- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:50:14

Evidenza obiettiva di intolleranza allo sforzo. Diagnosi differenziale tra dispnea cardiaca e polmonare

Ugo Corrà, Enzo Bosimini

Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico, Veruno (NO)

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 379-383)

Ricevuto il 30 novembre 1999; accettato il 30 gennaio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Ugo Corrà

Divisione di Cardiologia Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS Via per Revislate, 13 28010 Veruno (NO)

L'atto respiratorio avviene inconsciamente, senza apparente sforzo. La dispnea è la percezione dell'atto respiratorio, che è divenuto difficoltoso. Si tratta di un sintomo comune che non ha una definizione universalmente accettata, sia in termini fisiopatologici sia clinici[1,2]. Il respiro spontaneo è prodotto dalla scarica dei motoneuroni che innervano i muscoli respiratori, in risposta ad impulsi nervosi dal cervello ed è regolato da due meccanismi di controllo, uno volontario e l'altro automatico[3]. Il controllo automatico prevede un meccanismo del tutto simile a quello degli organi di senso, dove i recettori stimolati trasferiscono l'informazione centralmente, e qui la sensazione raggiunge il livello di coscienza. Come tutte le sensazioni, la dispnea è soggettiva e può essere condizionata in modo sostanziale da influenze cognitive e contestuali[3].

La dispnea può essere riferita da soggetti sani o malati e può essere descritta in presenza o assenza di iperventilazione, apnea, ipossia o normossia[4]. La dispnea può manifestarsi improvvisamente ed è in genere espressione di una severa patologia (asma, pneumotorace, embolia o edema polmonare) o gradualmente, e rappresenta la dispnea cronica indotta dallo sforzo. Infine, la dispnea può dipendere da cause non organiche, la dispnea psicologica. In questo capitolo tratteremo della dispnea cronica da sforzo.

La varietà delle manifestazioni cliniche della dispnea definisce un fenomeno psicofisiologico complesso mediato da differenti meccanismi. La dispnea sembra dipendere dal tipo di recettori stimolati, dall'intensità dello stimolo e dalla loro interdipendenza. I recettori coinvolti sono muscolari (muscoli respiratori e scheletrici), polmonari, delle vie aeree e chemorecettori. In sintesi, esiste un controllo della respirazione di tipo chimico, con stimoli a partenza da chemorecettori (encefalici, miocardici, polmonari, glomi carotidei ed aortici) e non chimico, influenzato da afferenze dai propriocettori, barocettori, recettori polmonari (risposte alle variazioni di volume) o in seguito a riflessi viscerali o delle vie aeree (irritazione). Non è noto quali siano i recettori e/o i meccanismi responsabili del passaggio dall'atto respiratorio incosciente alla sensazione del respiro[3]. Le alterazioni metaboliche muscolari periferiche che producono un eccessivo accumulo di acido lattico, l'incremento della ventilazione alveolare, l'inefficienza degli scambi gassosi, espressa da un aumento del rapporto tra volume dello spazio morto fisiologico e volume corrente (VD/VT) (ventilazione di aree poco perfuse), l'aumentata impedenza alla respirazione sono ritenuti responsabili della genesi della dispnea in esercizio[5].

Meccanismi responsabili della dispnea nello scompenso cardiaco cronico e nelle malattie respiratorie

Le ripercussioni respiratorie dello scompenso cardiaco cronico (SCC) sono note da anni: nel 1819, Kreytig[6] affermava "siccome i polmoni e il cuore sono tra loro connessi e le funzioni di questi due organi tendono verso lo stesso scopo, è d'uopo necessariamente che la respirazione resti disturbata, se l'azione del cuore è alterata".

Le anomalie morfo-funzionali polmonari dello SCC sono oggetto di un capitolo in questo testo. Le alterazioni riguardano la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:50:14

funzione polmonare a riposo, la capacità di diffusione, la reattività bronchiale, gli aspetti morfologici e metabolici dei muscoli respiratori, l'interazione ventilazione-perfusione[7] che possono, in varia misura, favorire la comparsa di dispnea in esercizio.

In sintesi, nello SCC, i meccanismi coinvolti nella precoce comparsa della dispnea durante esercizio sono: a) l'iperventilazione dovuta alla stimolazione di chemo ed ergorecettori dei muscoli scheletrici; b) l'aumentato lavoro respiratorio, per l'inadeguatezza del rapporto tensione/lunghezza del diaframma e dei muscoli respiratori, segnalata dai propriorecettori; c) la precoce affaticabilità dei muscoli stessi per alterato metabolismo e per ipoperfusione distrettuale.

Nei pazienti affetti da patologia polmonare la comparsa di dispnea dipende dal tipo e dalla severità della patologia. Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, il disadattamento allo sforzo responsabile della dispnea è conseguente, tra gli altri, a: a) un'aumentata ventilazione del VD a riposo ed in esercizio; b) un'accentuata resistenza al flusso inspiratorio; c) una ridotta forza muscolare inspiratoria e facile affaticabilità per l'accentuarsi delle richieste funzionali e metaboliche dei muscoli stessi durante esercizio; d) una compromessa compliance dinamica polmonare e la distorsione della parete toracica che aumentano il lavoro elastico dell'atto respiratorio[8].

Valutazione clinica della dispnea

Nel 1924, Laudry[9] descriveva il significato diagnostico e prognostico della dispnea: "svincolate la dispnea dalle circostanze che ne mutano la fisionomia, fate astrazione dall'emotività del soggetto, dal suo allenamento e dal suo affaticamento, dalle malattie intercorrenti, dalle intemperanze dietetiche ed igieniche. Così ridotta alla sua espressione pura, anche se spesso invisibile ai nostri sguardi e nota solamente ad un'anamnesi corretta, la dispnea conferisce agli altri segni il valore prognostico. Essa è il miglior giudice della capacità funzionale del cuore: dà l'allarme o annuncia la disfatta, ma tra questi due segnali estremi vi è posto per un'infinità di informazioni". Quindi, l'anamnesi rappresenta un momento essenziale nell'approccio valutativo della dispnea[10]. La storia clinica dovrebbe essere orientata all'identificazione di fattori scatenanti, quali tachiaritmie, dolori, o di eventi di recente manifestazione, quali aumento ponderale, edema periferico, infezione polmonare od assunzione di nuovi farmaci: inoltre, dovrebbe essere verificata la presenza di co-fattori, quali obesità, ansietà e decondizionamento[10,11]. In aggiunta, esistono metodi indiretti per la quantificazione della severità del sintomo, scale di valutazione e questionari[12] che permettono di conoscere l'impatto del sintomo sull'attività fisica quotidiana e sulla qualità di vita[12].

Un approfondito esame obiettivo è altrettanto importante e particolare attenzione deve essere indirizzata al sistema cardiovascolare e all'apparato polmonare.

Le valutazioni funzionali specifiche e non invasive, radiografia del torace, elettrocardiogramma a riposo o durante sforzo, ecocardiogramma, spirometria, ossimetria, test di reattività bronchiale, diffusione alveolo-capillare, devono essere suggerite e prescritte in base al sospetto clinico. Il test ergometrico cardiopolmonare è indicato quando, in seguito all'esecuzione delle valutazioni funzionali iniziali, le cause della dispnea rimangono poco chiare o sconosciute.

Il test cardiopolmonare

Il test cardiopolmonare è una metodica non invasiva ampiamente utilizzata nella pratica clinica, nelle divisioni di cardiologia, pneumologia, nei reparti di recupero funzionale e riabilitazione. È un test indicato per definire l'eziopatogenesi della dispnea come causa di limitazione funzionale cardiaca o polmonare[13].

L'utilità diagnostica del test cardiopolmonare è tale solo se il risultato viene interpretato alla luce delle informazioni anamnestiche e cliniche. Un'accurata interpretazione del test cardiopolmonare prevede la conoscenza del comportamento dei principali parametri funzionali cardiorespiratori durante esercizio e quindi una breve revisione è opportuna.

I parametri cardiopolmonari. Una ridotta capacità aerobica (*consumo di ossigeno - VO_2 - max o picco*) riflette una restrizione di disponibilità ed utilizzazione di ossigeno che coinvolge qualsiasi punto della catena respiratoria, dalle vie aeree, ai polmoni, al cuore, alla circolazione, sino alle cellule muscolari. Un VO_2 max ridotto può essere determinato dalla disfunzione di uno o più sistemi coinvolti nel trasporto e nell'utilizzo di ossigeno. Un VO_2 max corrispondente all'84% del valore predetto è considerato come il limite inferiore della normale capacità lavorativa[14]. I pazienti affetti da cardiopatia cronica possono avere una ridotta capacità aerobica per svariati motivi: precoce comparsa di sintomi, ischemia miocardica, aritmie, o per un abnorme incremento della pressione arteriosa sistemica. Viceversa, alcuni pazienti cardiopatici hanno una normale capacità aerobica. Un VO_2 max diminuito può esprimere una ridotta condizione fisica o decondizionamento[13,15,16].

La soglia anaerobica è il momento in cui, durante sforzo, il metabolismo anaerobico si aggiunge a quello aerobico causando un sostanziale incremento della lattacidemia e può essere identificata in modo non invasivo mediante l'analisi di parametri respiratori e metabolici (soglia anaerobica ventilatoria)[17]. I metodi di determinazione sono stati discussi in precedenza in questo testo. La soglia anaerobica ventilatoria viene identificata generalmente tra il 50 e il 60% del VO_2 max nei soggetti sani sedentari, mentre nei pazienti cardiovascolari, e soprattutto in quelli con SCC, la soglia anae-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:50:14

robica ventilatoria compare precocemente, al di sotto del 40% del VO_2 max[15-17]. Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'identificazione della soglia anaerobica ventilatoria è condizionata dalla gravità della patologia respiratoria: una precoce soglia anaerobica ventilatoria suggerisce la concomitanza di disfunzione cardiovascolare.

La *relazione VO_2 e carico lavorativo* (VO_2/WR) esprime l'incremento di VO_2 per carico lavorativo (W) svolto durante un test cardiopolmonare con incrementi ogni minuto o con modalità rampa[16]. Protocolli di esercizio con incrementi lavorativi superiori e prolungati producono brusche variazioni del VO_2, e rendono meno chiara la relazione VO_2/WR. La pendenza della relazione VO_2/WR rappresenta l'efficienza lavorativa aerobica e non è influenzata dall'età, dal sesso e dall'altezza del paziente. In soggetti sani, l'andamento di VO_2/WR è lineare, ma superata la soglia anaerobica ventilatoria, si assiste ad un incremento della pendenza dovuto al maggior coinvolgimento muscolare periferico, al reclutamento dei muscoli respiratori accessori, impegnati ad elevati livelli di ventilazione, ed alla conversione metabolica di acido lattico in glicogeno, attraverso il ciclo di Cori[16]. Il valore di normalità è di circa 10 ml O_2/min/W[14]. Valori ridotti o una minor inclinazione della relazione VO_2/WR esprimono la presenza di una maggiore componente metabolica anaerobica e definiscono la severità del disadattamento cardiovascolare allo sforzo[15]. Il riscontro di VO_2/WR alterato permette la diagnosi di un'intolleranza all'esercizio legata a patologia cardiovascolare, soprattutto se il dato è confermato da una precoce soglia anaerobica ventilatoria e/o da un ridotto polso di ossigeno[15]. La relazione VO_2/WR nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva è simile a quella dei soggetti sani.

Il *polso di ossigeno* riflette il VO_2 per battito cardiaco[13,16]. Il polso di ossigeno al picco dello sforzo < 80% del valore predetto è ritenuto patologico[16]. Un ridotto polso di ossigeno si verifica in condizioni cliniche che determinano uno scarso incremento di gittata cardiaca o una diminuita estrazione periferica di ossigeno. L'andamento del polso di ossigeno è alterato sia nello SCC[4,13,15] sia nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, per effetto delle conseguenze del decondizionamento, della limitazione ventilatoria e verosimilmente dell'ipossemia[4,15,16]. Sia il polso di ossigeno sia la relazione frequenza cardiaca e VO_2 sono condizionati dal trattamento farmacologico (ad esempio betabloccanti, calcioantagonisti, amiodarone, ecc.).

La *relazione frequenza cardiaca e VO_2* è lineare con pendenze variabili in soggetti sani. Una risposta eccessiva è tipica della patologia cardiovascolare, in quanto lo spiccato incremento della frequenza cardiaca compensa lo scarso aumento della gittata cardiaca, determinando un incremento di frequenza sproporzionato rispetto all'andamento del VO_2. Nello SCC, l'andamento della relazione frequenza cardiaca e VO_2 correla in modo meno accurato della frequenza cardiaca massima raggiunta con la capacità funzionale[18]. Valori ed inclinazioni superiori alla norma si osservano in pazienti con patologia polmonare vascolare ed in quelli ipossemici, anemici e nei soggetti decondizionati[6]. Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, la relazione frequenza cardiaca e VO_2 è lineare ma dislocata verso l'alto e la frequenza cardiaca massima raggiunta è ridotta[19].

La differenza tra la frequenza cardiaca massima teorica e quella raggiunta al picco dello sforzo è la *riserva cronotropa*. Nei soggetti sani, la riserva cronotropa è nulla o modesta (< 15 b/min), mentre nei pazienti con SCC o con broncopneumopatia cronica ostruttiva si osserva un'estrema variabilità del dato[16]. La valutazione della riserva cronotropa ha uno scarso potere discriminante e la sua applicazione nell'identificazione delle cause dell'intolleranza allo sforzo e/o della dispnea è suggerita solo nell'ambito di un integrato schema interpretativo.

Salvo circostanze di lavoro intenso, nei soggetti sani lo sforzo fisico non è limitato da fattori funzionali respiratori[16]. La ventilazione minuto (VE) comprende la quota che ventila il VD fisiologico, anatomico e alveolare, e quella che partecipa attivamente agli scambi gassosi. La prima viene comunemente espressa come rapporto VD/VT. Di norma, il VD/VT a riposo è intorno al 30% ed in esercizio si riduce sino al 15-20%, per il progressivo aumento del VT, restando VD sostanzialmente invariato[15,16]. In alcune patologie polmonari, specie vascolari, il rapporto VD/VT è elevato a riposo e non si modifica in esercizio[4,15,16]. Un normale comportamento di VD/VT è generalmente evidente nei pazienti cardiopatici, tuttavia, quelli con SCC possono avere un andamento abnorme per il coinvolgimento vascolare polmonare o per la congestione del piccolo circolo[16]. La VE incrementa inizialmente per un aumento del VT, ma per sforzi più intesi, il maggior contributo viene fornito dell'incremento della frequenza respiratoria. In genere, al picco dello sforzo, la frequenza respiratoria è minore e il VT è maggiore nei pazienti affetti da SCC rispetto ai pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva[20].

La *pressione di anidride carbonica di fine espirazione* ($PETCO_2$) è un parametro che, pur influenzato da apprensione, ansia e condizione fisica, permette di definire l'entità dello sforzo eseguito: nel sano, in condizioni di riposo, varia da 36 a 42 mmHg, in esercizio lieve o moderato aumenta di 3-8 mmHg, mentre se lo sforzo è rilevante, diminuisce[16].

Nella pratica clinica, un concetto utile è quello della *riserva ventilatoria*, espressa dalla differenza tra la massima VE raggiunta in esercizio e la ventilazione massimale volontaria (MVV) misurata in precedenza, a riposo. Nel soggetto sano, la VE può giungere sino al 60-70% di MVV, mentre gli atleti possono arrivare sino al 100%[15,16]. I pazienti con broncopneumopatia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:50:14

cronica ostruttiva (enfisematosi, bronchitici cronici) "bruciano" tutta la riserva ventilatoria, raggiungendo valori superiori a 85% di VE/MVV, mentre nei pazienti cardiopatici ed in quelli con SCC, la riserva ventilatoria è simile a quella dei soggetti sani[4,15,16]. Una riduzione della riserva ventilatoria associata all'alterazione di altri parametri ventilatori suggerisce che la limitazione funzionale sia da ascrivere a patologie polmonari.

Talora, la determinazione dell'emogasanalisi durante esercizio è richiesta per un maggior approfondimento diagnostico delle cause di intolleranza allo sforzo e dei sintomi correlati. La pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO_2) si mantiene sopra a 80 mmHg e la differenza di pressione parziale alveolare ed arteriosa di ossigeno ($PA\text{-}aO_2$) non eccede i 35 mmHg durante sforzo, nei soggetti sani e nella maggior parte dei pazienti con cardiopatia cronica, esclusi quelli con shunt sinistro-destro[16]. Al contrario, i pazienti con patologie respiratorie possono evidenziare un significativo incremento della differenza di $PA\text{-}aO_2$ associato ad un calo di PaO_2, espressione di ipoventilazione relativa alla perfusione regionale.

La differenza della pressione di CO_2 arteriosa e di fine espirazione ($Pa\text{-}PETCO_2$) è > 2 mmHg a riposo: in esercizio, l'aumentata eliminazione di CO_2 polmonare, con conseguente incremento di $PETCO_2$, determina una differenza media di -4 mmHg. La persistenza di una differenza positiva esprime la presenza di VE inefficace durante sforzo[16].

Gli adattamenti cardiopolmonari in esercizio

Fatto salvo le variabilità individuali costituzionali e quelle connesse alle condizioni cliniche, in termini di severità e durata, proviamo a descrivere la risposta cardiopolmonare allo sforzo nella patologia polmonare e nello SCC, al fine di poter identificare l'eziopatogenesi della dispnea da sforzo.

Broncopneumopatia cronica ed enfisema. Pazienti con moderata patologia ostruttiva polmonare hanno elevati valori di VE/VO_2, VE/VCO_2, elevato VD/VT, ipossemia e valori positivi di $Pa\text{-}PETCO_2$, anche se possono raggiungere valori di VO_2 max nei limiti della norma. Tradizionalmente, la riserva ventilatoria è ridotta[4,15,16].

Nelle forme moderate o severe, le alterazioni funzionali respiratorie limitano la prestazione aerobica, pertanto il VO_2 max, la frequenza cardiaca ed il polso di ossigeno sono ridotti al picco dello sforzo. La frequenza respiratoria può raggiungere più di 40 atti/min ed il profilo del respiro è caratterizzato da una riduzione dell'inspirazione associata ad un aumento dell'espirazione[4]. In caso di valutazione invasiva, si osservano tipicamente valori elevati di VD/VT, positivi di $Pa\text{-}PETCO_2$.

Patologia polmonare vascolare. I pazienti con questo tipo di affezione polmonare hanno una disomogeneità di VE e perfusione con ampie zone ventilate ma poco o nulla perfuse. L'anomalia fisiopatologica è confermata dal riscontro di equivalenti ventilatori (VE/VO_2, VE/VCO_2) elevati associati a $PETCO_2$ bassa. In presenza di valutazione dell'emogasanalisi, sono documentabili VD/VT elevati, $Pa\text{-}PETCO_2$ positivi ed ipossemia. La capacità funzionale (VO_2 max), il polso di ossigeno e la riserva ventilatoria possono essere compromessi per le elevate richieste ventilatorie[4,15,16].

Patologia polmonare restrittiva o interstiziale. Classicamente, i pazienti con patologia polmonare restrittiva o interstiziale hanno una ridotta tolleranza allo sforzo, confermata da ridotti valori di VO_2 max e frequenza cardiaca al picco dell'esercizio associata ad una scarsa o nulla riserva ventilatoria[4]. In pazienti ben motivati e poco compromessi, il VO_2 max può avvicinarsi ai valori di normalità. La frequenza respiratoria può raggiungere 80-100 atti/min, con riduzione dei tempi inspiratori ed espiratori e con modesti valori di VT massimali. Il polso di ossigeno è ridotto per ipossemia: la PaO_2 normale a riposo, può scendere sino a livelli < 45 mmHg in esercizio. Al picco dello sforzo, VD/VT è elevato e $Pa\text{-}PETCO_2$ positiva[4,15,16].

Scompenso cardiaco cronico. In genere, pazienti con SCC che eseguono un test cardiopolmonare al treadmill, al contrario di quelli impegnati al cicloergometro, lamentano dispnea. Indipendentemente dalla modalità di esecuzione del test cardiopolmonare, la capacità aerobica, il polso di ossigeno, e il VO_2/WR sono ridotti, la soglia anaerobica ventilatoria, quando identificabile, compare al di sotto del 40% del VO_2 max. La risposta cronotropa è variabile, mentre la riserva ventilatoria è, in genere, preservata. I pazienti con SCC avanzato possono avere un andamento abnorme di VD/VT. La pendenza della relazione VE/VCO_2 è accentuata, e l'entità della risposta correla con la tolleranza all'esercizio e la severità clinica[4,15,16].

La quantificazione della percezione della dispnea durante test cardiopolmonare

L'entità della percezione di dispnea al picco dello sforzo durante test cardiopolmonare è un'indicazione importante per il medico. Non è infrequente osservare che l'entità dei sintomi riferiti al picco dello sforzo non correla con quanto riferito durante l'attività fisica quotidiana. L'apparente incoerenza permette di comprendere meglio il tipo e il grado di limitazione funzionale connesso alla comparsa della dispnea[10] e può suggerire diversi approcci terapeutici (ad esempio training fisico).

Per quantificare la sensazione dello sforzo ed i sintomi ad esso correlati, sono state utilizzate due tecniche psicofisiche: la stima di grandezza e la riprodu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:50:14

zione della grandezza stessa (confronto crociato). Con la prima, si attribuisce un numero alla sensazione, con il secondo metodo, il processo è inverso, partendo da valori numerici è richiesto al soggetto di produrre lo sforzo corrispondente. Nell'ambito delle stime di grandezza, Borg formulò una scala da 0 a 10[21] postulando che le variazioni dello sforzo e dei sintomi connessi fossero empiricamente valutabili e finite. Nella pratica clinica è ampiamente utilizzato, in quanto facilmente comprensibile; tuttavia, il suo reale valore in termini di precisione e riproducibilità è discutibile. La maggior parte dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva o asma lamentano sintomi corrispondenti a valori tra 6 e 8 della scala di Borg: in soggetti sani anziani, la percezione di dispnea raggiunge valori simili ai pazienti "respiratori" di pari età, mentre nei soggetti giovani, la sensazione viene avvertita tra 3.2 e 4.2[22-24].

Altro metodo largamente utilizzato è la scala analogica visiva, che consiste in una linea (100 mm) con immagini descrittive o frasi significative alle estremità, in modo da rappresentare due limiti di condizione fisica (massimo benessere e dispnea insopportabile): il paziente deve apporre un segno sulla linea in corrispondenza della severità della dispnea[25]. Il metodo è semplice ed inevitabilmente soggettivo. Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, la massima sensazione di dispnea avviene tra 71-93 mm, mentre nei soggetti sani giovani tra 43-52 mm[10,22,26].

Conclusioni

La diagnosi differenziale tra la dispnea polmonare e cardiaca spesso è difficile e talora non conclusiva. Una ridotta tolleranza allo sforzo per la precoce percezione di dispnea può essere attribuita a limitazione cardiovascolare, polmonare o periferica, ad esempio, neuromuscolare. L'identificazione della genesi fisiopatologica della dispnea è spesso complicata dalla coesistenza di patologie cardiache e respiratorie e dal decondizionamento. Come per ogni sintomo, l'approccio diagnostico della dispnea richiede un'integrazione di notizie, generiche (presentazione clinica) e specifiche (considerazioni fisiopatologiche). In un adeguato contesto diagnostico, il test cardiopolmonare è una metodica valutativa imprescindibile.

Bibliografia

1. Wassermann K, Casaburi R. Dyspnea. Physiological and pathological mechanisms. Annu Rev Med 1988, 39: 503-15.
2. Killian K, Jones N. Respiratory muscle and dyspnea. Clin Chest Med 1988; 9: 237-48.
3. Ganong WF. Regolazione del respiro. In: Fisiologia medica. 8a edizione. Padova: Piccin Editore, 501-9.
4. Hansen JE. Respiratory abnormalities: exercise evaluation of the dyspneic patient. In: Cardiopulmonary exercise testing. Grune and Stratton, 1986: 71-89.
5. Killian KJ, Jones NL. Mechanisms of exertional dyspnea. Clin Chest Med 1994; 15: 248-57.
6. Kreytig FL. Le malattie del cuore. Vol II. Pavia: It Bizzoni, 1819: 48.
7. Mancini DM. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. Prog Cardiovasc Dis 1995; 37: 347-70.
8. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 1994; 15: 305-25.
9. Laudry C. Leçons de sémiologie cardiovasculaire. Paris: G Doin Ed, 1924.
10. Mahler DA, Horowitz MB. Clinical evaluation of exertional dyspnea. Clin Chest Med 1994; 15: 259-69.
11. Morpurgo M. La dispnea del cardiopatico. Spunti di fisiopatologia e di clinica. G Ital Cardiol 1979; 9: 663-7.
12. Mahler DA. Clinical measurements of dyspnea. In: Dyspnea. Mt Kisco, NY: Futura Publishing Company, 1990: 75-126.
13. Cohen-Solal A. Cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. In: Exercise gas exchange in heart disease. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1996: 17-38.
14. Hansen JE, Sue DY, Wassermann K. Predicted values for clinical exercise testing. Am Rev Respir Dis 1984; 129 (Suppl): S49-S55.
15. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. Clin Chest Med 1994; 15: 423-45.
16. Wassermann K, Sue DY, Hansen JE, et al. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1986: 3-83.
17. Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. Med Sci Sports Exerc 1985; 31: 22-31.
18. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing: physiology, principles, and clinical application. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986.
19. Wassermann K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. Am Rev Respir Dis 1975; 112: 219-49.
20. Messener-Pellenc P, Ximenes C, Brasileiro CF, et al. Cardiopulmonary exercise testing. Determinants of dyspnea due to cardiac or pulmonary limitation. Chest 1994; 106: 354-60.
21. Borg GAV. Psychological basis of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14: 377-81.
22. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scales and modified Borg scale for measurement of dyspnea during exercise. Clin Sci 1989; 76: 277-82.
23. Wilson RC, Jones PW. Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. Clin Sci 1991; 80: 65-70.
24. Wilson RC, Jones PW. Long-term reproducibility of Borg scale of breathlessness during exercise. Clin Sci 1991; 80: 309-12.
25. Aikten RCB. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proc R Soc Med 1969; 62: 989-93.
26. Mador MJ, Kufel TJ. Reproducibility of visual analogue scale of measurement of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 82-7.