



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# Avaliação do comprometimento respiratório em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com o teste de caminhada de seis minutos

Marivone Arruda Leite, Mônica Corso Pereira, Lílian Tereza Lavras Costallat, Wander de Oliveira Villalba, Marcos Mello Moreira, Ilma Aparecida Paschoal\*

Departamento de Medicina Interna, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 24 de abril de 2013

Aceito em 10 de fevereiro de 2014

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Teste de caminhada de seis minutos

Saturação de oxigênio

Teste de função respiratória

Questionários

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar pacientes com LES estável, sem comprometimento respiratório evidente, por meio do TC6M.

**Casuística e métodos:** Foram recrutados 45 pacientes com LES estável. Foi utilizado o protocolo ATS/ERS para TC6M, tendo sido escolhidos dois parâmetros com pontos de corte.

**Resultados:** Quarenta e dois dos pacientes eram mulheres. A média de idade foi  $39 \pm 11,4$  anos; a duração média da doença,  $121 \pm 93,1$  meses; valor médio de MRC  $2 \pm 0$ ; CVF média  $85,9 \pm 34,2\%$ ; VEF1 médio  $67,5 \pm 21,6\%$ ; PIM média  $82 \pm 58,4\%$ ; PEM média  $78 \pm 37,3\%$ ; frequência cardíaca média em repouso  $75 \pm 12,8$  bpm; frequência respiratória média em repouso  $19 \pm 5,3$  bpm; distância média no TC6M  $478 \pm 82$  m; SpO2 média em repouso  $98 \pm 0,8\%$ ; queda média em SpO2  $4 \pm 6$  pontos. Quando a população em estudo foi dividida de acordo com o valor de corte de 400 m de distância caminhada, a frequência cardíaca imediatamente antes do teste foi significativamente menor naqueles participantes que caminharam menos de 400 m ( $p = 0,0043$ ), da mesma forma que o valor da escala de Borg ( $p = 0,0036$ ). De acordo com a presença de saturação  $\geq 4$ , a frequência cardíaca ao final do teste estava significativamente mais elevada naqueles participantes exibindo dessaturação ( $p = 0,0170$ ); PEM ( $p = 0,0282$ ) e TC6M ( $p = 0,0291$ ) estavam significativamente menores e PIM revelou uma tendência para diminuir ( $p = 0,0504$ ). CVF < limite inferior do normal foi achado significativamente associado com o grupo com dessaturação ( $p = 0,0274$ ).

**Conclusão:** Comparado com TC6M, a dessaturação foi o indicador mais apropriado para localizar os pacientes com os índices mais comprometidos nos testes de função respiratória.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: ilma@fcm.unicamp.br (I.A. Paschoal).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.02.004>

## Evaluation of respiratory impairment in patients with systemic lupus erythematosus with the six-minute walk test

### ABSTRACT

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus  
Six-minute walk test  
Oxygen saturation  
Respiratory function test  
Questionnaires

**Objective:** Evaluate SLE stable patients, without overt respiratory compromise, by means of 6MWT.

**Casuistic and methods:** Forty-five stable SLE patients were enrolled. The ATS/ERS protocol for 6MWT, was used and two parameters with cut-off points were chosen.

**Results:** Forty-two patients were women. The mean age was  $39 \pm 11.4$  years; mean duration of disease,  $121 \pm 93.1$  months; mean value of MRC,  $2 \pm 0$ ; mean FVC,  $85.9 \pm 34.2\%$ ; mean FEV1,  $67.5 \pm 21.6\%$ ; mean MIP,  $82 \pm 58.4\%$ ; mean MEP,  $78 \pm 37.3\%$ ; mean heart rate at rest,  $75 \pm 12.8$  bpm; mean respiratory rate at rest,  $19 \pm 5.3$  bpm; mean 6MWD,  $478 \pm 82$  m; mean SpO<sub>2</sub> at rest was  $98 \pm 0.8\%$ ; mean fall in SpO<sub>2</sub>,  $4 \pm 6$  points. When the study population was divided according to the 400-m walk distance cut-off value, the heart rate immediately before the test was significant lower in those participants who walked less than 400 m ( $p = 0.0043$ ), just like the value of Borg scale ( $p = 0.0036$ ); according to the presence of saturation  $\geq 4$ , heart rate at the end of the test was significantly higher in those participants who were showing desaturation ( $p = 0.0170$ ); MEP ( $p = 0.0282$ ) and 6MWD ( $p = 0.0291$ ) were significantly lower, and MIP showed a tendency towards being smaller ( $p = 0.0504$ ). FVC < normal inferior limit was significantly associated with the group with desaturation ( $p = 0.0274$ ).

**Conclusion:** Compared to 6MWD, desaturation was better suited to find the patients with the most compromised indexes in respiratory function tests.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda.  
All rights reserved.

## Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune progressiva de etiologia desconhecida e com amplo espectro de manifestações clínicas, tendo um curso crônico com períodos de exacerbação e remissão. Segundo estudos norte-americanos, a doença afeta mais frequentemente mulheres jovens (9-10:1) com sua prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes.<sup>1</sup> Um estudo envolvendo a população brasileira observou incidência mais elevada em pacientes brancos<sup>2</sup> e também em mulheres jovens.<sup>3</sup> Quanto às manifestações pulmonares, temos, por frequência, envolvimento pleural (derrame pleural, pleurite). Contudo, podem ocorrer manifestações vasculares (hipertensão pulmonar, hemorragia alveolar), doença intersticial (pneumonia intersticial com possível progressão para fibrose pulmonar) e envolvimento neurológico (neuropatia frênica e paralisia diafragmática), entre outros problemas.<sup>4,5</sup>

A ativação das células endoteliais e a desregulação imunológica, que leva à produção de muitos autoanticorpos diferentes, são os transtornos patológicos fundamentais da doença.<sup>5</sup> As células endoteliais produzem substâncias que controlam o tono vascular e ativam os sistemas imune e da coagulação que, por sua vez, têm as mesmas células endoteliais como alvos da inflamação gerada pelos processos imunes e pela cascata da coagulação. Provavelmente a lesão vascular é o local primário de lesão na patogênese do lúpus.<sup>5</sup> A ativação e a lesão das células endoteliais do sistema imune são capazes de explicar o envolvimento dos sistemas renal, nervoso central, cardiovascular e respiratório em pacientes com LES.<sup>6</sup>

Afora a serosite, nenhum outro envolvimento pulmonar ou respiratório surge na lista de critérios diagnósticos propostos pelo American College of Rheumatology (ACR).<sup>7</sup> O diagnóstico

de LES não é tarefa simples, dependendo do preenchimento de um número mínimo de critérios em um conjunto formulado pelo ACR.<sup>8</sup>

Diversas manifestações respiratórias do LES podem provocar sintomas respiratórios agudos, como espessamento pleural, derrame pleural e hemorragia alveolar; entretanto, alguns podem ser insidiosos e de difícil diagnóstico, como a doença pulmonar intersticial ou doença vascular, frequentemente permanecendo silenciosos durante longos períodos.

O diagnóstico precoce de envolvimento respiratório em pacientes lúpicos é fundamental por permitir o controle terapêutico estabelecido nos estágios mais iniciais da doença, e isso pode impedir a progressão para um maior comprometimento funcional. Portanto, é essencial que sejam pesquisados ativamente sinais e que sejam realizados exames – de preferência pouco ou minimamente invasivos – que indiquem o envolvimento no início da doença. Assim, TC6M é um teste de exercício submáximo já validado na avaliação de diversas doenças pulmonares.<sup>9-13</sup> Esse teste é de fácil execução, baixo custo e tem boa correlação com outros testes mais sofisticados, como o teste de difusão para monóxido de carbono (DLCO) ou o teste cardiorrespiratório.<sup>11,14</sup>

Este estudo objetivou avaliar um grupo de pacientes com LES estável, sem comprometimento respiratório evidente, por meio do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), um teste de exercício autorritmado e submáximo, visando investigar a possibilidade de um envolvimento respiratório não percebido.

## Métodos

Este foi um estudo transversal que recrutou pacientes com LES estável, diagnosticados em conformidade com os critérios

revisados e atualizados do *American College of Rheumatology* (ACR)<sup>7</sup> e que compareceram à clínica ambulatorial do Hospital-Escola da Universidade de Campinas entre novembro de 2007 e agosto de 2009.

Todos os pacientes foram avaliados para verificar a presença de algum sintoma respiratório. Os pacientes estavam clinicamente estáveis – durante os três meses precedentes – e em uso de um, ou de uma combinação, dos seguintes medicamentos: hidroxiquina, cloroquina, prednisona, azatioprina e/ou micofenolato mofetila. Nenhum dos pacientes havia recentemente alterado seu regime terapêutico. Seis meses antes do estudo, todos os pacientes foram radiograficamente avaliados por um radiologista e, no caso de ter sido diagnosticada a presença de espessamento pleural ou de anormalidades pleurais sugestivas de envolvimento intersticial ou de aumento da área cardíaca, os pacientes assim afetados seriam excluídos do estudo.

Os pacientes não seriam considerados qualificados para o TC6M se tivessem radiografia torácica recente com qualquer anormalidade, concentração de hemoglobina abaixo dos valores normais, queixas que pudessem ter relação com caminhadas, níveis de saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) em repouso abaixo de 90% no ar ambiente, ou se o sinal de pulso em um oxímetro de pulso estivesse inadequado, devido ao fenômeno de Raynaud. Objetivando assegurar uma avaliação precisa de SpO<sub>2</sub>, antes do início de todos os testes, o terapeuta respiratório verificou se o oxímetro de pulso demonstrava sinal de pulso aceitável e se a luz do aparelho estava verde e pulsando em sincronia com a frequência cardíaca.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética na Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, e cada paciente assinou um formulário de consentimento informado.

O protocolo utilizado para o TC6M foi projetado para garantir uma avaliação acurada da distância da caminhada e da dessaturação de oxigênio, conforme foi proposto pela *American Thoracic Society*.<sup>8</sup> Todos os pacientes foram testados em condições padronizadas pelo mesmo técnico (ML). Foram obtidas a pressão arterial e a frequência cardíaca basais, e SpO<sub>2</sub> foi determinada com um oxímetro de pulso Nonin® (sonda digital) (Nonin Medical, Inc., MN, EUA). O percurso da caminhada media 30 m de comprimento. Os pacientes caminharam em uma superfície nivelada, sendo periodicamente incentivados. A avaliação da dispnéia pelo índice de Borg foi realizada no início e no fim do teste. SpO<sub>2</sub> foi medida em repouso e imediatamente após o final do período de 6 minutos; e os pacientes foram cuidadosamente observados, para evitar que excedessem perigosamente seus limites no exercício.

Para as finalidades da análise de dados, dessaturação foi definida como uma redução na SpO<sub>2</sub>, em comparação com os valores iniciais, de 4 ou mais pontos ( $\Delta$ sat = saturação em repouso – saturação imediatamente após o período de 6 minutos). A distância máxima foi definida como a máxima distância percorrida no TC6M ao ar ambiente.

As manobras espirométricas foram realizadas conforme recomendações das normas brasileiras,<sup>15</sup> e as curvas para capacidade vital forçada (CVF) e capacidade vital (CV) lenta foram realizadas utilizando um espirômetro de fluxo (modelo microQuark; COSMED Srl, Roma, Itália). Os valores medidos foram comparados com aqueles previstos para idade, gênero

e altura de acordo com cada paciente; para o diagnóstico da redução na CVF, utilizamos o limite inferior do valor normal para CVF.<sup>16</sup>

Utilizamos o questionário modificado *British MRC* (Medical Research Council) traduzido para o idioma português na avaliação do grau de falta de ar (0=sem falta de ar, exceto com exercício extenuante; 1=perturbado pela falta de ar quando em caminhada apressada ou caminhando em uma subida leve; 2=caminha mais lentamente do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; precisa parar para recuperar o fôlego ao caminhar em seu próprio ritmo; 3=pausa a caminhada para respirar depois de aproximadamente 100 m, ou depois de alguns minutos; 4=apresenta-se com excessiva falta de ar, não lhe permitindo deixar a casa; com falta de ar ao se vestir ou despir).<sup>17</sup>

As pressões inspiratória máxima (PIM) e expiratória máxima (PEM) estáticas foram determinadas com o uso de um manovacuômetro digital (MVD30-Globalmed). As manobras foram realizadas conforme recomendações na declaração ATS/ERS sobre testes da musculatura respiratória<sup>18</sup> e os valores normais foram expressos como percentual dos valores esperados previstos para brasileiros.<sup>19</sup>

As variáveis quantitativas medidas nesses grupos foram submetidas ao teste de Anderson-Darling para definição de sua distribuição. As variáveis com distribuição normal foram analisadas com o uso do teste t de Student. As variáveis identificadas como não tendo distribuição normal foram estudadas com o teste de Wilcoxon. Os dados categóricos foram comparados ao uso do qui-quadrado ou com o teste exato de Fisher, quando necessário. O software estatístico usado foi SAS, versão 8®. As diferenças foram consideradas significativas diante de um valor  $p < 0,05$ .

---

## Resultados

Recrutamos 45 pacientes consecutivos que concordaram em participar no estudo e que preenchem os critérios de inclusão. No total, foram 42 mulheres com  $39 \pm 11,4$  anos. Nenhum dos pacientes era fumante. A duração da doença era, na ocasião, de  $121 \pm 93,1$  meses. As características dos pacientes e suas medidas funcionais estão detalhadas na tabela 1.

O TC6M foi de  $478 \pm 82$  m e a SpO<sub>2</sub> em repouso,  $98 \pm 0,8\%$ . A queda na SpO<sub>2</sub> ao final do TC6M foi de  $4 \pm 6$  pontos.

A avaliação espirométrica demonstrou CVF =  $85,9 \pm 34,2$  (% do valor previsto) e 21 pacientes com CVF abaixo do limite da normalidade. PIM =  $82 \pm 58,4$  e PEM =  $78 \pm 37,3$  (% do valor previsto).

Para as finalidades da análise de dados, foram definidas duas variáveis principais, utilizadas para separar a população em estudo em grupos: queda na saturação ( $\Delta$ sat)  $\geq 4\%$  e distância caminhada  $< 400$  m. Considerando o valor de corte de 400 m de distância caminhada, não foram observadas diferenças entre os grupos no que tange à idade, duração da doença, altura, PIM, PEM, CVF, VEF1, VEF1/CVF, SpO<sub>2</sub> inicial,  $\Delta$ sat, aumento na frequência cardíaca, frequência respiratória inicial, aumento na frequência respiratória e aumento no valor da escala de Borg. Além disso, não foi observada associação para os grupos com relação a gênero, valor MRC e o achado de um CVF inferior ao limite baixo do valor previsto.

**Tabela 1 – Características da população em estudo e medidas funcionais (n = 45)**

Variáveis	Média ± DP	Mediana (Mín-Máx)
Idade (anos)	39±11,4	39 (17-70)
Altura (cm)	161±7,5	162 (145-179)
Duração da doença (meses)	121±93,1	96 (12-373)
Questionário MRC	2±0,5	2 (0-4)
CVF (% do valor previsto)	85,9±34,2	81(31,6-247,7)
VEF1 (% do valor previsto)	67,5±21,6	62,3 (30,4-113)
PIM (% do valor previsto)	82±58,4	73(13-316)
PEM (% do valor previsto)	78±37,3	75 (30-163)
Frequência cardíaca (bpm)	75±12,8	70 (57-99)
Frequência respiratória (cpm)	19±5,3	18 (12-32)
SpO <sub>2</sub> (%)	98±0,8	98 (94-99)
DTC6M (m)	478±82	500 (180-600)
Δ SpO <sub>2</sub> (%)	4±6	1 (0-22)

Média ± DP, média ± desvio-padrão; Mediana (Mín-Max), Mediana (mínimo e máximo); MRC, Medical Research Council; CVF, Capacidade Vital Forçada; VEF1, Volume Expirado Forçado em um segundo; PIM, Pressão Inspiratória Máxima; PEM, Pressão Expiratória Máxima; DTC6M, Distância no Teste de Caminhada de 6 minutos; cpm, ciclos por minuto; bpm, batimento por minuto.

A frequência cardíaca obtida imediatamente antes do teste foi significativamente menor naqueles participantes que caminharam menos de 400 m ( $p=0,004$ ), assim como o valor da escala de Borg ( $p=0,004$ ). A distância caminhada pelos pacientes nos dois grupos também foi significativamente diferente ( $p<0,001$ ): o valor no grupo  $\geq 400$  m foi de  $505,3 \pm 53,7$  m; e no grupo  $<400$  m foi de  $350,8 \pm 70,4$  m (tabela 2).

Quando a população em estudo foi dividida em dois grupos, sendo considerada presença de dessaturação  $\geq 4$  ao final do TC6M, não foram observadas diferenças entre os grupos no que diz respeito a idade, duração da doença, altura, VEF1/CVF, SpO<sub>2</sub> inicial, frequência cardíaca inicial, frequência respiratória inicial, aumento na frequência respiratória, valor inicial e aumento na escala de Borg. A frequência cardíaca ao final do teste estava significativamente mais elevada naqueles participantes apresentando dessaturação ( $p=0,017$ ). PEM estava significativamente menor no grupo com dessaturação ( $p=0,028$ ) e isso também ocorreu com PIM, sem entretanto alcançar significado estatístico ( $p=0,050$ ). A distância caminhada pelos pacientes nos dois grupos também foi significativamente diferente ( $p=0,029$ ): o valor no grupo com dessaturação foi de  $443,1 \pm 94,6$  m e no grupo sem dessaturação foi de  $497 \pm 68,5$  m.  $\Delta$ Sat também foi significativamente diferente nos dois grupos: os participantes com dessaturação exibiram dessaturação igual a  $11,6 \pm 4,6$  pontos; nos sem dessaturação, a queda foi de  $0,5 \pm 0,9$  pontos. O achado de um CVF abaixo do limite do valor normal esperado estava significativamente associado com o grupo com dessaturação ( $p=0,027$ ) (Tabela 2).

## Discussão

Um achado que parece bastante importante nesse estudo é que, em uma população de pacientes com LES não apresentando sintomas respiratórios relevantes, TC6M pode fornecer informações úteis acerca do comprometimento respi-

ratório, especialmente se ocorrer uma redução em SpO<sub>2</sub> ao final do teste. Consideramos uma redução igual ou superior a 4 pontos como significativa, com base nos achados de Prefaut et al., que validaram esse valor de corte em um estudo de hipoxemia induzida por esforço durante testes de esforço máximo em atletas.<sup>20</sup> Essa queda de 4% abrange imprecisão da oximetria, juntamente com os efeitos da acidose metabólica na curva de saturação da hemoglobina (i.e., um desvio para a direita).<sup>9</sup>

Os participantes nesse estudo com  $\Delta$ Sat $\geq 4\%$  exibiram redução significativa na distância caminhada (443 m versus 497 m,  $p=0,029$ ), embora os dois valores estivessem bem acima do limite inferior aceito para TC6M. Além disso, esses pacientes, em comparação com outros que não sofreram dessaturação, tiveram frequência cardíaca mais elevada ao final do TC6M ( $p=0,017$ ), PEM mais baixa ( $p=0,028$ ), PIM mais baixa ( $p=0,050$ ) e um defeito restritivo da espirometria (CVF abaixo do limite inferior do valor previsto,  $p=0,027$ , com uma relação VEF1/CVF normal).

Por outro lado, aqueles pacientes que caminharam menos de 400 m não demonstraram diferenças significativas com relação à saturação inicial ou  $\Delta$ Sat $\geq 4\%$ . Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com TC6M $<400$  m e TC6M $\geq 400$  m nos valores espirométricos, frequência cardíaca, pressões estáticas ou gravidade da dispneia.

Esses achados sugerem a hipótese de que a dessaturação durante o TC6M pode ser uma ferramenta útil para a avaliação de pacientes com LES sem sintomas respiratórios – talvez mais sensível do que TC6M.

TC6M é um teste submáximo padronizado de capacidade de esforço autorritmado, simples, reprodutível e barato. As variáveis medidas são distância caminhada em 6 minutos (DTC6M), sintomas e SpO<sub>2</sub> em repouso e ao final do teste.<sup>8</sup> Graças ao seu perfil de segurança, a presença do médico é dispensável; mas um profissional da saúde (p.ex., um fisioterapeuta ou enfermeiro) com experiência clínica deve supervisionar o paciente durante a realização do teste.

Idade, gênero, altura, peso e etnia são determinantes importantes da distância caminhada no TC6M. Em geral, os homens caminham distâncias mais longas que as mulheres; e a distância caminhada diminui com o aumento da idade.<sup>21</sup> Existem equações para previsão dos valores normais esperados de DTC6M, com alguma variação nas distâncias esperadas.<sup>21,22</sup> Uma distância caminhada inferior a 350 m tem valor preditivo de aumento da mortalidade em diversos transtornos cardiopulmonares, como DPOC, doença pulmonar intersticial, hipertensão arterial pulmonar, fibrose cística e insuficiência cardíaca congestiva.<sup>10,11,14,22-24</sup>

Embora DTC6M seja uma medida sensível da capacidade ambulatoria para pacientes com doença moderada a grave, é provável que sua sensibilidade em pacientes com maior tolerância tirar ao exercício não seja tão grande. Foi relatado um efeito-teto em pacientes com hipertensão arterial pulmonar cujo DTC6M é maior do que 450 m, e essa observação também pode ser válida para pacientes com outras condições.<sup>25</sup>

Com base nos estudos acima mencionados, pode-se perceber que o valor de corte para a distância caminhada não está devidamente estabelecido; aparentemente se situa entre 350 e 450 m.

Tabela 2 – Comparação de variáveis funcionais e parâmetros de TC6M entre os grupos separados por distância e dessaturação (n = 45)

	Δ Sat												
	TC6M						Sem dessaturação (n=29)						
	≥ 400 m (n=37)			< 400 m (n= 8)			Com dessaturação (queda na SpO2 ≥ 4%) (n=16)			Sem dessaturação (n=29)			
	Média ± DP	Mediana (Min-Máx)	Média ± DP	Mediana (Min-Máx)	Valor p	Média ± DP	Mediana (Min-Máx)	Média ± DP	Mediana (Min-Máx)	Valor p	Média ± DP	Mediana (Min-Máx)	Valor p
Idade (anos)	37,7±10,9	39 (17-62)	43,1±13,3	40,5(26-70)	0,307	38,9±9,2	38,5(17-51)	38,5±12,6	39(18-70)	0,914	38,5±12,6	39(18-70)	0,914
Duração da doença (meses)	118,7±98,5	84 (12-373)	129±67,2	126(24-240)	0,502	117±95,8	90(12-312)	122,5±93,2	120(12-373)	0,830	122,5±93,2	120(12-373)	0,830
Altura (cm)	160,7±8,0	160 (145-179)	163,4±4,1	163(157-169)	0,185	158,9±5,5	160(150-169)	162,4±8,2	163(145-179)	0,091	162,4±8,2	163(145-179)	0,091
PIM*	83,5±61,6	73 (29-316)	73,5±42,8	65(13-137)	0,835	61±33	53,5(13-137)	93,1±66,3	84(30-316)	0,050	93,1±66,3	84(30-316)	0,050
PEM*	78,9±37,1	75 (31-163)	76,3±40,4	71(30-123)	0,867	63,9±35,4	56,5(30-150)	86,5±36,4	81(32-163)	0,028	86,5±36,4	81(32-163)	0,028
CVF*	85,7±35,9	80,4 (31,6-247,7)	87±26,4	89,7(53-127,3)	0,523	70,1±27,9	68,2(31,6-127,6)	94,7±34,5	93(53,4-247,7)	0,015	94,7±34,5	93(53,4-247,7)	0,015
VEF1*	68,5±22,8	67,1 (30,4-113)	62,6±13,9	58,5(47,5-83,6)	0,352	57,5±18	55,8(30,4-91,3)	73±21,7	74,7(39,8-113)	0,015	73±21,7	74,7(39,8-113)	0,015
VEF1/ CVF	0,7±0,2	0,7 (0,39-0,99)	0,7±0,2	0,6(0,42-0,89)	0,355	0,7±0,1	0,7(0,49-0,94)	0,7±0,2	0,7(0,39-0,99)	0,231	0,7±0,2	0,7(0,39-0,99)	0,231
Frequência cardíaca (bpm)	76,8±12,9	73 (57-99)	64±4,9	64(57-70)	0,004	76±15,8	69,5(57-99)	73,7±11,1	70(57-96)	0,952	73,7±11,1	70(57-96)	0,952
Δ FC (bpm)	24,3±13,7	19 (4-60)	23,9±12,8	18(12-49)	0,917	29,4±12,2	28(15-51)	21,3±13,3	17(4-60)	0,017	21,3±13,3	17(4-60)	0,017
Frequência respiratória (cpm)	19,2±5,2	18 (12-32)	19±6,0	18(12-32)	0,856	21,4±6,3	20(12-32)	17,9±4,2	18(12-28)	0,080	17,9±4,2	18(12-28)	0,080
Δ RR (cpm)	9±4,8	8 (0-20)	8,1±4,2	8(4-16)	0,610	10,6±5,1	10(3-20)	7,9±4,2	8(0-16)	0,080	7,9±4,2	8(0-16)	0,080
SpO <sub>2</sub> inicial %	98,1±0,8	98 (94-99)	97,9±0,8	98(96-99)	0,369	97,8±1,2	98(94-99)	98,2±0,5	98(97-99)	0,139	98,2±0,5	98(97-99)	0,139
Δ SpO <sub>2</sub> (em pontos %)	3,7±5,4	1 (0-16)	8±7,8	8(0-22)	0,127	11,6±4,6	12(4-22)	0,5±0,9	0(0-3)	0,000	0,5±0,9	0(0-3)	0,000
Borg inicial	8,5±1,7	8 (6-13)	6,8±1,0	6,5(6-9)	0,003	7,8±1,4	8(6-10)	8,4±1,9	8(6-13)	0,396	8,4±1,9	8(6-13)	0,396
Δ Borg	4,3±2,7	4 (0-10)	5,5±3,2	5,5(1-10)	0,330	5,4±3,1	5,5(1-10)	4±2,4	4(0-9)	0,132	4±2,4	4(0-9)	0,132
DTTC6M (m)	505,3±53,7	510 (401-600)	350,8±70,4	367,5(180-397)	0,000	443,1±94,6	450(180-600)	497±68,5	512(360-600)	0,029	497±68,5	512(360-600)	0,029

Média ± DP, média ± desvio-padrão; Mediana (Min-Max), Mediana (mínimo e máximo); DTC6M, Distância caminhada no Teste de caminhada de seis minutos; Δ Sat, SpO<sub>2</sub> final -SpO<sub>2</sub> inicial; PIM, Pressão Inspiratória Máxima; PEM, Pressão Expiratória Máxima; CVF, Capacidade Vital Forçada; VEF1, Volume Expirado Forçado em um segundo; FC, Frequência cardíaca; Δ FC, FC final - FC inicial; cpm, ciclos por minuto; Δ RR, RR final - RR inicial; Δ Borg, Borg final - Borg inicial.

As diferenças foram consideradas significativas com p < 0,05.

\*Valores expressados como % do valor previsto.

No presente estudo, apenas 8 pacientes caminharam menos de 400 m, com um valor mediano de 367,5 m e valor médio de  $350,8 \pm 70$  m.

Para os grupos separados pela distância caminhada, as únicas diferenças estatisticamente significativas foram frequência cardíaca inicial (mais lenta naqueles que caminharam menos) e grau de dispneia na escala de Borg (menor naqueles que caminharam menos). Não foram observadas diferenças significativas para essas variáveis ao final do TC6M. É difícil uma explicação para esses achados, talvez por causa do pequeno número de pacientes em um dos grupos.

A relação entre distância caminhada e mortalidade não é observada em pacientes padecendo de hipertensão arterial pulmonar não tratada, nos quais a dessaturação durante o TC6M foi melhor preditor de mortalidade *versus* distância caminhada: para cada decréscimo de 1% na  $SpO_2$  houve um aumento de 26% no risco de morte.<sup>12</sup>

A dessaturação durante TC6M demonstrou seu valor como indicador de gravidade da doença e como fator prognóstico. Lama *et al.* demonstraram que, em pacientes com fibrose pulmonar intersticial sem hipoxemia em repouso, uma dessaturação até 88% em qualquer ponto durante o TC6M estava associada a aumento no risco de morte; contudo, não foi observada associação entre TC6M e sobrevida.<sup>26</sup>

Nesse estudo, valores de CVF abaixo do limite inferior da normalidade e VEF1 e índices normais de VEF1/CVF simultaneamente reduzidos, indicativos da presença de um defeito restritivo, foram significativamente mais frequentes entre pacientes exibindo dessaturação. Além disso, pacientes com dessaturação tiveram PEMs significativamente menores e exibiram tendência para PIMs significativamente mais baixas. TC6M não foi capaz de detectar os pacientes que apresentaram reduções em CVF e nem aqueles com pressões expiratórias reduzidas. Em nosso estudo, a dessaturação esteve associada a baixas distâncias caminhadas no TC6M, embora a distância caminhada média no grupo exibindo dessaturação tenha sido muito superior a 350 m.

Em nossos pacientes, foi observada uma associação entre presença de dessaturação ( $\Delta sat \geq 4\%$ ) com os valores de PIM ( $p=0,050$ ) e PEM ( $p=0,028$ ), sugerindo a presença de algum comprometimento dos músculos respiratórios e do diafragma.

Presença de dispneia não explicada (especialmente na posição supina), pequenos volumes pulmonares na radiografia de tórax, disfunção e elevação do diafragma e provas de função pulmonar exibindo padrões de distúrbio restritivo na ausência de envolvimento parenquimatoso sugerem um diagnóstico de síndrome do pulmão encolhido.

Alguns autores constataram que a capacidade do diafragma em gerar pressão fica comprometida em pacientes com a síndrome do pulmão encolhido;<sup>27</sup> contudo, outros autores<sup>28</sup> não foram capazes de demonstrar diminuição na força do diafragma em uma coorte de 12 pacientes.

Em comparação com TC6M, a dessaturação se revelou mais apropriada para detectar pacientes com os indicadores mais comprometidos nas provas de função respiratória. Um estudo já publicado, realizado por nosso grupo, demonstrou que a dessaturação durante TC6M fornece informações adicionais com relação à gravidade da doença em pacientes com esclerodermia apresentando manifestações pulmonares.<sup>13</sup>

Nos casos de dessaturação de oxigênio, a variação intertestes é elevada. Esse fato significa que as decisões terapêuticas não devem tomar por base uma determinação isolada de dessaturação ao esforço registrada em um TC6M. Essa variação intertestes fica patente pelo achado de diferentes valores de  $SpO_2$  ao final de vários testes realizados pelo mesmo paciente.

No estudo de Eaton *et al.* o valor da dessaturação de hemoglobina medida por oximetria de pulso não foi reproduzível, apresentando uma variação inaceitável entre as medições. Contudo, em vez de usar a dessaturação de hemoglobina como variável categórica, esses autores computaram os valores da dessaturação em dois TC6Ms.<sup>29</sup> Acreditamos que, aqui, a informação importante seja a ocorrência da dessaturação *per se*, um fato que não é observado em indivíduos normais.<sup>21</sup> É esperado que a saturação de hemoglobina varie em função de diferentes situações homeostáticas em diversos momentos, sobretudo em indivíduos com doenças pulmonares, nos quais anormalidades na troca gasosa provavelmente estão presentes.

Exceto pelo envolvimento da pleura, a manifestação pulmonar mais comum do LES, todas as demais manifestações pulmonares são infrequentes, e muitas delas podem causar redução da oxigenação durante o esforço por diferentes mecanismos patogênicos. Esses transtornos respiratórios menos comuns em pacientes com LES são: doença pulmonar intersticial, pneumonite lúpica aguda, hemorragia alveolar difusa, hipertensão arterial pulmonar, doença tromboembólica, hipoxemia reversível aguda e síndrome do pulmão encolhido. Vale recordar que a prevalência de sintomas e sinais respiratórios em pacientes com LES varia dependendo de diversos fatores – sobretudo os métodos utilizados no diagnóstico do comprometimento do trato respiratório.

Em atletas, a hipoxemia arterial induzida por esforço é definida como uma redução na pressão do  $O_2$  arterial ( $PaO_2$ ) superior a 1 kPa e/ou saturação da hemoglobina pelo  $O_2$  ( $SaO_2$ ) abaixo de 95%, ambas determinadas pela análise dos gases sanguíneos. A dessaturação é consistentemente observada durante o remo ergômetro máximo, sendo mais pronunciada ao final do exercício.<sup>30</sup> A hipoxemia induzida por esforço é explicada pela interação de muitos fatores diferentes. A  $PO_2$  alveolar deve ser mantida em nível elevado; com isso, a ventilação passa a ser um aspecto crítico. Frequentemente ocorre ampliação da diferença  $P_AO_2 - PaO_2$ , indicando que uma limitação da difusão ou o desvio ou desequilíbrio entre ventilação-perfusão pode estar influenciando o transporte de oxigênio dos alvéolos para os capilares pulmonares. O débito cardíaco aumenta muito, levando a um rápido tempo de trânsito dos eritrócitos nos pulmões e limitando ainda mais a captação do  $O_2$ . É sobejamente conhecida a ocorrência de uma redução na capacidade de difusão pulmonar em seguida ao esforço, e isso sugere lesão na membrana alveolar-capilar.<sup>31</sup> Todos esses fatores foram propostos como estando envolvidos na hipoxemia induzida por esforço, mas o teste de caminhada de 6 minutos é um exercício submáximo. Estados de doença podem facilitar a ocorrência de dessaturação por meio de todos esses mecanismos.

A lesão vascular acompanhada por ativação e lesão das células endoteliais desempenha papel essencial na patogênese do LES.<sup>5</sup> O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é

o principal mediador da angiogênese, tendo sido detectados níveis aumentados de VEGF no soro de pacientes com artrite reumatoide, dermatomiosite/polimiosite, esclerodermia/polimiosite, esclerodermia complicada por doença pulmonar intersticial<sup>32</sup> e LES.<sup>33</sup> O mitógeno está conectado à hipertrofia vascular, inflamação, remodelamento dos tecidos síntese da matriz extracelular e fibrose.<sup>34</sup> Níveis elevados de endelina-1, um potente vasoconstritor, foram observados em muitas doenças colágeno-vasculares, inclusive LES.

A combinação de lesão vascular inflamatória, pressões pulmonares arteriais ligeiramente elevadas e doença intersticial fibrosante em fase inicial com comprometimento do funcionamento do diafragma com o estresse de esforço, embora submáximo, pode explicar a ocorrência de dessaturação durante o TC6M em pacientes com LES.

Somente o acompanhamento desses pacientes poderá esclarecer a relevância da dessaturação durante o TC6M; mas considerando os dados disponíveis de estudos que utilizaram outras doenças, como fibrose pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar (associadas a um prognóstico sombrio), é aconselhável que seja feito um cuidadoso monitoramento dos pacientes com LES exibindo dessaturação durante o TC6M. Um estudo recentemente publicado avaliou a associação entre qualidade de vida e distância caminhada durante o TC6M em pacientes brasileiras com LES na pré-menopausa, comparando-as com um grupo de controle constituído de mulheres saudáveis. Os autores desse estudo concluíram que pacientes com LES caminhavam distâncias mais curtas durante o TC6M, o que foi associado a uma qualidade de vida inferior.<sup>35</sup> Além disso, o achado da dessaturação justifica a indicação de uma avaliação cardiorrespiratória mais completa com o uso do ecocardiograma, estudos de CT, determinações da capacidade de difusão e capacidade pulmonar total.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Rus V, Maury EE, Hochberg MC: The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois lupus erythematosus*. 7th ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:34-44.
- Sato EI, Natour J, Martinelli VPL, Assis LSS, Farão SR, Medeiros EL et al. Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 1991;31:57-62.
- Costallat LTL & Coimbra AMV. Lúpus eritematoso sistêmico: análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário: 1973-1982. *Rev Bras Reumatol*. 1995;35:23-9.
- Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment. In: McCarty DJ & Koopman WJ. *Arthritis and allied conditions - a textbook of rheumatology*, 12. ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993;1155-77.
- Belmont HM, Abramson SB and Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum*, 1996;39:9-22.
- Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, Smith JK, Chi DS. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. *J Interferon Cytokine Res*, 1999;19:91-104.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997;40:1725.
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;166:111-7.
- Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest*, 2003;123:1401-7.
- Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*, 2005;95:199-203.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;161:487-92.
- Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2001;17:647-52.
- Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA Jr, Marques-Neto JF et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest*, 2007;131:217-22.
- Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail*, 2003;5:247-52.
- Pereira CA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumologia*, 2002;28.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*, 1983;127:725-34.
- II Consenso de DPOC. *J Bras Pneumol* 2004;30:s1-s42.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;166:518-624.
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*, 1999;32:719-27.
- Prefaut C, Durand F, Mucci P, Caillaud C. Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med*, 2000;30:47-61.
- Soares MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*, 2011. 37:576-83.
- Cote CG, Casanova C, Marín JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Oca MM et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J*, 2008;31:571-8.
- Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1997;16:313-9.
- Provencher S, Chemla D, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2006;27:114-20.
- Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol*, 2005;43:36-9.

26. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q *et al.* Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168:1084-90.
27. Gibson CJ, Edmonds JP, Hughes GR. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1977;63:926-32.
28. Laroche CM, Mulvey DA, Hawkins PN, Walport MJ, Strickland B, Moxham J *et al.* Diaphragm strength in the shrinking lung syndrome of systemic lupus erythematosus. *Q J Med*, 1989;71:429-39.
29. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;171:1150-7.
30. Nielsen HB. Arterial desaturation during exercise in man: implication for O<sub>2</sub> uptake and work capacity. *Scand J Med Sci Sports*, 2003;13:339-58.
31. Nielsen HB, Boesen M, Secher NH. Near-infrared spectroscopy determined brain and muscle oxygenation during exercise with normal and resistive breathing. *Acta Physiol Scand*, 2001;171:63-70.
32. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, IHN H, Tamaki K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol*, 1998;139:1049-51.
33. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciolekiewicz M. Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, systemic organ manifestation, and nailfold capillaroscopic abnormalities. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2007;55:179-85.
34. Goldie RG. Endothelins in health and disease: an overview. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999;26:145-8.
35. Balsamo S, Nascimento Dda C, Tibana RA, de Santana FS, da Mota LM, Dos Santos-Neto LL. The quality of life of patients with lupus erythematosus influences cardiovascular capacity in 6-minute walk test. *Rev Bras Reumatol*;2013;53:75-87.