos adolescentes e adultos devem ser dadas maiores responsabilidades relacionadas à doença e ao tratamento.<sup>17</sup>

O paciente adulto difere substancialmente do paciente pediátrico por apresentar uma problemática existencial diferente. No adulto, aspectos relacionados à vida profissional, como a escolha da carreira ou dificuldades no emprego, e

aspectos reprodutivos, como a avaliação genética, métodos contraceptivos, gestação e infertilidade masculina são comumente discutidos com a equipe.<sup>17</sup>

### **1.1.9 Percepção da Gravidade da Doença**

As percepções da doença são representações cognitivas organizadas ou crenças que o paciente tem sobre sua própria enfermidade. Tem sido demonstrado que essas percepções são importantes determinantes comportamentais e se associam com desfechos relevantes na prática clínica, como adesão ao tratamento, recuperação funcional e qualidade de vida.<sup>43</sup>

A percepção que esse indivíduo tem da gravidade de sua doença pode determinar a maneira com que o mesmo se envolve com seu tratamento. As estratégias para melhorar a saúde do paciente necessitam levar em consideração as suas atitudes e percepções a respeito de sua doença.<sup>44</sup>

Um estudo em nosso meio<sup>45</sup> mostrou que a percepção da gravidade da doença em pacientes adultos com FC se relacionou com medidas objetivas de gravidade da doença (escore clínico e testes de função pulmonar) e com relato de autocuidado, mas não com adesão ao tratamento. Pacientes que perceberam maior gravidade da doença relataram menor grau de autocuidado.

Um aspecto que pode estar relacionado com a percepção da gravidade da doença é a sensação de dispneia, já que ela pode ser o determinante nas atividades de vida diária. A percepção da dispneia em pacientes com FC ainda é um tema pouco abordado por pesquisadores. Pacientes com FC foram comparados quanto ao grau de dispneia a um grupo controle de indivíduos normais durante um teste ergométrico máximo. Os pacientes com FC, apesar da doença pulmonar, apresentaram os mesmos escores de dispneia que os indivíduos saudáveis. Contudo, os pacientes com FC e doença grave, quando comparados a pacientes com doença leve e moderada, apresentaram escores de dispneia mais elevados.<sup>46</sup>

Chetta *et al.*<sup>47</sup> avaliaram através do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) 25 pacientes adultos com FC comparando-os com um grupo controle. Evidenciaram escores de dispneia significativamente mais elevados nos pacientes com FC comparados ao grupo controle. No entanto, entre os pacientes com FC, a

percepção da dispneia não diferiu quando comparado o grupo com saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ) < 90% com o grupo com  $SpO_2 \geq 90\%$ .

A alteração da percepção da dispneia em pacientes com FC parece já ser demonstrada na infância. Em um trabalho que avaliou a reprodutibilidade do *shuttle walk test*, os escores de percepção da dispneia durante o teste foram significativamente maiores em crianças saudáveis do que em pacientes pediátricos com FC.<sup>48</sup>

## 1.2 DISPNEIA

### 1.2.1 Definição

Dispneia é o termo utilizado para caracterizar uma experiência subjetiva de desconforto para respirar que consiste em sensações distintas qualitativamente que variam em intensidade.<sup>49;50</sup> Está relacionada com interações de natureza fisiológica múltipla, fatores psicológicos, sociais e ambientais e pode induzir a uma resposta secundária comportamental e fisiológica.<sup>51</sup> Muitas expressões têm sido utilizadas para descrever a falta de ar, tais como “dificuldade, esforço ou desconforto para respirar”; “sensação de respiração curta ou estar com fome por ar” e “sensação de opressão ou aperto no peito”.<sup>52</sup>

### 1.2.2 Prevalência

A dispneia está presente em 20% da população geral e está associada com o aumento da morbidade, mortalidade, limitação das atividades físicas e sociais e diminuição da qualidade de vida.<sup>53</sup>

A dispneia é sintoma característico da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que acomete 12% da população no Brasil<sup>54</sup> e em torno de 14 milhões de indivíduos nos Estados Unidos.<sup>55</sup> A dispneia também é comumente associada à asma, que apresenta uma prevalência de 20% da população brasileira.<sup>56</sup>

Adicionando os pacientes com doença pulmonar aguda (por exemplo, embolia, edema agudo de pulmão), doença pulmonar restritiva, câncer, doenças cardíacas e neuromusculares, a prevalência de dispneia aumenta ainda mais.<sup>51</sup>

### **1.2.3 Sistema Nervoso Central e a Dispneia**

Apesar do crescente conhecimento sobre o tema dispneia, ainda pouco se sabe sobre o processamento dessa sensação nos centros superiores.<sup>57</sup> Os primeiros relatos sobre as conexões entre o córtex cerebral e o sistema respiratório foram realizados sem a contribuição de exames de imagens<sup>58:59</sup>. Depois, vieram estudos mais aprimorados com tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética que permitiram observar aumentos de fluxo sanguíneo cerebral e de atividade neural durante testes volitivos de respiração.<sup>60-62</sup> Esses testes observaram que a respiração voluntária envolve o trabalho integrado de áreas corticais e subcorticais, como o córtex, área motora suplementar, área sensório-motora, cerebelo, córtex cingulado, tálamo e ínsula. A ínsula parece ser a estrutura mais importante no processamento da dispneia.<sup>63</sup>

A percepção da dispneia tem duas vias principais sugeridas. A primeira via é proveniente principalmente dos ramos neurais aferentes a partir de receptores da musculatura respiratória, que faz conexões com a medula e se projeta no tálamo onde ascende até a área somatosensorial secundária do córtex. A segunda via é proveniente de receptores vagais localizados no pulmão e nas vias aéreas, projetando-se na medula e ascendendo até a amígdala cortical, tálamo, ínsula e córtex cingulado.<sup>63</sup>

A atividade motora respiratória é proveniente de neurônios localizados no bulbo. Descargas eferentes ativam a musculatura respiratória, expandem a caixa torácica e inflam os pulmões. Quimiorreceptores localizados no cérebro e vasos e mecanorreceptores periféricos se envolvem no mecanismo da regulação automática da respiração. Sinais originados nos quimiorreceptores periféricos são identificados pelo tronco cerebral que identifica as alterações ocorridas no sistema e ajusta a respiração para manutenção do equilíbrio.<sup>53</sup>

#### 1.2.4 Receptores Associados à Dispneia

Os receptores centrais e periféricos são estruturas neurais de natureza diversa que exercem importante papel na fisiologia respiratória, captando impulsos aferentes a serem transmitidos ao córtex. Existem dois tipos principais de receptores envolvidos na regulação da respiração: os quimiorreceptores, localizados nos vasos e cérebro e os mecanorreceptores, localizados nas vias aéreas, pulmões, caixa torácica e músculos respiratórios.<sup>51</sup>

Os receptores mecânicos são estruturas localizadas nas articulações, tendões e músculos da parede torácica.<sup>59</sup> Dentre eles, pode-se citar: a) receptores de estiramento das vias aéreas que atuam na insuflação pulmonar e participam do término da inspiração; b) receptores de irritação do epitélio das vias aéreas que respondem a uma variedade de estímulos mecânicos e químicos e controlam a broncoconstrição; c) fibras C que são terminações nervosas não mielinizadas localizadas na parede alveolar e nos vasos sanguíneos e que atuam na resposta ao edema intersticial. A musculatura respiratória possui receptores tendinosos no músculo diafragma e fusos musculares na musculatura intercostal; ambos fornecem informações relacionadas ao comprimento e tensão da musculatura que exigem adaptação do sistema frente às mudanças fisiopatológicas.<sup>64</sup>

Os quimiorreceptores são estruturas sensíveis à hipóxia e à hipercapnia. Existem duas principais classes de quimiorreceptores: os quimiorreceptores arteriais periféricos e os centrais. Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nos corpúsculos carotídeos e na aorta e são extremamente sensíveis às mudanças na pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ). Tornam-se inativos se a  $\text{PaO}_2$  for maior que 200 mmHg e provocam mudanças na ventilação se a  $\text{PaO}_2$  for menor que 60 mmHg; resultando em hiperventilação e diminuição da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ). Os quimiorreceptores centrais estão localizados no bulbo e são responsáveis pela maior parte das mudanças fisiológicas provenientes das alterações dos níveis de  $\text{PaCO}_2$ .<sup>65</sup>

### 1.2.5 Mecanismos Fisiopatológicos

A fisiopatologia da dispneia é baseada na teoria de que este sintoma resulta de uma dissociação ou incompatibilidade entre a atividade motora respiratória central e os estímulos aferentes provenientes das vias aéreas, pulmões e estruturas da caixa torácica. Essa teoria foi primeiramente descrita como “teoria do comprimento-tensão inapropriados”, pois se acreditava no envolvimento apenas da musculatura respiratória. Posteriormente, foi descrita como “teoria neuromecânica” ou “dissociação eferente-reaferente”.<sup>66;67</sup> O sistema nervoso central (SNC) recebe o *feedback* dos estímulos aferentes dos receptores periféricos e envia sinais para alteração da mecânica respiratória. Quando as mudanças requeridas pelo SNC sobre a pressão respiratória, fluxo, movimento dos pulmões e da caixa torácica não são apropriados a dispneia aumenta. Em outras palavras, o descompasso entre o comando motor e a resposta mecânica provoca sensação de desconforto respiratório.<sup>68</sup>

Uma das incompatibilidades descritas é quanto ao aumento das demandas ventilatórias. Isso pode ser observado com o aumento progressivo da dispneia de acordo com o aumento da ventilação durante o exercício, gerando um aumento da sensação de esforço ventilatório.<sup>69</sup> Por outro lado, em pacientes com DPOC o descondicionamento ocasiona níveis elevados de lactato sanguíneo que promove um estímulo ao aumento do trabalho respiratório e da dispneia. Isso também é facilitado pelo aumento do espaço morto nesses pacientes.<sup>70</sup>

As anormalidades da musculatura respiratória também podem resultar em descompasso neuromecânico. Um exemplo muito comum é o caso dos pacientes com DPOC que frequentemente apresentam hiperinsuflação pulmonar, deixando a musculatura em desvantagem mecânica e contribuindo para o aumento da dispneia.<sup>71</sup>

As anormalidades do padrão respiratório também são apontadas como causadoras de dispneia. Isso pode ser observado em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas. A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença intersticial, caracterizada por processo inflamatório persistente e lesões fibróticas pulmonares. A doença pulmonar restritiva, como a FPI, apresenta diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono, dessaturação

durante os testes de exercício e diminuição dos volumes e capacidades pulmonares, o que provoca alteração no padrão ventilatório e dispneia.<sup>72</sup>

As anormalidades dos gases sanguíneos como a hipoxemia e a hipercapnia também estão relacionadas com a dispneia. A hipoxemia causa um aumento da estimulação dos quimiorreceptores e dispneia<sup>67;73</sup>, que pode ser aliviada com a administração de oxigênio suplementar.<sup>74</sup>

## **1.2.6 Avaliação na Prática Clínica**

### **1.2.6.1 História, Exame Físico e Testes Complementares**

A dispneia é geralmente associada principalmente a um problema cardíaco, pulmonar ou neuromuscular, podendo também ser relacionada com a obesidade e distúrbios do sono.<sup>51</sup>

Na maioria das vezes, o paciente com dispneia apresenta outros sintomas e sinais sugestivos de uma doença específica. A história clínica, o exame físico e os exames complementares direcionados a suspeita, permitem ao médico realizar o diagnóstico da causa da dispneia. A investigação da história clínica envolve elementos como início dos sintomas, modo de instalação (súbita ou progressiva), duração, fatores desencadeantes e intensidade.<sup>53</sup>

Inúmeras escalas têm sido descritas para avaliar a intensidade da dispneia. A escala analógica visual consiste em uma linha vertical de 10 cm com uma de suas extremidades apontando a ausência total de dispneia e a outra apontando a máxima sensação de dispneia já imaginada ou sentida.<sup>75</sup> Já a escala de Borg consiste em uma escala numérica para a graduação da intensidade do desconforto. Inicialmente foi descrita com valores de 6 a 20 e posteriormente modificados com escores de 0 a 10.<sup>76</sup>

Outra maneira de quantificar a dispneia é avaliando as limitações provocadas pelo sintoma na execução de atividades cotidianas, o que reflete na qualidade de vida dos pacientes. A escala Modificada do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas<sup>77</sup> varia de 0 a 4 e caracteriza na sua descrição a dispneia

durante atividades diárias. O grau 0 representa aquele paciente com dispneia apenas nas atividades físicas extenuantes e grau 4 o paciente com limitação para as atividades mais simples como se vestir e sair de casa. Muitas outras escalas,<sup>51</sup> encontram-se ainda descritas na literatura como o Diagrama de Custo do Oxigênio, o Índice Basal de Dispneia, o Índice Transicional de Dispneia, o Questionário de Dispneia da Universidade da Califórnia em San Diego e o Questionário de Doença Respiratória de Guyatt, mas de uso menos frequente.

#### 1.2.6.2 Testes de Broncoprovocação

A hiperreatividade das vias aéreas é um sintoma característico da asma. Os testes de broncoprovocação reproduzem as alterações ocorridas nas vias aéreas durante uma crise de asma e documentam o grau de hiperreatividade apresentada pelo indivíduo. O estímulo utilizado para broncoprovocação pode ser direto (metacolina, carbacol, histamina, leucotrienos e prostaglandinas) e indireto (exercício, solução salina hipertônica, adenosina monofosfato e manitol).<sup>78</sup>

Os estudos sobre o tema surgiram na década de 40 com Robert Tiffeneau.<sup>79;80</sup> A partir desses estudos foi sugerido que as mudanças ocorridas nos fluxos expiratórios após a administração de broncodilatador (isoproterenol) e broncoconstritor (acetilcolina) poderiam ser valorizadas em indivíduos com doença pulmonar. Os indivíduos com 20% de aumento no VEF<sub>1</sub> seriam considerados como tendo uma resposta positiva ao broncodilatador. Já os indivíduos com 20% de queda no VEF<sub>1</sub> após a administração do broncoconstritor seriam considerados como tendo um teste de broncoconstrição positivo.

Estudo realizado no Hospital São Lucas de Porto Alegre, com 53 pacientes asmáticos, utilizou protocolo de cinco doses diferentes de metacolina para avaliar a percepção da dispneia através da escala de Borg. Esse estudo demonstrou que, em torno de 40% dos pacientes não tiveram alteração no grau de dispneia após a broncoprovocação com metacolina, mesmo com uma queda de 20% no VEF<sub>1</sub>.<sup>81</sup>

### 1.2.6.3 Teste de Exercício

A significância clínica da dispneia é inversamente relacionada à intensidade do exercício que provoca os sintomas, ou seja, a dispneia no repouso é considerada mais grave do que a dispneia durante o exercício.<sup>51</sup>

Os testes de exercício em pacientes com distúrbios cardiopulmonares podem apresentar como um dos sintomas limitantes a dispneia. Os testes de esforço máximo foram desenvolvidos com o objetivo de submeter o paciente a um estresse físico programado e personalizado, com finalidade de avaliar a resposta clínica, hemodinâmica, eletrocardiográfica e metabólica ao esforço máximo no exercício. A ergo espirometria é considerada o padrão áureo e avalia parâmetros ventilatórios e metabólicos como: ventilação pulmonar ( $V_E$ ), consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx}$ ), produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ), razão das trocas gasosas (R) e pulso ventilatório. A vantagem principal dos testes de esforço máximo consiste em verificar de modo mais abrangente e acurado os sintomas limitantes do exercício e a real condição física de cada paciente. A percepção da dispneia é avaliada em repouso, a cada minuto e ao final do teste através da escala de Borg.<sup>82:83</sup>

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) também pode ser utilizado na avaliação dos sintomas limitantes do exercício e na indução da dispneia em pacientes com doença cardiopulmonar. É um teste mais simples, mais barato e de fácil e rápida execução, além de ter boa correlação com os testes de esforço máximo. Por isso, tem sido bastante utilizado na prática clínica.<sup>84</sup> O grau de dispneia é determinado no início e no final do teste de caminhada utilizando a escala de Borg.<sup>76</sup>

Ziegler *et al.*, em 2007, estudaram 41 pacientes adultos com FC, com o objetivo de determinar a capacidade submáxima de exercício através do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) em pacientes com FC. O estudo demonstrou que os pacientes com distúrbio funcional mais grave apresentaram maior dessaturação de oxigênio e maior grau de dispneia ao final do TC6M. Contudo, a percepção de dispneia não se associou com a distância percorrida no TC6M.<sup>85</sup>

#### 1.2.6.4 Sistema de Cargas Resistivas para Avaliar a Percepção da Dispneia

O sistema de cargas resistivas para avaliar a percepção da dispneia é um dispositivo desenvolvido com a finalidade de aumentar o trabalho respiratório através do incremento de resistências inspiratórias para simular os sintomas da dispneia. O objetivo principal de se realizar esse teste é detectar os indivíduos com alteração na percepção da dispneia.<sup>86</sup> A dispneia é relatada através da escala de Borg.<sup>76</sup>

A percepção do incremento das resistências inspiratórias está diretamente relacionada com o pico de pressão nas vias aéreas durante a inspiração e indiretamente relacionada com as resistências impostas no momento.<sup>87</sup>

A sensação de dispneia observada através do sistema de resistências inspiratórias progressivas pode ainda ser diferenciada quanto ao seu aspecto afetivo, ou seja, a sensação subjetiva de desconforto, e seu aspecto de intensidade sensorial, ou seja, a percepção do aumento da carga imposta durante o teste. Essa diferenciação auxilia no avanço do conhecimento da natureza multifatorial da dispneia.<sup>88</sup> Estudo realizado por Leupoldt *et al.*<sup>89</sup>, avaliou dez voluntários adultos saudáveis com o objetivo de verificar se o grupo conseguiria diferenciar o aspecto afetivo do aspecto sensorial da percepção da dispneia utilizando uma escala visual com valores variando de 0 a 10. Como resultado eles observaram que a percepção do desconforto foi maior que a percepção do incremento das resistências impostas e concluíram que os indivíduos saudáveis são capazes de identificar essa diferença.

Estudos têm demonstrado que a hipóxia pode suprimir a percepção da dispneia, avaliada através do dispositivo de resistências inspiratórias progressivas, em indivíduos normais ou com asma.<sup>90-92</sup> As sensações respiratórias também podem ser afetadas pela frequência respiratória, pelo tempo inspiratório, presença ou ausência de fadiga respiratória, trabalho respiratório e relações de comprimento-tensão muscular.<sup>86;87;93</sup>

### 1.3 DISPNEIA E FIBROSE CÍSTICA

Stekenes *et al.*<sup>94</sup> demonstraram que a dispneia é sintoma comum e pode ser observada em 64% dos pacientes com FC. Alguns estudos avaliaram a dispneia induzida pelo exercício, associada ou não ao uso de fármacos broncodilatadores, enquanto outros avaliaram a dispneia após prova de broncoprovocação.

A dispneia em pacientes com FC influencia a capacidade de exercício em pacientes com doença moderada.<sup>95</sup> Já em pacientes com doença leve, a dispneia parece não ser um dos fatores que limitam a capacidade de exercício.<sup>96</sup> Em pacientes adultos com FC, a inalação de broncodilatadores de curta duração (salbutamol) parece não ter influência sobre a capacidade de exercício, sintomas de dispneia e de desconforto em membros inferiores, apesar de aumentar o VEF<sub>1</sub> após o exercício.<sup>97</sup>

O treinamento muscular respiratório, com 40% da pressão inspiratória máxima, em pacientes adultos com FC demonstrou não exercer efeito sobre a capacidade de exercício, função pulmonar e sintomas de dispneia e fadiga.<sup>98</sup> Já o treinamento muscular respiratório, com 80% da pressão inspiratória máxima, em pacientes adultos com FC, evidenciou exercer efeito sobre a capacidade máxima de exercício, função pulmonar e estado psicossocial.<sup>99</sup>

Holland *et al.*, em estudo com 102 adultos com FC, com doença leve a grave, demonstraram que a limitação ao fluxo expiratório corrente está associada com diminuição do VEF<sub>1</sub>, idade avançada e hiperinsuflação dinâmica. A análise de regressão ordinal demonstrou que a limitação ao fluxo expiratório é o melhor preditor da dispneia crônica em um modelo que incluiu o VEF<sub>1</sub> em percentagem do previsto.

100

Moorcroft *et al.* estudaram 104 adultos com FC e 27 controles com objetivo de investigar os sintomas limitantes ao exercício máximo. O estudo demonstrou que, em pacientes com doença moderada, as respostas foram muito semelhantes aos controles. Contudo, em pacientes com doença grave (VEF<sub>1</sub> < 40%), foi observado aumento significativo na dispneia, redução do escore de esforço muscular, redução dos níveis de lactato, menor frequência cardíaca e maior ventilação.<sup>46</sup>

## 2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A dispneia é considerada uma das queixas mais comuns em pacientes com FC. A prevalência de dispneia fica em torno de 77% nos pacientes adultos<sup>101</sup> e pode ser observada durante o repouso e exercício.<sup>46;85</sup> Para um melhor entendimento dos mecanismos, avaliação e tratamento da dispneia, o manejo adequado dessa condição é fundamental.<sup>51</sup> O desconforto respiratório está relacionado com a piora na qualidade de vida, diminuição da funcionalidade e inatividade limitando as atividades diárias em pacientes com FC.<sup>102</sup>

A avaliação objetiva da percepção da dispneia assumiu particular importância na asma, onde a identificação de um grupo de pacientes com baixa percepção do sintoma se associou com desfechos precários quanto à morbidade e à mortalidade.<sup>103</sup> A utilização de sistema de cargas resistivas inspiratórias se constitui em uma abordagem prática, simples e segura em avaliar de forma objetiva a percepção da dispneia.<sup>86;87;93</sup>

Estudos têm sugerido que pacientes com FC apresentam alteração da percepção da dispneia durante testes de exercício, porém os achados ainda não estão bem consolidados na literatura.<sup>46-48</sup> Na prática clínica de nosso programa para adultos com FC e em estudo prévio sobre a percepção da gravidade da doença nos pacientes com FC,<sup>45</sup> observaram-se que a percepção subjetiva da severidade da doença, correlaciona-se apenas moderadamente com medidas objetivas associadas à gravidade da doença, como o escore clínico e os testes de função pulmonar.

Em outro trabalho<sup>104</sup>, nota-se que pacientes com FC relataram apenas dispneia leve a moderada durante o TC6M, apesar de prejuízo significativo da função pulmonar. Uma hipótese gerada a partir desses resultados é de que a percepção subjetiva para discriminar a gravidade de sua doença é melhor, quando a doença ainda é leve. Conforme a doença progride para estágio moderado a grave, os pacientes com FC deixam de discriminar o prejuízo progressivo da saúde, especialmente a percepção de dispneia. Esse fenômeno poderia retardar a instituição de medidas terapêuticas mais agressivas para a doença ou colocar o paciente em risco durante um episódio de hipoxemia grave. Dessa forma, a identificação de um grupo de pacientes com FC que apresentasse baixa percepção da dispneia no curso de sua doença poderia ter implicações na prática clínica. Além

disso, a caracterização dos fatores associados a esse achado poderia contribuir para um maior conhecimento sobre a fisiopatologia deste sintoma na FC.

O desenvolvimento de um sistema de cargas resistivas inspiratórias no local de trabalho estimulou a estudar este tema. Entretanto, não há relatos na literatura sobre avaliação da percepção da dispneia em pacientes com FC utilizando um sistema de cargas resistivas inspiratórias.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 PRINCIPAL

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar o escore de percepção da dispneia durante o teste de resistências inspiratórias progressivas e durante o TC6M em pacientes com FC atendidos ambulatorialmente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), comparando com indivíduos normais pareados por sexo, idade e raça.

#### 3.2 SECUNDÁRIO

- Verificar se existe correlação entre a percepção da dispneia avaliada durante o teste de cargas resistivas inspiratórias progressivas e a dispneia avaliada pelo TC6M.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 DELINEAMENTO**

O estudo realizado foi transversal, com coleta de dados prospectiva, comparando a percepção da dispneia em pacientes com FC com indivíduos normais.

### **4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

#### **4.2.1 População FC**

Foram convidados a participar do estudo os pacientes com diagnóstico prévio de FC, com idade igual ou maior que quinze anos, atendidos ambulatorialmente na Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA.

#### **4.2.2 População de Indivíduos Normais**

A população de indivíduos normais compreendeu adolescentes e adultos pareados por sexo, idade e raça com a população de FC que se apresentaram como voluntários através da divulgação por meio impresso e digital em murais, *internet* e faculdades no município de Porto Alegre.

#### **4.2.3 Critérios de Inclusão de Pacientes com FC**

Foram incluídos no estudo, pacientes com diagnóstico de FC, de acordo com critérios de consenso, com idade igual ou superior a 15 anos e que estivessem

sendo atendidos ambulatorialmente pela Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA e em fase de estabilidade da doença há pelo menos quatro semanas.

O diagnóstico de FC foi estabelecido na presença de uma ou mais características fenotípicas, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo, mais a evidência laboratorial de anormalidade na produção da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR), documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor) ou evidências de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR (genotipagem).

#### **4.2.4 Critérios de Inclusão de Indivíduos Normais**

Foram incluídos indivíduos saudáveis, com idade igual ou maior do que 15 anos, sem relatos de infecção respiratória nos últimos 30 dias e que se apresentaram como voluntários a participar do projeto no HCPA. Esses voluntários foram pareados por sexo, idade e raça com a população de FC.

#### **4.2.5 Critérios de Exclusão de Pacientes com FC**

Foram excluídos do estudo pacientes cuja avaliação clínica identificou alguma condição que impedisse a realização dos exames propostos pelo protocolo de pesquisa, pacientes gestantes e pacientes que não aceitaram assinar o termo de consentimento para participação no estudo.

#### **4.2.6 Critérios de Exclusão de Indivíduos Normais**

Foram excluídos do estudo indivíduos que apresentassem qualquer tipo de doença pulmonar ou cardíaca, indivíduos com déficit neurológico, tabagistas ou ex-tabagistas, gestantes e aqueles cuja avaliação clínica identificasse alguma condição

que impedia a realização dos exames propostos pelo protocolo de pesquisa. Foram excluídos os indivíduos com espirometria alterada.

## 4.3 MEDIDAS E INSTRUMENTOS

### 4.3.1 Desenvolvimento do Instrumento

A percepção da dispneia foi avaliada através de um sistema de carga resistiva inspiratória, utilizando um sistema previamente descrito que compreende uma válvula bidirecional de Hans-Rudolph e um circuito de não reinalação.<sup>103</sup>

O Serviço de Engenharia Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre reproduziu e aperfeiçoou um dispositivo para gerar diferentes resistências inspiratórias. Uma variante da lei de Poiseuille indica que a resistência à passagem de um fluido de viscosidade ' $\eta$ ', por um tubo de raio ' $r$ ' e comprimento ' $L$ ', é inversamente proporcional ao raio elevado à quarta potência. Uma redução de 50% no raio ' $r$ ' resulta em um aumento de 16 vezes na resistência ao fluxo de ar, enquanto dobrando o comprimento ' $L$ ', apenas dobra a resistência respiratória desse tubo. O estrangulamento ou redução da secção de um tubo respiratório, mesmo que por um comprimento muito pequeno, é o fator mais importante para determinar a resistência respiratória deste tubo.<sup>105</sup> Um disco, com oito orifícios de diferentes diâmetros, produz cargas inspiratórias crescentes ( $\cong$  0, 6,7; 15; 25; 46,7; 67 e 78 cm H<sub>2</sub>O/L/s, medidas a um fluxo constante de 300 mL/s). Uma válvula respiratória bidirecional de Hans-Rudolph® separa o fluxo inspiratório do expiratório e confina as resistências apenas à inspiração do paciente. O indivíduo respira normalmente, através do bocal enquanto sua pressão respiratória é monitorada e visualizada graficamente na tela do computador (figura 1 e 2).

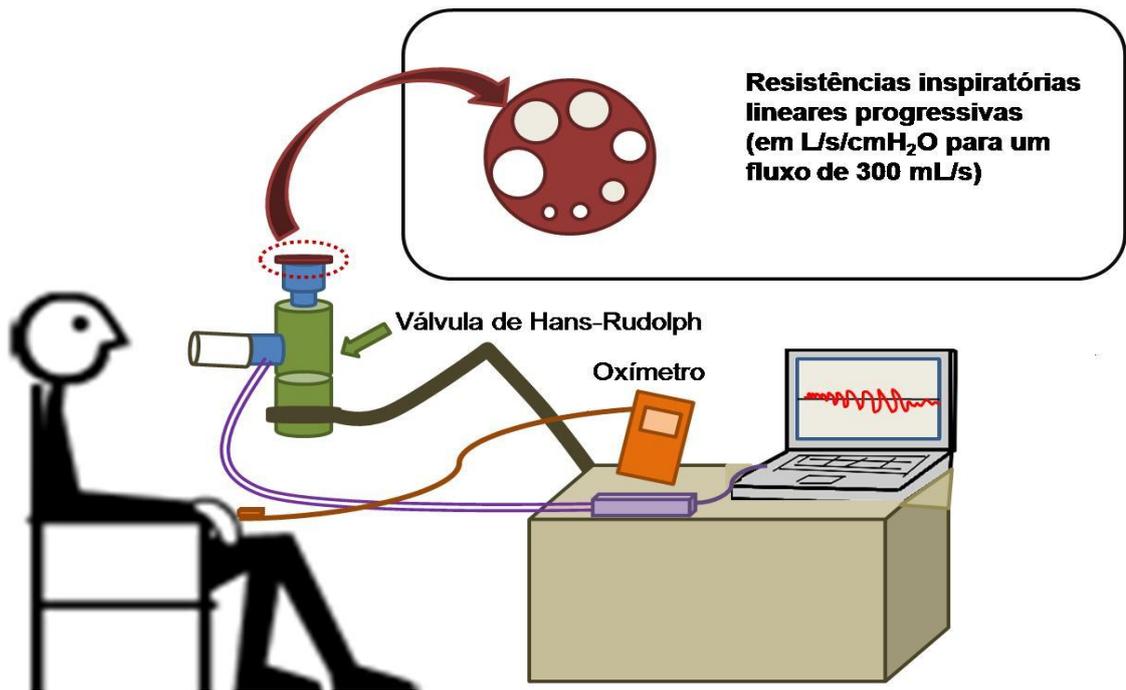


Figura 1 – Sistema de cargas resistivas inspiratórias.



Figura 2 – Sistema de cargas resistivas inspiratórias.

## 4.3.2 Avaliações

### 4.3.2.1 Avaliação Clínica

Durante consulta ambulatorial de rotina, os pacientes com FC foram abordados quanto à sua participação no estudo e analisados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Todos eles foram submetidos à avaliação pelo médico da equipe para verificar se estavam em fase de estabilidade clínica da doença. A estabilidade clínica da doença foi definida como ausência de internação hospitalar, ausência de sintomas clínicos novos e ausência de modificações no esquema terapêutico nas últimas quatro semanas.

Os indivíduos saudáveis foram avaliados por médico da equipe de pesquisa no Serviço de Pneumologia do HCPA. Foi utilizado questionário padronizado para guiar a avaliação. A história clínica deveria ser negativa para doenças crônicas e o exame clínico deveria ser normal. O indivíduo deveria estar sem sintomas de infecção respiratória há pelo menos 30 dias.

### 4.3.2.2 Avaliação da Percepção da Dispneia

O exame da percepção da dispneia através de cargas resistivas inspiratórias foi realizado no Serviço de Pneumologia do HCPA sempre pelos mesmos membros da Pesquisa (B.Z. e A.K.F.).

Inicialmente, o paciente recebia informações sobre o exame e era familiarizado com o sistema.

O paciente era sentado confortavelmente diante do sistema. Era colocado clipe nasal e fornecida orientação verbal para que ventilasse normalmente através do sistema. Na tela do computador era registrada a pressão respiratória exercida pelo paciente durante todo teste. O indivíduo ventilava em cada nível de resistência por dois minutos, ao final dos quais ele deveria expressar sua sensação de dificuldade na respiração (dispneia) usando a escala de Borg modificada (figura 3).<sup>76</sup>

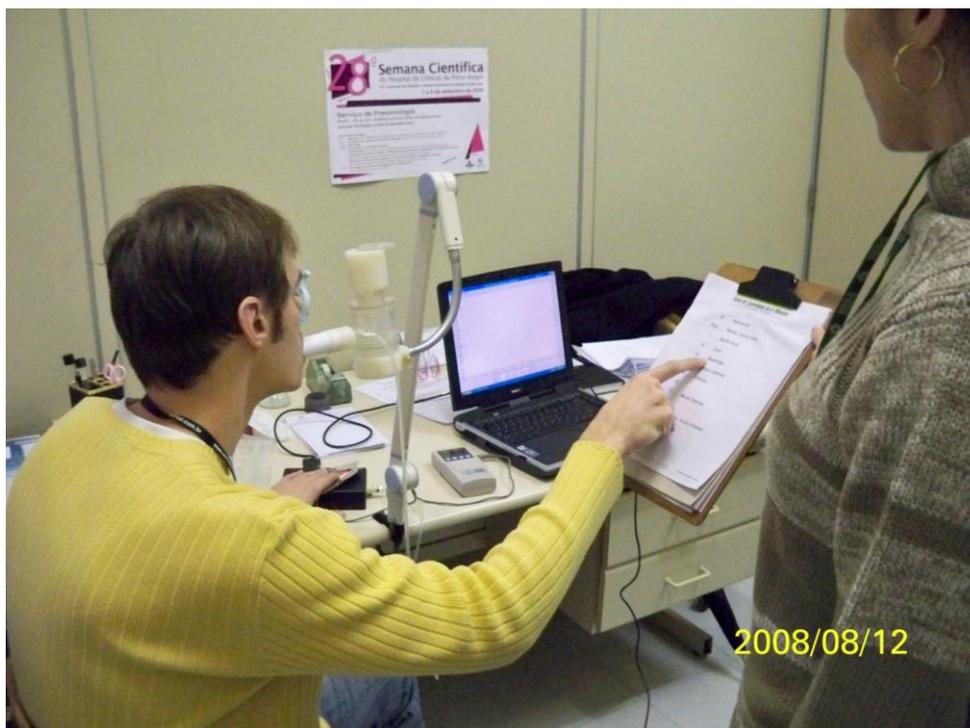


Figura 3 – Indivíduo saudável executando o teste de percepção da dispneia.

A escala de Borg modificada<sup>76</sup> consiste em uma escala linear de números mensurando a magnitude da dificuldade respiratória, variando de 0 (nenhuma dispneia) a 10 (máxima dispneia).

#### 4.3.2.3 Avaliação da Função Pulmonar

A espirometria foi realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA com o paciente em posição sentada, utilizando o equipamento Master Screen, *Jaeger – v 4.31a* (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha) utilizando-se os critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia 2002.<sup>106</sup> Foram realizadas três sucessivas curvas expiratórias forçadas, sendo registrada a com valor maior. Foram medidos o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), a capacidade vital forçada (CVF), a relação  $VEF_1/CVF$  e o pico de fluxo expiratório (PFE). Os valores foram expressos em litros e em porcentagem do previsto para sexo, idade e altura.

Os exames espirométricos do grupo controle foram realizados no mesmo dia das demais avaliações da pesquisa. Os critérios para espirometria normal foram:  $VEF_1 \geq 80\%$  do previsto,  $CVF \geq 80\%$  do previsto e relação  $VEF_1/CVF \geq 75\%$ .

Os exames espirométricos do grupo com FC foram realizados com concomitância temporal de dois dias com as demais avaliações, devidos aos cuidados de segregação entre pacientes para controle de infecção.

A força dos músculos respiratórios foi avaliada através de um manovacuômetro digital (Microhard –MVD 300, versão 1.0, Porto Alegre, Brasil), obtendo-se a medida da pressão máxima ao nível da boca no esforço máximo inspiratório ( $PI_{m\acute{a}x}$ ) e expiratório ( $PE_{m\acute{a}x}$ ). A manobra foi realizada com o paciente em repouso e na posição sentada, com a utilização de clipe nasal para evitar o escape de ar. A  $PI_{m\acute{a}x}$  foi realizada ao nível do volume residual e a  $PE_{m\acute{a}x}$  ao nível da CPT. Foi escolhido o valor mais alto e com duração de pelo menos 1 segundo dentre cinco manobras realizadas de acordo com as orientações das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. Os resultados foram expressos em porcentagem do previsto de acordo com as equações de Neder *et al.*<sup>107</sup> para pacientes adultos e de Wilson *et al.*<sup>108</sup> para pacientes abaixo de dezoito anos (Figura 4).



Figura 4 – Medida das pressões respiratórias estáticas máximas.

#### 4.3.2.4 Avaliação Nutricional

O peso foi verificado através de uma balança eletrônica da marca Filizola. Os pacientes foram pesados e estavam vestidos com roupas leves e sem sapatos. A altura foi medida com o antropômetro da balança digital. Os pacientes deveriam estar sem sapatos ou chapéu, devendo permanecer de pé sobre a plataforma, com os calcanhares juntos e o corpo mais reto possível. Os calcanhares, glúteos, ombros e cabeça deveriam tocar a parte de superfície vertical do antropômetro. A linha de visão do paciente deveria ser na horizontal. O IMC foi obtido pela aplicação da fórmula que constitui na divisão do valor do peso atual (em Kg) pelo quadrado da altura (em metros):  $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ .

#### 4.3.2.5 Escore Clínico

Foi utilizado o escore de avaliação clínica para pacientes com FC. O escore de Shwachman-Kulczycki<sup>11</sup> é um sistema de avaliação clínica que considera quatro diferentes características (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax), sendo cada uma delas pontuadas em uma escala de 5 a 25 pontos (melhor desempenho, maior pontuação), sendo que um escore final de 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica. Em cada caso do estudo, o escore foi pontuado pelo membro mais graduado da equipe durante a consulta ambulatorial.

#### 4.3.2.6 Teste de Caminhada de Seis Minutos

O TC6M foi realizado de acordo com as diretrizes publicadas pela *American Thoracic Society* (ATS)<sup>84</sup> O TC6M foi realizado no HCPA em uma superfície retilínea com aproximadamente trinta metros, demarcada a cada três metros. Foi colocado um cone no início e no final do trajeto para delimitar o corredor. O paciente deveria estar com vestimenta e calçados apropriados para a caminhada. O TC6M foi

realizado com auxílio da telemetria no Serviço de Pneumologia do HCPA. Estavam disponíveis, no local, cadeira de fácil deslocamento, carro de emergência, oxigênio suplementar, esfigmomanômetro e estetoscópio. Antes do início do teste, o paciente ficava em repouso por cerca de dez minutos, quando eram registrados parâmetros basais: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), pressão arterial, escore de dispneia e de fadiga em membros inferiores (MIs) pela escala de Borg. Em seguida foi realizada uma explanação padronizada do teste ao paciente. O paciente recebeu estímulos verbais padronizados e foi orientado a dar o maior número de voltas que conseguisse em um período de seis minutos. Se houvesse necessidade o teste poderia ser interrompido pelo paciente a qualquer momento. A cada minuto, era comunicado ao paciente o tempo transcorrido de exame e o tempo restante para o final do teste, de forma calma e com a mesma entonação de voz. Ao término do teste, era solicitado que o paciente parasse onde estivesse para que o examinador fizesse a medida da distância percorrida na última volta (Figura 5).



Figura 5 – Teste de caminhada de seis minutos.

### 4.3.3 Desinfecção do aparelho

A desinfecção do aparelho de percepção de dispneia foi realizada conforme as normas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA. O circuito do sistema de cargas resistivas é totalmente desmontável e passível de desinfecção integral após cada exame. Após cada exame, o circuito era desmontado e submetido à desinfecção de alto nível para bactérias.

Os passos incluíram:

- material era primeiramente lavado com água filtrada ou destilada e detergente líquido;
- material era enxaguado e minuciosamente secado antes de ser colocado no glutaraldeído, permanecendo totalmente submerso no produto por, no mínimo, vinte minutos;
- material era enxaguado, secado e guardado em recipiente limpo com tampa, podendo, então, ser reutilizado sem risco de contaminação;
- no caso dos pacientes com FC que apresentassem a bactéria *Burkholderia cepacia*, as normas de higienização e desinfecção eram semelhantes, exceto pela utilização da solução de hipoclorito, por um período de cinco minutos, ao invés do glutaraldeído;
- na rotina de realização dos exames, os pacientes com FC deveriam ser segregados, isto é, deveriam ser estudados em dias separados, evitando contato entre eles na sala de espera ou no Laboratório de Função Pulmonar.

Salienta-se que essa rotina de infecção é a mesma proposta universalmente para os testes de função pulmonar e que o sistema de percepção de dispneia, já validado na literatura, pode ser incluído entre a rotina dos chamados testes de função pulmonar. Assim, a rotina de desinfecção proposta pelos pesquisadores para a utilização do sistema de percepção de dispneia permite que os pacientes realizem o exame com risco mínimo de contaminação, à semelhança da utilização dos outros testes de função pulmonar empregados na prática clínica.

A desinfecção seguiu o mesmo padrão para os indivíduos do grupo controle.

## **5 ASPECTOS ÉTICOS**

Os pacientes foram incluídos no estudo somente após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram utilizados dois termos de consentimento, um para pacientes com FC e outro para indivíduos saudáveis. Para os pacientes abaixo de dezoito anos foi solicitada a autorização do responsável.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão Científica e de Ética do HCPA, registro número 08-063.

## 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como número de casos (proporção), média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana (desvio interquartilico - DI).

As comparações dos dados categóricos foram realizadas através do teste do qui-quadrado com resíduos padronizados. O teste t para amostras pareadas foi utilizado para as comparações entre as variáveis contínuas com distribuição normal. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparações de variáveis ordinais ou variáveis contínuas sem distribuição normal. A análise linear generalizada com equações estimadas foi utilizada para comparações de medidas repetidas entre pacientes com FC e indivíduos normais durante o teste de cargas resistivas inspiratórias progressivas. A curva de Kaplan-Meier com o teste de *log rank* foi utilizada para a análise até a interrupção do teste de percepção da dispneia com estratificação para pacientes com FC e indivíduos normais. O modelo linear geral foi utilizado para a análise de medidas repetidas entre grupos (pacientes com FC e indivíduos normais) durante o TC6M. As correlações foram determinadas utilizando o teste de Spearman.

A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS, versão 18.0. O nível de significância estatística estabelecido foi  $p < 0,05$ . Todas as probabilidades reportadas foram bicaudais.

O cálculo do tamanho amostral foi baseado no trabalho de Kikuchi et al.<sup>103</sup> utilizando uma resistência inspiratória de 20,0 cm H<sub>2</sub>O/L por segundo para uma magnitude de efeito de 2 pontos na escala de Borg, com um desvio padrão de 2 pontos. Para o presente estudo, um tamanho amostral adequado foi estimado em pelo menos 23 sujeitos em cada grupo, para  $\alpha = 0,05$  e  $1 - \beta = 90\%$ .

## 7 ARTIGO EM INGLÊS

**Title:** Dyspnea perception in cystic fibrosis patients

**Authors:** Bruna Ziegler<sup>1</sup>, Andréia Kist Fernandes<sup>2</sup>, Paulo Roberto Stefani Sanches<sup>3</sup>, Danton Pereira da Silva Junior<sup>4</sup>, Paulo Ricardo Oppermann Thomé<sup>5</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>6</sup>

**Author's mail address, phone and e-mail:**

Bruna Ziegler  
 St. Miranda e Castro 70/204, bairro Santana  
 Porto Alegre, RS  
 Brazil  
 Zip code: 90.040-280  
 Phone: +55 51 33351286  
 E-mail: brunaziegler@yahoo.com.br

**Abbreviation index:**

6MWT - six minute walk test  
 BMI – body mass index  
 CF – cystic fibrosis  
 FEV1 - forced expiratory volume in one second  
 FVC – forced vital capacity  
 HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
 MEP - maximal expiratory pressures  
 MIP - maximal inspiratory pressures  
 SpO2 - peripheral oxygen saturation  
 UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

<sup>1</sup> Physiotherapist; Postgraduate Student, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

<sup>2</sup> M.D., Postgraduate Student, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Serviço de Pneumologia, HCPA.

<sup>3</sup> Biomedical Engineering, HCPA.

<sup>4</sup> Biomedical Engineering, HCPA.

<sup>5</sup> Biomedical Engineering, HCPA.

<sup>6</sup> M.D., PhD; Associate Professor, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate dyspnea perception in cystic fibrosis (CF) patients compared with normal subjects, during inspiratory resistive loading and the six-minute walk test (6MWT). Secondly, to assess the correlation between dyspnea scores induced by resistive loads and those induced by the 6MWT. **Methods:** cross-sectional study in patients with CF ( $\geq 15$  years old) and normal subjects. Volunteers underwent inspiratory resistive loading, measurement of maximal respiratory pressures, spirometry, nutritional evaluation, and the 6MWT. **Results:** Thirty-one CF patients and 31 paired normal subjects were included in the study. As the magnitude of the inspiratory loads increased, dyspnea scores increased ( $p < .001$ ), but there was no difference between groups in dyspnea score ( $p = .654$ ) and no group interaction effect ( $p = .654$ ).  $SpO_2$  was lower in CF patients ( $p < .001$ ) and increased as the magnitude of the loads increased ( $p < .001$ ), with no interaction effect ( $p = .364$ ). Twenty-six (84%) normal subjects completed the whole test, compared to only 12 (39%) CF patients ( $p < .001$ ). Dyspnea scores were higher post-6MWT than at rest ( $p < .001$ ), but did not differ between groups ( $p = .080$ ) with no interaction effect ( $p = .091$ ).  $SpO_2$  was lower in CF patients ( $p < .001$ ) and decreased from resting to post-6MWT in CF patients ( $p < .001$ ) with an interaction effect ( $p = .004$ ). Post-6MWT dyspnea scores were significantly correlated with dyspnea scores induced by resistive loads. **Conclusion:** dyspnea perception in CF patients induced by inspiratory resistive loading and by 6MWT did not differ from normal subjects. However, CF patients discontinued inspiratory resistive loading more frequently. In addition, there were significant correlations between dyspnea perception score induced by inspiratory resistance loading and by the 6MWT.

**Key words:** cystic fibrosis, dyspnea perception, pulmonary function tests, inspiratory resistive load testing, six-minute walk test.

## INTRODUCTION

Dyspnea is the subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity. This symptom has multidimensional aspects involving physiological, psychological, social, and environmental factors that result in a behavioral response.<sup>1</sup> The evaluation of

dyspnea includes questionnaires, exercise tests, methacholine-induced bronchoconstriction, inspiratory resistive loads of increasing magnitudes and the visual analogue scale.<sup>1-4</sup> Assessment of multidimensional aspects of dyspnea has become more important in recent years. Decreased perception of dyspnea in patients with asthma was associated with an increase in morbidity and mortality.<sup>5</sup>

In individuals with cystic fibrosis (CF), pulmonary disease is associated with increased morbidity, mortality and poor prognosis.<sup>6-8</sup> Dyspnea is a frequent symptom in CF patients with pulmonary impairment and is often accompanied by physical inactivity, decreased exercise capacity and decreased quality of life.<sup>9-11</sup>

Few studies have evaluated dyspnea perception during exercise tests in CF patients.<sup>12-14</sup> Chetta *et al.*<sup>12</sup> showed a relationship between dyspnea perception and peripheral oxygen saturation during the 6-minute walk test (6MWT) in adults with CF with mild and moderate lung disease. Moorcroft *et al.*<sup>14</sup> showed a relationship between breathlessness and maximal exercise capacity, but only in CF patients with severe lung disease.

Inspiratory resistive loading is frequently used in dyspnea research, to increase the effort and work of breathing.<sup>2;15-20</sup> Despite extensive use of resistive loads in physiologic research, and the frequent discrepancy between respiratory patient's self-reported dyspnea and the extent of pathophysiology<sup>17;18;20</sup>, no study has investigated the effects of respiratory CF disease on scores of perceived dyspnea.

In previous work<sup>21</sup> we found that subjective perception of the disease severity in CF patients correlated only moderately with objective measures of disease severity, such as clinical score and pulmonary function tests. In another study,<sup>22</sup> we observed that CF patients reported only mild to moderate dyspnea during the 6MWT, despite significantly impaired pulmonary function. One hypothesis generated from these findings was that the subjective perception of the patients discriminates the severity of their disease, when it is mild. As the disease progresses, from moderate to severe, CF patients cease to discriminate progressive health impairments, especially dyspnea perception. Therefore, in the current study we tested the hypothesis that CF patients would show a blunted perception of dyspnea when compared to normal subjects.

The objective of this study was to compare the dyspnea perception scores in CF patients with those of normal subjects during ventilation in an inspiratory resistive load system and during the 6MWT. Secondarily, the purpose of the study was assess

the correlation between Borg dyspnea scores during 6MWT and during inspiratory resistive loading.

## **METHODS**

### *Study Design*

We conducted a cross-sectional study with data collected prospectively to evaluate dyspnea perception in CF patients and in normal subjects. In each patient and normal subject, during the same day, we performed inspiratory resistive loading and evaluated the perceived dyspnea scores, maximal respiratory pressures, pulmonary function tests, nutritional evaluation, and 6MWT. We also determined the Shwachman-Kulczycki score<sup>23</sup> for CF patients. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) ethics committee, and we obtained informed consent from each volunteer.

### *Population*

Patients were recruited from the Adolescents and Adult CF Program at HCPA. We recruited 31 patients with CF and 31 normal subjects. The study included CF patients  $\geq 15$  years of age. All CF patients who volunteered were sequentially enrolled. The diagnosis was confirmed according to consensus criteria.<sup>24</sup> All patients were clinically stable, defined as no recent change (in the last 30 days) in medication, with at least 30 days since completion of last intravenous or oral antibiotics for pulmonary exacerbation. Patients were excluded if they refused to participate, were pregnant, had a cardiac or orthopedic disease or a traumatic injury, or could not collaborate with the diagnosis tests due to their clinical condition. Normal subjects, recruited with notices posted in the hospital and electronic announcements, were paired with CF patients by gender, age and ethnicity. Pregnancy, acute respiratory tract complaints, current or past smoking, or any chronic medical conditions such as asthma, chronic pain, cardiac, orthopedic disease or traumatic injury were exclusion criteria.

### *Measurements and Procedures*

Normal subjects and CF patients underwent a dyspnea perception test using an inspiratory resistive load system. Before the test, participants were familiarized with the apparatus and measurement procedures. After standardized instructions,

volunteers were seated in a comfortable chair and acclimatized to the setting. Wearing a nose clip, volunteers breathed through a mouthpiece in a system comprised of a two-way non-rebreathing valve (Hans-Rudolph, Kansas, U.S.A.). A plastic circular mouthpiece, with eight different orifices generated the inspiratory loads of increasing magnitude ( $\cong$  0.6; 7.0; 15.0; 25.0; 46.7; 67.0 and 78.0 cm H<sub>2</sub>O/L per second, calculated according to a constant flow of 300 mL/s). The sensation of dyspnea was assessed during ventilation with increasing inspiratory resistive loads. After breathing at each level of resistance for two minutes, the subjects were questioned about the feeling of shortness of breath (dyspnea) using the modified Borg scale<sup>25</sup>, ranging from 0 (no dyspnea) to 10 (maximal dyspnea). To monitor effects of dyspnea induction, inspiratory pressure, inspiratory time and respiratory frequency were measured continuously at the mouthpiece using computer software developed by the engineer service of HCPA. Expiration was not loaded. Subjects were free to choose their breathing rate, volume and flow to have as natural a breathing pattern as possible.

The functional capacity of subjects was measured by performing the 6MWT according to the guidelines of American Thoracic Society.<sup>26</sup> The distance the patient was able to walk in 6 min was determined using a 30 meter long corridor, following a standardized protocol. The patients were instructed to walk as far as possible for 6 minutes under the supervision of a physiotherapist. The physiotherapist encouraged subjects with the standardized statements: “you are doing well” or “keep up the good work,” but were asked not to use other phrases. The total distance walked was recorded and the initial and the final SpO<sub>2</sub> were measured by pulse oximetry (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA). Dyspnea scores were measured pre- and post-6MWT using the modified Borg scale<sup>25</sup>.

The Shwachman-Kulczycki<sup>23</sup> clinical score was determined by the physician of the CF team. The Shwachman-Kulczycki scoring system measures general clinical severity, with 4 domains: general activity, physical examination, nutrition, and chest radiograph findings. Each domain is scored on a scale ranging from 5 to 25 points; the domain scores are summed to the total score (maximal is 100). A higher score indicates a better clinical status. Nutritional status was assessed as body mass index (BMI). BMI was calculated from the ratio weight (kg)/height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

Pulmonary function tests were measured with a computerized spirometer (MasterScreen, v 4.31, Jaeger, Wuerzburg, Germany). The forced vital capacity

(FVC), forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and FEV<sub>1</sub>/FVC were measured three times, and the best trial was recorded. All parameters were expressed as percent predicted for age, stature, and gender.<sup>27</sup>

Maximal respiratory pressures were used as indexes of respiratory muscle strength. Pressure measurements were made in the seated position by the digital manometer model MVD -300/+300, version 1.0 (Microhard, Porto Alegre, Brazil). All subjects wore nose clips and pressed their lips tightly against the mouthpiece during the pressure measurements to prevent air leakage.

The maximal inspiratory pressure (MIP) was measured at residual volume and the maximal expiratory pressure (MEP) was measured at total lung capacity. The pressures measured were maintained for at least 1 s. Five repeated determinations were made with suitable rest pause until a plateau value had been reached and no further learning effect was seen. Once the operator was satisfied, the maximum values of two maneuvers that varied by less than 10% were recorded. MIP and MEP were expressed in cm H<sub>2</sub>O and as percent of predicted. We obtained our predicted values for adolescents from Wilson *et al.*<sup>28</sup> and for adults from Neder *et al.*<sup>29</sup>.

### *Statistical Analysis*

Data were expressed as number and proportion of cases, mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (interquartile range).

Categorical comparisons were performed by a chi-square test with adjusted standardized residuals. Continuous variables were compared with the paired samples T-test. Ordinal variables or continuous variables without a normal distribution were compared with the Wilcoxon signed-rank test. Generalized linear analysis with estimating equations was used for comparison of repeated measurements between CF patients and normal subjects during inspiratory resistive load testing. Kaplan-Meier curves, stratified by group, either CF patients or normal subjects, were compared with the log rank test, to compare the completion of the dyspnea perception test during inspiratory resistive loads. General linear models for repeated measures were used to compare the dyspnea scores between groups (CF patients and normal subjects) before and after the 6MWT. Correlations were determined using Spearman's rank correlation coefficient.

Data analysis was performed with SPSS software, version 18.0. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ . All probabilities reported were two-tailed.

We calculated the sample size based on the study of Kikuchi et al.<sup>5</sup> using the inspiratory resistance of 20.0 cm H<sub>2</sub>O/L per second. To detect an effect of 2 points in Borg dyspnea score, with a standard deviation of 2 points,  $\alpha = 0.05$  and  $1 - \beta = 90\%$ , an adequate sample size was found to be at least 23 subjects per group.

## **RESULTS**

We screened 35 CF patients, between January 2009 and November 2009. Four CF patients refused to participate. We also screened 36 normal subjects, between February 2010 and December 2010; 2 were excluded because of abnormal spirometry values and 3 because they failed to complete all required examinations. Thus, 31 CF patients and 31 paired normal subjects were included in the study.

There were 20 females and 11 males per group. The mean age of our patients and normal subjects was  $25.7 \pm 8.6$  and  $26.1 \pm 8.8$  years, respectively (range from 15 to 53 years) ( $p = .851$ ). All were Caucasians. There were significant differences between CF patients and normal subjects in BMI ( $p = .004$ ), FEV<sub>1</sub> % predicted ( $p < .001$ ), FVC % predicted ( $p < .001$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC % predicted ( $p < .001$ ), distance walked in the 6MWT ( $p = .009$ ) and oxygen desaturation during 6MWT ( $p = .005$ ) (Table 1).

**Table 1** – Characteristics of cystic fibrosis (CF) patients and normal subjects.

Variable	CF n = 31	Normal n = 31	p Value
Age (years), mean ± SD	25.7 ± 8.6	26.1 ± 8.8	.851
Gender (male/female), n/N	11/20	11/20	.604
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	20.7 ± 2.4	22.9 ± 3.3	.004
Educational level, n (%)			
< 8 years of school	2 (6.5)	2 (6.5)	.184
8 – 13 years of school	25 (80.6)	19 (61.3)	
≥ 13 years of school	4 (12.9)	10 (32.2)	
MIP (% predicted), mean ± SD	83.7 ± 21.5	88.5 ± 26.4	.429
MEP (% predicted), mean ± SD	97.1 ± 22.2	97.1 ± 24.6	.926
FEV <sub>1</sub> (% predicted), mean ± SD	53.4 ± 21.1	93.5 ± 11.7	<.001
FVC (% predicted), mean ± SD	66.7 ± 16.4	94.6 ± 11.7	<.001
FEV <sub>1</sub> /FVC (% predicted), mean ± SD	79.3 ± 17.7	99.2 ± 8.5	<.001
6MWT			
Walked distance (m), mean ± SD	517.0 ± 100.0	577.5 ± 76.1	.009
At-rest SpO <sub>2</sub> (%), mean ± SD	96.0 ± 2.1	98.2 ± 0.9	<.001
Post-test SpO <sub>2</sub> (%), mean ± SD	93.0 ± 5.9	97.8 ± 1.6	<.001
Oxygen desaturation (%), mean ± SD	-3.0 ± 4.8	-0.4 ± 1.4	.005
At-rest Borg dyspnea score, median (IR)	0.3 (0 – 4)	0.1 (0 – 1)	.836
Post-test Borg dyspnea score, median (IR)	1.9 (0 – 9)	1.1 (0 – 4)	.061
At-rest Borg leg fatigue score, median (IR)	0.3 (0 – 2)	0.1 (0 – 2)	.236
Post-test Borg leg fatigue score, median (IR)	1.8 (0 – 7)	1.9 (0 – 7)	.925

SD = standard deviation, n = number of cases, BMI = body mass index, FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in the first second, FVC = Forced vital capacity, 6MWT = six minute walk test, MIP =maximal inspiratory pressure, MEP = maximal expiratory pressure, SpO<sub>2</sub> = peripheral oxygen saturation, IR = interquartile range

Paired-samples t-test for continuous variables, Wilcoxon signed-rank test for ordinal variables or chi-square test for categorical variables.

Figure 1 shows the group-specific (CF patients versus normal subjects) generalized linear analysis with estimating equations by inspiratory resistive loads for the Borg dyspnea score, inspiratory pressure, respiratory frequency and SpO<sub>2</sub>. For CF patients and for normal subjects, as the magnitude of the loads increased, mean Borg dyspnea score ( $p < .001$ ) and mean inspiratory pressure increased significantly ( $p < .001$ ), but there were no differences between groups for Borg dyspnea score ( $p = .654$ ) and for inspiratory pressure ( $p = .603$ ). Also group did not significantly modify the relationship between resistive loads and Borg dyspnea score (interaction term,  $p = .654$ ) nor the relationship between load and inspiratory pressure (interaction term,  $p = .119$ ). There were no significant differences in respiratory frequency between groups ( $p = .787$ ), by inspiratory resistive loads ( $p = .293$ ) and the group had no interaction effect ( $p = .364$ ). The mean SpO<sub>2</sub> was lower in CF patients than in normal subjects ( $p < .001$ ) and increased significantly as the loads increased ( $p < .001$ ), but there was no interaction effect ( $p = .364$ ).

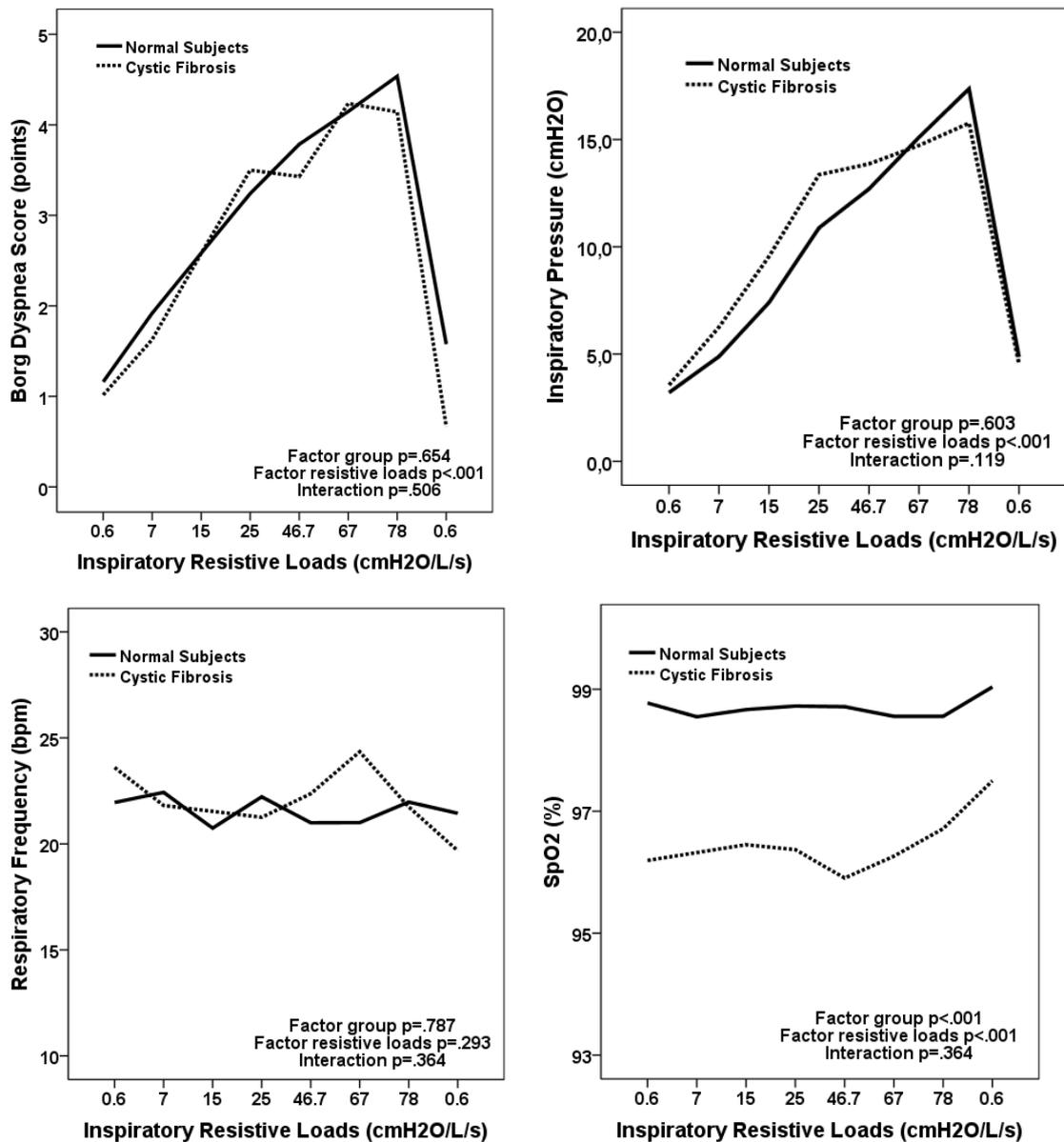


Figure 1 –Group-specific (cystic fibrosis patients versus normal subjects) generalized linear analysis with estimating equations by inspiratory resistive loads for Borg dyspnea score, inspiratory pressure, respiratory frequency and peripheral oxygen saturation (SpO2%).

Figure 2 presents the Kaplan-Meier analysis of interruption of increasing inspiratory resistive loads, stratified by group, either CF patients or normal subjects. There was a significant difference between the Kaplan-Meier curves of the two groups ( $p<.001$ ). Twenty-six (84%) normal subjects performed the whole test compared to only 12 (39%) CF patients.

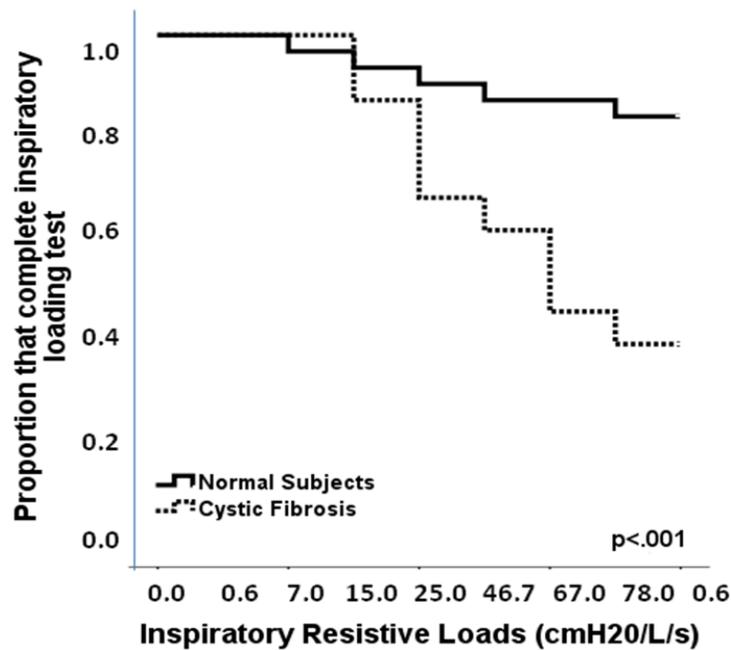


Figure 2 –Kaplan-Meier analysis for interruption of dyspnea perception test by increasing inspiratory resistive loads stratified for cystic fibrosis patients and normal subjects.

Five normal subjects discontinued the inspiratory resistive loads for the following symptoms: dyspnea (n=1), respiratory fatigue (n=1), chest tightness (n=1), headache (n=1), drooling (n=1) and dry throat (n=1). Nineteen CF patients discontinued the dyspnea perception inspiratory resistive loading for the following reasons: dyspnea (n=12), respiratory fatigue (n=8), dry throat (n=3), cough (n=3), psychological symptoms (n=2), drooling (n=2), headache (n=1) and pain in the accessory respiratory muscles (n=1). In CF patients, there were no significant differences for Shwachman-Kulczycki score ( $p=.244$ ), FEV<sub>1</sub> % ( $p=.555$ ) and at-rest SpO<sub>2</sub> ( $p=.160$ ) between those that discontinued the test and those that performed the whole test.

Figure 3 shows group-specific (CF patients versus normal subjects) general linear models for repeated measures during the 6MWT for Borg dyspnea score, Borg fatigue score, SpO<sub>2</sub> and respiratory frequency. The Borg dyspnea score and Borg fatigue score were significantly higher post-6MWT than at-rest ( $p < .001$  and  $p < .001$ , respectively), but did not differ between normal subjects and CF patients ( $p = .080$  and  $p = .735$ , respectively) and there were no interaction effects by group ( $p = .091$  and  $p = .548$ , respectively). The SpO<sub>2</sub> was significantly lower in CF patients compared to normal subjects ( $p < .001$ ) and decreased from at-rest to post-6MWT in CF patients ( $p < .001$ ). The effect of the 6MWT on SpO<sub>2</sub> was significantly greater in

the CF group (interaction effect,  $p=.004$ ). The respiratory frequency was significantly lower in normal subjects compared with CF patients ( $p=.002$ ) and increased significantly from at-rest to post-6MWT ( $p<.001$ ) in both groups; however the effect of the 6MWT on respiratory frequency was significantly greater in the CF patients, (interaction effect,  $p=.014$ ).

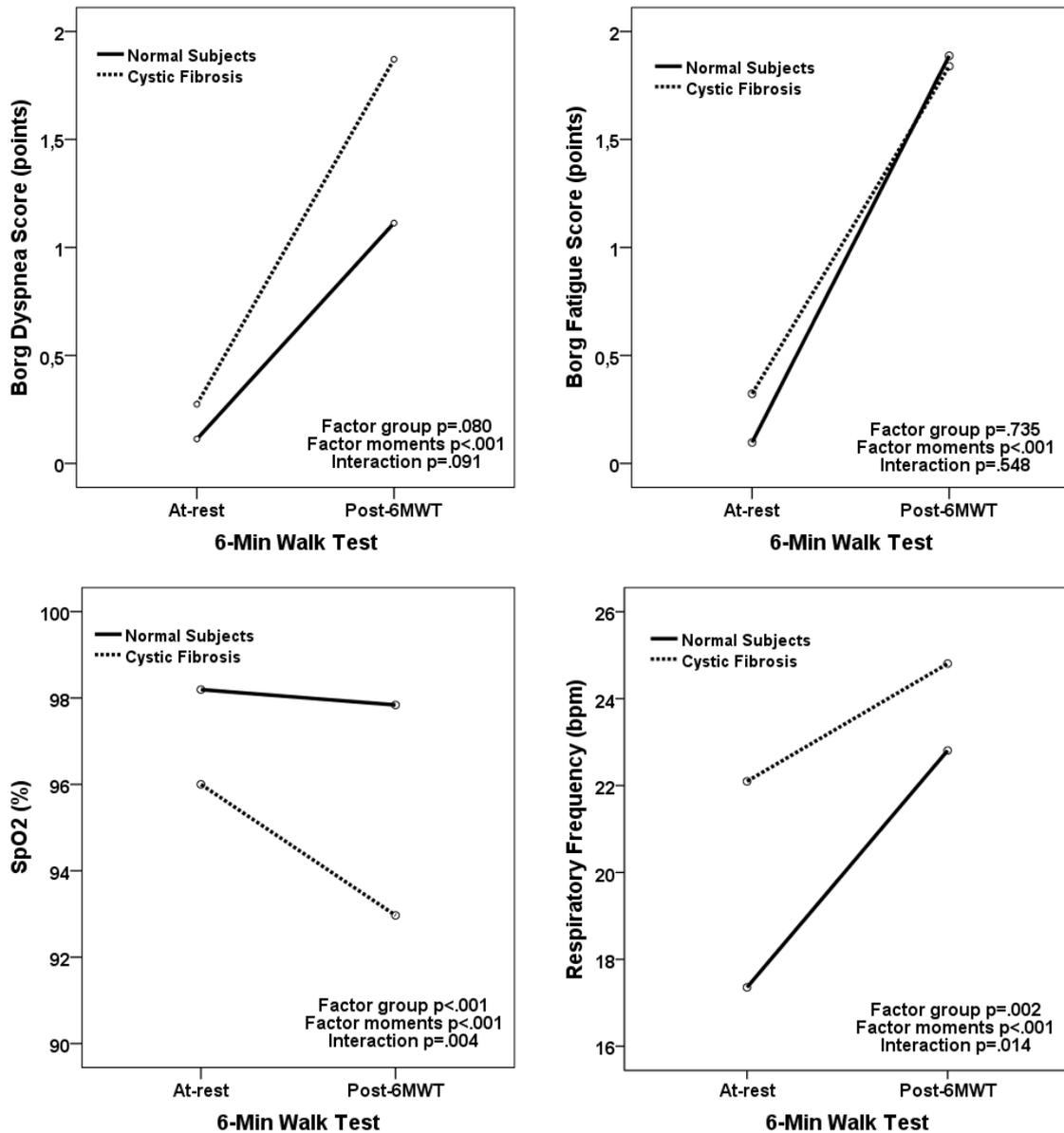


Figure 3 –Group-specific (cystic fibrosis patients versus normal subjects) general linear model for repeated measures during 6-minute walk test (6MWT) for Borg dyspnea score, Borg fatigue score, peripheral oxygen saturation (SpO2%) and respiratory frequency.

Table 2 presents correlations between Borg dyspnea scores during the 6MWT and during each inspiratory resistive load. In normal subjects, post-6MWT Borg dyspnea scores were significantly correlated with Borg dyspnea scores induced by the higher inspiratory loads 15.0 ( $r=.496$ ,  $p=.005$ ), 25.0 ( $r=.565$ ,  $p<.001$ ), 46.7 ( $r=.610$ ,  $p<.001$ ), 67.0 ( $r=.597$ ,  $p<.001$ ), 78.0 ( $r=.620$ ,  $p<.001$ ) and 0.6 cmH<sub>2</sub>O/L per second ( $r=.467$ ,  $p=.016$ ). In CF patients, post-6MWT Borg dyspnea scores were significantly correlated with Borg dyspnea scores induced by lower resistances, 0.6 ( $r=.599$ ,  $p=.003$ ), 7.0 ( $r=.410$ ,  $p=.022$ ), 15.0 ( $r=.465$ ,  $p=.008$ ) and 25.0 cmH<sub>2</sub>O/L per second ( $r=.403$ ,  $p=.037$ ).

Table 2 – Correlations between Borg dyspnea score during 6-minute walk test and during inspiratory resistive load testing.

		Inspiratory Resistive Loads (cmH <sub>2</sub> O/L per second)							
		0.6	7.0	15.0	25.0	46.7	67.0	78.0	0.6
<b>Normal</b>	<b>At-rest Borg Dyspnea Score</b>	r=.118 (p=.529)	r=.085 (p=.651)	r=.061 (p=.750)	r=.158 (p=.412)	r=.128 (p=.531)	r=-.037 (p=.856)	r=-.002 (p=.991)	r=.190 (p=.352)
	<b>Post-6MWT Borg Dyspnea Score</b>	r=.116 (p=.533)	r=.293 (p=.110)	r=.496 (p=.005)	r=.565 (p<.001)	r=.610 (p<.001)	r=.597 (p<.001)	r=.620 (p<.001)	r=.467 (p=.016)
<b>CF</b>	<b>At-rest Borg Dyspnea Score</b>	r=.345 (p=.057)	r=.275 (p=.134)	r=.143 (p=.443)	r=.234 (p=.239)	r=.072 (p=.757)	r=.158 (p=.519)	r=.000 (p=1.00)	r=.000 (p=1.00)
	<b>Post-6MWT Borg Dyspnea Score</b>	r=.516 (p=.003)	r=.410 (p=.022)	r=.465 (p=.008)	r=.403 (p=.037)	r=.392 (p=.079)	r=.363 (p=.127)	r=.269 (p=.353)	r=-.095 (p=.770)
<b>Total</b>	<b>At-rest Borg Dyspnea Score</b>	r=.230 (p=.072)	r=.183 (p=.155)	r=.086 (p=.512)	r=.175 (p=.197)	r=.073 (p=.618)	r=.034 (p=.823)	r=.018 (p=.912)	r=.259 (p=.116)
	<b>Post-6MWT Borg Dyspnea Score</b>	r=.279 (p=.028)	r=.306 (p=.016)	r=.429 (p<.001)	r=.442 (p<.001)	r=.474 (p<.001)	r=.478 (p<.001)	r=.484 (p<.001)	r=.258 (p=.118)

## DISCUSSION

The main finding of this cross-sectional study was that CF patients reported scores of dyspnea perception similar to those of normal subjects, when induced by inspiratory resistive loads and the 6MWT, even though these CF patients had moderate to severe impairment of lung function, lower at-rest SpO<sub>2</sub> and significant desaturation during exercise. Compared to normal subjects, the CF patients discontinued inspiratory resistive loading more frequently and walked shorter distances in the 6MWT; these findings may indicate another dimension of the functional limitation of CF patients. During resistive loading, CF patients and normal subjects generated similar inspiratory pressure and also ventilated with similar respiratory frequency. Secondarily, we observed moderate to high correlations between dyspnea perception scores induced by inspiratory resistance loads and those induced by the 6MWT. The greatest correlations were between dyspnea scores post-6MWT Borg and those induced by inspiratory resistive loads of 15.0, 25.0, 46.7, 67.0 and 78.0 cm H<sub>2</sub>O/L per second. In CF patients, dyspnea scores post-6MWT Borg correlated greatest with those induced by the lower inspiratory resistive loads; in contrast, similar correlations in normal subjects were greatest with higher loads.

Dyspnea is defined as the subjective experience of breathing discomfort that comprises distinct sensations; which can vary in their quality and intensity. This sensory experience results from a variety of interactions among multiple physiologic, psychological, social, and environmental factors. It is a symptom of various cardiopulmonary and other diseases, is related to reductions in functional status and quality of life, and confers a considerable socioeconomic burden.<sup>2</sup> The physiologic mechanisms resulting in dyspnea are poorly understood, thus hindering quantification. Because of the multifactorial nature of dyspnea, it can be difficult to predict the level of breathlessness during activities of daily living using measures of respiratory disease. Therefore, objective measures of dyspnea are important. Specifically, the quantification of dyspnea may be very useful to identify severe disease, to measure outcomes in clinical interventions and to identify subjects with poor dyspnea perception. Presently, there are several ways to assess dyspnea clinically: the measurement of dyspnea during activities of daily living using clinical dyspnea ratings, the measurement of dyspnea during exercise testing and the

measurement of dyspnea during inspiratory resistive loading using the dyspnea Borg scale.<sup>30</sup>

A previous study<sup>11</sup> found that chronic dyspnea in CF correlates poorly with standard measures of pulmonary function. In addition, we observed that CF patients reported only mild to moderate dyspnea during the 6MWT, despite significant impairment in pulmonary function, suggesting that these patients had a blunted perception of dyspnea.<sup>22</sup> In CF patients, dyspnea is of particular interest, since it may be a sign of severe pulmonary disease or nonpulmonary disease. Those patients with poor perception of dyspnea could be at risk of higher morbidity and mortality due to delays in seeking medical care.

In the present study, dyspnea was successfully induced by breathing through inspiratory resistive loads of increasing magnitude, which significantly increased inspiratory pressure in both CF patients and normal subjects. These findings correspond with the reported typical effects of resistive loads, which increase the work and effort of breathing.<sup>2</sup> We used a protocol with 7 different inspiratory loads, ranging from 0.6 to 78.0 cm H<sub>2</sub>O/L per second. After breathing at each level of resistance for two minutes without resting, volunteers were asked to express their feeling of dyspnea. The fact that we performed the test without pausing may explain why the test was discontinued so frequently. Although CF patients reported scores of dyspnea perception similar to those of normal subjects, they discontinued the test more frequently than did normal subjects (61% versus 16%, respectively); showing that increasing inspiratory loads and/or dyspnea had a greater functional impact in the CF group. This finding suggests the multidimensionality of dyspnea and confirms a recent report<sup>2</sup> that stressed the psychological aspects of processing of this sensation. In the present work, we studied the affective dimension of dyspnea, without measuring the perception of effort during the inspiratory resistive loads. Previous reports<sup>2;17;18</sup> demonstrate the multidimensionality of dyspnea, segregating affective and sensory dimensions of this symptom. Leupoldt *et al.*<sup>2</sup> studied 10 healthy volunteers, breathing through an inspiratory resistive system of increasing magnitude and measured the intensity and unpleasantness of dyspnea. They concluded that the sensory and affective dimension of dyspnea can be differentiated in healthy volunteers.

It is worth noting that our approach differed from previous studies, in that we<sup>19;20;31;32</sup> did not apply a randomized sequence of inspiratory resistive loads. In the

present study, resistive loads of progressive magnitude were presented, to mirror the character of naturally occurring dyspnea. However, randomized presentations of different loads might be an alternative method that avoids the perception by patients of the progressive magnitude of the loads.

In the current study, comparing CF patients with normal subjects during the 6MWT, we observed similar Borg dyspnea scores and Borg fatigue scores, even though CF patients had lower SpO<sub>2</sub>, higher respiratory frequency and walked a shorter distance during the test. Chetta *et al.*<sup>12</sup> assessed the exercise capacity by 6MWT in a group of 25 adult CF patients with mild and moderate lung disease and 22 healthy volunteers. In contrast to our research, CF patients walked similar distances but presented more breathlessness compared to the control group. CF patients also experienced a significant decrease in oxygen saturation during the 6MWT. Moorcroft *et al.*<sup>14</sup> performed cycloergometry in 104 CF patients and 27 controls. Even when performing a maximal exercise test, they did not find differences between their groups for breathlessness or muscle effort. However, when they classified CF by the severity of lung disease, they found higher breathlessness and lower muscle effort in the group with FEV<sub>1</sub> < 40%.

Another interesting finding was the positive correlations between post-6MWT Borg dyspnea scores and Borg dyspnea scores induced by inspiratory resistive loads, especially at resistances 15.0, 25.0, 46.7, 67.0 and 78.0 cm H<sub>2</sub>O/L per second. The correlation between two different dyspnea responses, after exercise testing and during static inspiratory resistive loads, demonstrated the consistency of the magnitude of dyspnea perception and the importance of regular assessment of dyspnea perception in patients with chronic lung disease.

Dyspnea perception in patients with pulmonary disease could be influenced by intrinsic factors such as hypoxemia, bronchoconstriction, inspiratory muscle strength, limb muscle fatigue and hyperinflation.<sup>1;15;16;33</sup> CF patients could be influenced by these factors, especially those with severe lung disease and hyperinflation; they could develop an adaptive mechanism affecting inspiratory muscle strength. Huang *et al.*<sup>16</sup> performed inspiratory strength training in 12 healthy volunteers, with mean age 26 years, and evaluated dyspnea perception with a similar apparatus. These researchers concluded that increased respiratory muscle strength could increase the ability of pulmonary patients to compensate for increased

respiratory loads and modulate the threshold for detection of changes in pulmonary mechanics.

The present study has some limitations. First, the cross-sectional study design did not allow the examination of temporal relationships between dyspnea perception and lung-function decline. Second, our sample was small, so future investigations in larger cohorts are needed to confirm our findings.

The clinical implication of this study was that some CF patients fail to discriminate progressive health impairments, especially dyspnea perception. When evaluating clinical severity clinicians should take this finding in to account. Those patients with poor perception of dyspnea could be at risk for delays in seeking medical care.

In conclusion, we demonstrated that dyspnea perception in CF patients, as induced by inspiratory resistive loads and the 6MWT, did not differ from normal subjects. However, compared to normal subjects, CF patients discontinued the inspiratory resistive loading more frequently, demonstrated greater oxygen desaturation and walked shorter distances in the 6MWT. In addition, there was moderate to high correlation between dyspnea perception scores induced by inspiratory resistance loading and by the 6MWT.

### **ACKNOWLEDGMENTS**

We thank statistician Vânia Naomi Hirakata for statistical analyses and Biomed Proofreading for English edition.

### **REFERENCE LIST**

1. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):321-340.
2. Von LA, Dahme B. Differentiation between the sensory and affective dimension of dyspnea during resistive load breathing in normal subjects. *Chest* 2005; 128(5):3345-3349.
3. Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabil Nurs* 1989; 14(6):323-325.

4. Reck CL, Fiterman-Molinari D, Barreto SS et al. Poor perception of dyspnea following methacholine challenge test in patients with asthma. *J Bras Pneumol* 2010; 36(5):539-544.
5. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330(19):1329-1334.
6. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA* 2007; 298(15):1787-1793.
7. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(8):918-951.
8. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 2009; 54(5):595-605.
9. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. Self-reported physical and psychological symptom burden in adults with cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35(4):372-380.
10. Stenekes SJ, Hughes A, Gregoire MC et al. Frequency and self-management of pain, dyspnea, and cough in cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(6):837-848.
11. de JW, van der Schans CP, Mannes GP et al. Relationship between dyspnoea, pulmonary function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1997; 91(1):41-46.
12. Chetta A, Pisi G, Zanini A et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95(12):986-991.
13. Coelho CC, Aquino ES, de Almeida DC et al. Comparative analysis and reproducibility of the modified shuttle walk test in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2):168-174.
14. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J et al. Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25(6):1050-1056.

15. Grippo A, Carrai R, Chiti L et al. Effect of limb muscle fatigue on perception of respiratory effort in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2010; 109(2):367-376.
16. Huang CH, Martin AD, Davenport PW. Effects of inspiratory strength training on the detection of inspiratory loads. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009; 34(1):17-26.
17. Von LA, Mertz C, Kegat S et al. The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology* 2006; 43(4):382-386.
18. Von LA, Ambruzsova R, Nordmeyer S et al. Sensory and affective aspects of dyspnea contribute differentially to the Borg scale's measurement of dyspnea. *Respiration* 2006; 73(6):762-768.
19. Killian KJ, Bucens DD, Campbell JM. Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1982; 52(3):578-584.
20. Knafelc M, Davenport PW. Relationship between magnitude estimation of resistive loads, inspiratory pressures, and the RREP P1 peak. *J Appl Physiol* 1999; 87(2):516-522.
21. Dalcin PT, Rampon G, Pasin LR et al. Perception of disease severity in adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(1):27-34.
22. Ziegler B, Rovedder PM, Oliveira CL et al. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(10):957-965.
23. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
24. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132(4):589-595.
25. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5):377-381.

26. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2):319-338.
28. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH et al. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39(7):535-538.
29. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(6):719-727.
30. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1185-1189.
31. Eckert DJ, Catcheside PG, McDonald R et al. Sustained hypoxia depresses sensory processing of respiratory resistive loads. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(8):1047-1054.
32. Orr RS, Jordan AS, Catcheside P et al. Sustained isocapnic hypoxia suppresses the perception of the magnitude of inspiratory resistive loads. *J Appl Physiol* 2000; 89(1):47-55.
33. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 2008; 105(2):753-755.

## 8 ARTIGO EM PORTUGUÊS

**Título:** Percepção da dispneia em pacientes com fibrose cística

**Autores:** Bruna Ziegler<sup>1</sup>, Andréia Kist Fernandes<sup>2</sup>, Paulo Roberto Stefani Sanches<sup>3</sup>, Danton Pereira da Silva Junior<sup>4</sup>, Paulo Ricardo Oppermann Thomé<sup>5</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>6</sup>

**Endereço, telefone e e-mail dos autores:**

Bruna Ziegler  
Travessa Miranda e Castro 70/204, bairro Santana  
Porto Alegre, RS  
Brazil  
Zip code: 90.040-280  
Phone: +55 51 33351286  
E-mail: brunaziegler@yahoo.com.br

**Abreviaturas:**

TC6M – teste de caminhada de 6 minutos  
IMC – índice de massa corporal  
FC – fibrose cística  
VEF1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo  
CVF – capacidade vital forçada  
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
PI<sub>max</sub> – pressão inspiratória máxima  
PE<sub>max</sub> – pressão expiratória máxima  
SpO<sub>2</sub> – saturação periférica de oxigênio

---

<sup>1</sup> Fisioterapeuta; Estudante de Pós-graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

<sup>2</sup> Médica, Estudante de Pós-graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Serviço de Pneumologia, HCPA.

<sup>3</sup> Engenheiro Biomédico, HCPA.

<sup>4</sup> Engenheiro Biomédico, HCPA.

<sup>5</sup> Engenheiro Biomédico, HCPA.

<sup>6</sup> Médico pneumologista, Doutor; Professor Associado, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a percepção da dispneia em pacientes com fibrose cística (FC) comparando com indivíduos normais, durante teste com cargas resistivas inspiratórias e durante teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Secundariamente, avaliar a correlação entre os escores de dispneia induzida pelas cargas resistivas e os escores de dispneia provocada pelo TC6M.

**Métodos:** estudo transversal em pacientes com FC ( $\geq 15$  anos) e indivíduos normais. Os voluntários foram submetidos a teste com cargas resistivas inspiratórias, medida das pressões respiratórias máximas, espirometria, avaliação nutricional e TC6M. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 31 pacientes com FC pareados com 31 indivíduos normais. À medida que a magnitude das cargas resistivas inspiratórias aumentou, os escores de dispneia aumentaram ( $p < 0,001$ ), porém não houve diferença entre grupos quanto ao escore de dispneia ( $p = 0,654$ ) e não houve efeito de interação ( $p = 0,654$ ).  $SpO_2$  foi menor em pacientes com FC ( $p < 0,001$ ) e aumentou à medida que a magnitude das cargas aumentou ( $p < 0,001$ ), sem ocorrer efeito de interação ( $p = 0,364$ ). Vinte e seis (84%) indivíduos normais completaram o teste com cargas resistivas, comparado com apenas 12 (39%) dos pacientes com FC ( $p < 0,001$ ). Os escores de dispneia foram maiores ao final do TC6M do que no repouso ( $p < 0,001$ ), mas não houve diferença entre os grupos ( $p = 0,080$ ) e não houve efeito de interação ( $p = 0,091$ ).  $SpO_2$  foi menor nos pacientes com FC ( $p < 0,001$ ) e diminuiu do repouso ao final do TC6M nos pacientes com FC ( $p < 0,001$ ) com efeito de interação ( $p = 0,004$ ). Os escores de dispneia ao final do TC6M correlacionaram-se significativamente com os escores de dispneia induzidos pelo teste com cargas resistivas. **Conclusão:** a percepção da dispneia em pacientes com FC induzidos por teste com cargas resistivas inspiratórias e pelo TC6M não diferiu dos indivíduos normais. Contudo, os pacientes com FC descontinuaram o teste com cargas resistivas inspiratórias mais frequentemente. Além disso, houve correlação significativa entre o escore de percepção da dispneia induzida pelas cargas resistivas inspiratórias e pelo TC6M.

**Palavras-chave:** fibrose cística, percepção da dispneia, testes de função pulmonar, teste de cargas resistivas inspiratórias, teste de caminhada de seis minutos.

## INTRODUÇÃO

Dispneia é uma sensação subjetiva de desconforto respiratório que consiste em sensações qualitativas distintas que variam em intensidade. Este sintoma possui aspectos multidimensionais que envolvem fatores psicológicos, sociais e ambientais que resultam em uma resposta comportamental.<sup>1</sup> A avaliação da dispneia inclui utilização de questionários, de testes de exercício, de broncoconstrução induzida por metacolina, de teste de incremento de cargas resistivas inspiratórias e de escalas análogo visuais.<sup>1-4</sup> A avaliação do aspecto multidimensional da dispneia tem se tornado mais importante nos últimos anos. A diminuição da percepção da dispneia em pacientes com asma está associada com o aumento da morbidade e mortalidade.<sup>5</sup>

Em indivíduos com fibrose cística (FC), a doença pulmonar está associada com aumento da morbidade, da mortalidade e com pior prognóstico.<sup>6-8</sup> A dispneia é um sintoma frequente em pacientes com FC com comprometimento pulmonar e é usualmente acompanhado por inatividade física, diminuição da capacidade de exercício e diminuição da qualidade de vida.<sup>9-11</sup>

Poucos estudos avaliaram a percepção da dispneia durante testes de exercício em pacientes com FC.<sup>12-14</sup> Chetta *et al.*<sup>12</sup> demonstraram uma relação entre a percepção da dispneia e a saturação periférica de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) em adultos com FC com doença pulmonar leve a moderada. Moorcroft *et al.*<sup>14</sup> observaram uma relação entre a dispneia e a capacidade máxima de exercício, mas apenas em pacientes com FC com doença pulmonar grave.

O teste de cargas resistivas inspiratórias é frequentemente utilizado para aumentar o esforço e o trabalho respiratório durante investigação da dispneia.<sup>2;15-20</sup> Apesar do uso extensivo das cargas resistivas em pesquisas fisiológicas e da frequente discrepância entre a dispneia auto relatada pelos pacientes e a extensão fisiopatológica da doença<sup>17;18;20</sup>, nenhum estudo investigou os efeitos da doença respiratória na FC sobre os escores de percepção da dispneia.

Em trabalhos prévios<sup>21</sup> identificamos que a percepção subjetiva da gravidade da doença em pacientes com FC correlaciona-se apenas moderadamente com as medidas objetivas da gravidade da doença, como o escore clínico e os testes de função pulmonar. Em outro estudo,<sup>22</sup> observamos que pacientes com FC relataram dispneia apenas leve a moderada durante o TC6M, mesmo apresentando

um comprometimento significativo da função pulmonar. Uma hipótese gerada a partir destes achados foi de que a percepção subjetiva dos pacientes discrimina a gravidade quando sua doença é leve. Conforme a doença progride, de moderada a grave, os pacientes com FC param de discriminar os problemas progressivos de saúde, especialmente a percepção da dispneia. Portanto, no presente estudo, testamos a hipótese de que pacientes com FC demonstram menor percepção da dispneia quando comparados a indivíduos normais.

O objetivo deste estudo foi comparar os escores de percepção da dispneia entre pacientes com FC e indivíduos normais durante a ventilação em um sistema de cargas resistivas inspiratórias e durante o TC6M. Secundariamente, o propósito do estudo foi verificar a correlação entre escores de dispneia avaliados pela escala de Borg durante TC6M e durante teste com cargas resistivas inspiratórias.

## **MÉTODOS**

### *Delineamento do estudo*

Foi realizado um estudo transversal com dados coletados prospectivamente para avaliar a percepção da dispneia em pacientes com FC e em indivíduos normais. Em cada paciente e indivíduo normal, durante o mesmo dia, foi realizado teste de cargas resistivas inspiratórias e avaliados os escores de percepção da dispneia, pressões respiratórias máximas, teste de função pulmonar, avaliação nutricional e TC6M. Também foi determinado o escore de Shwachman-Kulczycki<sup>23</sup> para os pacientes com FC. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e foi obtido o consentimento informado de cada voluntário.

### *População*

Os pacientes foram recrutados do Programa de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA. Foram recrutados 31 pacientes com FC e 31 indivíduos normais. O estudo incluiu pacientes com FC com idades  $\geq 15$  anos. Todos os pacientes que se voluntariaram foram sequencialmente incluídos. O diagnóstico foi confirmado de acordo com os critérios do consenso.<sup>24</sup> Todos os pacientes deveriam apresentar estabilidade clínica da doença, definida como: nenhuma mudança recente (nos últimos 30 dias) na medicação; pelo menos 30 dias desde a última aplicação de antibióticos intravenosos ou de antibióticos orais para exacerbação pulmonar. Foram

excluídos os pacientes que se recusaram a participar, gestantes, aqueles que tivessem doença cardíaca, ortopédica ou traumática ou que não pudessem colaborar com os testes diagnósticos devido suas condições clínicas.

Os indivíduos normais foram recrutados através de pôsteres afixados no hospital e anúncios digitais. Eles foram pareados com os pacientes com FC por sexo, idade e etnia. Foram excluídos do estudo gestantes, indivíduos com queixas respiratórias agudas, com tabagismo atual ou passado ou com qualquer condição médica crônica como asma, dor crônica, doença cardíaca, ortopédica ou traumática.

### *Medidas e Procedimentos*

Indivíduos normais e pacientes com FC foram submetidos ao teste de percepção da dispneia utilizando um sistema de cargas resistivas inspiratórias. Antes do teste, os participantes foram familiarizados com o aparelho e com os procedimentos de medição. Depois de instruções padronizadas, os voluntários foram sentados em uma cadeira confortável e adaptados ao ambiente. Utilizando um clipe nasal, os voluntários ventilaram através de um bucal em um sistema composto por uma válvula bidirecional sem reinalação (Hans-Rudolph, Kansas, U.S.A.). Uma peça circular, com oito orifícios diferentes gerava cargas inspiratórias de magnitudes crescentes ( $\cong$  0,6; 7,0; 15,0; 25,0; 46,7; 67,0 e 78,0 cm H<sub>2</sub>O/L por segundo, calculadas de acordo com um fluxo constante de 300 mL/s). A sensação de dispneia foi verificada durante a ventilação com cargas resistivas inspiratórias crescentes. Após respirar em cada nível de resistência por dois minutos, os indivíduos foram questionados sobre a sensação de falta de ar (dispneia) utilizando a escala de Borg modificada<sup>25</sup>, variando de 0 (nenhuma dispneia) até 10 (máxima dispneia). Para monitorar os efeitos da indução da dispneia, a pressão inspiratória, o tempo e a frequência respiratória foram mensuradas constantemente através da peça bucal, utilizando um programa de computador desenvolvido pelo serviço de engenharia do HCPA. A expiração não recebeu carga resistiva. Os indivíduos eram livres para determinar sua frequência, volume e fluxo respiratório para obter um padrão respiratório o mais natural possível.

A capacidade funcional dos indivíduos foi mensurada através da realização do TC6M de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*.<sup>26</sup> A distância que o indivíduo foi capaz de caminhar em 6 minutos foi determinada utilizando um corredor de 30 metros, seguindo um protocolo padronizado. Os indivíduos foram

instruídos a caminhar a maior distância possível durante 6 minutos, sob a supervisão de um fisioterapeuta. O fisioterapeuta encorajava os pacientes utilizando frases padronizadas: “você está indo bem” ou “continue fazendo um bom trabalho” e foi instruído a não utilizar outras frases. Foi registrada a distância percorrida durante o teste e mensurada a SpO<sub>2</sub> ao início e ao final do exame, utilizando um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA). Os escores de dispneia foram verificados antes e depois do TC6M utilizando a escala de Borg modificada<sup>25</sup>.

O escore clínico de Shwachman-Kulczycki<sup>23</sup> foi determinado pelo médico da equipe de FC. O escore clínico de Shwachman-Kulczycki avalia a gravidade clínica geral da FC através de 4 domínios: atividade geral, exame físico, nutrição, e achados radiológicos. Cada domínio deve ser pontuado numa escala que varia de 5 a 25 pontos; os escores dos domínios são somados para pontuação do escore total (máximo de 100). A maior pontuação indica um melhor estado clínico.

O estado nutricional foi verificado pelo índice de massa corporal (IMC). O IMC foi calculado pela razão do peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

Os testes de função pulmonar foram mensurados com um espirômetro computadorizado (MasterScreen, v 4.31, Jaeger, Wuerzburg, Germany). A capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e o VEF<sub>1</sub>/CVF foram mensurados três vezes e a melhor curva foi selecionada. Todos os parâmetros foram expressos em percentagem do previsto para idade, estatura e sexo.<sup>27</sup>

As pressões respiratórias máximas foram utilizadas como índices de força muscular respiratória. As pressões foram mensuradas na posição sentada através de um manômetro digital modelo MVD -300/+300, versão 1,0 (Microhard, Porto Alegre, Brasil). Todos os indivíduos utilizaram clipe nasal e pressionaram firmemente seus lábios no bucal durante a medição das pressões para prevenir escapes de ar.

A pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>) foi mensurada a partir do volume residual e a pressão expiratória máxima (PE<sub>max</sub>) foi mensurada a partir da capacidade pulmonar total. As pressões mensuradas foram mantidas por pelo menos 1 segundo. Cinco medidas repetidas foram realizadas com uma pequena pausa para descanso até que o valor platô fosse alcançado e nenhum efeito de aprendizagem fosse observado. Uma vez o operador satisfeito, o máximo valor de duas manobras com variação de menos de 10% foi registrado. A PI<sub>max</sub> e a PE<sub>max</sub> foram expressas em cm H<sub>2</sub>O e em percentagem do previsto. Obtivemos os valores

previstos para adolescentes no trabalho de Wilson *et al.*<sup>28</sup> e para adultos no de Neder *et al.*<sup>29</sup>

### *Análise Estatística*

Os dados foram expressos em número e proporção de casos, média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartilico).

Comparações categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado com resíduos ajustados padronizados. Variáveis contínuas foram comparadas com teste T para amostras pareadas. Variáveis ordinais ou variáveis contínuas sem distribuição normal foram comparados com o teste dos sinais de Wilcoxon. Análise linear generalizada com equações estimadas foi utilizada para comparação de medidas repetidas entre os pacientes com FC e sujeitos normais durante teste de carga resistiva inspiratória. As curvas de Kaplan-Meier, estratificadas por grupo (pacientes com fibrose cística ou indivíduos normais), foram comparados com o teste de log rank, para comparar a taxa de conclusão do teste de percepção de dispneia com as cargas resistivas inspiratórias. O modelo linear geral para medidas repetidas foi utilizado para comparar os escores de dispneia entre os grupos (pacientes com FC e indivíduos normais) antes e depois do TC6M. Correlações foram determinadas pelo coeficiente de correlação de Spearman.

A análise dos dados foi realizada com o software SPSS, versão 18,0. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $p < 0,05$ . Todas as probabilidades relatadas foram bicaudais.

Foi calculado o tamanho da amostra com base no estudo de Kikuchi *et al.*<sup>5</sup> utilizando a resistência inspiratória de 20,0 cm H<sub>2</sub>O / L por segundo. Para detectar um efeito de 2 pontos no escore de dispneia de Borg, com um desvio padrão de 2 pontos,  $\alpha = 0,05$  e  $1 - \beta = 90\%$ , um tamanho amostral adequado foi encontrado de ao menos 23 indivíduos por grupo.

## **RESULTADOS**

De janeiro a novembro de 2009, foram selecionados 35 pacientes com FC. Quatro pacientes se recusaram a participar do estudo. De fevereiro a dezembro de 2010, foram selecionados 36 indivíduos normais. Dois indivíduos foram excluídos por valores espirométricos anormais e 3 por não conseguirem completar todos os

exames necessários. Assim, foram incluídos no estudo 31 pacientes com FC e 31 indivíduos normais.

Em cada grupo havia 20 mulheres e 11 homens. A média de idade dos pacientes com FC e dos indivíduos normais foi respectivamente  $25,7 \pm 8,6$  e  $26,1 \pm 8,8$  anos, (variando de 15-53 anos) ( $p=0,851$ ). Todos eram caucasianos. Os grupos diferiram significativamente quanto ao IMC ( $p=0,004$ ),  $VEF_1\%$  previsto ( $p<0,001$ ),  $CVF\%$  previsto ( $p<0,001$ ),  $VEF_1/CVF\%$  previsto ( $p<0,001$ ), distância percorrida no TC6M ( $p=0,009$ ) e dessaturação de oxigênio durante o TC6M ( $p=0,005$ ). (Tabela 1).

**Tabela 1** – Características dos pacientes com fibrose cística (FC) e indivíduos normais.

Variáveis	FC	Normais	Valor p
	n = 31	n = 31	
Idade (anos), média ± DP	25,7 ± 8,6	26,1 ± 8,8	0,851
Sexo (masculino/feminino), n/N	11/20	11/20	0,604
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), média ± DP	20,7 ± 2,4	22,9 ± 3,3	0,004
Nível educacional, n (%)			
< 8 anos de escolaridade	2 (6,5)	2 (6,5)	0,184
8 – 13 anos de escolaridade	25 (80,6)	19 (61,3)	
≥ 13 anos de escolaridade	4 (12,9)	10 (32,2)	
PI <sub>max</sub> (% previsto), média ± DP	83,7 ± 21,5	88,5 ± 26,4	0,429
PE <sub>max</sub> (% previsto), média ± DP	97,1 ± 22,2	97,1 ± 24,6	0,926
VEF <sub>1</sub> (% previsto), média ± DP	53,4 ± 21,1	93,5 ± 11,7	<0,001
CVF (% previsto), média ± DP	66,7 ± 16,4	94,6 ± 11,7	<0,001
VEF <sub>1</sub> /CVF (% previsto), média ± DP	79,3 ± 17,7	99,2 ± 8,5	<0,001
TC6M			
Distância percorrida (m), média ± DP	517,0 ± 100,0	577,5 ± 76,1	0,009
SpO <sub>2</sub> em repouso (%), média ± DP	96,0 ± 2,1	98,2 ± 0,9	<0,001
SpO <sub>2</sub> final (%), média ± DP	93,0 ± 5,9	97,8 ± 1,6	<0,001
Dessaturação de oxigênio (%), média ± DP	-3,0 ± 4,8	-0,4 ± 1,4	0,005
Escore de dispneia de Borg em repouso, mediana (II)	0,3 (0 – 4)	0,1 (0 – 1)	0,836
Escore de dispneia de Borg final, mediana (II)	1,9 (0 – 9)	1,1 (0 – 4)	0,061
Escore de fadiga de Borg em repouso, mediana (II)	0,3 (0 – 2)	0,1 (0 – 2)	0,236
Escore de fadiga de Borg final, mediana (II)	1,8 (0 – 7)	1,9 (0 – 7)	0,925

DP = desvio padrão, n = número de caso, IMC = índice de massa corporal, VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF = capacidade vital forçada, TC6M = teste de caminhada de seis minutos, PI<sub>max</sub> = pressão inspiratória máxima, PE<sub>max</sub> = pressão expiratória máxima, SpO<sub>2</sub> = saturação periférica de oxigênio, II = intervalo interquartilico

Teste t para variáveis contínuas, teste dos sinais de Wilcoxon para variáveis ordinais ou teste do qui-quadrado para variáveis categóricas.

A Figura 1 mostra a análise linear generalizada com equações estimadas entre os grupos (pacientes com FC *versus* indivíduos normais), ao longo das diferentes cargas resistivas inspiratórias, para as variáveis escore de dispneia de Borg, pressão inspiratória, frequência respiratória e SpO<sub>2</sub>. Para pacientes com FC e para indivíduos normais, à medida que a magnitude das cargas aumentaram, a média do escore de dispneia (p<0,001) e a média da pressão inspiratória aumentaram significativamente (p<0,001), mas não houve diferenças entre os grupos para o escore de dispneia (p=0,654) e para pressão inspiratória (p=0,603).

Os grupos também não diferiram significativamente na relação entre cargas resistivas e escore de dispneia (efeito de interação,  $p=0,654$ ) e na relação entre carga e pressão inspiratória (efeito de interação,  $p=0,119$ ). Não houve diferenças significativas na frequência respiratória entre os grupos ( $p=0,787$ ), entre as cargas resistivas ( $p=0,293$ ) e não houve efeito de interação ( $p=0,364$ ). A  $SpO_2$  média foi mais baixa em pacientes com FC que nos indivíduos normais ( $p<0,001$ ) e aumentou significativamente à medida que as cargas aumentaram ( $p<0,001$ ), mas não houve efeito de interação ( $p=0,364$ ).

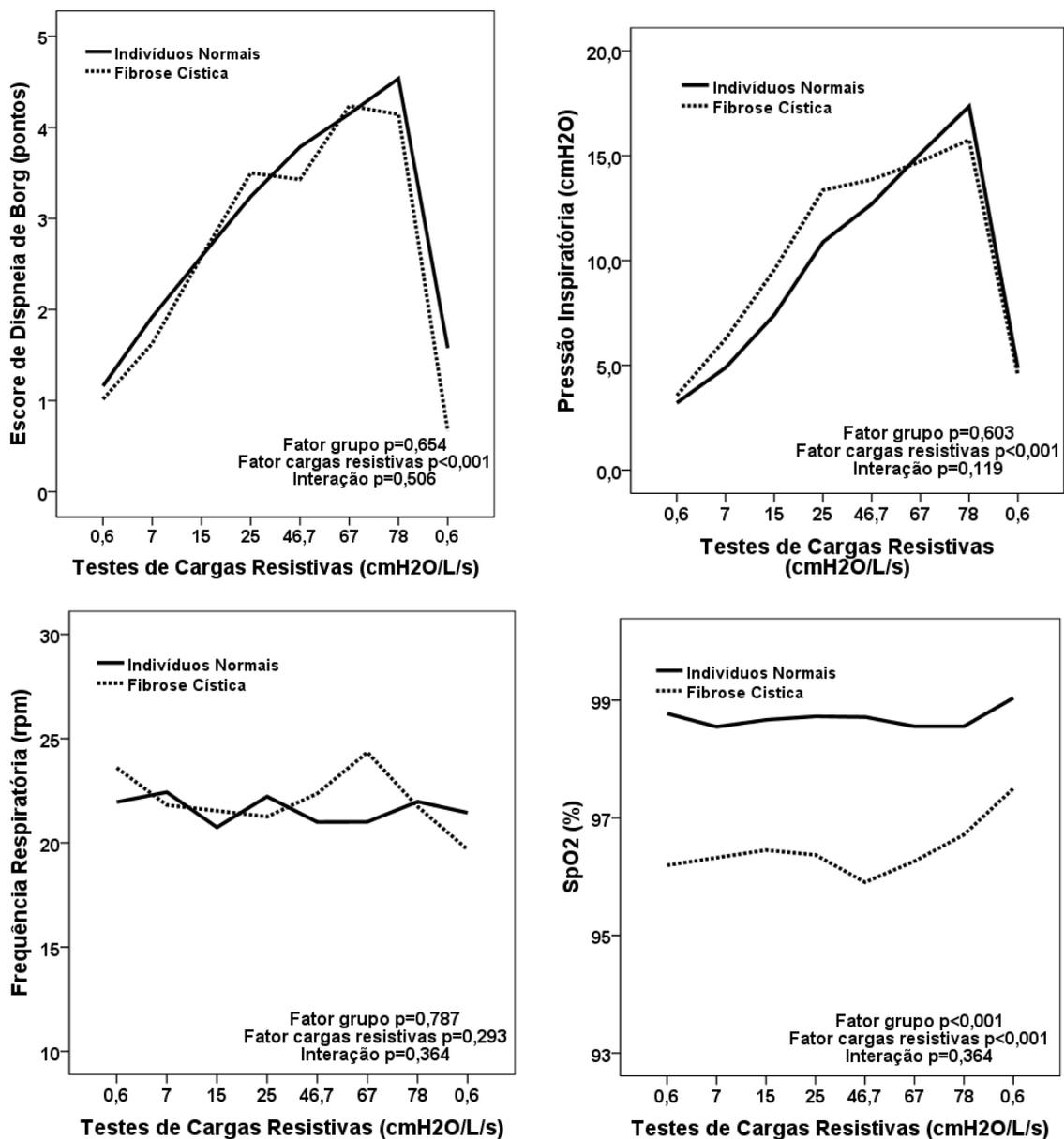


Figura 1 – Análise linear generalizada com equações estimadas entre os grupos (pacientes com FC versus indivíduos normais), ao longo das diferentes cargas resistivas inspiratórias, para as variáveis escore de dispneia, pressão inspiratória, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2\%$ ).

A Figura 2 apresenta a análise de Kaplan-Meier para interrupção do teste de cargas resistivas inspiratórias, estratificada por grupo (pacientes com FC e indivíduos normais). Houve uma diferença significativa entre as curvas de Kaplan-Meier dos dois grupos ( $p < 0,001$ ). Vinte e seis (84%) indivíduos normais completaram todo o teste em comparação com apenas 12 (39%) pacientes com FC.

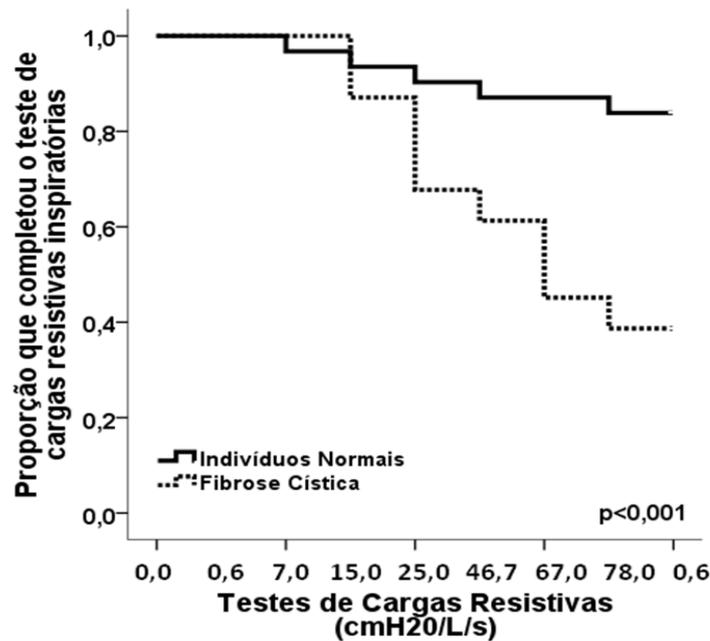


Figura 2 –Análise de Kaplan-Meier para a interrupção do teste de percepção da dispneia com cargas resistivas inspiratórias estratificado por grupo (pacientes com fibrose cística versus indivíduos normais).

Cinco indivíduos normais descontinuaram o teste de cargas resistivas inspiratórias pelos seguintes sintomas: dispneia ( $n = 1$ ), fadiga respiratória ( $n = 1$ ), opressão torácica ( $n = 1$ ), cefaleia ( $n = 1$ ), sialorreia ( $n = 1$ ) e ressecamento de mucosa orofaríngea ( $n = 1$ ). Dezenove pacientes com FC interromperam o teste de percepção de dispneia por cargas resistivas inspiratórias, pelas seguintes razões: dispneia ( $n = 12$ ), fadiga respiratória ( $n = 8$ ), ressecamento de mucosa orofaríngea ( $n = 3$ ), tosse ( $n = 3$ ), os sintomas psicológicos ( $n = 2$ ), sialorréia ( $n = 2$ ), cefaléia ( $n = 1$ ) e dor nos músculos respiratórios acessórios ( $n = 1$ ). Em pacientes com FC, não houve diferenças significativas para o escore de Shwachman-Kulczycki ( $p = 0,244$ ),  $VEF_1\%$  ( $p = 0,555$ ) e  $SpO_2$  em repouso ( $p = 0,160$ ) entre aqueles que interromperam o teste e aqueles que realizaram todo o teste.

A Figura 3 mostra a análise pelo modelo linear geral para medidas repetidas entre grupos (portadores de FC *versus* indivíduos normais), durante o TC6M, para as variáveis escore de dispneia de Borg, escore de fadiga de Borg, frequência respiratória e SpO<sub>2</sub>. O escore de dispneia e o escore de fadiga foram significativamente maiores após o TC6M do que em repouso ( $p < 0,001$  e  $p < 0,001$ , respectivamente), mas não diferiu entre indivíduos normais e pacientes com FC ( $p = 0,080$  e  $p = 0,735$ , respectivamente) e não houve efeitos de interação ( $p = 0,091$  e  $p = 0,548$ , respectivamente). A SpO<sub>2</sub> foi significativamente menor nos pacientes com FC em comparação com indivíduos normais ( $p < 0,001$ ) e diminuiu do repouso para após o TC6M em pacientes com FC ( $p < 0,001$ ). O efeito do TC6M na SpO<sub>2</sub> foi significativamente maior no grupo FC (efeito de interação,  $p = 0,004$ ). A frequência respiratória foi significativamente menor em indivíduos normais em comparação com pacientes com FC ( $p = 0,002$ ) e aumentou significativamente a partir do repouso para após o TC6M ( $p < 0,001$ ) em ambos os grupos, porém o efeito do TC6M na frequência respiratória foi significativamente maior nos pacientes com FC, (efeito de interação,  $p = 0,014$ ).

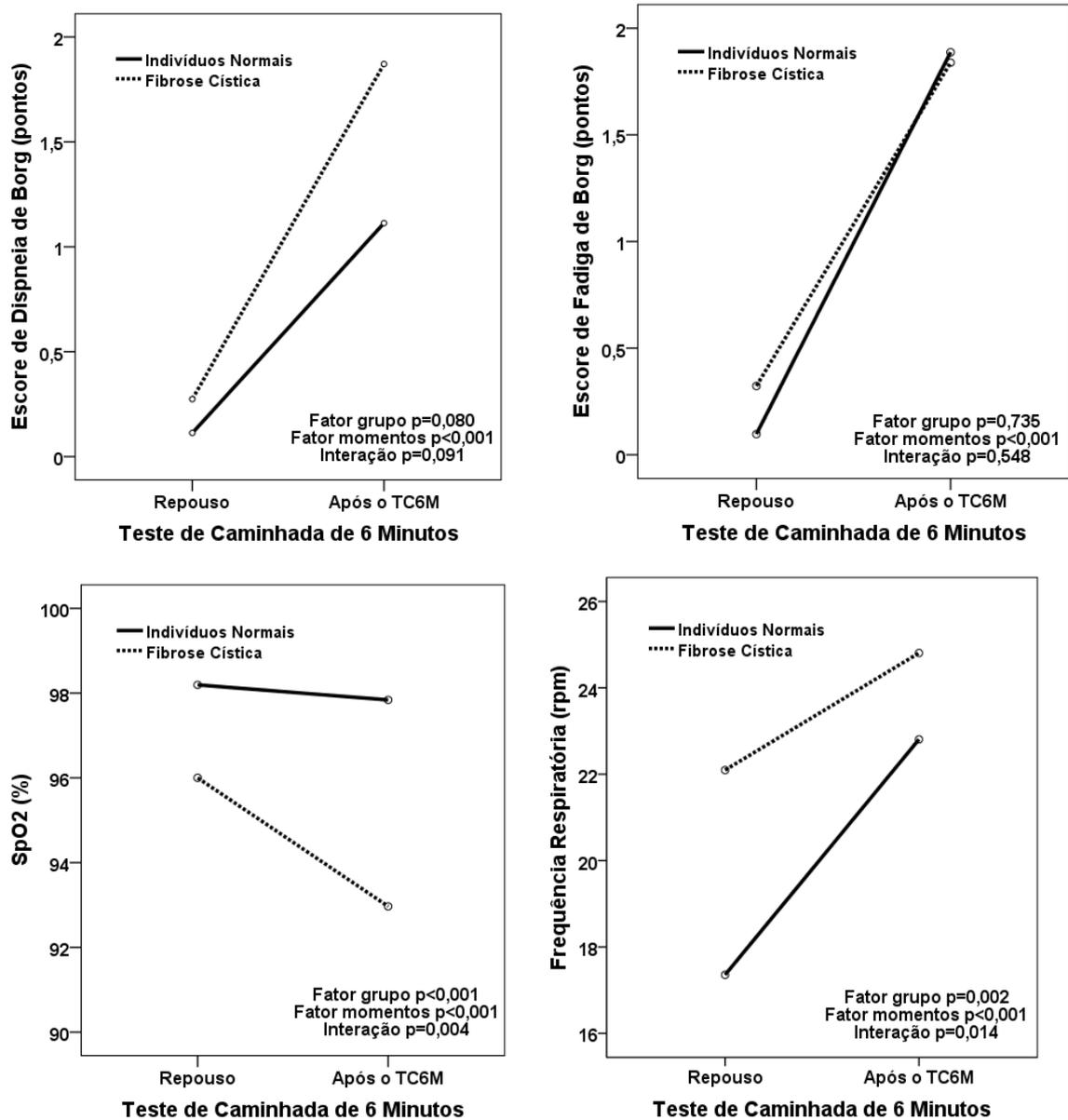


Figura 3 – Análise pelo modelo linear geral para medidas repetidas entre grupos (portadores de FC versus indivíduos normais), durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6M), para as variáveis escore de dispneia, escore de fadiga, saturação periférica de oxigênio (SpO2%) e frequência respiratória.

A Tabela 2 apresenta as correlações entre os escores de dispneia de Borg durante o TC6M e durante o teste com cargas resistivas inspiratórias. Em indivíduos normais, os escores de dispneia de Borg após o TC6M correlacionaram-se significativamente com os escores de dispneia de Borg induzidos pelas cargas resistivas inspiratória mais altas 15,0 ( $r=0,496$ ,  $p=0,005$ ), 25,0 ( $r=0,565$ ,  $p<0,001$ ), 46,7 ( $r=0,610$ ,  $p<0,001$ ), 67,0 ( $r=0,597$ ,  $p<0,001$ ), 78,0 ( $r=0,620$ ,  $p<0,001$ ) e 0,6 cmH<sub>2</sub>O / L por segundo ( $r=0,467$ ,  $p=0,016$ ). Em pacientes com FC, os escores de

dispneia de Borg após o TC6M correlacionaram-se significativamente com os escores de dispneia de Borg induzidos por cargas inspiratórias resistivas mais baixas, 0,6 ( $r=0,599$ ,  $p=0,003$ ), 7,0 ( $r=0,410$ ,  $p=0,022$ ), 15,0 ( $r=0,465$ ,  $p=0,008$ ) e 25,0 cmH<sub>2</sub>O / L por segundo ( $r=0,403$ ,  $p=0,037$ ).

Tabela 2 – Correlações entre escores de dispneia de Borg durante o teste de caminhada de 6 minutos e durante o teste de cargas resistivas inspiratórias.

		<b>Cargas Resistivas Inspiratórias (cmH<sub>2</sub>O/L por segundo)</b>							
		<b>0,6</b>	<b>7,0</b>	<b>15,0</b>	<b>25,0</b>	<b>46,7</b>	<b>67,0</b>	<b>78,0</b>	<b>0,6</b>
<b>Normais</b>	<b>Escore de dispneia em repouso</b>	r=0,118 (p=0,529 )	r=0,085 (p=0,651)	r=0,061 (p=0,750 )	r=0,158 (p=0,412 )	r=0,128 (p=0,531 )	r=-0,037 (p=0,856 )	r=-0,002 (p=0,991)	r=0,190 (p=0,352)
	<b>Escore de dispneia após o TC6M</b>	r=0,116 (p =0,533)	r=0,293 (p=0, 110)	r=0,496 (p=0,005)	r=0,565 (p < 0,001)	r= 0,610 (p<0,001 )	r= 0,597 (p <0,001 )	r=0,620 (p <0,001)	r=0,467 (p =0,016)
<b>Fibrose cística</b>	<b>Escore de dispneia em repouso</b>	r=0,345 (p=0,057 )	r=0,275 (p=0,134)	r=0,143 (p=0,443 )	r=0,234 (p=0,239)	r=0,072 (p=0,757 )	r=0,158 (p=0,519)	r=0,000 (p=1,00)	r=0,000 (p=1,00 )
	<b>Escore de dispneia após o TC6M</b>	r=0,516 (p=0,003)	r=0,410 (p=0,022)	r=0,465 (p=0,008)	r=0,403 (p=0,037)	r=0,392 (p=0,079)	r=0,363 (p=0,127)	r=0,269 (p=0,353)	r=-0,095 (p=0, 770)
<b>Total</b>	<b>Escore de dispneia em repouso</b>	r=0,230 (p=0,072)	r=0,183 (p=0,155)	r=0,086 (p=0,512)	r=0,175 (p=0,197)	r=0,073 (p=0,618)	r=0,034 (p=0,823)	r=0,018 (p=0,912)	r=0,259 (p=0,116)
	<b>Escore de dispneia após o TC6M</b>	r=0 ,279 (p=0,028)	r=0,306 (p=0,016)	r=0,429 (p <0,001)	r=0,442 (p<0,001)	r=0,474 (p<0,001)	r=0,478 (p<0,001)	r=0,484 (p<0,001)	r=0,258 (p=0,118)

## DISCUSSÃO

A principal conclusão deste estudo transversal foi de que pacientes com FC relataram escores de percepção de dispneia semelhantes aos de indivíduos normais, quando avaliados por teste de cargas resistivas inspiratórias e por TC6M, a despeito de apresentarem comprometimento moderado a grave de função pulmonar, menor SpO<sub>2</sub> em repouso e significativa dessaturação durante o exercício. Em comparação com indivíduos normais, os pacientes com FC descontinuaram o teste de cargas resistivas inspiratórias com mais frequência e caminharam distâncias mais curtas no TC6M. Estes achados podem indicar uma outra dimensão da limitação funcional destes pacientes com FC. Durante o teste de cargas resistivas inspiratórias, os pacientes com FC e indivíduos normais geraram pressões inspiratórias similares e também ventilaram com frequência respiratória similar. Secundariamente, observou-se moderada a alta correlação entre os escores de percepção da dispneia induzida por cargas resistivas inspiratórias e as provocadas pelo TC6M. As maiores correlações foram entre os escores de dispneia após o TC6M e aqueles induzidos pelas cargas resistivas inspiratórias de 15,0, 25,0, 46,7, 67,0 e 78,0 cm H<sub>2</sub>O / L por segundo. Em pacientes com FC, o escore de dispneia após o TC6M teve maior correlação com as aquelas induzidas pelas menores cargas resistivas inspiratórias; em contraste, correlações semelhantes em indivíduos normais foram maiores com as cargas mais altas.

Dispneia é definida como a experiência subjetiva de desconforto respiratório que compreende sensações distintas, que podem variar em qualidade e intensidade. Esta experiência sensorial resulta de uma variedade de interações entre fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais. É um sintoma decorrente de várias doenças, cardiopulmonares e outras, e está relacionada à redução no estado funcional e na qualidade de vida. Acarreta uma carga socioeconômica considerável.<sup>2</sup> Os mecanismos fisiológicos que resultam em dispneia são mal compreendidos, dificultando a sua quantificação. Devido à natureza multifatorial da dispneia, pode ser difícil prever o nível de falta de ar durante as atividades da vida diária através de medidas da doença respiratória. Portanto, medidas objetivas de dispneia são importantes. Especificamente, a quantificação da dispneia pode ser muito útil para identificar a doença grave, para medir os desfechos de intervenções clínicas e para identificar indivíduos com pobre percepção de dispneia. Atualmente, existem várias maneiras de avaliar a dispneia clinicamente: medição de dispneia durante as

atividades da vida diária utilizando escalas clínicas de avaliação, mensuração da dispneia durante teste de exercício e medição de dispneia durante o teste de cargas resistivas inspiratórias utilizando a escala de dispneia de Borg.<sup>30</sup>

Estudo anterior<sup>11</sup> demonstrou que dispneia crônica em pacientes com FC correlaciona-se mal com as medidas da função pulmonar. Além disso, observou-se que os pacientes com FC relataram dispneia apenas leve a moderada durante o TC6M, apesar de prejuízo significativo da função pulmonar; sugerindo que estes pacientes apresentavam uma percepção atenuada da dispneia.<sup>22</sup> Em pacientes com FC, a dispneia é de particular interesse, uma vez que pode ser um sinal de grave doença pulmonar ou de doenças não pulmonares. Aqueles pacientes com má percepção da dispneia podem estar em risco de maior morbidade e mortalidade devido a atrasos na procura de cuidados médicos.

No presente estudo, a dispneia foi induzida com sucesso pela ventilação através de um sistema de cargas resistivas inspiratórias de magnitude crescente. Observou-se que houve aumento significativo da pressão inspiratória e do tempo inspiratório ao longo das crescentes cargas resistivas, tanto em pacientes com FC como em indivíduos normais. Esses achados correspondem aos efeitos típicos relatados para o teste de cargas resistivas, que acarreta aumento do trabalho e do esforço respiratório.<sup>2</sup> Foi utilizado um protocolo com sete diferentes cargas inspiratórias, variando de 0,6 a 78,0 cm H<sub>2</sub>O/L por segundo. Depois de respirar em cada nível de resistência por dois minutos sem descansar, os voluntários foram convidados a expressar sua sensação de dispneia. O fato de o teste ter sido realizado sem pausa para descanso pode explicar porque o teste foi descontinuado com tanta frequência. Embora os pacientes com FC tenham relatado escores de percepção de dispneia semelhantes aos de indivíduos normais, eles descontinuaram o teste com mais frequência do que indivíduos normais (61% *versus* 16%, respectivamente), mostrando que o aumento da carga inspiratória e / ou a dispneia teve um impacto funcional maior no grupo com FC. Este achado sugere a multidimensionalidade da dispneia e confirma um estudo recente<sup>2</sup> que salientou os aspectos psicológicos envolvidos no processamento dessa sensação. No presente trabalho, estudamos a dimensão afetiva da dispneia, sem medir a percepção do esforço durante as cargas resistivas inspiratórias. Estudos anteriores<sup>2;17;18</sup> demonstraram a multidimensionalidade da dispneia, segregando as dimensões desse sintoma em afetiva e sensorial. Leupoldt *et al.*<sup>2</sup> estudaram 10 voluntários

saudáveis, ventilando através de um sistema de cargas resistivas inspiratórias de magnitude crescente. Mediram a intensidade e o desconforto da dispneia. Concluíram que a dimensão sensorial e afetiva da dispneia podem ser diferenciadas em voluntários saudáveis.

É interessante notar que a nossa abordagem difere dos estudos anteriores<sup>19;20;31;32</sup> pois não realizamos uma sequência aleatória de cargas resistivas inspiratórias. No presente estudo, cargas resistivas de magnitude progressiva foram aplicadas, de forma a simular o caráter de ocorrência natural da dispneia. No entanto, as apresentações randomizadas das diferentes cargas poderiam ser um método alternativo que evitaria que pacientes tivessem a percepção da magnitude progressiva das cargas.

No presente estudo, comparando pacientes com FC com indivíduos normais durante o TC6M, observamos semelhantes escores de dispneia de Borg e escore de fadiga de Borg, apesar de pacientes com FC apresentarem menor SpO<sub>2</sub>, maior frequência respiratória e caminharem uma distância menor durante o teste. Chetta *et al.*<sup>12</sup> avaliaram a capacidade de exercício pelo TC6M em um grupo de 25 pacientes adultos com FC com doença pulmonar leve a moderada e 22 voluntários saudáveis. Em contraste com nossa pesquisa, os pacientes com FC caminharam distâncias semelhantes, contudo apresentaram mais dispneia em relação ao grupo controle. Os pacientes com FC também experimentaram uma diminuição significativa da saturação de oxigênio durante o TC6M. Moorcroft *et al.*<sup>14</sup> realizaram cicloergometria em 104 pacientes com FC e 27 controles. Mesmo quando realizando um teste de exercício máximo, eles não encontraram diferenças entre os grupos para a falta de ar ou esforço muscular. No entanto, quando eles classificaram a FC pela gravidade da doença pulmonar, encontraram maior dispneia e menor esforço muscular no grupo com VEF<sub>1</sub> <40%.

Outro achado interessante foi a correlação positiva entre os escores de dispneia de Borg após o TC6M e escores de dispneia de Borg induzidos pelas cargas resistivas inspiratórias, especialmente em resistências 15,0, 25,0, 46,7, 67,0 e 78,0 cm H<sub>2</sub>O / L por segundo. A correlação entre duas respostas diferentes de dispneia, após o teste de esforço e durante cargas resistivas inspiratórias estáticas, demonstrou a consistência da magnitude da percepção da dispneia e a importância da avaliação regular da percepção de dispneia em pacientes com doença pulmonar crônica.

A percepção da dispneia em pacientes com doença pulmonar pode ser influenciada por fatores intrínsecos, como hipoxemia, broncoconstrição, força muscular inspiratória, fadiga, força muscular dos membros e hiperinsuflação.<sup>1;15;16;33</sup> Pacientes com FC podem ser influenciados por esses fatores, especialmente aqueles com doença pulmonar grave e hiperinsuflação; eles podem desenvolver mecanismos adaptativos afetando a força muscular inspiratória. Huang *et al.*<sup>16</sup> realizaram treinamento de força inspiratória em 12 voluntários saudáveis, com média de idade de 26 anos, e avaliaram a percepção da dispneia com um aparelho similar. Estes pesquisadores concluíram que aumento da força muscular respiratória pode aumentar a capacidade de pacientes com comprometimento pulmonar de compensar por aumento de cargas respiratórias e modular o limiar para detecção de alterações na mecânica pulmonar.

O presente estudo possui algumas limitações. Primeiro, o delineamento de estudo transversal não permite o exame das relações temporais entre a percepção da dispneia e o declínio da função pulmonar. Segundo, nossa amostra foi pequena, por isso futuras investigações em coortes maiores são necessários para confirmar nossos achados.

A implicação clínica deste estudo foi de que alguns pacientes com FC falham em discriminar os problemas progressivos de saúde, especialmente a percepção da dispneia. Ao avaliar a gravidade clínica os médicos deverão levar este achado em consideração. Aqueles pacientes com má percepção da dispneia poderiam estar em risco para os atrasos na busca por cuidados médicos.

Em conclusão, demonstramos que a percepção da dispneia em pacientes com FC, induzida por teste com cargas resistivas inspiratórias e TC6M, não diferiram dos indivíduos normais. No entanto, em comparação com indivíduos normais, pacientes com FC descontinuaram o teste de cargas resistivas inspiratórias com maior frequência, demonstraram maior dessaturação de oxigênio e caminharam distâncias menores no TC6M. Além disso, houve moderada a alta correlação entre os escores de percepção da dispneia induzido pelas cargas resistivas inspiratórias e o TC6M.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a estaticista Vânia Naomi Hirakata pelas análises estatísticas e a Eliane Crespo pela revisão do português.

## REFERÊNCIAS

1. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):321-340.
2. Von LA, Dahme B. Differentiation between the sensory and affective dimension of dyspnea during resistive load breathing in normal subjects. *Chest* 2005; 128(5):3345-3349.
3. Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabil Nurs* 1989; 14(6):323-325.
4. Reck CL, Fiterman-Molinari D, Barreto SS et al. Poor perception of dyspnea following methacholine challenge test in patients with asthma. *J Bras Pneumol* 2010; 36(5):539-544.
5. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330(19):1329-1334.
6. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA* 2007; 298(15):1787-1793.
7. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(8):918-951.
8. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 2009; 54(5):595-605.
9. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. Self-reported physical and psychological symptom burden in adults with cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35(4):372-380.
10. Stenekes SJ, Hughes A, Gregoire MC et al. Frequency and self-management of pain, dyspnea, and cough in cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(6):837-848.

11. de JW, van der Schans CP, Mannes GP et al. Relationship between dyspnoea, pulmonary function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1997; 91(1):41-46.
12. Chetta A, Pisi G, Zanini A et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95(12):986-991.
13. Coelho CC, Aquino ES, de Almeida DC et al. Comparative analysis and reproducibility of the modified shuttle walk test in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2):168-174.
14. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J et al. Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25(6):1050-1056.
15. Grippo A, Carrai R, Chiti L et al. Effect of limb muscle fatigue on perception of respiratory effort in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2010; 109(2):367-376.
16. Huang CH, Martin AD, Davenport PW. Effects of inspiratory strength training on the detection of inspiratory loads. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009; 34(1):17-26.
17. Von LA, Mertz C, Kegat S et al. The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology* 2006; 43(4):382-386.
18. Von LA, Ambruzsova R, Nordmeyer S et al. Sensory and affective aspects of dyspnea contribute differentially to the Borg scale's measurement of dyspnea. *Respiration* 2006; 73(6):762-768.
19. Killian KJ, Bucens DD, Campbell JM. Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1982; 52(3):578-584.
20. Knafelc M, Davenport PW. Relationship between magnitude estimation of resistive loads, inspiratory pressures, and the RREP P1 peak. *J Appl Physiol* 1999; 87(2):516-522.
21. Dalcin PT, Rampon G, Pasin LR et al. Perception of disease severity in adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(1):27-34.

22. Ziegler B, Rovedder PM, Oliveira CL et al. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(10):957-965.
23. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
24. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132(4):589-595.
25. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5):377-381.
26. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2):319-338.
28. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH et al. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39(7):535-538.
29. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(6):719-727.
30. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1185-1189.
31. Eckert DJ, Catcheside PG, McDonald R et al. Sustained hypoxia depresses sensory processing of respiratory resistive loads. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(8):1047-1054.
32. Orr RS, Jordan AS, Catcheside P et al. Sustained isocapnic hypoxia suppresses the perception of the magnitude of inspiratory resistive loads. *J Appl Physiol* 2000; 89(1):47-55.

33. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 2008; 105(2):753-755.

## 9 CONCLUSÕES

### 9.1 PRINCIPAL

Como conclusão, este estudo demonstrou que a percepção da dispneia, avaliada por sistema de cargas resistivas inspiratórias progressivas e por TC6M, não diferiu entre pacientes com FC e indivíduos normais, a despeito dos pacientes com fibrose cística apresentarem doença pulmonar crônica com importante prejuízo funcional pulmonar. Contudo, os pacientes com FC apresentaram taxas mais elevadas de descontinuação do teste de cargas resistivas inspiratórias e demonstraram no TC6M maior dessaturação de oxigênio e menores distâncias percorridas.

### 9.2 SECUNDÁRIA

- Este estudo mostrou correlação moderada a alta entre escore de percepção da dispneia avaliado pelo sistema de cargas resistivas inspiratórias progressivas e o escore de dispneia avaliado pelo TC6M.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O achado principal deste estudo transversal foi de que os pacientes com FC relataram escores de dispneia similares a indivíduos normais quando avaliados por teste com cargas resistivas inspiratórias e por TC6M, mesmo apresentando doença pulmonar com significativo prejuízo da função pulmonar. Importante salientar que, durante o teste com cargas resistivas, os pacientes com FC geraram pressões inspiratórias similares aos indivíduos normais e apresentaram frequências respiratórias também similares a esse grupo controle durante as progressivas cargas inspiratórias, garantindo que a padronização e a execução do teste foram adequadas.

Esses achados reforçam a hipótese de que os pacientes com FC apresentam uma adaptação da percepção da dispneia frente à doença pulmonar crônica. Dessa forma, na avaliação clínica de rotina desses pacientes quanto à limitação pela doença, o profissional de saúde não deve se basear unicamente nesse sintoma, mas sim considerar outras medidas objetivas de gravidade. Faltaria ainda discriminar a evolução desta adaptação ao longo de diferentes graus de prejuízo funcional pulmonar, estudando um número maior de pacientes e idealmente sob a forma de um delineamento longitudinal. E principalmente caracterizar melhor os pacientes com baixa percepção do sintoma, de forma a não permitir que esse fato seja causa de atraso na busca de atendimento em caso de deterioração clínica da doença.

Observa-se ainda que outra dimensão do desconforto de respirar no sistema de cargas resistivas se manifesta pela maior interrupção do teste nos pacientes com FC do que nos indivíduos normais. Achado que sugere o aspecto multidimensional desse sintoma. Quanto a esse aspecto, deve-se mencionar que o protocolo utilizado foi muito rígido, exigindo que o paciente ventilasse sem pausa durante as 8 diferentes cargas resistivas em um período total de 16 minutos. Estudos adicionais deverão avaliar o teste permitindo sua interrupção e retomada para avaliar se a dimensão da percepção da dispneia não sofra modificação.

O fato de que, a despeito de expressarem escores similares de dispneia, os pacientes com FC dessaturaram mais no TC6M e percorreram menores distâncias, fortalece a utilização dessas variáveis objetivas na avaliação de gravidade.

Secundariamente, mostra-se que o escore de dispneia avaliado pelo sistema de cargas resistivas se correlacionou positivamente com o escore avaliado pelo TC6M, sendo essa correlação crescente com a progressão das cargas inspiratórias. Esse achado ainda não havia sido descrito na literatura.<sup>89;109-115</sup> Sugere que os métodos empregados captem uma significativa proporção em comum da expressão desse complexo sintoma. Esse aspecto merece atenção, pois a utilização do sistema de cargas resistivas inspiratórias para avaliar a percepção da dispneia ainda não tem seu papel definido na prática clínica. Quantificar a dimensão que é mensurada por cada teste poderia contribuir para o maior conhecimento fisiopatológico a respeito desse sintoma e para a melhor definição de emprego clínico desse teste.

Além disso, o sistema de percepção da dispneia através de cargas resistivas inspiratórias vem sendo aperfeiçoado pelo Serviço de Engenharia do HCPA, buscando melhorias para facilitar a execução do teste. Modificações como sistema de acionamento automático e silencioso para alteração das cargas inspiratórias, inclusão da escala de Borg computadorizada e acréscimo de capnógrafo acoplado ao sistema poderão contribuir para sua melhor utilização.

A identificação de outras doenças ou de outros grupos de pacientes que apresentem uma percepção menor da dispneia e o melhor entendimento dos fatores relacionados a esse fenômeno poderia ter importância na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336(22):1575-1586.
2. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358):681-689.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922):1066-1073.
4. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1992-2001.
5. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med* 2007; 28(2):279-288.
6. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 Suppl 2:S171-S186.
7. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 1999; 79(1 Suppl):S3-S22.
8. Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 2007; 56:344.
9. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12(5):549-563.
10. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23(3):545-549.
11. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
12. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(2):194-222.

13. Reis FJC, Damasceno N. Fibrose Cística. *Jornal de Pediatria* 1998; 74(1):76-94.
14. Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO et al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *Jornal de Pediatria* 2005; 81:240-244.
15. Marostica PJC, Santos JA, Souza OWAS. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Revista da AMRIGS* 1995; 39(3):205-207.
16. Cystic Fibrosis Foundation - Annual Data Report 2008. 2008.
17. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
18. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245(4922):1073-1080.
19. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 2009; 54(5):595-605.
20. Choo-Kang LR, Zeitlin PL. Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis transmembrane conductance regulator defects and opportunities for therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(6):521-529.
21. Bush A, Alton EFWF, Davies JC et al. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. 2006.
22. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2007; 28(2):289-296.
23. Stutts MJ, Boucher RC. Cystic Fibrosis in Adults. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. 1999: 3-25.
24. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28(2):319-330.
25. Kerem E, Reisman J, Corey M et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326(18):1187-1191.
26. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA* 2007; 298(15):1787-1793.

27. Sturgess J, Imrie J. Quantitative evaluation of the development of tracheal submucosal glands in infants with cystic fibrosis and control infants. *Am J Pathol* 1982; 106(3):303-311.
28. Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12(3):158-161.
29. Isles A, Maclusky I, Corey M et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Pediatr* 1984; 104(2):206-210.
30. Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15(3):187-198.
31. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16(4):871-893.
32. White H, Morton AM, Peckham DG et al. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis--do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros* 2004; 3(1):1-7.
33. Gaskin K, Gurwitz D, Durie P et al. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982; 100(6):857-862.
34. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137(3):374-380.
35. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36(6):1374-1382.
36. Efrati O, Barak A, Modan-Moses D et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(10):1073-1078.
37. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):891-895.

38. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86(1):1-7.
39. Boyle MP. Update on maintaining bone health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(6):453-458.
40. Widerman E, Millner L, Sexauer W et al. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest* 2000; 118(2):427-433.
41. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132(4):589-595.
42. Dalcin PT, Abreu E, Silva FA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol* 2008; 34(2):107-117.
43. Petrie KJ, Jago LA, Devcich DA. The role of illness perceptions in patients with medical conditions. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20(2):163-167.
44. Kettler LJ, Sawyer SM, Winefield HR et al. Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57(5):459-464.
45. Dalcin PT, Rampon G, Pasin LR et al. Perception of disease severity in adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(1):27-34.
46. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J et al. Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25(6):1050-1056.
47. Chetta A, Pisi G, Zanini A et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95(12):986-991.
48. Coelho CC, Aquino ES, de Almeida DC et al. Comparative analysis and reproducibility of the modified shuttle walk test in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2):168-174.

49. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(4):1021-1027.
50. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(5):1009-1014.
51. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):321-340.
52. Harver A, Mahler DA, Schwartzstein RM et al. Descriptors of breathlessness in healthy individuals: distinct and separable constructs. *Chest* 2000; 118(3):679-690.
53. Irwin RS, Curley F.J., Grossman RF. Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract. Armonk: Futura Publishing, 1997; 55-115.
54. Il Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - 2004. *J Bras Pneumol* 2004; 30(5).
55. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 2):S77-121.
56. IV Brazilian Guidelines for the management of asthma. *J Bras Pneumol* 2006; 32 Suppl 7:S447-S474.
57. Guz A. Brain, breathing and breathlessness. *Respir Physiol* 1997; 109(3):197-204.
58. Davenport PW, Friedman WA, Thompson FJ et al. Respiratory-related cortical potentials evoked by inspiratory occlusion in humans. *J Appl Physiol* 1986; 60(6):1843-1848.
59. Gandevia SC, Macefield G. Projection of low-threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir Physiol* 1989; 77(2):203-214.
60. Colebatch JG, Adams L, Murphy K et al. Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol* 1991; 443:91-103.

61. Fink GR, Corfield DR, Murphy K et al. Human cerebral activity with increasing inspiratory force: a study using positron emission tomography. *J Appl Physiol* 1996; 81(3):1295-1305.
62. Evans KC, Shea SA, Saykin AJ. Functional MRI localisation of central nervous system regions associated with volitional inspiration in humans. *J Physiol* 1999; 520 Pt 2:383-392.
63. Von LA, Dahme B. Cortical substrates for the perception of dyspnea. *Chest* 2005; 128(1):345-354.
64. Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC et al. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 2005
65. Spyer KM. To breathe or not to breathe? That is the question. *Exp Physiol* 2009; 94(1):1-10.
66. Banzett RB, Lansing RW, Brown R et al. 'Air hunger' from increased PCO<sub>2</sub> persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 1990; 81(1):1-17.
67. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5):1351-1357.
68. Schwartzstein RM, Simon PM, Weiss JW et al. Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5):1231-1237.
69. Burns BH, Howell JB. Disproportionately severe breathlessness in chronic bronchitis. *Q J Med* 1969; 38(151):277-294.
70. Sue DY, Wasserman K, Moricca RB et al. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Use of the V-slope method for anaerobic threshold determination. *Chest* 1988; 94(5):931-938.
71. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):2021-2031.

72. Swigris JJ, Brown KK. Idiopathic pulmonary fibrosis: a decade of progress. *J Bras Pneumol* 2006; 32(3):249-260.
73. Thoman RL, Stoker GL, Ross JC. The efficacy of pursed-lips breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93(1):100-106.
74. Lane R, Cockcroft A, Adams L et al. Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airways disease. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72(6):693-698.
75. Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabil Nurs* 1989; 14(6):323-325.
76. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5):377-381.
77. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(6 Pt 2):1-120.
78. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138(2 Suppl):18S-24S.
79. Tiffeneau R, Beauvallet M. Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilatation par aerosols. *Bull Acad de Med* 1945; 129:165-168.
80. Tiffeneau R, Pinelli A. Regulation bronquique de la ventilation pulmonaire. *J Fr Med Chir Thorac* 1948; 2(3):221-244.
81. Reck CL, Fiterman-Molinari D, Barreto SS et al. Poor perception of dyspnea following methacholine challenge test in patients with asthma. *J Bras Pneumol* 2010; 36(5):539-544.
82. II Guidelines on Ergometric Tests of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78 Suppl 2:1-17.
83. Serra S. [Ergospirometry]. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68(4):301-304.
84. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.

85. Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL et al. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2007; 33(3):263-269.
86. Burdon JG, Killian KJ, Campbell EJ. Effect of ventilatory drive on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol* 1982; 53(4):901-907.
87. Killian KJ, Summers E, Basalygo M et al. Effect of frequency on perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol* 1985; 58(5):1616-1621.
88. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167(1):53-60.
89. Von LA, Dahme B. Differentiation between the sensory and affective dimension of dyspnea during resistive load breathing in normal subjects. *Chest* 2005; 128(5):3345-3349.
90. Eckert DJ, Catcheside PG, Smith JH et al. Hypoxia suppresses symptom perception in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(11):1224-1230.
91. Eckert DJ, Catcheside PG, McDonald R et al. Sustained hypoxia depresses sensory processing of respiratory resistive loads. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(8):1047-1054.
92. Orr RS, Jordan AS, Catcheside P et al. Sustained isocapnic hypoxia suppresses the perception of the magnitude of inspiratory resistive loads. *J Appl Physiol* 2000; 89(1):47-55.
93. Campbell EJ, Gandevia SC, Killian KJ et al. Changes in the perception of inspiratory resistive loads during partial curarization. *J Physiol* 1980; 309:93-100.
94. Stenekes SJ, Hughes A, Gregoire MC et al. Frequency and self-management of pain, dyspnea, and cough in cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(6):837-848.
95. De JW, van der Schans CP, Mannes GP et al. Relationship between dyspnoea, pulmonary function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1997; 91(1):41-46.

96. Dodd JD, Barry SC, Gallagher CG. Respiratory factors do not limit maximal symptom-limited exercise in patients with mild cystic fibrosis lung disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152(2):176-185.
97. Dodd JD, Barry SC, Daly LE et al. Inhaled beta-agonists improve lung function but not maximal exercise capacity in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4(2):101-105.
98. de JW, van Aalderen WM, Kraan J et al. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2001; 95(1):31-36.
99. Enright S, Chatham K, Ionescu AA et al. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126(2):405-411.
100. Holland AE, Denehy L, Wilson JW. Does expiratory flow limitation predict chronic dyspnoea in adults with cystic fibrosis? *Eur Respir J* 2006; 28(1):96-101.
101. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. Self-reported physical and psychological symptom burden in adults with cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35(4):372-380.
102. Dellon EP, Shores MD, Nelson KI et al. Family caregiver perspectives on symptoms and treatments for patients dying from complications of cystic fibrosis. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40(6):829-837.
103. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330(19):1329-1334.
104. Ziegler B, Rovedder PM, Oliveira CL et al. Predictors of oxygen desaturation during the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(10):957-965.
105. El-Khatib MF, Husari A, Jamaledine GW et al. Changes in resistances of endotracheal tubes with reductions in the cross-sectional area. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(4):275-279.
106. Diretrizes para testes de função pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2002.

107. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(6):719-727.
108. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH et al. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39(7):535-538.
109. Grippo A, Carrai R, Chiti L et al. Effect of limb muscle fatigue on perception of respiratory effort in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2010; 109(2):367-376.
110. Huang CH, Martin AD, Davenport PW. Effects of inspiratory strength training on the detection of inspiratory loads. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009; 34(1):17-26.
111. Leroy S, Perez T, Neviere R et al. Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: impact of inspiratory muscle endurance. *J Cyst Fibros* 2011; 10(3):159-165.
112. Von LA, Mertz C, Kegat S et al. The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology* 2006; 43(4):382-386.
113. Von LA, Ambruzsova R, Nordmeyer S et al. Sensory and affective aspects of dyspnea contribute differentially to the Borg scale's measurement of dyspnea. *Respiration* 2006; 73(6):762-768.
114. Killian KJ, Bucens DD, Campbell JM. Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1982; 52(3):578-584.
115. Knafelc M, Davenport PW. Relationship between magnitude estimation of resistive loads, inspiratory pressures, and the RREP P1 peak. *J Appl Physiol* 1999; 87(2):516-522.

## **ANEXOS**

Anexo A – Ficha de Coleta de Dados Gerais

Anexo B – Escala de Borg Modificada

## Ficha de Coleta de Dados Gerais

**Percepção da Dispneia em Pacientes com FC**

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Data da avaliação: \_\_/\_\_/\_\_
3. Sexo: (1) masculino; (2) feminino.
4. Idade: \_\_\_\_\_ anos
5. Etnia: (1) branca; (2) não branca
6. Estado civil: (1) solteiro; (2) casado; (3) separado ou divorciado.
7. Estudante: (1) sim; (2) não.
8. Grau de instrução:
  - (1) ensino fundamental incompleto;   (2) ensino fundamental completo;
  - (3) ensino médio incompleto;       (4) ensino médio completo;
  - (5) ensino superior incompleto;     (6) ensino superior completo.
9. Trabalha: (1) sim, turno integral; (2) sim, meio turno; (3) não.
10. Idade do diagnóstico de FC: \_\_\_\_\_ anos.
11. Peso (Kg): \_\_\_\_\_
12. Altura (m): \_\_\_\_\_
13. Índice de massa corporal (IMC): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>
  - (1) Eutróficos; (2) Risco Nutricional; (3) Desnutridos.
14. Medida do Pico de Fluxo Expiratório:
  - (1) PFE: \_\_\_\_\_ litros/min       PFE: \_\_\_\_\_ % do previsto
15. Espirometria:
  - (1) CVF: \_\_\_\_\_ litros       CVF: \_\_\_\_\_ % do previsto
  - (2) VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_\_ litros     VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_\_ % do previsto



23. TC6M minutos

	Valores basais	Final do teste
PA (mmHg)		
Frequência cardíaca		
Frequência respiratória		
Dispneia (Escala de Borg)		
Fatiga (Escala de Borg)		
SpO <sub>2</sub> (%)		

**Escala de Borg Modificada**

**0** Nenhuma

**0.5** Muito, muito, leve

**1** Muito leve

**2** Leve

**3** Moderada

**4** Um pouco forte

**5** Forte

**6**

**7** Muito forte

**8**

**9** Muito, muito, forte

**10** Máxima