

PAULIANE VIEIRA SANTANA

**Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória na
doença pulmonar intersticial fibrosante
comparada aos indivíduos saudáveis**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Pedro Caruso

SÃO PAULO

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santana, Pauliane Vieira

Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória na doença pulmonar intersticial fibrosante comparada aos indivíduos saudáveis / Pauliane Vieira Santana. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.

Orientador: Pedro Caruso.

Descritores: 1.Músculos respiratórios 2.Fibrose pulmonar 3.Qualidade de vida
4.Dispneia 5.Exercício 6.Mecânica respiratória

USP/FM/DBD-234/16

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças pulmonares intersticiais fibrosantes (DPIFs) se caracterizam por dispneia, intolerância aos esforços e prejuízo da qualidade de vida. Apesar de existirem vários mecanismos implicados, a fisiopatologia da dispneia e limitação aos esforços não é completamente elucidada. A disfunção da musculatura ventilatória tem sido postulada como um fator envolvido. O objetivo do estudo foi investigar a ocorrência de disfunção muscular ventilatória em pacientes com DPIF comparados a indivíduos saudáveis, e correlacionar a disfunção muscular com a qualidade de vida, dispneia e intolerância ao exercício. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo prospectivo, caso-controle envolvendo 62 indivíduos, sendo 31 pacientes com DPIF e 31 voluntários saudáveis. Os indivíduos foram avaliados em 2 visitas. Na visita 1 foram avaliados o grau de dispneia (escala de MRCm), a qualidade de vida (SGRQ), a função pulmonar, e o desempenho num teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) além de caracterização da mobilidade e espessura do diafragma ao ultrassom (US). Na visita 2, foram avaliadas: 1) a força muscular ventilatória estática volitiva (PI_{máx}, PE_{máx}, SNIP, PesSniff, PgaSniff, PdiSniff, e PgaTosse) e não volitiva através da estimulação magnética bilateral do nervo frênico (TwPes, TwPga e TwPdi) e das raízes dorsais em T10 (TwT10Pga); 2) a sincronia toracoabdominal (por pletismografia de indutância); 3) o recrutamento dos músculos inspiratórios (eletromiografia de superfície do músculo escaleno) e expiratórios (eletromiografia de superfície do músculo oblíquo externo). A seguir foi realizado um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em cicloergômetro limitado por sintomas. As medidas de força muscular não volitiva foram repetidas após o TECP para investigar a ocorrência de fadiga muscular ventilatória. **RESULTADOS:** os pacientes com DPIFs apresentavam: dispneia aos esforços; limitação do desempenho no TC6M e prejuízo de qualidade de vida. Os pacientes com DPIF apresentaram redução da mobilidade diafragmática na respiração profunda, aumento da espessura na CRF e redução da fração de espessamento do diafragma ao US. Não houve diferenças entre pacientes e controles na força muscular volitiva e não volitiva e na proporção de fadiga ins e expiratória após o esforço. Contudo, os pacientes apresentaram fadiga ventilatória em cargas menores de exercício. Nos pacientes com DPIF houve uma redução no desempenho do exercício associada a uma limitação ventilatória, dessaturação e dispneia. Os pacientes com DPIF apresentaram uma proporção maior de assincronia no pico do exercício além de maior recrutamento do músculo escaleno. As relações entre a força ventilatória inspiratória e os volumes pulmonares indicaram um desacoplamento neuromecânico (DNM) que se correlacionou com a dispneia nos pacientes com DPIF. **CONCLUSÕES:** Os pacientes com DPIF apresentam disfunção muscular ventilatória ao repouso caracterizado pela redução da mobilidade do diafragma na respiração profunda, aumento da espessura e redução da fração de espessamento. Ao esforço, na DPIF, a disfunção muscular ventilatória foi caracterizada pela ocorrência de fadiga ventilatória em baixas cargas de exercício, recrutamento predominante dos músculos inspiratórios acessórios, assincronia toracoabdominal e desacoplamento neuromecânico que contribuíram para limitação do desempenho e dispneia.

Descritores: Músculos respiratórios; Fibrose pulmonar; Qualidade de vida; Dispneia, Exercício; Mecânica respiratória

ABSTRACT

INTRODUCTION: fibrosing interstitial lung diseases (FILDs) are characterized by dyspnea, exercise intolerance and impaired quality of life. While there are several mechanisms involved, the occurrence of dyspnea and exercise limitation is not fully elucidated. The dysfunction of the respiratory muscles has been postulated as a contributing factor. The aim of the study was to investigate the occurrence of respiratory muscle dysfunction in patients with FILDs compared to healthy subjects and to correlate respiratory muscle dysfunction with quality of life, dyspnea and exercise intolerance. **METHODS:** A prospective, case-control study involving 62 subjects, 31 patients with FILD and 31 healthy volunteers. Subjects were evaluated in two visits. At visit 1, subjects underwent clinical evaluation to assess dyspnea (MRCm), quality of life (SGRQ), pulmonary function and also characterization of mobility and thickness of the diaphragm on ultrasound (US). Subjects performed a 6-minute walk test (6MWT). In the second visit were evaluated: 1) maximum static respiratory pressures through volitional (MIP, MEP, SNIP, PesSniff, PgaSniff, PdiSniff and PgaCough) and non-volitional methods – cervical Twitches (TwPes, TwPga and TwPdi) and T10 Twitches (TwT10Pga); 2) thoracoabdominal synchrony (by respiratory inductance plethysmography); 3) recruitment of inspiratory muscle (surface electromyography of scalene muscle) and expiratory (surface electromyography of the external oblique muscle). Then, subjects performed an incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET). The non-volitional muscle strength measures were repeated after the CPET to investigate the occurrence of fatigue. **RESULTS:** The patients with FILDs exhibited dyspnea on exertion; limited performance on 6MWT and impaired quality of life. On ultrasound, patients with FILD had decreased diaphragmatic mobility during deep breathing, increased thickness in the functional residual capacity (FRC) and reduced diaphragm thickness fraction. Between patients and controls, there were no differences in volitional and non-volitional strength and in the occurrence of respiratory fatigue. However, patients presented respiratory fatigue under lower exercise loads. In patients with FILD there was a decrease in exercise performance associated with ventilatory limitation, desaturation and dyspnea. Patients with FILD had a higher proportion of asynchrony at exercise peak and greater recruitment of the scalene muscle. In patients with FILD, higher inspiratory effort- displacement ratios indicated a neuromechanical uncoupling (DNM) that correlated with dyspnea. **CONCLUSIONS:** Patients with FILD exhibited respiratory muscle dysfunction at rest characterized by the reduction of diaphragmatic mobility in deep breathing, increased thickness on FRC and reduced thickness fraction. In FILD, exercise was associated with respiratory muscle dysfunction characterized by the occurrence of respiratory fatigue, thoracoabdominal asynchrony, greater recruitment of inspiratory muscles and neuromechanical uncoupling that contributed to limiting the performance and dyspnea.

Descriptors: Respiratory muscles; Pulmonary fibrosis; Quality of life; Dyspnea; Exercise; Respiratory mechanics

DEDICATÓRIA

**Aos meus filhos, João Vitor e Lucas, meus companheiros,
minha razão de ser.**

À minha família, meu esteio, meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

À minha família sem a qual a realização desse e de outros sonhos jamais teria sido possível:

-Meu pai, Vicente, quanta saudade, tanta falta que você sempre fez.

-Minha mãe, Vera, meu exemplo de dedicação e superação, meu amparo moral. Em momentos críticos, lembro-me do seu colo

-Minha irmã Ana Paula, minha encantadora fonte de sabedorias populares. Você não deve saber o quanto te admiro.

-Meu irmão Paulo Jose, um caipira gentil e generoso, sempre alegre e disponível. Um encanto, mais que um irmão

-Minha sobrinha Ariane, suas divagações me divertem.

Ao meu orientador, Dr. Pedro Caruso: por acreditar na minha capacidade de realizar este projeto. Sua contribuição técnica indispensável, seu conhecimento e pragmatismo me devolveram a direção em momentos críticos. Pela amizade.

Ao meu coorientador: Dr. André Luís P. de Albuquerque: por sua contribuição gentil. Sua presença sempre generosa e agregadora, seu envolvimento em cada subprojeto ao longo destes quatro anos foi fundamental para o crescimento do nosso grupo.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho: por se manter disponível apesar de tantas atribuições. Por se manter empolgado com o crescimento individual de cada um de nós.

Ao Dr. João Marcos Salge: seu invejável conhecimento em fisiologia trouxe grande contribuição técnica, desde os idos da residência em pneumologia. Sempre esteve presente com um sorriso e gentileza inigualáveis.

Aos pacientes.

Aos meus colegas do grupo de estudo de músculos respiratórios. Em especial àqueles com quem convivi mais intensamente nesses 4 anos:

À Leticia Cardenas, com quem dividi coletas, análises, planilhas e mais planilhas infundáveis. Parecia que não acabaria nunca não é mesmo?

Ao Jeferson, presente nas coletas com sua divertida caipirice São-Carlense. Pelos conhecimentos do submundo dos arquivos

Aos demais integrantes do grupo que contribuem cada um ao seu modo para o crescimento deste laboratório. Pela divisão de conhecimento em nossas reuniões. Obrigada: Renata, Marcelo, Mayra, Patrícia, André e o nosso mascote Vinicius.

À Carmem, pelo apoio a este grupo.

À Elena Prina, sua passagem ainda que breve por este grupo deixou contribuições fundamentais

A Faculdade de Medicina da USP e à Disciplina de Pneumologia: por permitir a realização deste trabalho

À minha banca de qualificação, Dr Bruno Baldi, Dr. João Marcos Salge, Dr. Pedro Medeiros Junior: pelas críticas e sugestões que enriqueceram este trabalho.

À equipe do Laboratório de Função Pulmonar: em especial à Fabi que sempre se prontificou a me ajudar no agendamento das provas de função pulmonar

À Solange e Lucia da secretaria da pneumologia: sempre cooperativas

Aos membros do Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais:

Em especial ao meu amigo “filósofo” Daniel Antunes, sua colaboração foi fundamental na fase inicial de recrutamento dos pacientes. Nossas conversas sobre a vida sempre foram muito divertidas

Ao Fabio Arimura (Buda) por colaborar no recrutamento e no acesso aos dados dos pacientes

Aos demais colegas do grupo de doenças intersticiais em especial ao Dr Ronaldo Kairalla

Aos coordenadores da Pós-Graduação da Pneumologia, Dr. Mário Terra e Dr. Rogério de Souza: pela dedicação ao crescimento da Pós-Graduação da Pneumologia.

À FAPESP, pelo fomento que tornou possível a realização deste projeto.

Aos meus amigos Muppets – reis e rainhas do escracho. Uma amizade sincera que o tempo não desfaz. Em especial ao Vasco- Caco, meu fiel companheiro de batalhas e bobagens.

Ao Mauro Tucci – um amigo, uma generosidade ímpar. Sua ajuda “computacional” tornou possível a finalização deste trabalho. Sem você não seria possível.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante	1
1.1.1 Considerações iniciais	1
1.1.1 Doença Pulmonar Intersticial - Importância	3
1.1.2 Doença Pulmonar Intersticial - Quadro clínico	4
1.1.3 Doença Pulmonar Intersticial - Diagnóstico	4
1.1.4 Alterações fisiológicas nas Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes	5
1.1.4.1 Aspectos funcionais - Mecânica ventilatória nos pacientes com DPIFs	6
1.1.4.2 Fisiologia durante o exercício	9
1.1.5 A musculatura ventilatória na restrição pulmonar	11
1.1.6 A musculatura ventilatória na restrição pulmonar - papel do ultrassom do Diafragma	15
1.1.7 Dispneia na DPIF	16
1.1.8 Qualidade de vida nos pacientes com DPIF	19
1.1.9 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)	20
1.1.10 Cinemática ventilatória	20
1.2 Racional do estudo	23
2. HIPÓTESES DO ESTUDO	24
2.1 Hipótese principal	24
2.2 Hipótese secundária	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo primário	25

3.2 Objetivos secundários.....	25
4 MÉTODOS	26
4.1 Desenho do estudo	26
4.2 População	26
4.3 Critérios de Inclusão	26
4.4 Critérios de exclusão.....	27
4.5 Cálculo amostral	28
4.6 Aprovação da pesquisa.....	28
4.7 Delineamento do estudo	28
4.8 Visita 1	30
4.8.1 Avaliação clínica	30
4.8.2 Avaliação e classificação da dispneia.....	30
4.8.2.1 Questionário Respiratório de Saint George - SGRQ	31
4.8.3 Prova de função pulmonar completa	31
4.8.3.1 Espirometria	31
4.8.3.2 Pletismografia de corpo inteiro	32
4.8.3.3 Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL _{co})	32
4.8.4 Avaliação das pressões respiratórias máximas - Métodos volitivos	32
4.8.4.1 Pressão inspiratória máxima (P _{lmáx})	32
4.8.4.2 Pressão expiratória máxima (P _{Emáx})	33
4.8.4.3 Pressão esofágica (P _{es}), gástrica (P _{ga}) e transdiafragmática (P _{di}).....	33
4.8.4.4 Pressão inspiratória nasal durante o fungar (SNIP)	35
4.8.5 Métodos não-volitivos para medida das pressões respiratórias máximas - Estimulação magnética.....	37
4.8.6 Avaliação da sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal.....	39
4.8.7 Avaliação da musculatura ventilatória acessória	41
4.8.8 Avaliação do trabalho respiratório e produto pressão-tempo.....	43
4.8.9 Teste de exercício cardiopulmonar incremental máximo em cicloergômetro	47
4.10 Visita 2	49
4.10.1 Ultrassom (US) do diafragma	49
4.10.2 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M).....	51
4.11 Análise estatística	51
5 RESULTADOS	53
5.1 Casuística e características gerais.....	53

5.2 Aspectos demográficos e funcionais.....	54
5.3 Características funcionais	54
5.3.1 Função pulmonar	54
5.3.2 Dispneia.....	55
5.3.3 Desempenho no teste de caminhada de 6 minutos	56
5.3.4 Qualidade de vida relacionada à saúde.....	57
5.3.5 Força muscular ventilatória volitiva	58
5.3.5 Força muscular ventilatória não volitiva	59
5.3.5 Pressões, recrutamento muscular e sincronia na ventilação em repouso ..	59
5.3.6 Mobilidade e espessura do diafragma ao ultrassom.....	62
5.3.6 Avaliação dinâmica durante teste de exercício cardiopulmonar	64
5.3.6 Comparação das variáveis em isocarga	66
DISCUSSÃO	72
CONCLUSÃO.....	81
REFERÊNCIAS.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATA.....	Assincronia toracoabdominal
ATS.....	American Thoracic Society
BAMPS.....	<i>Bilateral anterior magnetic phrenic stimulation</i>
CI.....	Capacidade inspiratória
CVMQ.....	Contração voluntária máxima do quadríceps
CVL.....	Capacidade vital lenta
CVF.....	Capacidade vital forçada
CPT.....	Capacidade pulmonar total
CRF.....	Capacidade residual funcional
C3.....	Terceira vértebra cervical
C4.....	Quarta vértebra cervical
C5.....	Quinta vértebra cervical
DB.....	<i>Deep breathing</i>
DLCO.....	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DP.....	Desvio padrão
DPI.....	Doença pulmonar intersticial
DPIF.....	Doença pulmonar intersticial fibrosante
DPOC.....	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DTC.....	Doença do tecido conjuntivo
DTC6.....	Distância percorrida do teste de caminhada de 6 minutos
E min.....	Espessura mínima
E máx.....	Espessura máxima

Ei.....	Elastância
EELV	<i>End expiratory lung volume</i>
Ecm.....	Músculo esternocleidomastoideo
EMG.....	Eletromiografia
ERS.....	<i>European Respiratory Society</i>
FE.....	Fração de espessamento
FPI.....	Fibrose pulmonar idiopática
FR.....	Frequência respiratória
IQ.....	Intervalo interquartil
IMC.....	Índice de massa corporal
MRC.....	<i>Medical Research Council</i>
OEP	Pletismografia optoeletrônica
Obex.....	Músculo oblíquo externo
PAO ₂	Pressão parcial de oxigênio alveolar
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
PAO ₂ -PaO ₂	Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio
P _{el}	Pressão elástica
PEmáx.....	Pressão expiratória máxima
Pdi.....	Pressão transdiafragmática
PEEP.....	Pressão expiratória final positiva
Pes.....	Presão esofágica
P _{ET} O ₂	Pressão parcial final de O ₂
P _{ET} CO ₂	Pressão parcial final de CO ₂
Pga.....	Pressão Gástrica

PH.....	Pneumonia de hipersensibilidade
PIA.....	Pneumonia intersticial aguda
PII.....	Pneumonia intersticial idiopática
PI _{máx}	Pressão inspiratória máxima
P _{mo}	Pressão de boca
PINE.....	Pneumonia intersticial não específica
P _{pl}	Pressão pleural
PTP.....	<i>Pressure time product</i>
PuO ₂	Pulso de oxigênio
RC.....	<i>Ribcage</i>
RC _{ab}	<i>Ribcage</i> abdominal
RC _p	<i>Ribcage</i> tóraco-pulmonar
QB.....	<i>Quiet breathing</i>
QVRS.....	Qualidade de vida relacionada à saúde
Raw.....	Resistência total das vias aéreas
RER.....	Quociente respiratório
RMS.....	<i>Root mean square</i>
SBPT.....	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
Sca.....	Músculo escaleno
SGRQ.....	<i>Saint George Respiratory Questionary</i>
Sniff.....	Manobra inspiratória rápida e profunda similar ao fungar
SNIP.....	<i>Sniff nasal inspiratory pressure</i>
SatO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio

sRaw.....	Resistência específica das vias aéreas
TCAR.....	Tomografia computadorizada de alta resolução
TC6M.....	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE.....	Termo de consentimento livre e esclarecido
T _E	Tempo expiratório
TECP.....	Teste de esforço cardiopulmonar
TGV.....	Volume de gás torácico
T _I	Tempo inspiratório
T _{TOT}	Tempo total do ciclo
T10.....	Décima vértebra torácica
US.....	Ultrassom
VD.....	Ventilação do espaço morto
VC.....	Volume corrente
VO ₂	Consumo de oxigênio
VCO ₂	Liberação de dióxido de carbono
VT.....	<i>Tidal volume</i>
VE.....	Ventilação minuto
VE/VO ₂	Equivalente ventilatório para o O ₂
VE/VCO ₂	Equivalente ventilatório para o CO ₂
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO ₂	Consumo de oxigênio
VPEF.....	Volume pulmonar expiratório final
V/Q.....	Relação ventilação-perfusão
VR.....	Volume residual

VVM.....Ventilação voluntária máxima

WOB.....*Work of breathing*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Nova classificação das DPIs de acordo com a SBPT.....	3
Figura 2 - Curva Pressão x Volume de indivíduo normal e paciente com fibrose pulmonar	6
Figura 3 - Respostas típicas ao exercício em pacientes com doença pulmonar intersticial comparado com indivíduos normais	7
Figura 4 - Tempo inspiratório e tempo total do ciclo em pacientes e controles durante incrementos de ventilação	8
Figura 5 - Alterações dos volumes pulmonares operantes com o incremento da ventilação durante o exercício	9
Figura 6 - Respostas ao exercício em voluntários saudáveis e pacientes com DPI – dispneia, padrão respiratório e frequência respiratória	17
Figura 7 - Modelos compartimentais e ação da musculatura ventilatória	21
Figura 8 - Fluxograma do protocolo de avaliação dos pacientes com DPIF	29
Figura 9 - Posicionamento adequado dos cateteres esofágico no terço distal do esôfago e do cateter gástrico na porção proximal do estômago	34
Figura 10 - Registro das pressões esofágica e gástrica com a característica imagem em espelho	35
Figura 11 – Realização da manobra de Sniff com registro simultâneo das pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática	36
Figura 12 - Posicionamento das bobinas para estimulação magnética cervical bilateral do nervo frênico	38
Figura 13 – Cálculo do ângulo de fase através do método de Lissajous	40

Figura 14 – Análise dos sinais da pletismografia de indutância respiratória num paciente com DPI durante o exercício no TECP	41
Figura 15 – Posicionamento dos eletrodos de superfície para aquisição dos sinais de eletromiografia	43
Figura 16 – Análise dos sinais das pressões esofágica e gástrica, e da atividade eletromiográfica do musculo escaleno anterior na respiração em repouso e durante a realização da manobra de capacidade inspiratória	43
Figura 17 – Diagrama de Campbell de um dos pacientes com DPI, durante o exercício, em e do PTP do paciente na mesma carga	44
Figura 18 – Registro de sinais de pressão esofágica, pressão gástrica, Resprtrace tórax, Resprtrace abdominal de um paciente com DPI no Repouso e durante a realização do TECP	45
Figura 19 – Processamento “off-line” dos sinais	46
Figura 20 - Paciente com DPI monitorizado com todos sinais de interesse, posicionado em um cicloergômetro para início do TECP	47
Figura 21 - Ultrassom do diafragma para avaliação da mobilidade e espessamento	50
Figura 22 - Detalhes referentes ao recrutamento dos pacientes com DPIF.....	53
Figura 23 - Avaliação de mobilidade diafragmática nos controles e pacientes com DPIF na respiração tranquila e profunda.....	63
Figura 24 - Avaliação do espessamento diafragmático em controle e paciente com DPIF.....	63
Figura 25 - Comportamento das pressões esofágica gástrica e transdiafragmática durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos DPIF e controle.....	66

Figura 26 – Comportamento das variáveis metabólicas e ventilatórias durante o teste de exercício incremental nos grupos controle e DPIF.....	67
Figura 27 – Comportamento da mecânica respiratória durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos DPIF e controle.....	68
Figura 28 – Comportamento dos músculos acessórios e da sincronia toracoabdominal durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos DPIF e controle.....	69
Figura 29- Comportamento do trabalho ventilatório total (WOB), trabalho elástico (WOB _{EL}), do produto pressão-tempo (PTP) e produto pressão-tempo elástico (PTP _{EL}) durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos controle e DPIF.....	70
Figura 30 - Comportamento da dispneia (escala de Borg) em função da carga e da ventilação durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos controle e DPIF.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Respostas usuais dos pacientes com DPIF ao teste de exercício.....	10
Tabela 2 - Estudos clínicos da força muscular em pacientes com DPIFs	14
Tabela 3 - Características clínicas, funcionais e demográficas dos controles e dos pacientes com doença pulmonar intersticial.....	55
Tabela 4 – Achados da função pulmonar nos pacientes com DPIF.....	56
Tabela 5 – Desempenho dos pacientes com doença pulmonar intersticial no Teste de Caminhada de 6 minutos.....	57
Tabela 6 – Qualidade de vida nos pacientes com DPIF.....	57
Tabela 7 – Avaliação da força muscular ventilatória estática volitiva nos controles e pacientes com doença pulmonar intersticial.....	58
Tabela 8 – Avaliação da força muscular ventilatória estática não volitiva pré e pós-esforço nos controles e pacientes com doença pulmonar intersticial.....	60
Tabela 9 – Pressões, recrutamento muscular e sincronia na ventilação em repouso.....	61
Tabela 10 - Mobilidade e espessura diafragmática nos controles e pacientes com doença pulmonar intersticial.....	62
Tabela 11 - Correlação da mobiliade na respiração profunda e a fração de espesamento com os volumes pulmonares e dispneia nos pacientes com DPIF	64
Tabela 12 - Teste de exercício cardiopulmonar.....	65

1 INTRODUÇÃO

A disfunção muscular ventilatória pode contribuir para a dispneia e limitação aos esforços, características das doenças pulmonares intersticiais fibrosantes. No entanto, a disfunção muscular ventilatória não foi completamente investigada nestes pacientes.

1.1 A Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante

1.1.1 - Considerações iniciais

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são um grupo extenso e heterogêneo de afecções caracterizadas por um misto de inflamação e fibrose acometendo o interstício pulmonar, que são agregadas coletivamente em razão da semelhança de achados clínicos, radiológicos e funcionais. Dentre as DPIs, reconhecemos desde entidades mais usuais, tais como a fibrose pulmonar idiopática (FPI) e a sarcoidose, ambos com uma incidência anual de 5 a 10 por 100.000 pessoas por ano, até condições excepcionalmente raras como a proteinose alveolar que têm uma incidência estimada na população menor que um caso por milhão (1-5).

A etiologia das DPIs varia consideravelmente. Existem condições com etiologia bem caracterizada como, por exemplo, pneumoconioses, doenças autoimunes do tecido conjuntivo, doenças pulmonares induzidas por drogas, pneumonia de hipersensibilidade. Outras DPIs, contudo, tem etiologia desconhecida, como, por exemplo, a FPI.

Outro aspecto desafiador nas DPIs compreende a variabilidade na apresentação: uma mesma doença pode apresentar evolução aguda ou crônica; podem haver diferentes aspectos radiológicos e anatomopatológicos (por exemplo, pneumonite de hipersensibilidade); e doenças dentro da mesma subcategoria podem ter progressão e prognósticos variáveis (6).

Considerando a ampla variedade de entidades envolvidas, recomenda-se que o diagnóstico envolva um esforço multidisciplinar com avaliação clínica, radiográfica e patológica (7, 8). Um diagnóstico preciso das DPIs, mesmo aquelas fibrosantes, é importante para o manejo dos pacientes (9).

Considerando a complexidade do diagnóstico e manejo das DPIs, as sociedades de Pneumologia empreenderam esforços na padronização do diagnóstico, através de sistemas de classificação das doenças, com vários objetivos:

1. Agrupar doenças de acordo com critérios específicos, como critérios clínicos, radiológicos e histopatológicos;
2. Aperfeiçoar a comunicação entre os profissionais que manejam pacientes com DPIs;
3. Facilitar a realização de registros epidemiológicos;
4. Melhorar a abordagem terapêutica e a determinação do prognóstico.

Em 2002, a *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS) propuseram uma classificação das DPIs (7) com duas categorias: causas ou associações conhecidas e causas desconhecidas. Esta última categoria foi subdividida em: pneumonias intersticiais idiopáticas (PIIs); doenças granulomatosas; e outras doenças. Em 2012, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) apresentou sua classificação (6) para as DPIs (Figura 1).

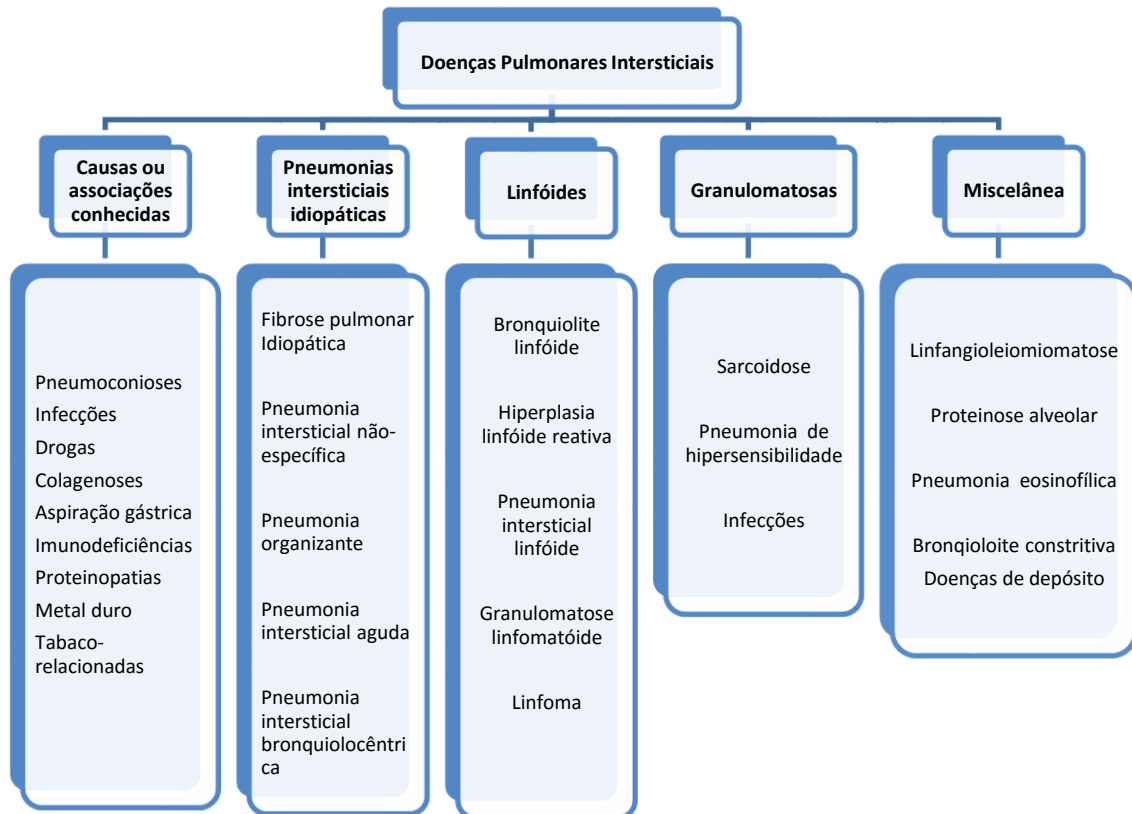


Figura 1 – Nova classificação das DPIs de acordo com a SBPT.

Adaptado de “Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizadas nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia”(6).

1.1.1 Doença Pulmonar Intersticial - Importância

Existem bem mais de 300 entidades reconhecidas dentro do espectro das DPIs, representando uma importante causa de morbidade e mortalidade. Embora, individualmente, a maioria das DPIs sejam raras, coletivamente, estima-se que as DPIs contribuam por 15% dos casos que se apresentam para atendimento em clínicas respiratórias (10).

A heterogeneidade das DPIs desafia o diagnóstico e manejo, exigindo uma abordagem multidisciplinar que acarreta complexidade e custos no atendimento. Apesar destes esforços, somente cerca de 35% dos casos de DPI tem uma causa conhecida.

As taxas de sobrevida em cinco anos variam de 20%, na fibrose pulmonar idiopática (11), até aproximadamente 100% na pneumonia em organização (12).

Não há dados precisos sobre a morbidade e custos totais nas DPIs. Considerando que algumas entidades, como a FPI, têm curso clínico devastador, com resposta precária aos tratamentos, geralmente, a evolução gradativa da doença implica em afastamento do paciente de suas atividades laborais, frequentes hospitalizações por exacerbações, necessidade de oxigenioterapia domiciliar e, em casos selecionados, indicação de transplante pulmonar.

1.1.2 Doença Pulmonar Intersticial - Quadro clínico

Usualmente, a maioria dos pacientes com DPIs procuram atendimento médico queixando-se de dispneia, que habitualmente está relacionada aos esforços e tem caráter progressivo. É importante quantificar a dispneia, porque em determinadas entidades como a FPI, a dispneia se correlaciona inversamente com a capacidade vital forçada CVF, a qualidade de vida e o prognóstico (13). Ocorre também uma intolerância aos esforços que tende a ser progressiva. Outro sintoma usual nas DPIs é a tosse, geralmente seca.

O exame físico dos pacientes com DPIs geralmente revela estertores inspiratórios em velcro. O baqueteamento digital é um achado frequente nas formas fibrosantes de DPIs.

Como existe uma infinidade de etiologias de DPIs, uma história minuciosa sobre fatores de riscos (exposições ocupacionais, tabagismo, avaliação de comorbidades, presença de sinais e sintomas que possam indicar doenças sistêmicas) pode fornecer informações relevantes.

1.1.3 Doença Pulmonar Intersticial - Diagnóstico

Conforme já discutido, o diagnóstico das DPIs representa um desafio complexo e as sociedades de pneumologia recomendam que haja um esforço multidisciplinar envolvendo os achados clínicos, funcionais (usualmente representados por um distúrbio restritivo na prova de função pulmonar) e radiológicos.

Na radiografia de tórax, os achados mais compatíveis são a redução dos volumes pulmonares, e a presença de um infiltrado intersticial bilateral, geralmente de aspecto retículo-nodular. A avaliação radiográfica deve ser complementada com a realização da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax. A TCAR tem um papel essencial no diagnóstico diferencial das DPIs, podendo, em diversas condições, ser conclusiva para o diagnóstico quando aliada aos dados clínicos (6).

Com relação à prova de função pulmonar, o padrão funcional em muitos pacientes com doença pulmonar intersticial é classicamente restritivo. Em geral, a capacidade vital forçada (CVF) é mais reduzida do que a capacidade pulmonar total (CPT)(14).

Diante da suspeita de uma DPI, é possível que a avaliação clínica, funcional e radiológica aponte um diagnóstico com segurança. Contudo, caso este fluxo de avaliação inicial não permita estabelecer um diagnóstico com confiança, outros exames complementares podem ser necessários, como a realização de um lavado broncoalveolar e, em algumas situações, a realização de uma biópsia pulmonar cirúrgica (6).

1.1.4 Alterações fisiológicas nas Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes

As Doenças pulmonares intersticiais fibrosantes (DPIFs) são doenças inflamatórias que afetam o interstício pulmonar. O acometimento inflamatório envolve obliteração completa ou parcial das unidades alveolares, invasão dos espaços alveolares por células ou exsudato inflamatório, espessamento das paredes alveolares por deposição de matriz extracelular e destruição do parênquima pulmonar. As consequências fisiológicas decorrentes destas alterações são a perda funcional da unidade alvéolo-capilar, alteração da mecânica pulmonar e disfunção hemodinâmica secundária.

No presente estudo, nos interessa a compreensão das DPIs que cursam com fibrose do interstício pulmonar, Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes (DPIFs), nas quais as alterações funcionais da mecânica ventilatória são mais pronunciadas

podendo estar associada a disfunção muscular ventilatória que é o nosso objetivo de estudo.

1.1.4.1 Aspectos funcionais - Mecânica ventilatória nos pacientes com DPIFs

A fibrose do interstício pulmonar acarreta uma redução substancial da complacência pulmonar. Esta redução da complacência se traduz num deslocamento para direita e para baixo na curva pressão x volume do pulmão em quaisquer volumes pulmonares (Figura 2). O recolhimento pulmonar é aumentado ao longo de toda capacidade inspiratória. Há uma redução dos volumes e capacidades pulmonares, sobretudo das capacidades vital (CV) e pulmonar total (CPT) (15-18). As DPIFs caracterizam-se funcionalmente, portanto, como um distúrbio ventilatório restritivo.

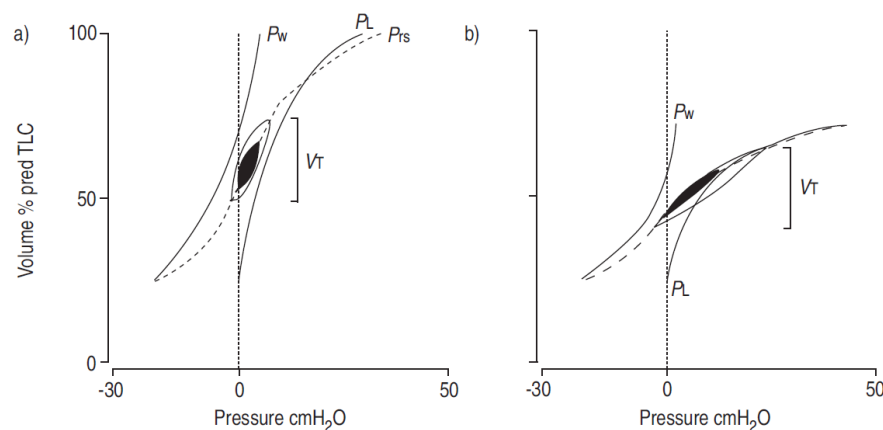


Figura 2 - Curva Pressão x Volume dos componentes do sistema respiratório (RS): caixa torácica (W) e parênquima pulmonar (L). Comportamento fisiológico em um indivíduo normal (a) e na fibrose pulmonar (b). Notar a queda acentuada da complacência do componente pulmonar (L) no doente com fibrose pulmonar. Adaptado de O'Donnell (16).

Como consequência desta redução da complacência pulmonar, os pacientes com DPIFs tem um padrão respiratório característico no repouso que se acentua no esforço, caracterizado por aumentos substanciais da frequência respiratória (FR) para compensar a limitação do volume corrente (*tidal volume* – V_T) resultando num ritmo de respiração rápida e superficial (Figura 3).

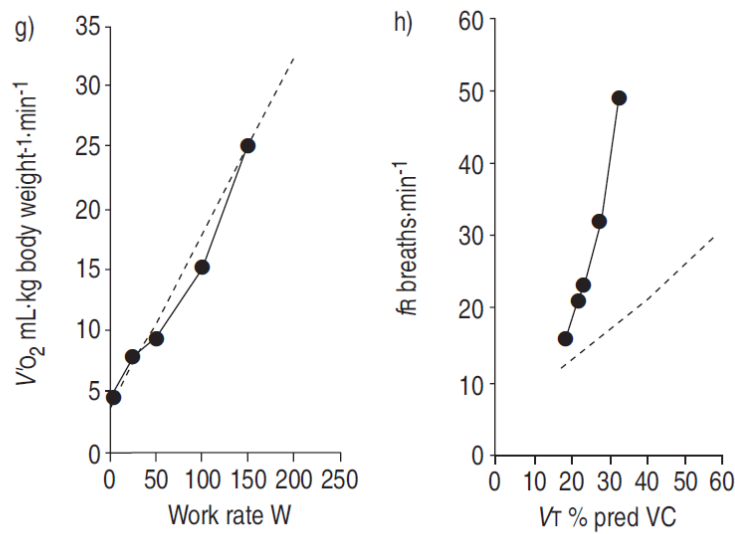


Figura 3 – Respostas típicas ao exercício em pacientes com doença pulmonar intersticial (linha cheia) comparado com indivíduos normais (linha tracejada): g) consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$); h) FR – frequência respiratória. Adaptado de O'Donnell (16).

Acredita-se que nas DPIFs, este padrão respiratório rápido e superficial (incremento substancial da FR, e redução do VT, ou apenas pequenos incrementos durante o exercício), seja adotado com intuito de reduzir as pressões respiratórias necessárias para manter a ventilação (frente a uma reduzida complacência pulmonar) e assim poupar trabalho respiratório (17).

Fisiologicamente, a otimização da troca gasosa é alcançada às custas de um padrão ventilatório com um mínimo custo energético para os músculos respiratórios, com intuito de preservar sua eficiência (17). Deste modo, a intensidade (que pode ser entendida como o deslocamento de volume corrente) e a FR são normalmente conectadas de forma a manter a troca gasosa a um mínimo custo energético para os músculos respiratórios (17). A redução da complacência nas DPIFs impõe um aumento na impedância da ação dos músculos inspiratórios. A força inspiratória é o produto do volume corrente e a elastância do sistema respiratório (E_I = inverso da complacência)

$$P_{el} = V_T \times E_I, \text{ onde } P_{el}: \text{ pressão elástica; } V_T: \text{ volume corrente; } E_I: \text{ Elastância.}$$

A manutenção de um volume corrente frente aos incrementos da elastância requer grandes intensidades de picos de pressão inspiratória o que poderia resultar em fadiga diafragmática. Nas DPIFs, o padrão de respiração rápida e superficial, reduz o VT (diminuindo picos de força) e gera incrementos de FR (porém com reduções correspondentes e proporcionais no T_I e T_{TOT}) (figura 4). Desta forma, minimiza-se a ocorrência de fadiga muscular através da redução da força total gerada pelos músculos respiratórios em um dado tempo e da maximização da capacidade destes músculos de manter a força desenvolvida (17).

$$VE = VT \times FR \rightarrow VT / T_I \times (T_I / T_{TOT})$$

(transformação: dividindo-se VT por T_I e multiplicando FR X T_I)

Onde VT/T_I = estimativa de fluxo e T_I/T_{TOT} = estimativa de fadiga

Onde VE: volume minuto; VT: volume corrente; FR: frequência respiratória; T_I : tempo inspiratório; T_{TOT} : tempo total do ciclo.

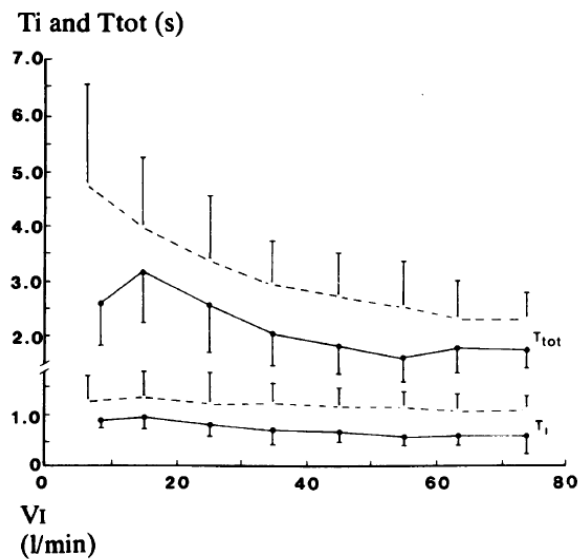


Figura 4 – Tempo inspiratório (T_I) e tempo total do ciclo (T_{TOT}) em pacientes (●) e controles pareados (○) durante incrementos de 10 L/min de ventilação (VT). Adaptado de Burdon (17).

Contudo, apesar de mecanicamente mais eficiente, estas pequenas variações de volume correntes, respiração a respiração, presentes nos pacientes com DPIFs parecem estar associadas com uma maior sensação de dispneia (19).

1.1.4.2 Fisiologia durante o exercício

No exercício, em qualquer grau de ventilação (volume minuto – VE), o VT é reduzido e a FR aumentada nas DPIFs em comparação aos indivíduos saudáveis.

Nas DPIFs, no transcorrer do exercício, os incrementos de volume pulmonar ao longo da capacidade inspiratória ocorrem nas porções não lineares da curva pressão-volume. Nesta situação, ocorre uma sobrecarga significativa do recolhimento elástico e o volume corrente rapidamente “satura” em torno de 50-60% da capacidade vital resultando em taquipneia extrema (16, 18).

A capacidade inspiratória (CI) permanece relativamente inalterada ao longo do exercício (Figura 5) e praticamente não há redução do volume expiratório final pulmonar o que pode impactar negativamente sobre o trabalho muscular compartilhado entre a musculatura inspiratória e expiratória. Usualmente, não ocorre limitação ao fluxo expiratório e nem hiperinsuflação dinâmica durante o exercício, mesmo em pacientes com distúrbios associados da via aérea. Acredita-se que essa “constricção inspiratória” interrompa precocemente o esforço antes que a hiperinsuflação ocorra (19, 20) (Tabela 1).

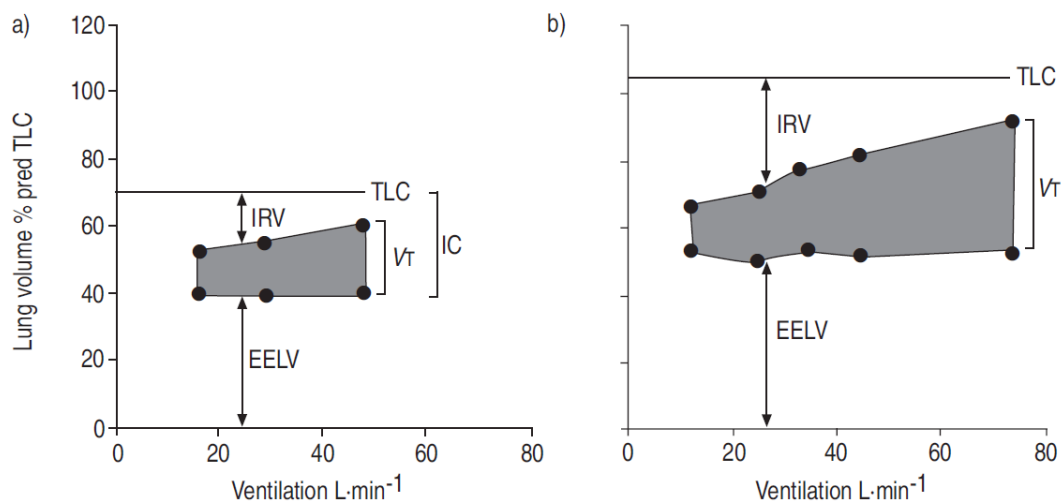


Figura 5 – Alterações dos volumes pulmonares com o incremento da ventilação durante o exercício em a) doenças pulmonares intersticiais e b) controles saudáveis. Nota-se uma constricção significativa na expansão do volume corrente (VT) no grupo de pacientes com DPIF, isto é, redução do volume de reserva inspiratório (IRV) à medida que o volume inspiratório final se aproxima da capacidade pulmonar total (TLC).

EELV: “end expiratory lung volume”; IC: “inspiratory capacity”; % pred - % predicted. Adaptado de O’Donnell (16).

Tabela 1- Respostas usuais dos pacientes com DPIF ao teste de exercício.

Troca gasosa pulmonar						
	PaO ₂	PAO ₂ -PaO ₂	SatO ₂	VD/VT		
Exercício	↓	↑	↓	↑		
Resposta cardiovascular						
	FC pico	FC/VO ₂ submáximo	Pulso de O ₂			
Exercício	↓	↑	↓			
Respostas ventilatórias						
	VE pico	VE submáximo	VE/VO ₂	VE/VCO ₂	CI	VT/CI
Exercício	↓	↑	↑	↑	↓	↑

PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial; PAO₂-PaO₂: Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; SatO₂: Saturação arterial de oxigênio; VD: ventilação do espaço morto; VT: volume corrente; FC: frequência cardíaca; VO₂: Produção de oxigênio; VE: volume minuto; VCO₂: Produção de dióxido de carbono; CI: capacidade inspiratória

A mecânica ventilatória anormal nos pacientes com DPIFs não parece ser o único fator contribuinte para a limitação ao exercício. Em estudos pregressos de pacientes com DPIFs submetidos a teste de exercício máximo, apesar de haver uma limitação do desempenho no exercício, muitos pacientes exibiam uma grande reserva ventilatória ao final do esforço (20, 21). Ademais, a suplementação de oxigênio melhorou a ventilação e o desempenho no exercício dos pacientes com DPIFs (20), sugerindo que outros mecanismos, além da mecânica ventilatória, possam estar implicados no desempenho destes pacientes.

Dentre esses outros fatores, ressalta-se a disfunção da troca gasosa que ocorre por destruição do leito capilar pulmonar e da membrana alvéolo-capilar acarretando em alteração da relação ventilação-perfusão (V/Q) e limitação na difusão do oxigênio (22). Uma dessaturação pronunciada tem sido observada em pacientes com FPI mesmo após teste submáximo de caminhada de 6 minutos (23).

Outro fator prejudicial do desempenho de exercício dos pacientes com DPI é a limitação circulatória atribuída à hipertensão pulmonar e a limitação cardíaca (21, 22). Ambas são também decorrentes das alterações fibróticas do interstício, com destruição do leito capilar pulmonar e vasoconstrição pulmonar hipóxica (21).

Mais recentemente, vem sendo destacado na literatura a importância da disfunção muscular esquelética (periférica e ventilatória) nos pacientes com DPIFs (21). Considerando os vários fatores de risco (inatividade, uso de corticoides, estado inflamatório, desnutrição, hipóxia e envelhecimento) usualmente presentes nos pacientes com DPIFs, a ocorrência da disfunção muscular esquelética deve ser ressaltada como causa contributária de limitação do desempenho seja nas atividades de vida diária, seja no exercício em pacientes com DPIFs (24).

1.1.5 A musculatura ventilatória na restrição pulmonar

Nos pacientes com DPIFs, o distúrbio restritivo do parênquima pulmonar obriga a musculatura ventilatória, em especial a inspiratória, a gerar maiores pressões intrapleurais para contrapor a elevada elastância pulmonar (14). Devido a isto, o diafragma é constantemente ativado, sendo que o mesmo pode ocorrer com os músculos inspiratórios acessórios.

Contudo, nos distúrbios ventilatórios restritivos, os baixos volumes pulmonares operantes determinam encurtamento dos músculos inspiratórios. Este cenário mecânico é favorável para a musculatura inspiratória pela melhor relação tensão-comprimento (25).

Fisiologicamente, na restrição pulmonar, há uma “luta de forças” entre a alta elastância pulmonar exigindo elevadas demandas pressóricas da musculatura ventilatória e, no outro sentido, uma melhor relação tensão-comprimento da musculatura inspiratória, buscando uma expansão eficaz.

Diferentemente das doenças pulmonares obstrutivas, a musculatura ventilatória nas DPIFs também não sofre sobrecarga resistiva ou incremento no limiar pressórico para a inspiração (pressão alveolar ao final da expiração positiva, auto-PEEP, fenômeno comum na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC).

Esta luta de forças deve explicar em parte os achados controversos da literatura sobre a força da musculatura ventilatória nas DPIFs.

Na década de 1980, de Troyer et al. (25) avaliaram a força muscular inspiratória (geração de pressão pleural) num grupo pequeno de 12 pacientes com DPIF, em comparação com controles saudáveis, e observaram que a restrição do volume pulmonar não modificava a geração de pressão pleural nos pacientes, sugerindo que a força muscular inspiratória encontrava-se normal nos pacientes com DPIF. Estes autores postularam que a rigidez pulmonar impõe uma sobrecarga e, portanto, um efeito de treino sobre a musculatura inspiratória, ressaltando, entretanto que estes pacientes se encontravam em condições estáveis e não estavam em estágio avançado da doença pulmonar intersticial ou desnutridos.

Mais recentemente, Walterspacher et al. (26) avaliaram a força muscular ventilatória não volitiva, através da mensuração da pressão de boca e transdiafragmática após estímulo magnético do nervo frênico, numa coorte de pacientes com DPIF em comparação com uma amostra de indivíduos controles saudáveis. Os autores demonstraram que os pacientes com DPIF apresentavam uma menor geração de força diafragmática.

Outro grupo de investigadores (27) avaliou a ocorrência de fadiga muscular após exercício, através da mensuração da pressão gástrica após estímulo das raízes torácicas posteriores ao nível da décima vertebra torácica (T10), pré e pós-exercício, em 16 pacientes com DPIF. Neste estudo foi observada a presença de fadiga muscular expiratória abdominal que se desenvolve durante o exercício sem, contudo, evidenciar fadiga da musculatura inspiratória.

Em parte, a controvérsia dos achados da literatura, reside no método de avaliação da força muscular ventilatória. Nos estudos mais antigos (25), os autores empregaram principalmente métodos volitivos de avaliação de força ventilatória, enquanto mais recentemente, a força ventilatória vem sendo mais explorada com uso de métodos não-volitivos (26, 27).

Na tabela 2 são apresentados estudos que avaliaram a força muscular ventilatória em pacientes com DPIFs. Nesta tabela adaptada de Panagiotou et al. (24),

foram excluídos os estudos com desenho retrospectivo por considerar uma limitação importante na avaliação.

Tabela 2 – Estudos clínicos da força muscular em pacientes com doença pulmonar intersticial

Autor, ano	Desenho do estudo	Casos/controles	Tipo de DPI (n) Caracterização funcional	Força muscular avaliada	Achados do estudo	Limitações
De Troyer, 1980 (25)	Prospectivo Caso/controle	12 / 135	Sarcoidose (7), DPI-DTC (2), Asbestose (2), PH (1); CPT 75% pred, CV 62,7% pred	Pressão pleural mínima (PPI min)	PPI min normal relativa ao volume pulmonar; Força inspiratória preservada	-Testes volitivos -Heterogeneidade dos casos
Gorini, 1989 (28)	Prospectivo Caso/controle	12/18	FPI (8), DPI-DTC (1), Outros; CPT 67% pred	PI _{máxx}	↓ PI _{max} % pred (69%)	- Testes volitivos; - Fator de confusão: uso de corticoides em 10 pacientes
O'Donnell, 1998 (29)	Prospectivo Caso/controle	12/12	FPI (3), Sarcoidose (2), DPI-DTC (1), Outros; CPT 70% pred	PI _{máx} e PE _{máx}	PI _{máx} e PE _{máx} preservadas	-Testes volitivos; -Heterogeneidade dos casos
Baydur, 2001 (30)	Prospectivo Caso/controle	36/25	Sarcoidose; CPT 84% pred	PI _{máx} e PE _{máx}	↓ PI _{max} (37% menor); Forte correlação entre PI _{máx} e PE _{máx} c/ dispneia e atividades	-Testes volitivos; -Somente 24 pacientes apresentavam DPI; -∅ restrição
Garcia-Rio, 2003 (31)	Prospectivo Caso/controle	14/11	FPI; CPT 68% pred	PI _{máx} , PI média, Pdi, Pes	↑PI média; PI _{máx} , Pdi, Pes preservadas	-Testes volitivos; - Superestimação da PI média pelo método
Walterspacher, 2013 (26)	Prospectivo Caso/controle	25/24	FPI (16), PINE (3), PH (1), PIA (1), Não-especificado (4); CPT 55% pred	PI e PE _{máx} , SNIP, TwP _{mo} , TwP _{di}	↓ TwP _{mo} (35% menor) e da TwP _{di} (29% menor); PI _{máx} , PE _{máx} e SNIP preservadas	-Heterogeneidade dos casos; - Confusão: uso de corticoides em 10 pacientes
Elia, 2012 (27)	Prospectivo, transversal	16/0	FPI (1), PH (3), DPI-DTC (9); CPT 74% pred	PI e PE _{máx} , TwP _{di} , TwT ₁₀ , Pga, SNIP, PdiSniff, Pga, tosse	↓TwT ₁₀ Pga pós exercício; - Correlação c/ VO ₂ max e com ↓VPEF; Não houve ↓ TwiP _{di} pós-exercício	- Confusão: uso de corticoides em todos os pacientes
Mendoza 2014 (32)	Prospectivo Caso/controle	25/33	FPI, PINE fibrosante; CPT 68% pred	PI e PE _{máx} , SNIP, CVMQ, TwQ, QE	↓TwQ (20% menor); ↓QE; PI _{máx} , PE _{máx} e SNIP preservadas; PI _{max} correlacionou com TC6M	Uso de TC6M em vez de TECP para avaliação formal da capacidade de exercício

Adaptado de Panagiotou et al. (24). DPI=doença pulmonar intersticial; DTC= doença do tecido conjuntivo; PH: pneumonia de hipersensibilidade; CPT: capacidade pulmonar total; CVF= capacidade vital forçada; FPI = fibrose pulmonar idiopática; PINE = pneumonia intersticial não específica; PIA = pneumonia intersticial aguda; Ppl = pressão pleural; PI_{máx} = pressão inspiratória máxima; PE máx = pressão expiratória máxima; Pdi: pressão transdiafragmática; Pes = pressão esofágica; Pga: pressão gástrica; Tw = Twitch – estímulo magnético; TwP_{mo}

= pressão de boca gerada a partir do estímulo magnético; T10 – décima vértebra torácica; *SNIP* = *Sniff nasal pressure*; CVMQ: contração voluntária máxima do quadríceps; *TWQ*= *Twitch* do músculo quadríceps; QE = endurance do quadríceps; VO₂máx = consumo máximo de oxigênio; VPEF = volume pulmonar expiratório final; TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; TECP = teste de exercício cardiopulmonar

Independentemente do método de avaliação de força, da gravidade variável da restrição pulmonar ou da etiologia da DPIF, é importante ressaltar que os pacientes com DPIF apresentam uma gama variada de fatores de risco implicados na disfunção muscular esquelética (24). Qualquer estudo que objetive avaliar a função muscular nas DPIFs deve ponderar a importância destes fatores nos achados em questão.

Nas DPIFs, os fatores de risco mais reconhecidos são: hipoxemia, estado inflamatórios da DPIF, uso de corticoides, inatividade e descondicionamento muscular, desnutrição e envelhecimento (24). A sobrecarga de trabalho crônica sobre os músculos respiratórios ainda que possa resultar num “efeito de treinamento”, pode também exercer efeitos deletérios sobre a função muscular ventilatória.

1.1.6 A musculatura ventilatória na restrição pulmonar - papel do ultrassom do Diafragma

Mais recentemente, o uso do Ultrassom (US) para avaliação do diafragma tem sido explorado na literatura. A padronização da técnica do US foi aprimorada, permitindo a mensuração da mobilidade e espessura do diafragma de forma reprodutível e acurada (33-38). A avaliação do diafragma com o US foi empregada em outras doenças respiratórias como a asma crônica (39), fibrose cística (40, 41), DPOC (42, 43), na paralisia diafragmática (44) e na insuficiência respiratória (45-48).

Nas DPIFs, a redução dos volumes pulmonares, teoricamente, traciona o diafragma cranialmente, encurtando o raio de curvatura, assim favorecendo sua contratilidade (25). A sobrecarga crônica imposta pelo distúrbio restritivo do parênquima pulmonar sobre o diafragma pode sinalizar num efeito de “treinamento” sobre o músculo resultando em hipertrofia.

Contudo, os efeitos sistêmicos do estado inflamatório, a inatividade progressiva (que pode determinar atrofia), o uso de corticoides, a desnutrição e a hipoxemia

podem se contrapor de forma não previsível a este efeito “treinamento”. Assim, ainda que haja hipertrofia do diafragma, ela pode ser disfuncional (“pseudo-hipertrofia”) caso as fibras musculares estejam acometidas.

O efeito final da oposição entre os fatores que favorecem e prejudicam a função do diafragma podem ser explorados com o Ultrassom. Acreditamos que a excursão do diafragma pode estar comprometida devido à redução dos volumes pulmonares nos pacientes com DPIFs e a avaliação ultrassonográfica poderia revelar uma redução da mobilidade do diafragma. É possível, também, que a sobrecarga crônica, semelhante a que ocorre na asma crônica (39) e fibrose cística (41), resulte num aumento da espessura do diafragma na situação de repouso (capacidade residual funcional – CRF). Contudo, se houver disfunção muscular, a capacidade de contratilidade do músculo pode estar comprometida, o que pode ser expressa ao ultrassom pela redução da fração de espessamento do diafragma (relação entre a espessura do músculo ao final de uma inspiração profunda na capacidade pulmonar total –CPT e espessura do músculo na situação de repouso –CRF)

1.1.7 Dispneia na DPIF

A dispneia é um sintoma respiratório que pode ser definido como “a percepção de desconforto respiratório que ocorre em um nível de atividade que normalmente não implicaria em dificuldade respiratória”(49). É, portanto, um sintoma complexo e altamente individualizado, cuja origem e mecanismos ainda não são completamente compreendidos.

A dispneia é o sintoma cardinal nas DPIFs e tem caráter usualmente progressivo, podendo evoluir para condições incapacitantes, mesmo ao repouso. A quantificação da dispneia através de escalas padronizadas tem mostrado correlação com parâmetros funcionais em DPIFs (13). A intensidade da dispneia neste grupo de pacientes encontra-se aumentada quando comparados com indivíduos saudáveis para qualquer intensidade de consumo de oxigênio (VO_2) ou ventilação minuto no exercício (Figura 6) (20, 29).

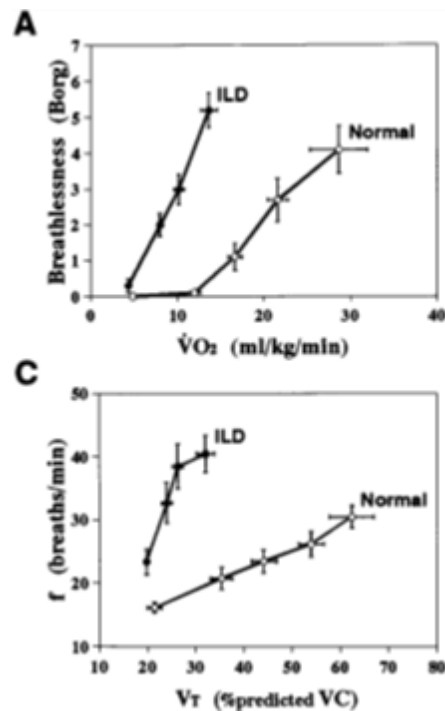


Figura 6 - Respostas ao exercício em voluntários saudáveis e pacientes com DPF. A: dispneia. C: padrão respiratório [frequência respiratória (f)]. Adaptado de O'Donnell (29).

Durante o exercício, a dispneia usualmente é um sintoma limitante e, às vezes, determina a interrupção dos testes de exercício máximo ou mesmo submáximo. Os mecanismos de desenvolvimento da dispneia no exercício também não são completamente compreendidos.

Conforme já discutido, as alterações mecânicas restritivas que ocorrem no exercício nos pacientes com DPFs, estão associadas com a ocorrência de dispneia precoce nestes pacientes. Postula-se que, como resultado da restrição mecânica, há um aumento do trabalho e do custo energético da ventilação. A relação entre o esforço muscular inspiratório (expresso pela pressão esofágica inspiratória como fração da pressão inspiratória máxima) e o volume corrente (V_T) gerado (expresso como fração da capacidade inspiratória – CI) está consistentemente elevado em qualquer nível da ventilação durante o exercício quando comparado aos indivíduos saudáveis. Nas DPFs, a intensidade da dispneia apresenta correlação com o aumento da relação V_T/CI ao longo do exercício e com o aumento da relação esforço (pressão) e

deslocamento (volume) considerado um índice de dissociação neuromecânica (20, 29).

Mais recentemente, os estudos têm buscado explorar as dimensões qualitativas da dispneia, com o objetivo de compreender os diferentes mecanismos neurofisiológicos subjacentes. Nos estudos que comparam pacientes com DPIFs e controles saudáveis durante um teste de esforço cardiopulmonar, ambos os grupos (DPIFs e saudáveis) informam descritores que denotam um aumento do “esforço/trabalho” e “sensação de peso” para respirar. Contudo, somente os pacientes com DPIFs informam os descritores relacionados a “esforço inspiratório insatisfatório”, “aumento da dificuldade inspiratória” e “respiração rápida” no pico do exercício (29).

Postula-se que, nos pacientes com DPIFs, os descritores qualitativos da dispneia usualmente informados, que apontam para uma “inspiração não satisfatória”, tenham como mecanismo subjacente uma percepção consciente desta disparidade entre o aumento do *drive* respiratório e a resposta mecânica contraída em relação ao esforço. Nas DPIFs, tem-se observado uma forte correlação entre a intensidade da dispneia e índices fisiológicos de comando motor neural como a relação Pes/Pesmáx (29).

Em indivíduos saudáveis, no exercício, ocorre uma adaptação fisiológica constante que inclui o controle dos volumes pulmonares operantes, resistência das vias aéreas, além de ajustes do padrão ventilatório. Toda esta adaptação objetiva um acoplamento neuromecânico harmônico do sistema respiratório minimizando o desconforto respiratório (49). A relação entre o esforço (expresso como a relação Pes/Pesmáx) empregado e a resposta mecânica do sistema (deslocamento de volume, expresso como o VT/CI) permanece notavelmente constante.

Este acoplamento neuromecânico harmônico parece estar rompido nas DPIFs. Nestes pacientes, a relação esforço/deslocamento está desproporcionalmente aumentada ao longo do exercício. As alterações funcionais como o distúrbio V/Q (incrementando o espaço morto) e a redução da complacência (implicando em incrementos pressóricos para manutenção da ventilação) aumentam o *drive* eferente (os pacientes adotam um padrão de respiração rápida) (50). Contudo, o incremento do *drive* eferente não é capaz de superar a constrição mecânica e aumentar o VT.

Essa dissociação entre o comando motor central e a resposta mecânica parece contribuir substancialmente para a intensidade e dimensão qualitativa da dispneia nas DPIFs (29, 51).

Outro aspecto relevante na investigação da dispneia nas DPIFs, ainda pouco explorado na literatura, é a participação dos músculos ventilatórios inspiratórios acessórios e expiratórios abdominais. O diafragma é o principal músculo da inspiração, porém em situações de maior demanda ventilatória, como por exemplo, nas doenças respiratórias ou no exercício, outros músculos (escaleno, esternocleidomastóideo e intercostais) o auxiliam nesta função (52). Nos indivíduos saudáveis, em situações de demanda ventilatória aumentada, a contração dos músculos da parede abdominal é essencial para permitir que os incrementos de ventilação (inspiratórios) ocorram da forma mais harmoniosa possível, sem distorção dos compartimentos respiratórios (52). Nas DPIFs, entretanto, este aspecto é ainda pouco compreendido.

1.1.8 Qualidade de vida nos pacientes com DPIF

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) refere-se ao nível de satisfação (ou insatisfação) do indivíduo com aspectos de sua vida e seu bem-estar que são afetadas por sua saúde. Os instrumentos que medem a QVRS são ferramentas padronizadas para explorar aquilo que é mais importante para os pacientes segundo o seu próprio julgamento. Considerando doenças de mau prognóstico como a fibrose pulmonar intersticial, a investigação da QVRS é substancialmente importante. As inferências medidas pelos questionários de QVRS não são perceptíveis nas outras avaliações funcionais usuais, como a radiografia de tórax e a função pulmonar. A QVRS já foi investigada por vários autores em diversas condições de DPIFs, sendo mais estudados na fibrose pulmonar intersticial (53), e por vários instrumentos de avaliação, tanto os genéricos quanto os questionários específicos. Ambos se mostraram úteis em capturar o prejuízo de qualidade de vida nesta população (54), embora alguns autores tenham indicado que um instrumento específico tenha sido mais preciso (55, 56).

Pacientes com fibrose pulmonar intersticial relataram QVRS substancialmente prejudicada especialmente em domínios que mediram a saúde física e nível de independência (53).

1.1.9 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)

O teste de caminhada de 6 minutos é um teste simples e de baixo custo (57), tendo se demonstrado útil na avaliação do estado funcional nas DPIFs

A mensuração da distância percorrida no TC6M já foi avaliada em DPIFs como a fibrose pulmonar intersticial, demonstrando correlação com a gravidade da doença e sobrevida (58).

Nas DPIFs, a distância percorrida no TC6M (DTC6) se correlaciona com o VO_2 máximo medido por teste incremental, qualidade de vida, dispneia, volumes pulmonares e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) (59-61).

Em avaliações longitudinais, variações na distância percorrida da ordem de 25 a 45 metros podem ser consideradas significativas (62, 63), podendo ser uteis no seguimento de longo prazo dos pacientes, bem como na avaliação do impacto de terapias nesses pacientes.

1.1.10 Cinemática ventilatória

Estudos das décadas de 70 e 80 (64-66) trouxeram uma importante elucidação da cinemática ventilatória, ao mostrar que, em indivíduos saudáveis, a variação de volume na caixa torácica durante os ciclos respiratórios dependia amplamente da atuação e da sincronia entre o compartimento torácico e abdominal, caracterizando assim a teoria bicompartimental (66). Nesses estudos, ressaltava-se a atuação do diafragma, principal responsável pelo ciclo inspiratório, sobre o compartimento torácico e a atuação da musculatura da parede abdominal principalmente sobre a expiração.

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores observou que a contração isolada diafragmática não era suficiente para insuflar completamente o compartimento torácico, principalmente nas situações de elevada demanda ventilatória como, por

exemplo, no exercício físico (67, 68). A atuação da musculatura inspiratória acessória (escaleno, intercostais paraesternais e esternocleidomastóideo), ganhou relevância, mesmo em indivíduos saudáveis (69).

Um novo modelo mecânico foi proposto e subdividiu a caixa torácica em dois subcompartimentos: toracopulmonar (RC_p) e toracoabdominal (RC_{ab}). De acordo com este modelo, os músculos inspiratórios acessórios atuariam no subcompartimento torácico superior (RC_p) e o diafragma, em contato com o gradeado torácico lateral, geraria uma variação de pressão intrapleural no segmento inferior (RC_{ab}) (Figura 7). A cinemática entre os subcompartimentos (RC_p e RC_{ab}) não é independente, pois estes são interligados anatomicamente. Sendo assim, o deslocamento de um influencia, obrigatoriamente, na pressão pleural gerada no outro e, como resultado, na variação de volume.

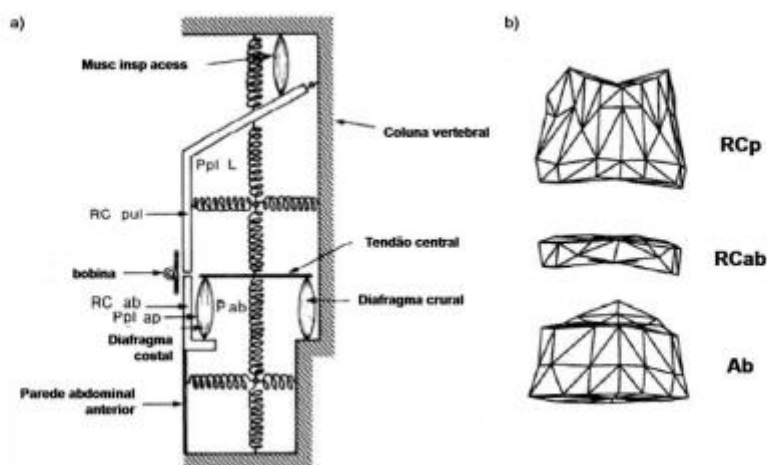


Figura 7 - Modelo compartimental toracoabdominal ilustrando a inspiração. Em a): (i) a ação da musculatura acessória movimentando o segmento toracopulmonar (RC_p) para cima e anteriormente através da pressão negativa intrapleural nesta região (P_{plL}); (ii) diafragma puxando o segmento torácico-abdominal (RC_{ab}) para baixo e anteriormente devido à pressão gerada localmente ($P_{pl ap}$); (iii) abdômen (Ab) que recebe ação da $P_{pl ap}$ e expande anteriormente, possibilitando assim a expansão do RC_{ab} caudalmente. Em b), visão anterior dos respectivos compartimentos ventilatórios: RC_p e RC_{ab} são delimitados ao nível do processo xifóide; RC_{ab} e Ab são delimitados pela margem inferior do último arco costal.

Adaptado de (69).

A magnitude da pressão pleural gerada depende, portanto, de dois fatores: do grau de distorção da caixa torácica em relação à sua condição de equilíbrio (CRF); e da sincronia e inter-relação entre seus subcompartimentos (RC_p e RC_{ab}).

Como relatado anteriormente, no repouso o diafragma é o principal responsável pela insuflação da caixa torácica. Entretanto, mesmo nas atividades leves, o bom desempenho e a sincronia entre RC_p , RC_{ab} , e, também, em relação ao compartimento abdominal, é de fundamental relevância para manutenção um padrão ventilatório eficaz e com baixo custo energético. Com a progressão do exercício, o maior recrutamento da musculatura inspiratória acessória expandindo o RC_p e a ação da musculatura abdominal na expiração mantém uma suficiente área de inserção diafragmática no gradeado costal (zona de aposição), proporcionando uma menor sobrecarga e maior otimização do trabalho diafragmático (67, 69). Em indivíduos normais, demonstrou-se que a dispneia é menor quando o trabalho ventilatório é distribuído entre os diferentes músculos respiratórios. Quando houve recrutamento exclusivo do diafragma a dispneia foi maior. Conclui-se, portanto, que a divisão do trabalho ventilatório maximiza a capacidade do diafragma de gerar força sem fadiga precoce.

Aliverti et al. (52) estudaram a ação e controle dos músculos respiratórios durante o exercício em indivíduos saudáveis e demonstraram que os músculos expiratórios abdominais tem um papel relevante no exercício. A ação dos músculos abdominais permite duas ações essenciais do diafragma. O diafragma contrai-se de forma quase isotônica (através da redução da pressão abdominal em paralelo com a redução da pressão pleural). Os músculos abdominais atuam produzindo uma deflação no subcompartimento inferior (RC_a), prevenindo distorções da caixa torácica. O relaxamento gradual da musculatura abdominal durante a inspiração permite que a caixa torácica expanda, e que a pressão transdiafragmática reduza. Estes autores relatam que, em função da ação da musculatura abdominal, a sobrecarga sobre o diafragma é menor e o incremento do *drive* central para o diafragma, com a progressão do exercício, é convertido preferencialmente em velocidade de encurtamento e não geração de pressão (52).

Todos estes achados sobre a cinemática ventilatória no exercício foram descritos em indivíduos normais, que podem ter um comportamento distinto dos

pacientes com doenças respiratórias. Nas DPIFs, a sobrecarga mecânica deve acarretar um recrutamento muscular mais precoce, podendo ocorrer, em algumas situações, assincronia com o diafragma.

1.2 Racional do estudo

As doenças pulmonares intersticiais se caracterizam por dispneia, intolerância aos esforços e prejuízo da qualidade de vida. Pode haver deterioração clínica progressiva e, muitas vezes, com uma resposta pobre às terapias.

Existem vários mecanismos implicados na ocorrência da dispneia e limitação aos esforços nas DPIFs. A disfunção da musculatura ventilatória tem sido postulada como um possível fator envolvido, mas a literatura segue controversa.

A identificação da disfunção muscular ventilatória na DPIF e a compreensão dos mecanismos pelos quais a disfunção muscular contribui para a ocorrência de dispneia e intolerância aos esforços dos pacientes pode representar, no futuro, um alvo de intervenção.

Este é o primeiro estudo que faz uma abordagem global do assunto, explorando o estudo estático, dinâmico, assincronia, o US diafragmático e a qualidade de vida. Os estudos anteriores viram apenas um ou dois destes aspectos, e fragmentam a compreensão do assunto.

2. HIPÓTESES DO ESTUDO

2.1 Hipótese principal

A hipótese principal é que a sobrecarga respiratória crônica e os fatores de risco presentes nos pacientes com DPIFs estejam associadas à disfunção muscular ventilatória caracterizada por:

- Presença de fraqueza da musculatura ventilatória,
- Ocorrência de fadiga da musculatura ventilatória após o esforço,
- Observação de desacoplamento neuromecânico (“ineficiência ventilatória”) no esforço
- Padrão de recrutamento dos músculos acessórios no esforço
- Assincronia dos subcompartimentos respiratórios
- Redução da mobilidade e da capacidade de espessamento do músculo ao ultrassom

2.2 Hipótese secundária

A hipótese secundária é que a disfunção muscular ventilatória dos pacientes com DPIFs esteja relacionada à gravidade da doença pulmonar intersticial definida pela função pulmonar, à dispneia, à qualidade de vida e ao desempenho nos testes de esforço máximo e submáximo

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Caracterizar a função dos músculos ventilatórios nas DPIFs comparando aos indivíduos saudáveis

- Caracterizar a força da musculatura ventilatória;
- Caracterizar a ocorrência de fadiga da musculatura ventilatória após o esforço;
- Caracterizar o desempenho neuromecânico (“eficiência ventilatória”) no esforço;
- Caracterizar o padrão de recrutamento dos músculos ventilatórios no esforço;
- Caracterizar a sincronia dos subcompartimentos respiratórios no repouso e no esforço;
- Caracterizar a mobilidade, a espessura e a capacidade de espessamento do diafragma ao ultrassom.

3.2 Objetivos secundários

Correlacionar a disfunção muscular ventilatória dos pacientes com DPIFs com:

- Volumes pulmonares;
- Intensidade de dispneia ao repouso;
- Qualidade de vida relacionada a saúde;
- Desempenho nos testes de esforço máximo e submáximo.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, caso-controle, envolvendo 62 indivíduos, sendo 31 pacientes portadores de DPIF e 31 voluntários sadios (controles). Os grupos de estudo foram recrutados no período de novembro de 2013 a fevereiro de 2016.

4.2 População

Todos os pacientes estavam em acompanhamento no Ambulatório de Doença Pulmonar Intersticial da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

O diagnóstico da DPIF foi baseado em características clínicas, provas de função pulmonar, tomografia do tórax, lavado broncoalveolar, e em alguns casos, biopsia do pulmão.

Os controles eram participantes de outro estudo intitulado “Avaliação da musculatura ventilatória e sincronia toracoabdominal em voluntários saudáveis”. Foram incluídos no estudo todos os pacientes e voluntários que preencheram os critérios abaixo detalhados.

4.3 Critérios de Inclusão

Pacientes:

1. Diagnóstico clínico-funcional de DPIF definido pela presença de sintomas clínicos compatíveis, espirometria com CVF < 80% do predito;
2. Estabilidade clínica, ou seja, ausência de exacerbações ou hospitalizações relacionadas à doença de base e ausência de mudança no esquema terapêutico nos últimos dois meses;
3. Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação no estudo.

Controles:

1. Idade > 18 anos;
2. CVF > 80% do predito;
3. VEF1 > 80% do predito;
4. VEF1/CVF > 0,8;
5. IMC: 18,5 a 30 kg/m².

4.4 Critérios de exclusão**Pacientes:**

1. Diagnóstico de miosite ou miopatias associadas às DPIFs;
2. Presença de esofagopatia com atonia da musculatura, pois a medida da pressão esofágica nestes casos pode não ser representativa da pressão pleural;
3. Alterações musculoesqueléticas ou cognitivas que impedissem a realização do TECP;
4. Cardiopatia moderada/grave (classe funcional > 2 NYHA) e/ou descompensada;
5. Distúrbio ventilatório restritivo (CPT < 80% do previsto) de origem não pulmonar, como distrofias musculares ou alterações conformacionais de caixa torácica (cifose).

Controles:

1. Presença de doenças cardiovasculares ou musculoesqueléticas que pudessem limitar o exercício;
2. Indivíduos com obstrução nasal (desvio de septo, pólipos ou congestão nasal) que pudesse dificultar ou impedir a realização de algumas medidas;
3. Gestantes;
4. Indivíduos com alterações cognitivas, que pudessem limitar a compreensão e/ou execução das medidas;
5. Atletas profissionais ou amadores (70);
6. Indivíduos submetidos a algum treinamento muscular ventilatório.

4.5 Cálculo amostral

A estimativa da amostra (conveniência) total baseou-se no fato deste ser um estudo fisiológico observacional com medidas invasivas. Em estudos prévios similares, uma amostra de cerca de 20 indivíduos foi suficiente para detectar diferenças significativas entre os grupos (25-27, 29, 51). Para a análise dos comportamentos fisiológicos dos sistemas envolvidos, tal amostra foi adequada.

4.6 Aprovação da pesquisa

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (número do protocolo: 0835/11). Todos os pacientes e voluntários foram previamente informados sobre os objetivos do estudo e dos procedimentos a serem realizados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e, a seguir, foram incluídos no estudo.

4.7 Delineamento do estudo

A avaliação foi realizada em duas visitas padronizadas, conforme apresentado no fluxograma a seguir (Figura 8). Entre a primeira e a segunda visita houve um intervalo de 1 a 2 semanas, de acordo com a disponibilidade do paciente.

Em oito casos de DPIFs, os pacientes recrutados estavam internados para complementação da investigação diagnóstica com biópsia pulmonar cirúrgica. Todos os pacientes encontravam-se estáveis, sem deterioração de sua condição clínica, sem mudança na posologia de suas medicações. Os pacientes hospitalizados obedeciam ao mesmo protocolo dos pacientes ambulatoriais.

A avaliação de qualidade de vida e o teste de caminhada de 6 minutos eram realizados apenas pelos pacientes com DPIFs, mas não com os voluntários, uma vez que objetivo do estudo não era comparar a QVRS entre pacientes e controles, mas sim investigar a correlação entre a disfunção muscular nos pacientes e suas características funcionais.

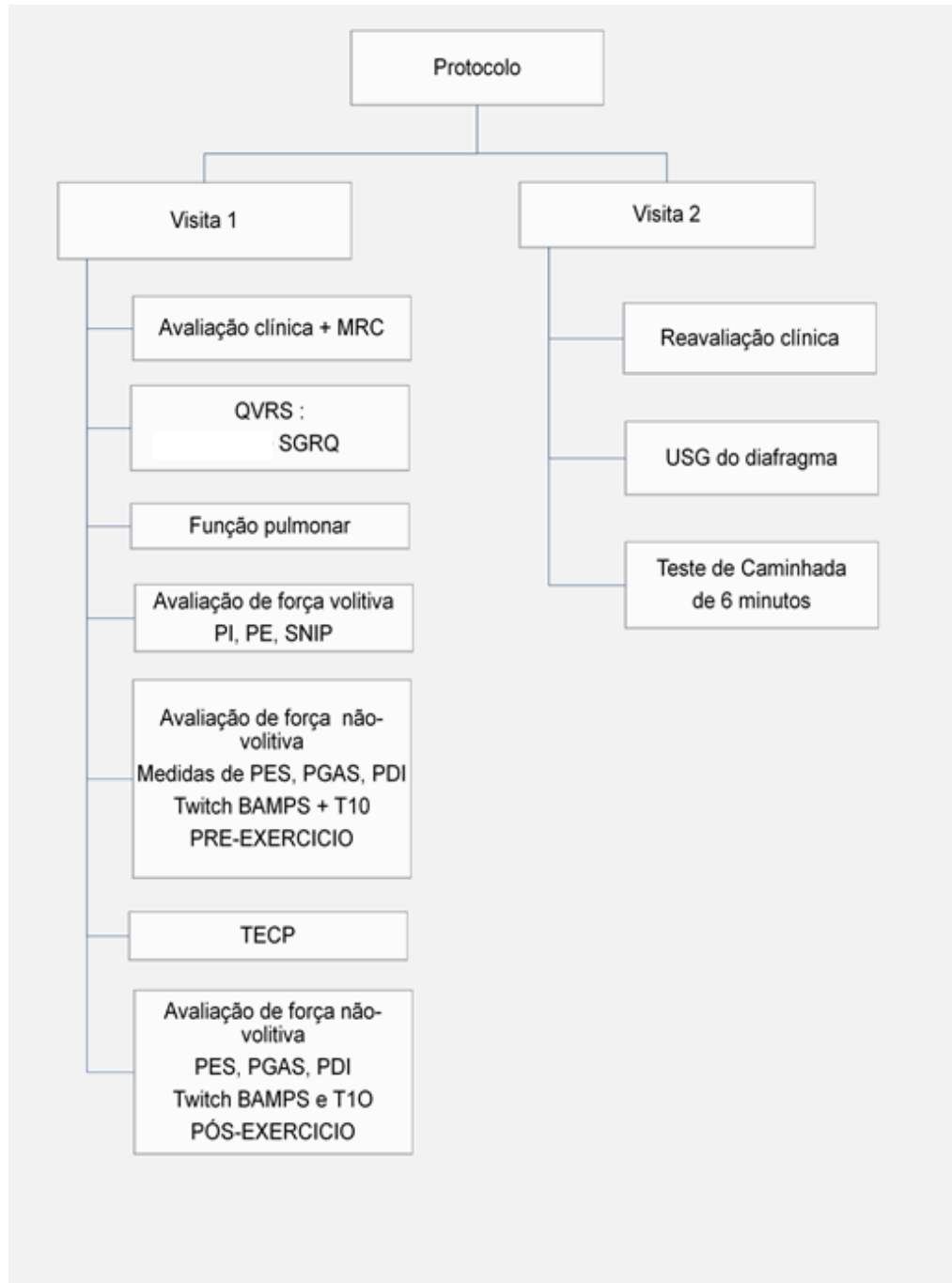


Figura 8 - Fluxograma do protocolo de avaliação dos pacientes com DPIP - MRC: “Medical Research Council”; SGRQ: Questionário Respiratório de Saint George; PI: pressão inspiratória; PE: pressão expiratória; SNIP: “Sniff” nasal pressure”; Pes: pressão esofágica; Pgas: pressão gástrica; Pdi: pressão transdiafragmática; Twitch BAMPS: estímulo magnético cervical bilateral; T10: décima vértebra torácica; TECP: teste de esforço cardiopulmonar; USG: ultrassom

A realização de todos os testes teve duração aproximada de três horas na primeira visita (D1) e, no máximo, uma hora na segunda visita (D2).

4.8 Visita 1

4.8.1 Avaliação clínica

A avaliação clínica era padronizada e os seguintes dados demográficos eram registrados:

- Idade;
- Sexo;
- Índice de massa corpórea (IMC);
- Tabagismo prévio ou atual;
- Medicações de uso regular (com especial atenção ao uso de corticoides, dose, tempo de uso e uso pregresso).

4.8.2 Avaliação e classificação da dispneia

A avaliação da dispneia foi feita utilizando-se a escala do *Medical Research Council* modificada (mMRC) consistindo de 6 questões sobre percepção de dispneia:

0 – ausência de dispneia;

1 – Dispneia leve (“dispneia para grandes esforços”);

2 – Dispneia moderada (“caminha mais lentamente do que as pessoas da mesma idade em terreno plano”);

3 – Dispneia moderada a intensa (“interrompe uma caminhada habitual em terreno plano por dispneia”);

4 – Dispneia intensa (“interrompe a caminhada para descansar após caminhar em terreno plano por 100 m”);

5- Dispneia muito intensa (“a dispneia impede o paciente de sair de casa e ou limita suas atividades como vestir-se”) (71).

Esta escala foi escolhida, pois se correlaciona bem com a gravidade dos pacientes em algumas DPIs como a FIP (13).

4.8.2.1 Questionário Respiratório de Saint George - SGRQ

O SGRQ é um instrumento específico de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde. O SGRQ foi desenvolvido para avaliar pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, e já foi validada sua versão para o Português em uma amostra de pacientes com DPOC (72) além de já ter sido investigado em uma população de pacientes com fibrose intersticial pulmonar (56).

O questionário tem três componentes: os sintomas (que avaliam sintomas respiratórios), atividades (que mensuram o comprometimento da mobilidade ou atividade física), e impacto (que avalia o impacto psicossocial da doença)(72). Os escores para estes componentes bem como um sumário da pontuação total estão em uma escala de 0 a 100 pontos, e os escores mais altos correspondem a pior qualidade de vida.

4.8.3 Prova de função pulmonar completa

4.8.3.1 Espirometria

As medidas espirométricas foram realizadas no sistema 1085 ELITE Dx™ (MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic, St. Paul, MN. EUA) para obtenção dos seguintes parâmetros, em valores absolutos e em porcentagem do previsto: capacidade vital forçada (CVF, L); o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁); a relação VEF₁/CVF; o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}); capacidade vital lenta (CVL); e capacidade inspiratória (CI). Foram realizadas pelo menos três manobras expiratórias forçadas e lentas aceitáveis e reprodutíveis de acordo com os critérios preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (73). Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos por Pereira et al. (74).

4.8.3.2 Pletismografia de corpo inteiro

A pletismografia de corpo inteiro foi realizada no sistema 1085 ELITE Dx™ (MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic, St. Paul, MN, EUA) para obtenção dos volumes pulmonares estáticos e medida da resistência das vias aéreas. Foram obtidos os seguintes parâmetros, em valores absolutos e em porcentagem do previsto: volume de gás torácico (TGV); capacidade residual funcional (CRF); volume residual (VR); capacidade pulmonar total (CPT); relação VR/CPT; e resistência total (Raw) e específica (sRaw) das vias aéreas. Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos por Neder et al. (75).

4.8.3.3 Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{co})

Após a conclusão da pletismografia, foi mensurada a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{co}) em valores absolutos e em porcentagem do previsto pela técnica de Krogh modificada (respiração única sustentada por 10 segundos) no pletismógrafo 1085 ELITE Dx™ (MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic, St. Paul, MN, EUA). Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos por Neder et al. (75). Valores entre 60% e 75% do previsto foram considerados levemente reduzidos; entre 40% e 60%, moderadamente reduzidos; e, abaixo de 40%, acentuadamente reduzidos.

4.8.4 Avaliação das pressões respiratórias máximas - Métodos volitivos

4.8.4.1 Pressão inspiratória máxima (P_{Imáx})

A P_{Imáx} é o método mais usado para medir a força inspiratória (76, 77). Baseia-se na medida da pressão nas vias aéreas superiores durante uma inspiração máxima. A pressão medida é uma composição da pressão gerada pelos músculos inspiratórios com a pressão de recolhimento elástico do pulmão e caixa torácica. Utiliza-se equipamento simples e de baixo custo. A realização da manobra é simples, rápida e não-invasiva. A principal desvantagem é que, por tratar-se de uma manobra não-intuitiva, depende de colaboração do paciente e, portanto, um valor baixo pode não significar fraqueza, mas falta de colaboração (78-80).

No estudo, utilizamos o manuvacuômetro digital MicroRPM (Care Fusion, EUA) e as medidas foram feitas com os pacientes sentados, tendo o nariz ocluído por um clipe nasal. Os pacientes foram orientados a expirar até o volume residual e, a seguir, fazer uma inspiração máxima (manobra de Mueller), mantendo-a por 1 a 2 segundos. As manobras foram repetidas de 3 a 5 vezes, desde que a última medida não fosse superior à maior medida (incremento de 10%). O valor considerado foi o maior valor obtido. Os valores de referência usados foram os obtidos em uma população nacional (80).

4.8.4.2 Pressão expiratória máxima (PE_{máx})

A PE_{máx} é uma manobra simples (76, 77), mas, por ser volitiva, depende da colaboração do paciente e da coordenação entre o paciente e o examinador.

No estudo utilizamos o manuvacuômetro digital MicroRPM (Care Fusion, EUA) e as medidas foram feitas com os pacientes sentados e com clipe nasal. Os pacientes foram orientados a inspirar até a CPT e, depois, fazer uma expiração máxima (manobra de Valsalva), mantendo-a por 1 a 2 segundos. As manobras foram repetidas de 3 a 5 vezes e o valor considerado foi o maior valor obtido, desde que a última medida não fosse superior à maior medida (incremento de 10%). Os valores de referência usados foram os obtidos em uma população nacional (80).

4.8.4.3 Pressão esofágica (P_{es}), gástrica (P_{ga}) e transdiafragmática (P_{di})

A medida das pressões esofágica (P_{es}) e gástrica (P_{ga}), e conseqüentemente da pressão transdiafragmática (P_{di}) permite o estudo da mecânica do sistema respiratório. A pressão esofágica é uma medida indireta da pressão gerada no espaço pleural (P_{pl}) e traduz a força da musculatura diafragmática e inspiratória acessória. A pressão gástrica (P_{ga}) indica, por sua vez, a força da musculatura abdominal. Para expressar a força gerada especificamente pelo diafragma, o melhor parâmetro é a pressão transdiafragmática, dada pela diferença entre a P_{ga} e a P_{pl} ($P_{di} = P_{ga} - P_{es}$) (76, 81).

A medida destas pressões é feita de modo invasivo, através da passagem de cateteres por via nasal até o esôfago distal e o estômago conforme demonstrado na Figura 9.

Tais medidas foram obtidas através do uso de um cateter de silicone com um sensor de pressão no seu terço distal, envolto por um balão de plástico estéril (CooperSurgical Company, Alemanha). Sua passagem é feita na posição sentada, após o uso de anestésico nasal (Lidocaína gel 2%) e na cavidade oral (Lidocaína spray).

Antes de cada avaliação, os sensores de pressão são calibrados com variações (cm H₂O) em uma coluna com água.

Os sinais analógicos foram digitalizados através de uma placa de conversão analógica-digital, sendo os sinais digitais processados no software AqDados 7.2 (Lynx, São Paulo, Brasil) o que possibilitou a análise dinâmica e instantânea das pressões geradas.

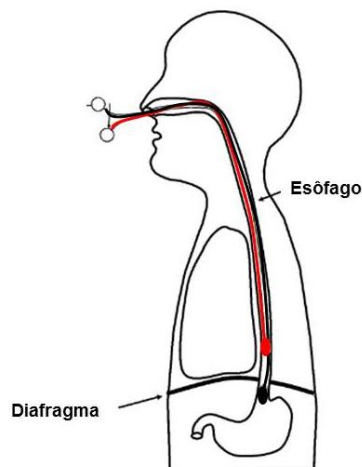


Figura 9 - ilustração do posicionamento adequado dos cateteres esofágico no terço distal do esôfago e do cateter gástrico na porção proximal do estomago.

Para garantir o correto posicionamento dos cateteres foram observadas as curvas da pressão gástrica e esofágica - “imagem em espelho” (Figura 10) (82). A manobra final que assegura a correta posição do cateter esofágico consiste em comparar a pressão esofágica com a da pressão na via área proximal (boca) ocluída. Se a posição do balão esofágico estiver correta, ou seja, refletindo acuradamente a

pressão pleural, a variação da pressão esofágica será pelo menos 80% da variação da pressão na via aérea proximal. Este teste confirmatório é conhecido como manobra de Baydur (83).

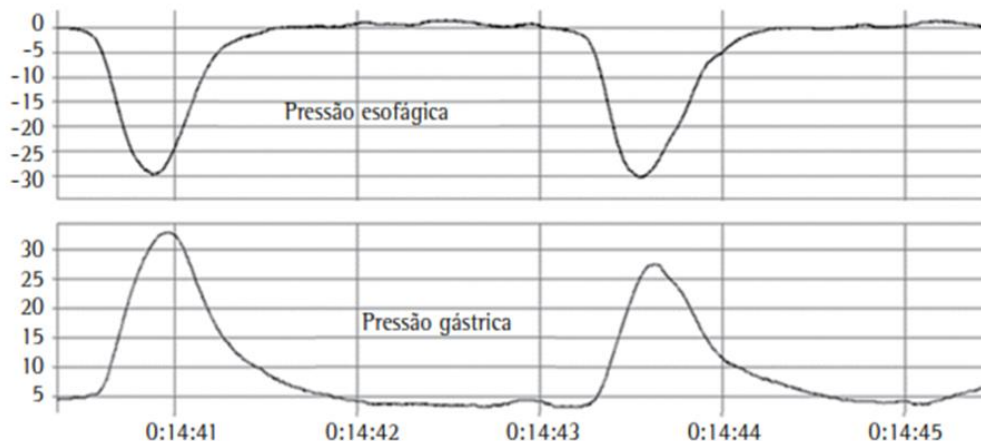


Figura 10 – registro das pressões esofágica e gástrica com a característica imagem em espelho (deflexão negativa da pressão esofágica e positiva da pressão gástrica).

Como mencionado anteriormente, a Pdi representa a força gerada especificamente pelo diafragma (84). A Pdi pode ser medida durante a respiração normal ou com manobras inspiratórias máximas como a da Pimáx ou através da manobra de fungar (“sniff”). No estudo, os pacientes na posição sentada realizaram 10 manobras máximas de “sniff” nasal, que consiste em um esforço inspiratório máximo e instantâneo após uma expiração normal (Figura 11). Durante a manobra, com os balões esofágico e gástrico posicionados, obtêm-se os valores máximos da Ppl (esofágica), Pga e também da Pdi. Como critério de reprodutibilidade, os valores máximos devem diferir menos do que 5% (76, 77).

4.8.4.4 Pressão inspiratória nasal durante o fungar (SNIP)

A medida das pressões inspiratórias nasal, faríngea e de boca são métodos alternativos de mensuração da força da musculatura ventilatória que não requerem a passagem de balões esofágico e gástrico. O termo SNIP é uma abreviatura do inglês “sniff nasal inspiratory pressure” que se traduz por pressão inspiratória medida na narina durante uma manobra inspiratória rápida e profunda similar a fungar (“sniff” no inglês).

A SNIP mede a ação conjunta do diafragma e dos outros músculos inspiratórios e reflete acuradamente a pressão esofágica, com a vantagem de ser não invasiva (85, 86). A medida ganhou mais notoriedade devido a sua fácil aplicação, reprodutibilidade, baixo desconforto para o voluntário e alta correlação com a pressão esofágica durante o “sniff”, no entanto, a correlação entre a pressão esofágica e nasal diminui quando há grande obstrução ao fluxo de ar nas vias aéreas.

As medidas foram feitas com o aparelho MicroRPM (Care Fusion, EUA).



Figura 11 – Manobra de “Sniff” com registro simultâneo das pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática.

A manobra foi realizada com o indivíduo sentado. Uma narina foi totalmente ocluída pelo plugue nasal, evitando escape de pressão, e a outra permaneceu absolutamente pérvia. Após um período de respiração basal, a manobra foi realizada ao final de uma respiração tranquila (CRF) e com a boca fechada. As manobras deveriam ser curtas (≤ 500 ms) e explosivas.

Foram realizadas dez manobras (com intervalo de 30 segundos) ou mais, caso fosse observado um incremento considerável dos valores obtidos nas ultimas manobras. O valor considerado é o maior obtido nesta série de manobras.

Estudos populacionais demonstraram que os valores da manobra máxima de SNIP ($SNIP_{m\acute{a}x}$) são inversamente proporcionais à idade do indivíduo e são significativamente maiores em homens do que em mulheres. Os valores de referência

usados foram os obtidos em uma população nacional, onde a média de $SNIP_{\text{máx}}$ obtidos para uma população brasileira foram de 114,3 cmH₂O para homens e 92,6 cmH₂O para mulheres (87).

4.8.5 Métodos não-volitivos para medida das pressões respiratórias máximas - Estimulação magnética

O estímulo magnético (*twitch*) consiste na criação de um campo magnético que despolariza o feixe neural e, como consequência, ocorre uma despolarização elétrica sobre o músculo correspondente. Neste caso, a contração muscular é involuntária e pode-se atingir a contração máxima de acordo com o aumento da intensidade dos estímulos magnéticos (88-90). Além de representar uma mensuração não volitiva, outra vantagem da estimulação magnética é ser indolor, pois age somente nas fibras neurais mais largas, e seu campo de estímulo não necessita isolar o feixe neural (diferente do estímulo elétrico), o que facilita tecnicamente sua aplicação clínica.

Cada hemidiafragma é estimulado pelo nervo frênico que se origina de C3 a C5. A estimulação magnética do frênico causa um desconforto mínimo, que é tolerado por praticamente todos pacientes (90). Seu princípio é a criação de um campo magnético que é descarregado na região cervical na borda posterior do músculo esternocleidomastóideo, mesmo nível da cartilagem cricóide através de 2 bobinas “em 8”. A estimulação magnética atravessa tecidos moles e ossos, atingindo preferencialmente as fibras neurais mais largas (88).

Há valores internacionais bem definidos de pressão esofágica, gástrica e transdiafragmática após estímulos magnéticos cervicais bilaterais (90).

O aparelho utilizado (MagPro Compact - MagVenture, Dinamarca) consiste em uma base com um capacitor ligado a uma ou duas bobinas que são posicionadas sobre o local a ser estimulado. As medidas foram obtidas com os pacientes na posição sentada, com clipe nasal, boca fechada e respirando normalmente. Ao final de uma expiração tranquila (CRF), foram disparados os estímulos magnéticos bilateralmente- “Bilateral anterior magnetic phrenic stimulation” (BAMPS) através de duas bobinas de 45 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture, Dinamarca) sincronizadas e posicionadas de acordo com a Figura 12.



Figura 12 - Posicionamento das bobinas para estimulação magnética cervical bilateral do nervo frênico. Notam-se os cateteres de silicone inseridos através da narina do paciente para a medida da pressão esofágica e gástrica.

A força dos músculos expiratórios também pode ser obtida de forma involuntária, medindo-se a pressão gástrica após a estimulação magnética das raízes dorsais ao nível da décima vertebra torácica (T10). A estimulação destas fibras neurais leva à contração dos músculos da parede anterior do abdome e, consequentemente, aumento da pressão gástrica (91-93). Há somente um estudo, com número pequeno de indivíduos, que descreveu os valores de referência e, portanto, estes não foram utilizados.

As medidas foram obtidas com os pacientes na posição sentada, com clipe nasal, respirando normalmente. Ao final de uma expiração tranquila (CRF), foram disparados os estímulos magnéticos através de uma bobina de 90 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture, Dinamarca) posicionada na altura de T10. Foram realizadas 5 medidas, com intervalos mínimos de 30 segundos para evitar a potencialização muscular.

As medidas de pressões transdiafragmática após estímulo magnético (Twitch Pdi) e da pressão gástrica após estímulo das raízes dorsais em T10 (Twitch T10 Pga) foram repetidas após o exercício. O objetivo da repetição desta manobra foi avaliar a ocorrência de declínio na força gerada pelos músculos de interesse (diafragma e expiratórios abdominais), podendo desta forma caracterizar a ocorrência de fadiga após esforço.

Define-se fadiga muscular como a perda da capacidade de gerar força e/ou velocidade, resultante de atividade muscular sob carga, que é reversível com o repouso (94). Considera-se que há fadiga muscular quando, comparados os valores de pressões não volitivas pré e pós esforço, ocorre uma queda de 10%. Tal valor já foi demonstrado em indivíduos saudáveis (95), pacientes com DPOC (96) e fibrose cística (97).

Em nosso estudo, a repetição do estímulo magnético foi realizada no décimo minuto após o término do exercício. Este critério de tempo foi baseado em um estudo (98) que observou que o maior declínio da força muscular ventilatória ocorre neste momento, permitindo a melhor caracterização da fadiga muscular ventilatória.

4.8.6 Avaliação da sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal

A pletismografia de indutância tem como objetivo mensurar continuamente a variação dimensional do compartimento torácico superior e abdominal durante os ciclos respiratórios ao repouso e durante o teste de esforço. Os sensores presentes nas faixas torácica e abdominal quantificam as variações destes compartimentos (99). O objetivo de tal método é verificar a ocorrência de assincronia toracoabdominal (ATA) durante a inspiração (100).

A pletismografia de indutância é um método amplamente empregado, com elevada acurácia em relação às variações bidimensionais do compartimento torácico e abdominal, não somente em repouso (101, 102). Adicionalmente, é de fácil manuseio e é possível a sincronização com as outras medidas (EMG e pressão esofágica e gástrica) durante toda a aquisição.

Em nosso protocolo, a sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal foi avaliada através de um pletismógrafo de indutância (Basic Inductotrace System, Ambulatory Monitoring, EUA) durante a inspiração em repouso e durante o exercício incremental máximo. Foram colocadas duas cintas contendo os sensores, uma torácica, localizada na altura do apêndice xifoide, e uma abdominal, localizada na altura da cicatriz umbilical (Figura 13). O grau de sincronia foi medido pelo ângulo de fase, obtido através do método de Lissajous ($\theta = \text{sen}^{-1}(m/s)$), em aplicativo

desenvolvido em linguagem Labview (National Instruments, Austin, TX, EUA) (103) (Figura 14).

Na literatura, dois estudos progressos reportam valores de normalidade de movimento toracoabdominal obtidos com a pletismografia optoeletrônica (OEP) usando o método de cálculo do ângulo de fase. Nestes estudos (104, 105) os valores de normalidade reportados foram de 14° e 18° , respectivamente.

Utilizamos a convenção dos sinais reportada por Priori et al.(106) . A convenção dos sinais é essencial na análise da ATA porque indica qual compartimento está liderando o movimento. Quando o sinal é positivo, indica que o compartimento torácico está liderando o movimento, com atraso do compartimento abdominal. Quando o sinal é negativo, significa que o compartimento abdominal lidera o movimento, com atraso do compartimento torácico.

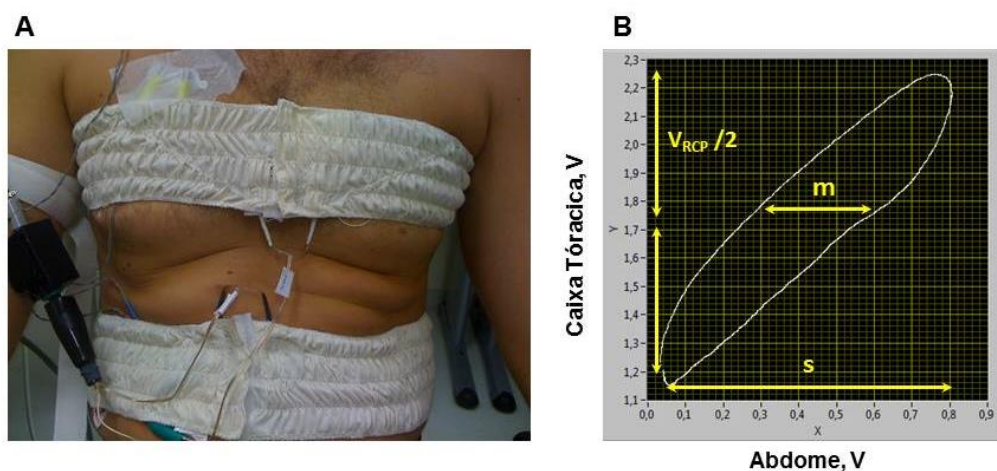


Figura 13 – Cálculo do ângulo de fase através do método de Lissajous. A alça é criada plotando a variação bidimensional da caixa torácica sobre a do abdome. A – Faixas torácica e abdominal e o sensor de indutância. B - O ângulo de fase (θ) é calculado pela fórmula ($\theta = \text{sen}^{-1}(m/s)$) onde m representa a distância dos pontos da alça numa linha paralela ao eixo X, na metade do volume corrente do eixo Y; e s representa o volume corrente do sinal no eixo X.

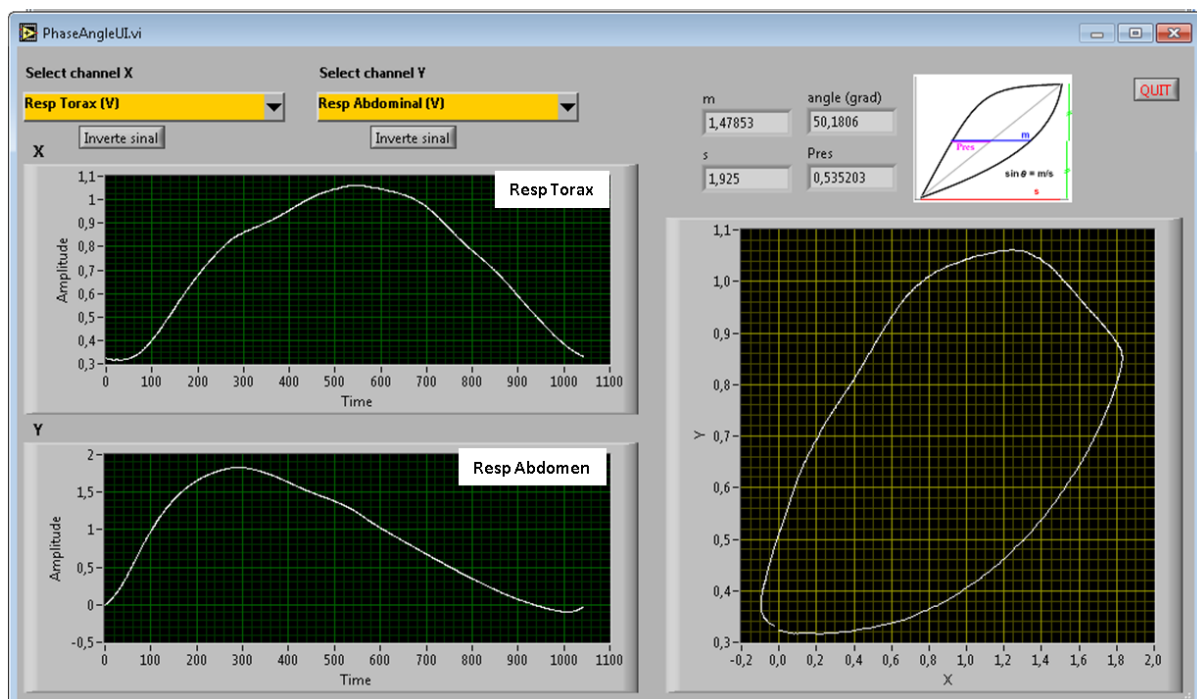


Figura 14 – Análise dos sinais da pletismografia de indutância respiratória num paciente com DPIF durante o exercício no TECP, em 50 W. O cálculo do ângulo de fase entre os sinais do Resptrace torácico e abdominal obtido pelo método de Lissajous revelou a presença de assincronia toracoabdominal.

4.8.7 Avaliação da musculatura ventilatória acessória

4.8.7.1 Eletromiografia de superfície

A eletromiografia consiste no estudo da atividade muscular baseado na análise de sinais eletromiográficos, que são atividades elétricas geradas durante uma contração muscular.

A EMG da musculatura respiratória foi usada para acessar a intensidade e padrão de ativação/recrutamento dos músculos inspiratórios acessórios e expiratórios, além da respectiva eficácia de cada músculo em repouso e em condições de maior sobrecarga, como por exemplo, na hiperventilação durante o exercício (76, 107).

No estudo optamos por utilizar eletrodos de superfície (Norotode 20, Myotronics, WA, EUA) colados sobre o músculo após a região ser, previamente, bem limpa para melhorar a transmissão do sinal elétrico. Foram monitorados os seguintes

grupos musculares: escaleno (em sua porção anterior supraclavicular) e o oblíquo externo (Figura 15).

Os sinais adquiridos eram processados através de um sistema de aquisição (Lynx® BIO EMG 1000, São Paulo, Brasil) para análise “off-line” (Figura 16).

Além da análise em diferentes posições corpóreas e diferentes intensidades de exercício, comparamos os valores da EMG com aqueles obtidos em manobras de contração voluntária “quase máxima” dos músculos: manobras de capacidade inspiratória (CI) ao longo do exercício para o escaleno; e manobra de tosse para avaliação de contração voluntária máxima do oblíquo externo (Obex).

O sinal da EMG pode ser interpretado visualmente através de seus componentes de amplitude e duração ou através de um valor numérico que é obtido com a elevação ao quadrado da amplitude do sinal, seguida da extração da raiz quadrada desse número (“rms”, do inglês “root mean square”)(77).

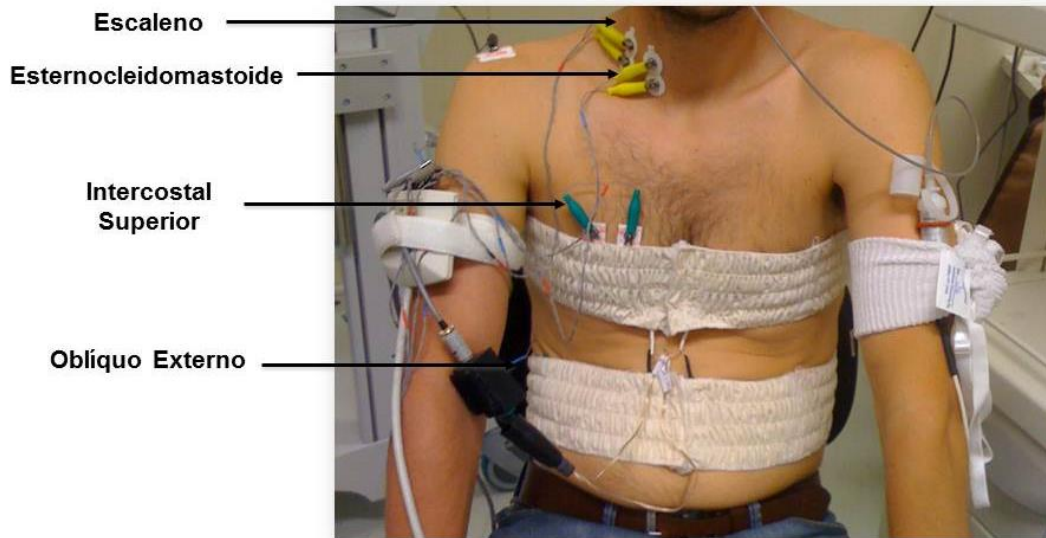


Figura 15 – Posicionamento dos eletrodos de superfície para aquisição dos sinais de eletromiografia.

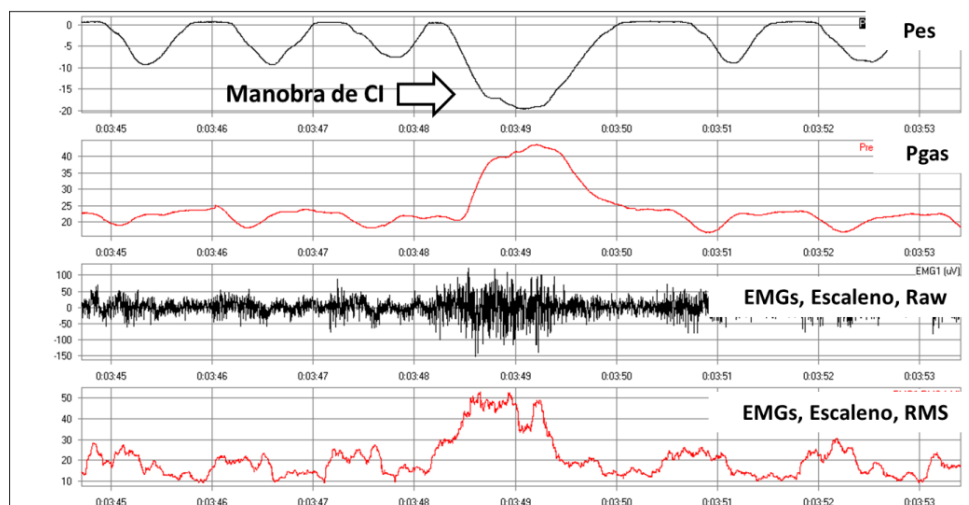


Figura 16 – Análise dos sinais das pressões esofágica e gástrica, e da atividade eletromiográfica do músculo escaleno anterior na respiração em repouso e durante a realização da manobra de capacidade inspiratória. Nota-se, na manobra de CI, o incremento da atividade do músculo escaleno.

4.8.8 Avaliação do trabalho respiratório e produto pressão-tempo

O trabalho respiratório (“Work of breathing”- “WOB”) é definido como o produto da pressão necessária para promover o deslocamento de volume no sistema respiratório. Fisiologicamente, o trabalho reflete a energia dispendida pelos músculos respiratórios para executar o deslocamento do fluxo de ar ciclo a ciclo (82).

Para cada um dos participantes do estudo, construímos o diagrama de Campbell no repouso, e a cada 20W até o pico do exercício, com o auxílio de aplicativo desenvolvido em linguagem LabVIEW (National Instruments Corporation, Austin, TX, EUA).

Todos os sinais adquiridos (pressões, pletismografia, eletromiografia, variáveis cardiometabólicas) eram analisados tanto no repouso quanto ao longo do exercício (Figura 18).

O fluxo de análise dos sinais durante o exercício é descrito a seguir e ilustrado na Figura 19.

No repouso, separava-se um trecho de interesse de 1 minuto da coleta em respiração espontânea para análise “off-line”. Este trecho do arquivo de coleta do sistema de aquisição (AqDados) era processado por outro software (aplicativo Labview). O intuito de análise no aplicativo Labview era a criação de um ciclo médio de um trecho observado (em geral uma média de 20 ciclos individualizados).

No exercício, todos os sinais adquiridos no AqDados eram processados no aplicativo Labview. A análise dos trechos de exercício era realizada tomando-se como referência os 30 últimos segundos de cada incremento do exercício desde o repouso, aquecimento até o pico.

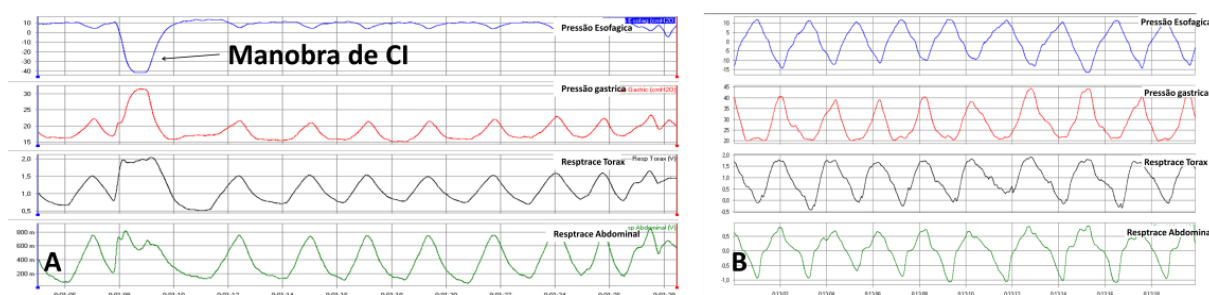


Figura 18 – Registro de sinais de pressão esofágica, pressão gástrica, Resprace tórax, Resprace abdominal de um paciente com DPIF no Repouso (Painel A) e durante a realização do TECP com 70W de carga.

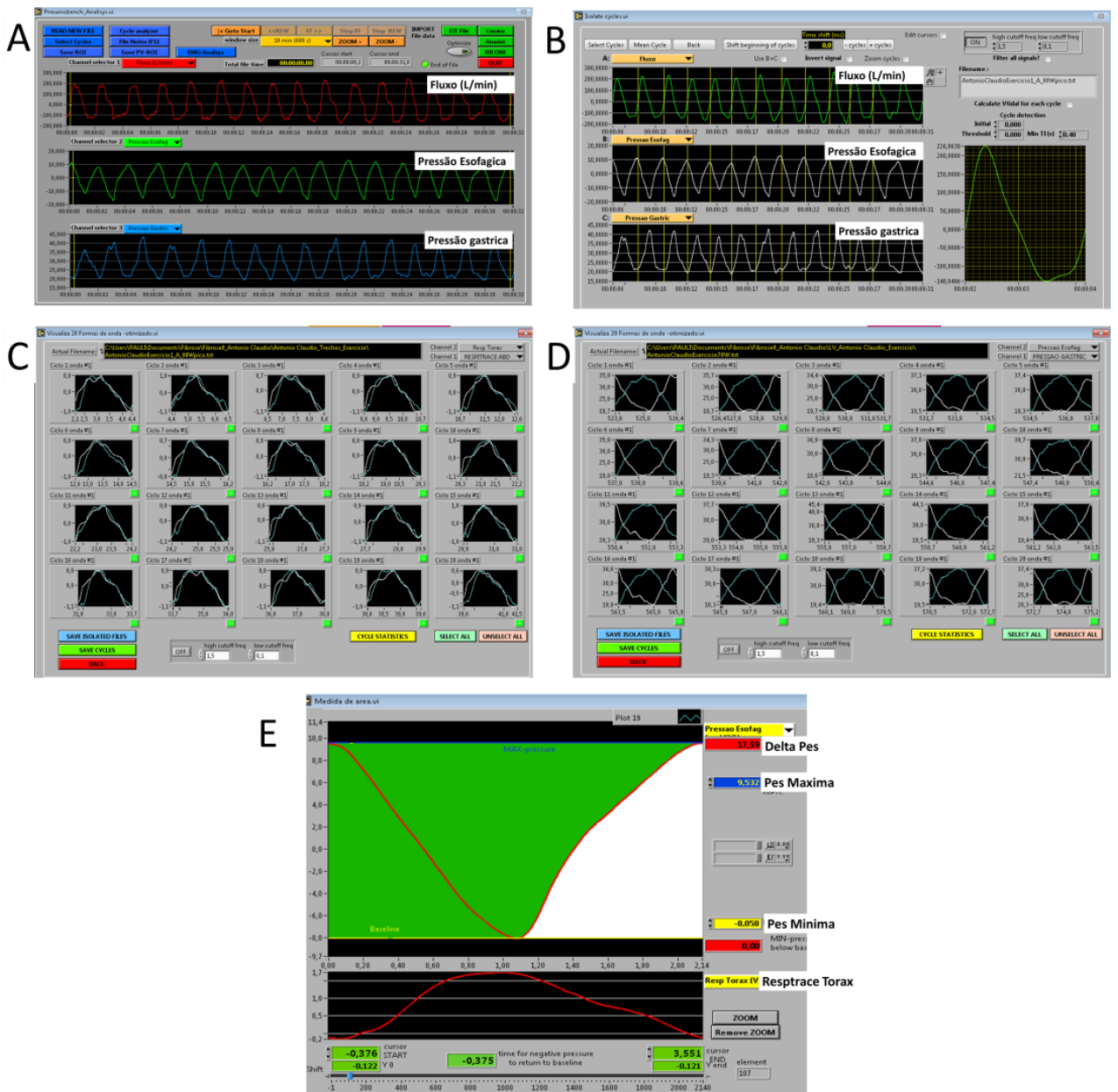


Figura 19 – Processamento “off-line” dos sinais: A) Trecho de exercício ~30 segs.; B) Tela para seleção dos canais – uso do fluxo para demarcar o início do ciclo inspiratório; C) Observação de 20 ciclos para seleção (sinais de interesse – Resprace tórax e abdome); D) Observação de 20 ciclos para seleção (sinais de

interesse – Pes e Pga); E) Análise do ciclo médio processado (sinal de interesse – Pes).

4.8.9 Teste de exercício cardiopulmonar incremental máximo em cicloergômetro

Na visita 1, após a realização de todas as medidas descritas acima, os pacientes foram submetidos a um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) (Figura 20) incremental tipo rampa em cicloergômetro (VIASprint 150P – Ergoline GmbH, Alemanha) mantendo-se uma frequência de 50 a 60 rotações por minuto, até o limite de tolerância ou até o aparecimento de alterações que determinassem a interrupção do teste: PA sistólica acima de 250 mmHg e/ou PA diastólica acima de 120 mmHg e/ou queda da PA sistólica acima de 20mmHg; arritmias ventriculares; bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, bloqueio de ramo esquerdo; alterações do segmento ST compatíveis com isquemia coronariana aguda com ou sem dor precordial; tontura e/ou síncope; cianose e/ou dessaturação de oxihemoglobina abaixo de 80%; claudicação sintomática; ou solicitação do paciente (109).



Figura 20 - Paciente com doença pulmonar intersticial monitorizado com todos sinais de interesse, posicionado em um cicloergômetro para início do TECP

O incremento da carga a cada minuto foi determinado de acordo com o grau de limitação das atividades mencionado pelo paciente, relevando-se ainda a idade e

comorbidades. O TECP foi dividido em quatro etapas: 2 minutos sem pedalar (repouso); 2 minutos sem carga (aquecimento ou “warmup”); 8 a 12 minutos de rampa (exercício); e 2 minutos sem pedalar ao final do teste (recuperação).

O sistema metabólico utilizado foi o V_{\max} 29 (Viasys Healthcare, Yorba Linda, CA, EUA) que é composto por um analisador de gases, um sensor de fluxo e um microcomputador. A monitorização cardíaca foi realizada com eletrocardiograma de 12 derivações (Cardiosoft, GE) e a S_pO_2 através do oxímetro de pulso Nonin Onyx Model 9500 (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA), ambos acoplados ao carro metabólico. Durante o TECP todos os parâmetros foram mensurados respiração-a-respiração e foi utilizada a média dos últimos 30 segundos a cada minuto e no pico do exercício das seguintes variáveis:

- Metabólicas: carga (watts); consumo de O_2 (VO_2); produção de dióxido de carbono (VCO_2); quociente respiratório (RER);
- Respiratórias: volume corrente (VT); ventilação minuto (V_E); frequência respiratória (F_R); equivalente ventilatório para o O_2 e CO_2 (V_E/VO_2 e V_E/VCO_2); pressão parcial final de O_2 e CO_2 ($P_{ET}O_2$ e $P_{ET}CO_2$);
- Cardiovasculares: frequência cardíaca (FC); reserva cronotrópica (FC atingida no pico do exercício em relação à FC prevista para a idade); e pulso de O_2 (VO_2/FC).

O limiar anaeróbio ou limiar I foi determinado pela perda de linearidade entre o VCO_2 e VO_2 (método do V-slope) e/ou pela identificação do menor valor do equivalente ventilatório de oxigênio (V_E/VO_2) antes da sua elevação contínua (método dos equivalentes ventilatórios); ponto de compensação respiratória ou limiar II caracterizado pela elevação da V_E/VCO_2 ou queda da $P_{ET}CO_2$ (110, 111).

A reserva ventilatória foi determinada pela razão entre a V_E medida no pico do exercício e a VVM estimada basal ($VEF_1 \times 37,5 + 15,18$). O ponto de corte utilizado foi 0,85 para homens e 0,75 para mulheres.

As respostas sensoriais, cansaço nos membros inferiores e dispneia, foram avaliados no repouso, a cada 2 minutos e no final do teste através da escala de Borg modificada (112).

O comportamento dos volumes pulmonares operantes foi determinado pela realização de duas medidas reprodutíveis da CI (diferença entre elas menor que 150 ml) em repouso, no “warmup”, a cada 2 minutos e na fase de recuperação (113). Como a CPT não altera significativamente durante o esforço, a CI fornece indiretamente o valor do volume pulmonar expiratório final ($VPEF = CPT - CI$) (113, 114).

O teste foi considerado máximo quando atingiu qualquer um dos critérios a seguir, além da presença de Borg dispneia ou de pernas ≥ 5 (109):

- FC > 90% do previsto;
- RER > 1,10;
- Reserva ventilatória (VE/VVM) > 0,85 em homens e > 0,75 em mulheres;
- S_pO_2 final < 80%

Os valores de referência utilizados foram os propostos por Neder et al. na população brasileira adulta e sedentária (115).

4.10 Visita 2

4.10.1 Ultrassom (US) do diafragma

Todos os pacientes e voluntários saudáveis foram submetidos ao exame do US do hemidiafragma direito utilizando o equipamento Nanomaxx (Sonosite, Bothell, WA, EUA) (Figura 21). A avaliação do diafragma ao Ultrassom foi realizada com os indivíduos deitados, em reposição semi-recumbente. Avaliamos a mobilidade do diafragma na respiração normal e profunda. A espessura do diafragma foi observada em dois momentos: na capacidade residual funcional (CRF) e após uma manobra de inspiração profunda e sustentada, na capacidade pulmonar total (CPT).

Para avaliação da mobilidade diafragmática, utilizamos um transdutor convexo (2-5 MHz) através da técnica subcostal (33, 34, 37) posicionando o transdutor na região subcostal anterior entre as linhas médio-clavicular e axilar anterior. No modo bidimensional (modo B), o transdutor foi apontado medial e anteriormente, de modo que o feixe do US atinge o terço posterior da hemidiafragma direito. Em seguida, com o modo M, medimos a amplitude da excursão craniocaudal diafragmática durante a respiração tranquila (“quiet breathing –QB”) e numa manobra de respiração profunda

(“deep breathing – DB”). Nós registramos o valor médio das três aferições. Também se avaliou a mobilidade do diafragma durante a manobra de “Sniff”, a fim de excluir a presença de movimento paradoxal.

A espessura diafragmática foi medida com um transdutor linear (6-13 MHz). A sonda era posicionada sobre a zona de aposição do diafragma, próximo ao ângulo costofrênico (36, 38) entre a linha axilar anterior e média. No modo B do US, utilizamos marcadores para mensurar a espessura do diafragma. Demarcamos a partir da linha hiperecogênica (linha pleural) mais superficial para a linha hiperecólica mais profunda (linha peritoneal). Novamente, a média de três aferições foi registrada. Medimos a espessura do diafragma, ao fim de uma expiração tranquila, na capacidade residual funcional (CRF) (espessura mínima - Emin) e após uma inspiração máxima para a capacidade pulmonar total (espessura máxima- Emáx). Em seguida, calculamos a fração de espessamento (FE) do diafragma expressa pela seguinte relação:

$$FE = [(Emáx - Emin) / Emin] * 100$$

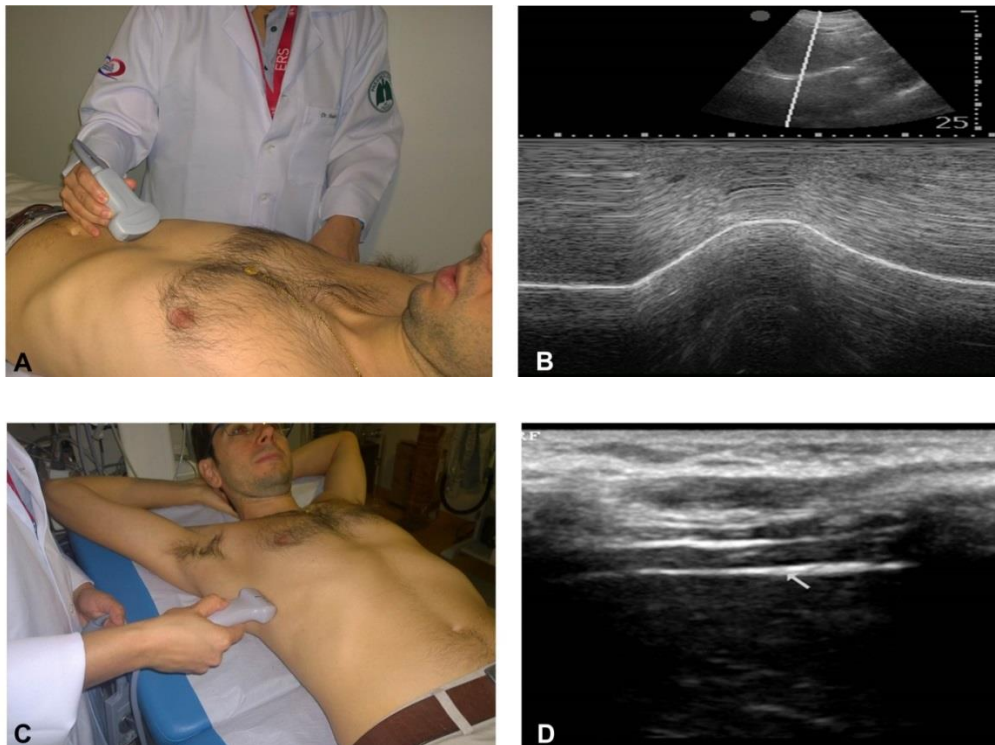


Figura 21 - Ultrassom do diafragma para avaliação da mobilidade pela técnica subcostal (painéis A e B) e espessura (painéis C e D)

4.10.2 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é um teste de fácil execução, amplamente utilizado para avaliar a capacidade funcional em pacientes com doenças respiratórias crônicas e encontra-se, atualmente, bem padronizado (116). Objetiva-se primordialmente determinar a maior distância que o paciente é capaz de percorrer andando num trajeto plano, em um período de 6 minutos.

Equações de regressão preditivas do TC6M baseadas na idade, altura, peso e sexo já foram descritas e amplamente aplicadas, inclusive em pacientes com doenças intersticiais. Utilizamos, como normatização, um estudo de referência de uma amostra de indivíduos saudáveis de uma população(57).

Em nosso estudo o paciente realizou um teste de caminhada de 6 minutos, com registro inicial e final da frequência cardíaca, saturação de oxigênio e escala de Borg modificada para dispneia e cansaço nas pernas (112). A escala de Borg modificada foi apresentada como escala visual descrito da seguinte forma:

- | |
|--|
| <p>0 - Sem falta de ar;
0,5 - Falta de ar muito, muito leve, apenas perceptível;
1 - Falta de ar muito leve;
2 - Dispneia leve, moderada;
3, 4 - Dispneia algo grave;
5, 6, 7 - Dispneia muito grave;
8, 9 – Dispneia muito, muito grave (quase máxima);
10 - Dispneia máxima.</p> |
|--|

4.11 Análise estatística

Inicialmente, realizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição de cada uma das variáveis. Os dados não-paramétricos foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IQ) e os dados que apresentavam distribuição normal foram apresentados como média e o desvio padrão (DP).

Para a comparação, entre os 2 grupos de estudo, das variáveis paramétricas foi utilizada a análise de variância (ANOVA), enquanto que para as variáveis não-paramétricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney ou o teste de Kruskal-Wallis (amostras independentes). As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas utilizando-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre variáveis.

Para analisar as diferenças entre as variáveis durante o TECP foi utilizada a análise de variância (ANOVA) “one-way” com teste “post hoc” de Tukey.

A diferença com significância estatística foi assumida para valores de P menor que 0,05. A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas SPSS para Windows versão 19.0 e SigmaPlot para Windows versão 12.3.

5 RESULTADOS

5.1 Casuística e características gerais

Durante o período de estudo, de novembro de 2013 a fevereiro de 2016, foram recrutados 36 pacientes com diagnóstico confirmado de doença pulmonar intersticial, de caráter fibrosante. Na figura 22 temos os detalhes referentes ao recrutamento dos pacientes com DPIF.

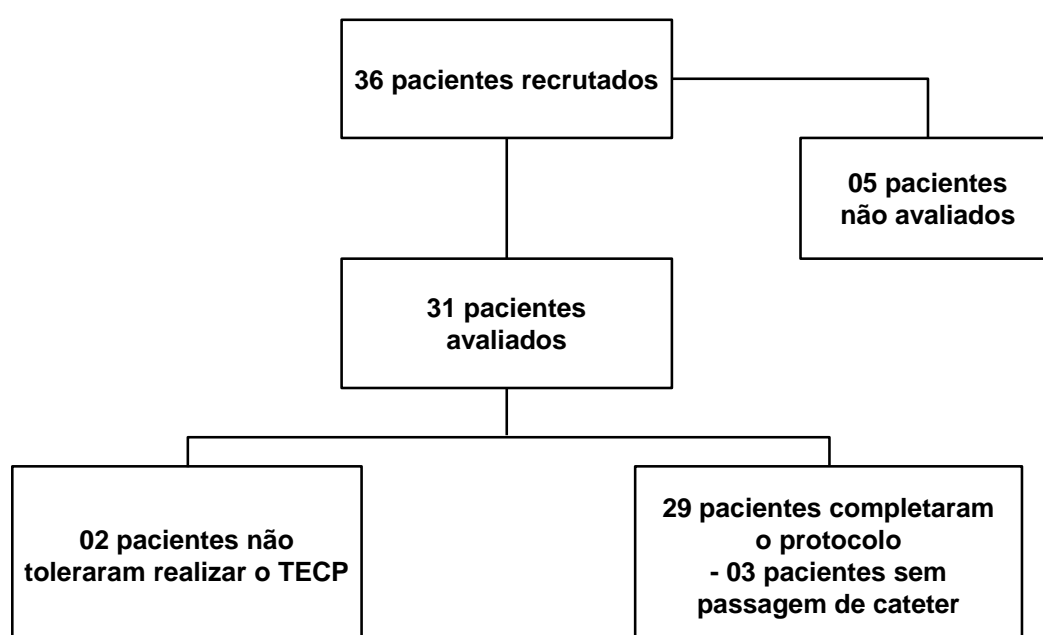


Figura 22 - detalhes referentes ao recrutamento dos pacientes com DPIF

Desta amostra total, cinco pacientes foram excluídos pelas seguintes razões:

1. Perda do sinal do balão gástrico durante a coleta (perfuração do balão) (n=1);
2. Paciente com diagnóstico concomitante de nódulo pulmonar sugestivo de neoplasia (n=1);
3. Paciente com diagnóstico subsequente de polimiosite (n=1);
4. Paciente declinou do protocolo por intolerância na passagem dos cateteres esofágico e gástrico (n=1);
5. Impossibilidade de posicionar com confiança os cateteres esofágico e gástrico (n=1).

Os diagnósticos dos pacientes excluídos eram: pneumonia intersticial usual (n=2), doença pulmonar intersticial associado a colagenose (n=1), sarcoidose (n=1) e pneumonia intersticial não-específica (n=1).

Foram incluídos 31 pacientes com diagnóstico confirmado de DPIF que aceitaram participar do protocolo de estudo, além de 31 controles integrantes do estudo “Avaliação muscular ventilatória e sincronia toracoabdominal durante o repouso e esforço em voluntários saudáveis”. Em três pacientes, não foi possível a passagem dos cateteres esofágico e gástrico por razões clínicas (plaquetopenia). Não ocorreram intercorrências clínicas com a passagem dos cateteres. Um paciente apresentou náuseas durante a passagem do cateter esofágico, não tolerando a sua inserção. Este paciente concordou em retornar uma semana após quando houve sucesso na passagem dos cateteres.

5.2 Aspectos demográficos e funcionais

As características clínicas e demográficas dos pacientes e dos controles estão apresentadas na Tabela 3. Conforme esperado, as únicas diferenças entre os grupos aparecem nos valores da prova de função pulmonar, dispneia e uso de corticoides.

O diagnóstico das DPIFs dos pacientes foram os seguintes: pneumonia intersticial usual (n=2), pneumonia intersticial idiopática não específica (PINE) padrão fibrosante (n=4), pneumonia de hipersensibilidade padrão fibrosante (n=11), doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo (n=8), sarcoidose (n=1) e pneumonia intersticial idiopática não definida (n=5).

5.3 Características funcionais

5.3.1 Função pulmonar

Conforme esperado, todos os pacientes apresentaram uma redução importante dos volumes pulmonares, significativamente diferente dos controles (Tabela 3). Os valores da prova de função pulmonar completa dos pacientes estão na Tabela 4.

5.3.2 Dispneia

Setenta por cento dos pacientes referiram dispneia moderada a moderada-intensa (mMRC =2 e 3) e em 2 pacientes a dispneia era limitante para realização de atividades básicas como vestir-se (mMRC =5) (Tabela 3). Nenhum controle queixou-se de dispneia.

Tabela 3 - Características clínicas, funcionais e demográficas dos controles e dos pacientes com doença pulmonar intersticial

	Controles (n=31)	Pacientes (n=31)	P
Demográficas			
Idade, anos	48 ± 16	49 ± 15	0,82
Sexo (Homens / Mulheres)	13 /18	18 /13	0,31
Peso (Kg)	73 ± 12	68 ± 14	0,11
Altura (cm)	165 ± 11	161 ± 10	0,08
IMC (Kg/m ²)	27,8 ± 8,5	26,1 ± 3,6	0,32
Tabagismo (%)			
Nunca	25 (80,6%)	26 (83,8%)	0,83
Passado	4 (12,9%)	4 (12,9%)	
Corrente	2 (6,5%)	1(3,3%)	
Testes de função pulmonar			
CVF (L)	3,62 ± 1,21	2,15 ± 0,79	<0,01
CVF. % pred	93 ±13	58 ± 16	<0,01
VEF ₁ (L)	2,97 ± 1,01	1,84 ± 0,64	<0,01
VEF ₁ . % pred	90 ± 12	63 ± 19	<0,01
VEF ₁ / CVF	1,09 ± 0,19	0,86 ± 0,06	<0,01
Uso de corticóides (%)			
Nunca	-	17 (54,8%)	
Uso atual (3 meses)	-	14 (45,2%)	
Prednisona < 20mg/d	-	10 (71,4%)	
Prednisona ≥ 20mg/d	-	4 (28,6%)	
MRCm, escala de dispnéia			
0	31 (100%)	0 (0%)	<0,01
1	-	4 (12,9%)	
2	-	12 (38,7%)	
3	-	10 (32,2%)	
4	-	3 (9,6%)	
5	-	2 (6,4%)	

Os dados foram expressos em média e desvio padrão (±DP). Kg=quilogramas; cm=centímetros; mg=miligramas; L= litros, CVF= capacidade vital funcional; VEF₁ = volume expiratório forçado no 1º segundo; MRCm = escala MRC modificada.

Tabela 4 – Achados da função pulmonar nos pacientes com DPIF

Parâmetro	
CVL, L	2,32 ± 0,79
CVL, %Pred	60 ± 16
CI, L	1,56 ± 0,66
Ci, %Pred	53 ± 16
CPT, L	3,48 ± 0,96
CPT, %Pred	63 ± 14
VR, L	1,27 ± 0,25
VR %, %Pred	80 ± 28
VR/CPT	0,38 ± 0,08
RAW	1,39 ± 0,45
RAW, %Pred	85 ± 29
DLCO	12,3 ± 6,1
DLCO, %Pred	43 ± 15
VA	3,17 ± 1,06
VA, % Pred	54 ± 12
DLCO / VA	3,93 ± 1,24

Os dados foram expressos em média e desvio padrão (\pm DP). L = litro; CVL = capacidade vital lenta; % Pred. = por cento do predito; CI = capacidade inspiratória; CPT = capacidade pulmonar total; VR = volume residual; RAW = resistência das vias aéreas; DLCO = difusão ao monóxido de carbono; VA = ventilação alveolar; DLVA = difusão ao monóxido de carbono corrigido pela ventilação alveolar

5.3.3 Desempenho no teste de caminhada de 6 minutos

Os pacientes caminharam menos que o predito, com dispneia e dessaturação arterial ao fim da caminhada (Tabela 5).

Tabela 5 – Desempenho dos pacientes com doença pulmonar intersticial (31 pacientes) no Teste de Caminhada de 6 minutos

Distância (m)	510 (405; 556)
Distância % predito	84,4 (74,4; 94,7)
Saturação inicial (%)	95 (93; 96)
Saturação final (%)	86 (72; 94)
Delta saturação	-8,60 (-21,6; -4,08)
FC inicial (bpm)	84 (71; 97)
FC final (bpm)	118 (104; 138)
Delta de FC	36,2 (24,0; 65,3)
Borg dispneia inicial	0 (0; 0)
Borg dispneia final	6 (5;8)
Borg mmii inicial	0 (0; 0)
Borg mmii final	5 (1;7)

Os valores foram expressos em mediana e IQ (percentil 25%; 75%):
m = metro; bpm = batimentos por minuto; FC = frequência cardíaca;
mmii= membros inferiores.

5.3.4 Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes com DPIF está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6 – Qualidade de vida nos pacientes com DPIF pelo “*Saint George Respiratory Questionary*” (SGRQ).

Itens do SGRQ	Pacientes (n=31)
Sintomas	37,5 (22,8 – 56,0)
Atividade	57,0 (35,5 – 72,9)
Impacto	28,8 (13,9 – 50,8)
Total	38,3 (23,6 – 59,7)

Os valores foram expressos em valores expressos em mediana e IQ.

5.3.5 Força muscular ventilatória volitiva

A força muscular ventilatória volitiva (PI_{máx}, PE_{máx}, SNIP, PdiSniff) (Tabela 7) não foi diferente entre os pacientes e os controles. Dentre as medidas invasivas de força volitiva, não houve diferença entre os grupos em relação à PdiSniff, mas os pacientes com DPIF tiveram uma pressão gástrica medida na manobra de tosse maior que os controles (Tabela 7).

A PI_{máx} e PE_{máx} correlacionaram-se fracamente com os volumes pulmonares, dispneia e TC6M, enquanto a SNIP não se correlacionou com estas variáveis.

Tabela 7 – Avaliação da força muscular ventilatória estática volitiva nos controles e pacientes com doença pulmonar intersticial

	Controles (n=31)	Pacientes (n=31)	P
Medidas não invasivas			
PI _{máx} (cmH ₂ O)	79,5 (66; 105)	81 (64; 109)	0,86
PI _{máx} % predito	81 (63; 99)	89 (66; 107)	0,25
PE _{máx} (cmH ₂ O)	88,5 (77; 116,25)	86 (69; 110)	0,45
PE _{máx} % predito	90 (78; 110)	83 (64; 102)	0,15
SNIP (cmH ₂ O)	82 (65-102)	89 (78; 102)	0,25
SNIP % predito	84 (70; 94)	86 (76; 96)	0,55
Medidas invasivas			
Pes Sniff (cmH ₂ O)	-38,14 (-43,81; -29,22)	-40,7 (-53,1; -28,8)	0,26
Pga Sniff (cmH ₂ O)	26,9 (16,9; 33,5)	21,2 (13,5; 32,9)	0,30
Pdi Sniff (cmH ₂ O)	65,5 (49,7; 82,5)	62,2 (53,5; 86,4)	0,75
Pga Tosse (cmH ₂ O)	46,8 (38,2; 68,49)	64 (44,6; 81,4)	0,03

Os valores foram expressos em valores expressos em mediana e IQ. PI_{máx} = pressão inspiratória máxima; PE_{máx} – pressão expiratória máxima; SNIP – pressão inspiratória nasal na manobra de Sniff; Pes= pressão esofágica na manobra de Sniff; Pga Sniff = pressão gástrica na manobra de Sniff; Pdi Sniff = pressão transdiafragmática na manobra de Sniff; Pga Tosse = pressão gástrica na manobra de tosse

5.3.5 Força muscular ventilatória não volitiva

Não houve diferença entre pacientes e controles nas medidas de força não volitiva inspiratória e expiratória (Tabela 8).

As medidas de força não volitiva inspiratória e expiratória não se correlacionaram com os volumes pulmonares, difusão de CO, dispneia, TC6M e qualidade de vida.

Não houve diferença entre os grupos na ocorrência de fadiga após o teste máximo de exercício (Tabela 8).

A ocorrência de fadiga inspiratória não se correlacionou com nenhuma variável. Nos pacientes, a fadiga expiratória correlacionou-se com a CVF ($P=0,03$; $R= -0,433$), DLCO ($P=0,04$; $R= -0,465$) e CI ($P<0,01$; $R= 0,641$), mas não com a força volitiva e não volitiva no repouso. Os pacientes que apresentaram fadiga expiratória toleraram menor carga ($p=0,03$; $R=-0,474$), tiveram menor VO_2 ($P=0,04$; $R=-0,409$), menor VC ($P=0,04$; $R=-0,398$) e menor CI ($P<0,01$; $R=0,554$) no pico do exercício.

5.3.5 Pressões, recrutamento muscular e sincronia na ventilação em repouso

Na ventilação em repouso, em posição sentada, os pacientes geravam maior Pdi do que os controles às custas de maiores pressões esofágicas, porém com menores valores de volume corrente. Esta diferença não aconteceu nos pacientes em posição supina (Tabela 9).

As medidas de força dinâmica na ventilação em repouso, tanto na posição supina quanto sentada, não se correlacionaram com nenhuma variável.

Não houve diferença entre os grupos na sincronia toracoabdominal na respiração em repouso, tanto em posição supina, quanto sentada (Tabela 9).

Tabela 8 – Avaliação da força muscular ventilatória estática não volitiva pré e pós-esforço nos controles e pacientes com doença pulmonar intersticial

Twitch frênico bilateral anterior						
	Pré-Exercício			Pós-Exercício		
	Controles	Pacientes	P	Controles	Pacientes	P
Pes (cmH₂O)	-5,7 (-8,7; -4,5)	-5,2 (-8,7; -3,5)	0,61	-4,8 (-6,3; -3,2)	-4,15 (-8; -2,5)	0,64
Pga (cmH₂O)	5,20 (3,7; 8,4)	7,4 (4,0; 11,0)	0,44	4,4 (2,7; 7,1)	5,3 (3,8; 7,0)	0,30
Pdi (cmH₂O)	11,7 (9,0; 18,2)	12,4 (8,9; 20,7)	0,55	9,5 (7,3; 13,4)	9,5 (6,9; 14,4)	0,73
Δ Pdi (%)				-20,1 (-46,4; 9,5)	-26,2 (-44; -3,0)	0,73
Fadiga ins (%)				64,5	69,2	0,78

Twitch em T10						
	Pré-Exercício			Pós-Exercício		
	Controles	Pacientes	P	Controles	Pacientes	P
Pga (cmH₂O)	14,6 (9,0; 21,3)	15,2 (10; 22,3)	0,55	12,2 (7,8; 18,8)	9,6 (7,2; 19,2)	0,85
Δ Pga (%)				-23,0 (-39,5; -1,18)	-29,2 (-44,6; -17,3)	0,13
Fadiga exp (%)				61,3	80,0	0,16

Os valores foram expressos em mediana e intervalo interquartil (percentis 25%; 75%); Pes = pressão esofágica; Pga = pressão gástrica; Pdi = pressão transdiafragmática; Δ Pdi = variação da pressão transdiafragmática pré e pós-exercício; Δ Pga = variação da pressão gástrica pré e pós-exercício.; Fadiga ins = fadiga inspiratória; Fadiga exp = fadiga expiratória; % = percentagem; cmH₂O = centímetros de água

Tabela 9 – Pressões, recrutamento muscular e sincronia na ventilação em repouso

	Controles	Pacientes	P
Repouso, posição sentada			
Ângulo de fase (°)	0,04 (-4,40; 7,02)	4,84 (-0,93; 11,10)	0,13
Pes, cmH ₂ O	-4,6 (-6,9; -3,3)	-8,1 (-14,2; -4,7)	<0,01
Pga, cmH ₂ O	4,7 (3,3; 6,8)	3,8 (2,5; 4,6)	0,06
Pdi cmH ₂ O	9,8 (7,3; 12,5)	12,7 (10,1; 17,0)	<0,01
VC, L	0,702 (0,562; 0,974)	0,593 (0,458; 0,690)	0,01
EMG, Escaleno, RMS (ua)	2,91 (2,25; 6,10)	3,97 (2,40; 6,10)	0,55
EMG, Obex, RMS (ua)	3,84 (2,47; 5,52)	2,12 (1,73; 3,53)	0,01
Respiração profunda sentado			
Pes, cmH ₂ O	-18,4 (-26,0; -14,7)	-30,1 (-49,5; -15,4)	0,04
Pga, cmH ₂ O	17,8 (8,7; 36,1)	24,4 (10,5; 33,6)	0,51
Pdi, cmH ₂ O	40,7 (34,2; 56,0)	62,7 (44,1; 76,5)	<0,01
Repouso, posição supino			
Ângulo de fase	5,68 (-3,90; 17,99)	9,36 (1,65; 15,24)	0,35
Pes cmH ₂ O	-6,8 (-8,6; -5,0)	-9,1 (-11,7; -5,40)	0,07
Pga cmH ₂ O	3,6 (3,0; 4,5)	3,2 (2,4; 3,7)	0,17
Pdi cmH ₂ O	9,9 (8,7; 12,3)	12,8 (8,0; 14,9)	0,08
VC, L	0,658 (0,525; 0,799)	0,609 (0,517; 0,737)	0,48
EMG, Escaleno, RMS (ua)	2,39 (1,74; 3,98)	3,78 (2,21; 7,55)	0,03
EMG, Obex, RMS (ua)	3,45 (2,03; 4,59)	2,40 (1,60; 3,25)	0,04
Respiração profunda, supino			
Pes, cmH ₂ O	-21,9 (-27,4; -16,6)	-24,2 (-43,7; -21,3)	0,13
Pga, cmH ₂ O	11,5 (8,1; 14,4)	16,4 (9,0; 24,4)	0,33
Pdi, cmH ₂ O	35,4 (26,4; 47,5)	47,3 (32,5; 62,5)	0,06

Os valores foram expressos em mediana e IQ (percentil 25%; 75%);

Pes = pressão esofágica; Pga = pressão gástrica; Pdi = pressão transdiafragmática; cmH₂O = centímetros de água; EMG = eletromiografia; RMS = “root mean square”; ua = unidade arbitrária; Obex = músculo oblíquo externo; VC = volume corrente; L = litro.

5.3.6 Mobilidade e espessura do diafragma ao ultrassom

Não houve diferença na mobilidade diafragmática durante a respiração tranquila entre os pacientes e os controles, mas a mobilidade diafragmática na respiração profunda foi menor nos pacientes (Tabela 10 e Figura 23). A espessura do diafragma na CRF foi significativamente maior nos pacientes do que nos controles. No entanto, a espessura (Figura 24) do diafragma em CPT foi menor nos pacientes, resultando em menor fração de espessamento.

As correlações entre a mobilidade e o espessamento diafragmáticos com as variáveis de função pulmonar, dispneia e TC6M estão na Tabela 11.

Não houve correlação entre os parâmetros do ultrassom e o desempenho dos pacientes com DPIF no teste de exercício.

Tabela 10 - Mobilidade e espessura diafragmática nos controles e pacientes com doença pulmonar intersticial

	Controles (n=31)	Pacientes (n=31)	P
Mobilidade diafragmática			
Respiração tranquila (cm)	1,54 (1,16 – 1,81)	1,41 (1,15 – 2,16)	0,87
Respiração profunda (cm)	7,19 (5,72 – 7,74)	3,99 (3,11 – 6,11)	<0,01
Espessura diafragmática			
Capacidade residual funcional (cm)	0,17 (0,15 – 0,20)	0,20 (0,17 – 0,23)	0,02
Capacidade pulmonar total (cm)	0,54 (0,41 – 0,63)	0,34 (0,26 – 0,45)	<0,01
Fração de espessamento (%)	197,5 (143,2– 264,5)	70,3 (47,8 – 108,2)	<0,01

Os valores foram expressos em valores expressos em mediana e IQ.
cm = centímetros; % = percentagem

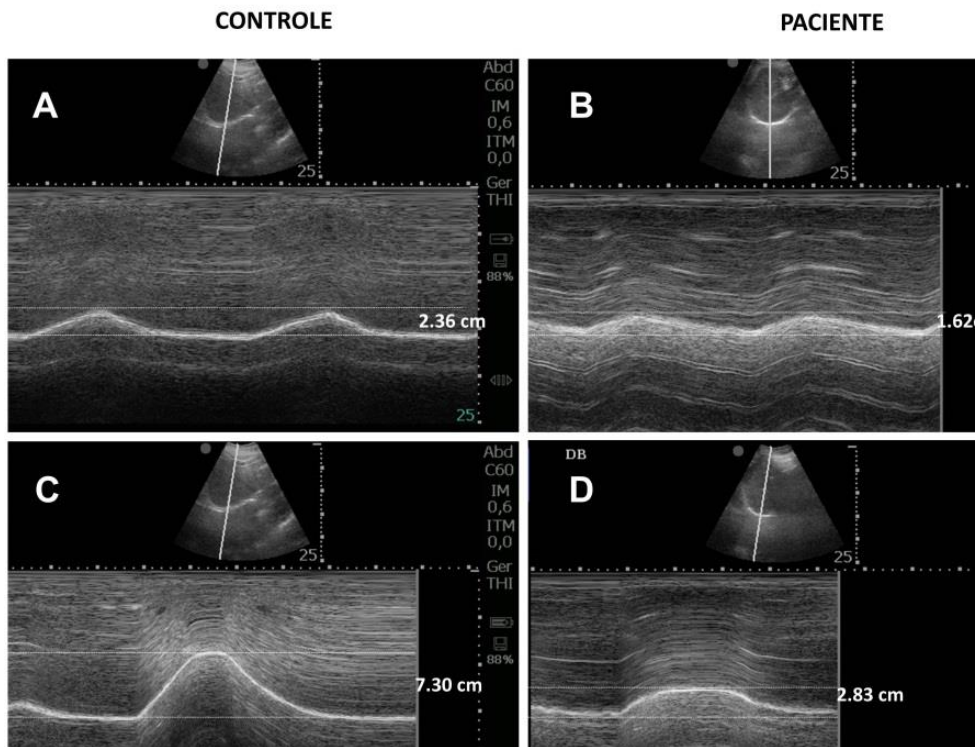


Figura 23 - Avaliação de mobilidade diafragmática nos controles e pacientes com DPIF na respiração tranquila e profunda. A e B= respiração tranquila; C e D = respiração profunda

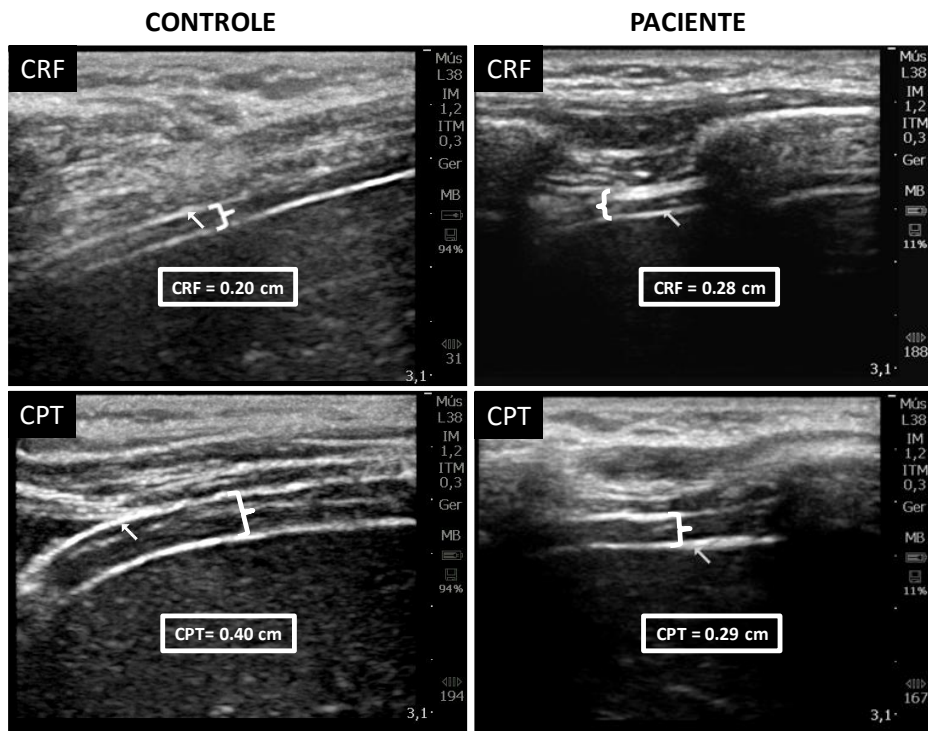


Figura 24 – Figura ilustrativa da avaliação do espessamento diafragmático em controle e paciente com DPIF. CRF: capacidade residual funcional; CPT: capacidade pulmonar total.

Tabela 11 - Correlação da mobilidade na respiração profunda e a fração de espessamento com os volumes pulmonares e dispneia nos pacientes com DPIF

	Mobilidade DB		Fração de espessamento	
CVF % predito	P < 0,01	R = 0,796	P < 0,01	R = 0,702
VEF1, % predito	P < 0,01	R = 0,766	P < 0,01	R = 0,670
CPT, % predito	P < 0,01	R = 0,609	P = 0,01	R = 0,458
DLCO	P < 0,01	R = 0,592	P = 0,03	R = 0,455
MRC	P < 0,01	R = -0,633	P < 0,01	R = -0,468
Borg, Dispneia final	P = 0,09		P = 0,01	R = -0,481

CVF= capacidade vital forçada; CPT =capacidade pulmonar total; VEF1 =volume expiratório forçado no 1º segundo; DLCO= capacidade de difusão ao monóxido de carbono; MRC= Medical Research Council; Borg = escala de Borg;

5.3.6 Avaliação dinâmica durante teste de exercício cardiopulmonar

Todos pacientes e controles interromperam o teste exclusivamente por sintomas. A Tabela 12 exhibe em detalhe todas as variáveis obtidas durante o TECP.

O motivo mais frequente para a interrupção do teste nos controles foi cansaço nos membros inferiores em 24 (77%) que ocorreu apenas em dois pacientes (6%) ($P < 0,01$). A dispneia foi a principal razão da interrupção do teste em três controles (9%) contra 19 pacientes (65%) ($P < 0,01$).

Os pacientes interromperam o exercício com uma carga significativamente menor que os controles (Tabela 12). Apenas dois controles (6.4%) desempenharam uma carga máxima menor que 80% do predito, enquanto 23 pacientes (79%) atingiram uma carga máxima menor que 80% do previsto. O VO_2 dos pacientes foi menor que o dos controles (Tabela 12).

As variáveis ventilatórias dos pacientes, no pico de exercício, foram diferentes das dos controles (Tabela 12). No pico do exercício, ocorreu taquipneia extrema ($FR > 60$ rpm) em 10 pacientes com DPIF (34%), mas em nenhum voluntário do grupo controle ($p < 0,01$). Em 6 pacientes (20%) houve redução crítica da reserva ventilatória ($VE/VVM > 85\%$), porém em

nenhum controle ($P<0,01$). Nenhum controle teve queda de saturação maior do que 4% do basal, o que ocorreu em 83% dos pacientes ($P<0,01$).

A frequência cardíaca e o pulso de O_2 , no pico do exercício, foram maiores nos controles (Tabela 12).

Tabela 12 - Teste de exercício cardiopulmonar.

	Controles	Pacientes	P
Desempenho no TECP			
Carga, Watts	154±73	75±23	<0,01
(%predito)	112±32	63±38	<0,01
VO_2 (L/min)	1,97±0,85	1,38	<0,01
% predito	115±44	81±30	<0,01
VO_2 (ml/kg/min)	26,6±10,0	19,7±5,7	<0,01
RER	1,07±0,11	1,07±0,11	0,97
Ventilatórias e troca gasosa			
VC (L)	1,96±0,62	1,20±0,45	<0,01
VC/CI %	74±10	82±11	<0,01
VE (L/min)	72,2±28,6	59,7±18,4	0,04
FR (rpm)	36,6±7,6	52,8±14,4	<0,01
VE/VVM	0,56±0,15	0,69±0,15	<0,01
CI pico (L)	2,77±0,7	1,46±0,55	<0,01
VRI (L)	0,73±0,38	0,26±0,22	<0,01
VE/ VO_2	37,6±6,8	45,7±10,7	<0,01
VE/ VCO_2	34,9±3,8	42,8±10,1	<0,01
PETCO ₂ mmHg	33,3±3,5	31,0±5,3	0,05
SpO ₂	95±1	88±2	<0,01
Variáveis cardiovasculares			
FC (bpm)	155,8±23	143,7±19,7	0,03
(%predito)	93±10	86±9	
Pulso de O_2 (ml/bpm)	12,4±4,5	9,6±3,6	<0,01
%predito	68±13	56±16	<0,01
Sintomas			
Borg dispneia	4,39±2,88	8,34±1,83	<0,01
Borg periferia	6,65±2,37	6,13±3,1	0,47

Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão (DP): % = percentagem; VO_2 : consumo máximo de O_2 ; L= litro; ml = mililitro; Kg = quilograma; min = minuto; RER: “respiratory exchange ratio”; VC: volume corrente; VE: volume minuto; FR: frequência respiratória; rpm: respirações por minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; VRI: volume de reserva inspiratório; VCO_2 : consumo máximo de CO_2 ; $PetCO_2$ = Pressão parcial final de CO_2 ; mmHg = milímetros de mercúrio; SpO_2 = saturação periférica de oxigênio; FC: frequência cardíaca;

5.3.6 Comparação das variáveis em isocarga

Para a mesma carga, os pacientes desenvolveram maiores pressões esofágicas e Pdi, do que os controles (Figura 25). Nas isocargas, e desde o repouso, a pressão gástrica dos pacientes foi menor que a dos controles. Em 6 pacientes (25%) a Pga negativou no pico do exercício, o que não ocorreu em nenhum controle (0%) ($p < 0,01$).

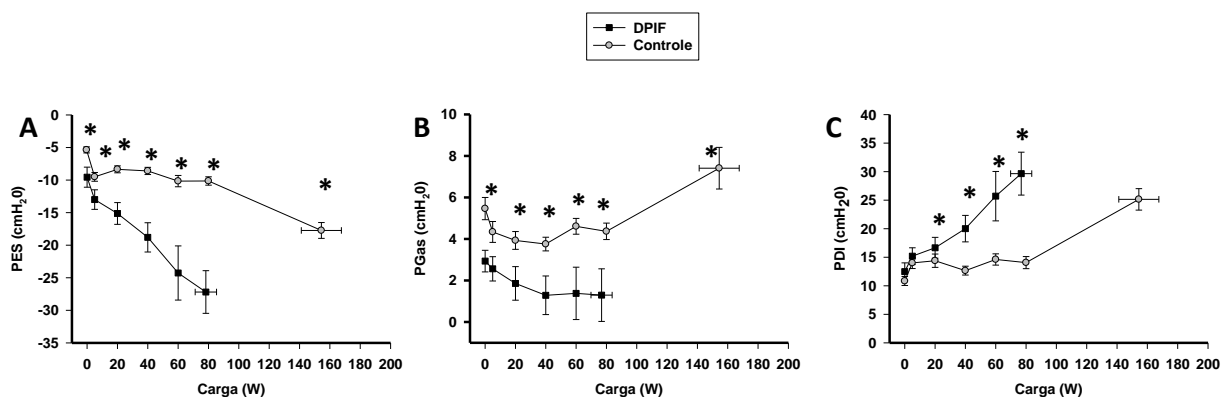


Figura 25 - Comportamento das pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos DPIF e controle. Pdi = pressão transdiafragmática; Pes = pressão esofágica; Pga = pressão gástrica; W= watts; cmH₂O = centímetros de água; Valores expressos em média \pm erro padrão. * $P < 0,05$.

Para a mesma carga, os pacientes desenvolveram maiores valores de volume minuto às custas de maiores frequências respiratórias sem diferenças de volume corrente com os controles. Para a mesma carga, os pacientes desenvolveram maiores VE/VO_2 e VE/VCO_2 que os controles (Figura 26).

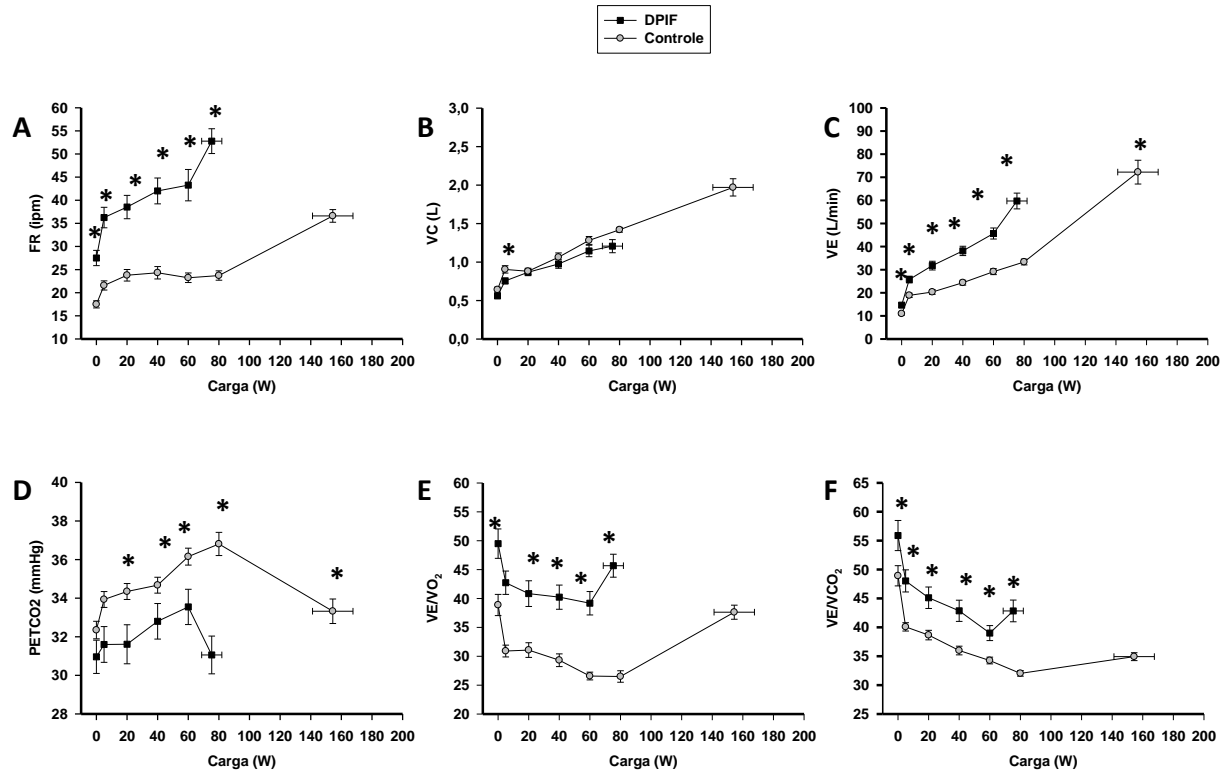


Figura 26 – Comportamento das variáveis metabólicas e ventilatórias durante o teste de exercício incremental nos grupos controle e DPIF: A) FR (respirações/min); B) VC (L); C) VE (L/min); D) PETCO₂ (mmHg); E) VE/VO₂; F) VE/VCO₂. FR = frequência respiratória; ipm (incursões por minuto); VC = volume corrente; L= LITRO; VE = volume minuto ; PetCO₂ = Pressão parcial final de CO₂; mmHg = milímetros de mercúrio; VO₂ = consumo de oxigênio ; VCO₂ = consumo máximo de gás carbônico; Valores expressos em média ± erro padrão. * P< 0,05

Para a mesma carga, os pacientes desenvolveram maiores relações Pes/Pesmáx (A), Pes/VC (C) e VC/CI (D) que os controles, com menor CI que os controles (B) (Figura 27).

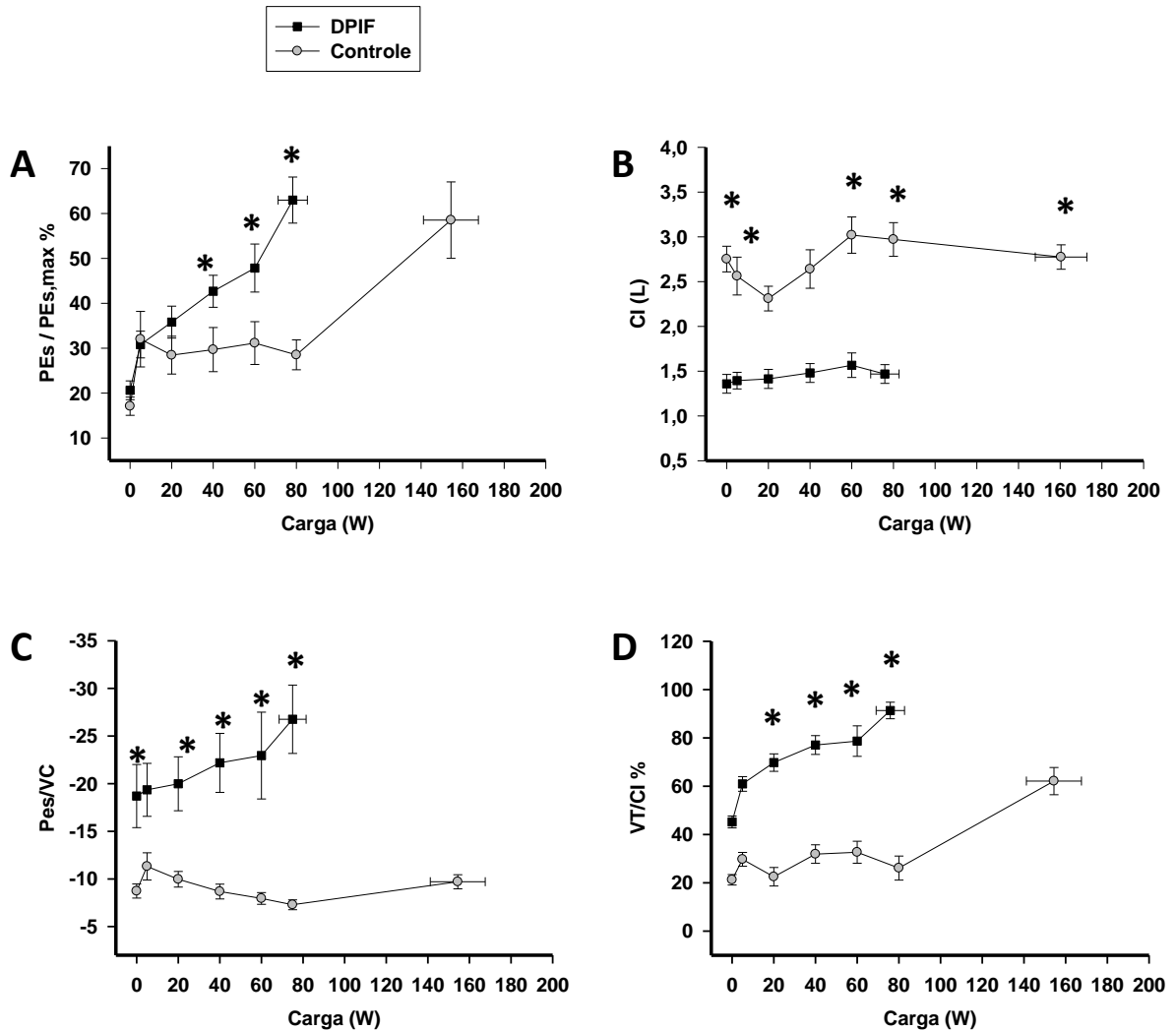


Figura 27 – Comportamento da mecânica respiratória durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos DPIF e controle. Pes = pressão esofágica; Pesmáx. = pressão esofágica máxima; L = litro; CI = capacidade inspiratória; VT = volume corrente; % = porcentagem; W = watts. Valores expressos em média \pm erro padrão. * $P < 0,05$

Para a mesma carga, os pacientes recrutaram mais intensamente os músculos inspiratórios acessórios (escaleno), mas não os expiratórios (oblíquo externo). O ângulo de fase foi maior nos pacientes do que nos controles para a mesma carga (Figura 28). Além disso, a proporção de assincronia clinicamente relevante (ângulos $> [20^\circ]$) foi maior nos pacientes em comparação aos controles (53,8% versus 23%; $P=0,02$).

Dos 14 pacientes com assincronia respiratória apenas um apresentou ângulo de fase negativo, caracterizando predomínio ventilatório abdominal, e os demais tiveram ângulo de fase positivo.

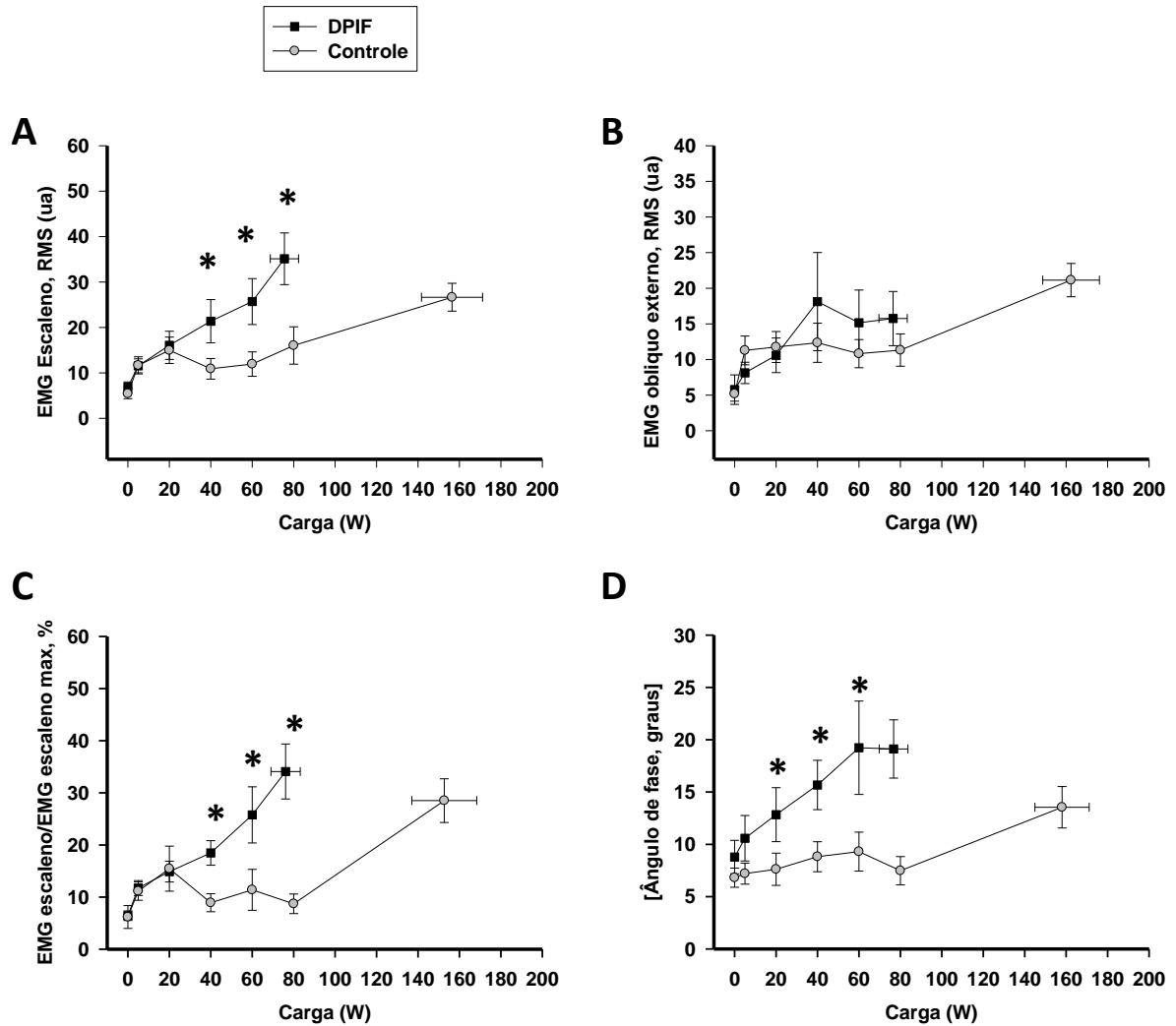


Figura 28 – Comportamento dos músculos acessórios e da sincronia toracoabdominal durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos DPIF e controle. EMG = eletromiografia; RMS = “root mean square”; ua = unidade arbitrária % = percentagem; L = litro; W = watts. Valores expressos em média \pm erro padrão. * $P < 0,05$

Para a mesma carga, os pacientes realizaram maiores trabalhos respiratórios às custas de maiores trabalhos elásticos do que os controles. Nas isocargas os pacientes realizaram maiores PTPs esofágicos totais à custa do componente elástico do PTP esofágico do que os controles (Figura 29).

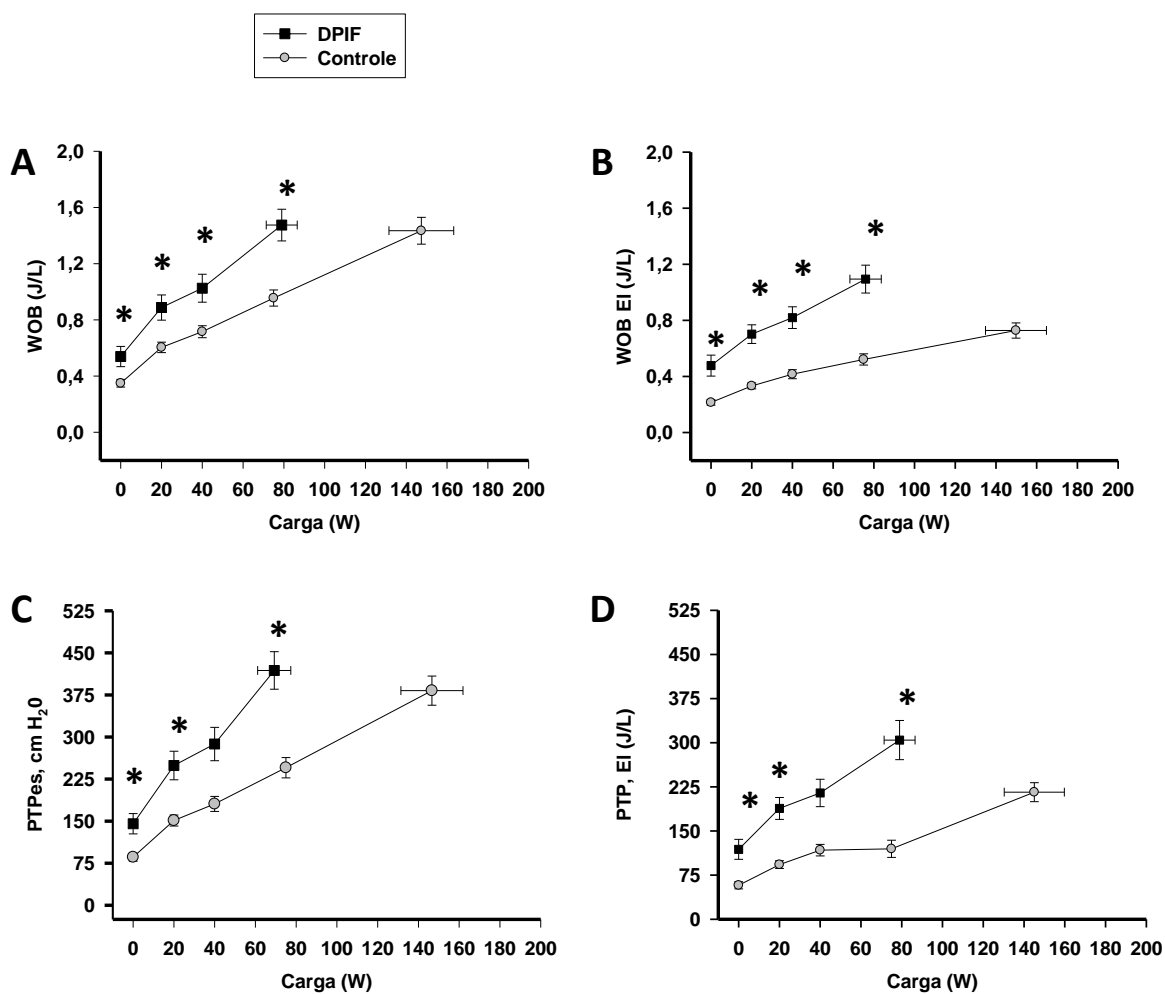


Figura 29 - Comportamento do trabalho ventilatório total (WOB) (A), trabalho elástico (WOBEL) (B), do produto pressão-tempo esofágico total (PTP) (C) e do produto pressão-tempo esofágico elástico (PTPEL) (D) durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos controle e DPIF; WOB = “work of breathing”; WOBEL = trabalho elástico; PTP = “pressure–time product”; PTPEL = produto pressão-tempo elástico; J = joules; L = litro; W = watts; cmH₂O = centímetros de água. Valores expressos em média ± erro padrão. * P < 0,05

Para a mesma carga e ventilação, os pacientes apresentaram maior dispneia do que os controles (Figura 30).

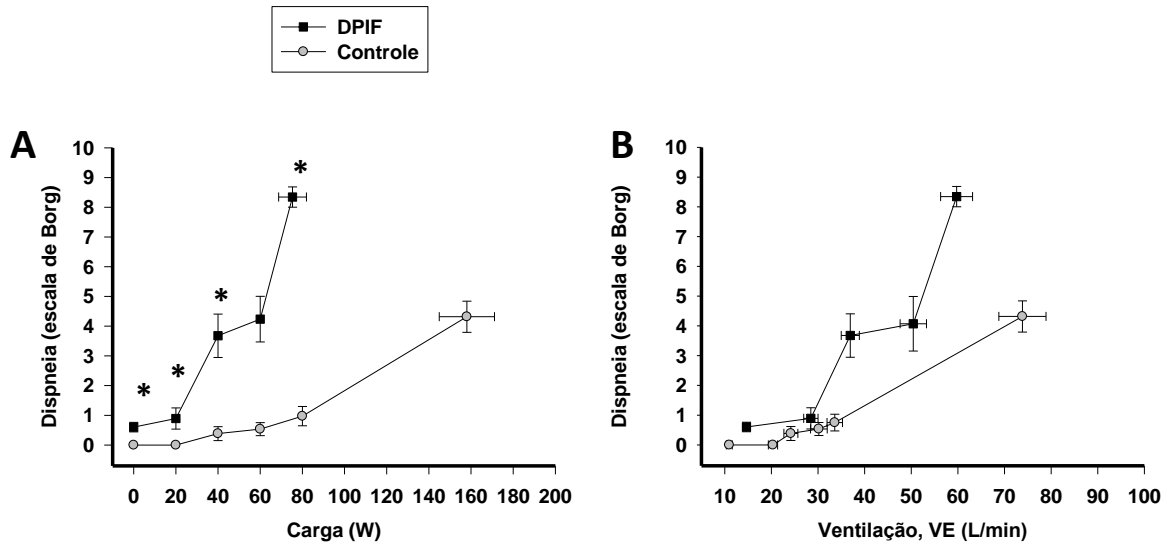


Figura 30 - Comportamento da dispneia (escala de Borg) em função da carga e da ventilação durante o TECP incremental em cicloergômetro nos grupos controle e DPIF. W = watts; L/min = litros por minuto. Valores expressos em média \pm erro padrão. * $P < 0,05$

DISCUSSÃO

As DPIFs são caracterizadas por intolerância aos esforços que pode se estender para uma limitação ao repouso nas fases finais da doença. Embora as limitações ventilatórias e cardiocirculatórias estejam presentes, em nosso estudo, identificamos a ocorrência da disfunção muscular ventilatória tanto no repouso, caracterizada pela disfunção diafragmática ao ultrassom, quanto no exercício, evidenciado pela fadiga inspiratória e expiratória precoce, assincronia toracoabdominal, e desacoplamento neuromecânico.

Ao repouso, o diafragma apresentou redução de sua mobilidade na respiração profunda, que esteve associada à redução dos volumes pulmonares. Pudemos identificar entre os pacientes que um valor de corte de 60% da CVF era capaz de discriminar os pacientes com redução de mobilidade diafragmática (117). Apenas um estudo anterior (118) se dedicou a avaliar a mobilidade diafragmática em DPI e mostrou que pacientes com DPI e controles saudáveis apresentaram mobilidade diafragmática semelhante. No entanto, a amostra do estudo foi pequena (18 pacientes) e composta exclusivamente por pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Observamos um aumento da espessura do diafragma na CRF que sugere hipertrofia do músculo. Mas, ao contrário do esperado, houve uma redução de sua capacidade de espessamento, sugerindo que a hipertrofia tenha um caráter disfuncional (“pseudo-hipertrofia”). Esta “hipertrofia” pode tanto representar uma hipertrofia real das fibras musculares, porém de má qualidade, quanto estar relacionado com a deposição de tecido conjuntivo, ou infiltrado inflamatório, conforme temos observado em estudos de biopsias do diafragma em pacientes com DPI em nosso grupo (não publicados).

Esta “pseudo-hipertrofia” caracterizada ao ultrassom já foi observada em outras doenças respiratórias crônicas (39, 40) suportando a hipótese de que o diafragma esteja sujeito a um efeito de treinamento crônico imposto pela sobrecarga mecânica respiratória. Ademais, a redução do volume pulmonar traciona o diafragma cranialmente, encurtando seu raio de curvatura, favorecendo sua contratilidade. Estes efeitos “vantajosos” se contrapõem ao cenário desfavorável da doença pulmonar intersticial (alterações mecânicas, hipoxemia, limitação cardiocirculatória) e aos

fatores de risco que se sobrepõem (estado inflamatório, uso de corticoides, inatividade, desnutrição). Disso resulta que as DPIFs podem apresentar um caráter espectral de acometimento da musculatura ventilatória. Não surpreende, portanto, que haja controvérsia na literatura quanto à presença de fraqueza ventilatória nas DPIFs.

Em nosso estudo não identificamos fraqueza ventilatória nestes pacientes, em acordo com outros autores (25, 28, 29, 31). A força muscular inspiratória e expiratória esteve preservada, mesmo quando investigada através de métodos não volitivos. Em nossos pacientes, diferentemente de Walterspacher et al (26), não observamos fraqueza diafragmática. Esta aparente discrepância pode ser devida a alguns fatores. O estudo de Walterspacher: 1) tem uma amostra menor de pacientes ; 2) o cálculo amostral foi baseado na diferença esperada para os achados de pressão de boca com um desvio padrão estimado de 0,35 kPa .Os achados da TwPdi tiveram um desvio padrão superior ($1,36 \pm 0,6$ kPa) ; 3) apenas 10 dos 25 pacientes recrutados naquele estudo tem registro de TwPdi e apenas 11 dos controles; 4) maior gravidade dos pacientes no estudo de Walterspacher (14 pacientes estavam sob oxigenioterapia crônica por insuficiência respiratória; há menção de 1 caso de pneumonia intersticial aguda); 5) 19 dos 25 pacientes recebiam corticoide oral numa dose que variava de 7,5 a 30 mg/dia ; 5) maior distúrbio restritivo (CPT = 55 ± 16 % predito naquele trabalho versus 63 ± 14 % em nossa amostra); 6) amostra de pacientes mais velha do que em nosso estudo (mediana de 66 anos)

Embora não tenhamos observado correlação entre a disfunção diafragmática ao ultrassom e a força muscular ventilatória, pudemos determinar que os pacientes com redução de mobilidade e de fração de espessamento tinham desempenho pior no teste de caminhada com dessaturação e dispneia. É possível, que a disfunção diafragmática caracterizada ao ultrassom seja um marcador mais precoce de disfunção muscular ventilatória do que as medidas de força, mesmo as não volitivas. Diante da heterogeneidade das doenças e fatores de riscos associados, é improvável que haja um padrão uniforme de disfunção muscular ventilatória nos diferentes cenários da doença pulmonar intersticial.

Considerando que a característica clínica principal e mais precoce da DPIF é a intolerância aos exercícios, é provável que a disfunção muscular ventilatória seja caracterizada de forma mais contundente no exercício.

Em nosso estudo observamos que pacientes e controles fatigaram o diafragma e os músculos expiratórios abdominais proporcionalmente após um teste de exercício máximo. Contudo, é notável que entre os pacientes, a fadiga tenha ocorrido em cargas muito menores, e com desempenhos piores no pico do TECP, além de interrupção do teste por dispneia na maioria dos pacientes.

A fadiga expiratória já foi demonstrada anteriormente por Elia et al. (27). Foi observado que, em pacientes com DPI, a fadiga dos músculos expiratórios abdominais correlacionou-se com a queda do volume pulmonar final expiratório (indicando recrutamento progressivo dos músculos abdominais), e com a dessaturação no teste de exercício. Foi postulado que a atividade contrátil e a hipóxia poderiam aumentar a susceptibilidade do músculo à fadiga.

Em nossos pacientes a fadiga expiratória (mas não a fadiga diafragmática) correlacionou-se com a CVF ($p=0.03$; $R= -0,43$), DLCO ($p=0.04$; $R= -0,46$) e CI ($p<0.01$; $R=- 0.64$), mas não com a força volitiva e não volitiva no repouso. Os pacientes que apresentaram fadiga expiratória toleraram menor carga ($p=0,03$; $R=- 0,47$), tiveram menor VO_2 ($p=0.04$; $R=-0,409$), menor VC ($p=0.04$; $R=-0,40$) e menor CI ($p<0.01$; $R=0.55$) no pico do exercício. Essa correlação negativa da fadiga expiratória com a CI no repouso e no pico do exercício indica que em nossos pacientes, ao contrário de Elia et al (75), quanto maior o VPFE (menor CI) maior a susceptibilidade à fadiga dos músculos expiratórios após o exercício. Portanto em nosso estudo, o comprimento de repouso do músculo expiratório exerceu um papel maior na susceptibilidade à fadiga do que a hipóxia e o recrutamento muscular progressivo. Em nossos pacientes a dessaturação não se correlacionou com a fadiga expiratória.

Existem diferenças importantes entre os dois estudos que podem explicar essa discrepância. O estudo de Elia et al (36) :1) não usou uma população controle para avaliar a prevalência de fadiga em DPIs; 2) observou uma amostra menor de pacientes ($n=16$), e dentre eles há pacientes sem distúrbio restritivo ($CVF = 77 \pm 15$ e $CPT = 74 \pm 12$ % predito); 3) o estímulo magnético para pesquisa da força foi repetido no vigésimo minuto após o exercício, enquanto em nosso estudo a repetição do estímulo foi feita no décimo minuto (98). Essa diferença de tempo pode ter efeito no resultado. Um tempo mais longo permite a depotenciação do músculo, mas por outro lado

estudos apontam que após a indução de fadiga de alta frequência de um músculo (como a induzida pelo exercício), há recuperação de força a partir do décimo minuto.

Em nosso estudo, os pacientes com DPIFs tiveram um desempenho limitado no teste de exercício conforme já descrito na literatura (16). A dispneia foi a razão para interrupção do TECP em 65% dos pacientes. Observamos que além da limitação ventilatória, cardiocirculatória e hipoxemia, nossos pacientes desenvolveram aumentos significativos nas relações entre a pressão esofágica e o volume corrente (relação esforço/deslocamento) durante o teste de exercício. O custo energético para os músculos respiratórios foi maior nos pacientes mesmo ao repouso, quando comparados com os controles. Por outro lado, nos controles, esta relação Pes/VC manteve-se relativamente constante indicando acoplamento harmonioso da relação esforço e deslocamento. Este comportamento dos pacientes com DPIF no teste de exercício representa um desacoplamento neuromecânico e já foi descrito por outros autores(33).

Em indivíduos saudáveis, durante o exercício, há uma combinação precisa entre o incremento da demanda metabólica e a ventilação. Há um aumento progressivo do volume minuto, mas simultaneamente, ocorre uma minimização do trabalho mecânico realizado pelos músculos respiratórios. O aumento do VE, em indivíduos saudáveis, é realizado por incrementos proporcionais do VC e da FR em exercícios de baixa a moderada intensidade. Em cargas mais elevadas, o VT atinge um platô, e aumentos subsequentes de VE são alcançados por incrementos da FR, mas com reduções proporcionais no tempo ins e expiratório. Os ciclos inspiratórios reduzidos encurtam o tempo de contração diafragmática e reduzem a susceptibilidade do diafragma à fadiga.

Nos indivíduos saudáveis, no início do exercício, ocorre um recrutamento precoce dos músculos acessórios inspiratórios e expiratórios abdominais que promovem, respectivamente, uma redução do volume pulmonar final da inspiração e expiração (52). O aumento do volume corrente no início do exercício ocorre, portanto por recrutamento dos volumes de reserva ins e expiratório. Ao atingir em torno de 85% da CPT, há uma limitação de incremento do volume pulmonar final inspiratório uma vez que além deste ponto há uma redução acentuada da complacência pulmonar com necessidade de geração de grandes variações de pressão respiratória. Portanto além

deste ponto, passa a ocorrer um desacoplamento neuromecânico em sadios. Ressalta-se que este equilíbrio harmonioso da ventilação no exercício só ocorre porque há uma participação ativa dos músculos expiratórios abdominais. No exercício, a contração ativa dos músculos abdominais na expiração reduz o VPFE, favorecendo a relação tensão-comprimento do diafragma. Além disso, a contração dos músculos abdominais na expiração desloca o conteúdo abdominal cranialmente e a caixa torácica para fora. Ao relaxarem, na inspiração que se segue, há uma queda abrupta da pressão abdominal favorecendo o fluxo, e aumentado o recuo da caixa torácica favorecendo a inspiração (119).

Todas essas relações harmoniosas do exercício descritas nos indivíduos saudáveis estão rompidas nos pacientes com DPIF.

Em nosso estudo, os pacientes fatigaram precocemente a musculatura expiratória. Esta fadiga expiratória pode desfavorecer significativamente o padrão ventilatório dos doentes, limitando o exercício. Isso corrobora nosso achado de limitação do desempenho entre os pacientes que fatigaram a musculatura expiratória (menor VO_2 e menor VC no pico do exercício).

Nossos pacientes geravam maiores pressões esofágicas desde o repouso, porém com menores pressões gástricas indicando um predomínio na contribuição dos músculos inspiratórios acessórios. O predomínio de deslocamento do compartimento torácico superior sobre o abdominal culminou com uma maior proporção de assincronia toracoabdominal observada em nossos pacientes. Até a presente data, não temos conhecimento da demonstração deste achado na literatura em pacientes com DPIF.

Em 1983, Brenan et al (99) avaliaram a movimentação toracoabdominal ao repouso, em 3 grupos (sadios, DPOC e fibrose pulmonar) e observaram que nos pacientes com fibrose pulmonar (grupo alveolite fibrosante), o movimento do subcompartimento torácico esteve reduzido em 5 de 7 pacientes avaliados. Os autores atribuíram esta redução do movimento do subcompartimento torácico a um predomínio da atividade diafragmática. Postularam que a redução dos volumes pulmonares alongando e encurvando o diafragma (aumentando seu raio de curvatura) importaria uma vantagem mecânica. A contração diafragmática produziria acentuados gradientes de pressão nas bases pulmonares em relação aos ápices afetando a

distribuição regional da ventilação com predomínio de ventilação basal. Entretanto, Brenan utilizou magnetômetros para determinar a movimentação toracoabdominal, e o fez apenas em repouso. Em nossos pacientes, a movimentação toracoabdominal ao repouso não exibiu diferenças significativas, mas usamos a pletismografia de indutância que tem características diferentes da magnetometria. Além disso, nosso registro simultâneo das pressões respiratórias e eletromiografia de superfície suportam o fato de que em nossos pacientes, ao repouso, não houve redução da movimentação do compartimento superior do tórax.

Interessante em nossos achados é o fato de que a alteração da movimentação toracoabdominal, com predomínio de deslocamento do subcompartimento torácico e assincronia toracoabdominal ocorreram ao fim do exercício nos pacientes, mas não nos controles.

A assincronia toracoabdominal (ATA) já foi descrita em vários estudos de pacientes com DPOC (106, 120, 121) que apontam um predomínio na movimentação do compartimento superior da caixa torácica. Em pacientes com DPOC, os mecanismos relacionados à ocorrência de ATA são a obstrução das vias aéreas (120, 122), hiperinsuflação (120) alterações da função diafragmática (123) e aumento na contribuição dos músculos inspiratórios acessórios (121, 124). Em pacientes com DPOC, no repouso, a mudança da posição corporal (106), afetou a ativação dos músculos inspiratórios acessórios, atuando em contraposição às variações de pressões pleurais no compartimento torácico inferior, equilibrando e minimizando distorções da caixa torácica (67). Em pacientes com DPOC (106), alterações posturais (mudança da posição corpórea sentada para supino) determinaram a perda de sincronização entre a expansão do compartimento superior e o encurtamento do diafragma (mensurado pela OEP e pelo pela medida da zona de aposição do diafragma ao ultrassom).

Em nosso estudo a ATA associou-se ao recrutamento do músculo escaleno no pico do exercício. Não podemos, entretanto, concluir se o fator preponderante na ocorrência da assincronia observada nos pacientes após exercício máximo é a ativação da musculatura inspiratória acessória (já que no pico do exercício os músculos escalenos recrutaram menos que 50% de sua ativação máxima) ou a fadiga diafragmática, ou a combinação de ambos. Em nosso estudo, a utilização da

pletismografia de indutância respiratória através do uso das faixas torácicas e abdominais não nos permite inferir o deslocamento do compartimento torácico inferior nos grupos estudados. Contudo, um estudo realizado em nosso grupo observou concordância na avaliação da movimentação toracoabdominal obtida através da pletismografia optoeletrônica e pletismografia de indutância respiratória em indivíduos saudáveis, pacientes com DPOC e fibrose pulmonar (125).

Ressaltamos também a observação em nosso estudo de que no pico do exercício, 25% pacientes apresentaram negatização da pressão gástrica ao fim da inspiração, o que não ocorreu em nenhum controle. Esse padrão ventilatório é descrito como um padrão com “predomínio da caixa torácica” e já foi descrito na literatura, mesmo em indivíduos saudáveis, inspirando contra altas resistências inspiratórias (126-128). Nestes estudos, a ativação preferencial dos músculos inspiratórios acessórios durante inspirações resistidas poderia culminar em fadiga dos músculos acessórios. A fadiga era confirmada através da medida do índice tensão-tempo dos músculos inspiratórios (TTi,rc) que é superior à medida do diafragma ($TTdi$). O TTi,rc superior ao $TTdi$ é indicativo de que a sobrecarga inspiratória nesses estudos representa uma ativação submáxima dos músculos inspiratórios. Na literatura, há descrição deste padrão em pacientes com DPOC em insuficiência respiratória (129), e em pacientes em ventilação mecânica com dificuldade de desmame (130). Não encontramos na literatura descrição deste padrão em indivíduos com DPIFs.

Em nosso estudo, a negatização da pressão gástrica pode representar a predominância dos músculos inspiratórios acessórios. Como sugerido no estudo de Zocchi (128), esta ativação parece ter sido submáxima, uma vez que o percentual de recrutamento do músculo escaleno no pico do exercício não atingiu 50% de sua ativação máxima. É possível que em alguns dos nossos pacientes, a fadiga dos músculos inspiratórios acessórios tenha ocorrido no pico do exercício e contribuído para interrupção do esforço e limitação do desempenho. É provável também que a fadiga expiratória observada em nossos pacientes se sobreponha a este padrão ventilatório com predomínio da caixa torácica comprometendo ainda mais o desempenho muscular ventilatório.

Ao longo do exercício, o aumento da demanda ventilatória sobrecarrega principalmente os músculos acessórios ins e expiratórios. Provavelmente, quando os

músculos expiratórios fatigam, deixam de auxiliar os inspiratórios acessórios. Neste ponto os “swings” de pressão pleural no compartimento superior da caixa torácica (sem a participação equilibrada efetiva dos músculos expiratórios) geram distorções da caixa torácica. Isso suporta o achado em nossos pacientes de uma maior proporção de assincronia no pico do exercício com predomínio do compartimento torácico.

Em nossos pacientes, a sobrecarga inspiratória se reflete em elevado custo energético para os músculos respiratórios. O trabalho muscular e o PTP esofágico foram maiores nos pacientes quando comparados aos controles. Em nossos pacientes, mesmo no repouso e em baixas cargas, o esforço inspiratório (variação de pressão esofágica) era desenvolvido às custas de elevados custos energéticos indicativos de ineficiência ventilatória.

A ineficiência é resultado de uma espiral de efeitos nestes pacientes. A redução da complacência limita o incremento de volume corrente. Ao longo do exercício, pequenos incrementos de VC ocorrem na porção não-linear da curva pressão-volume do sistema respiratório. Neste ponto, “swings” elevados de pressão inspiratória são exigidos. O sistema passa a desempenhar elevados fluxos inspiratórios e taquipneia (com redução proporcional do T_I/T_{TOT} visando minimizar o tempo de atividade contrátil dos músculos inspiratórios) Porém, o custo energético elevado somado à hipoxemia, e limitação circulatória limita este “rearranjo” do sistema até um ponto em que o exercício não é mais tolerado. Neste ponto, os pacientes referem dispneia acentuada, descrevendo habitualmente “insatisfação do esforço inspiratório”, resultado do desacoplamento entre o esforço dispendido e a ventilação desempenhada.

Em indivíduos sadios, no exercício, os incrementos de ventilação resultam em aumento do esforço inspiratório, mas a percepção de “insatisfação do esforço inspiratório” é raramente reportada (29, 51).

Em nosso estudo não utilizamos descritores qualitativos de dispneia, mas pudemos observar que a dispneia foi motivo de interrupção do exercício na maioria dos pacientes, mas não dos controles. Semelhante aos achados da literatura (29, 51), os índices relativos de esforço inspiratório ($Pes/Pesmáx$) e acoplamento neuromecânico (Pes/VC e $Pes/Pesmáx/VC/CI$) se correlacionaram fortemente com dispneia.

Limitações do estudo

Avaliamos uma coorte heterogênea de pacientes com diferentes diagnósticos de DPI, tempo de evolução variável da doença, uso pregresso de corticoides. Todos esses fatores podem acrescentar vieses de confusão na avaliação desse grupo de doentes. Contudo, nosso objetivo era caracterizar a disfunção muscular ventilatória nas doenças pulmonares intersticiais com caráter fibrosante, considerando que nestes pacientes o desarranjo mecânico pudesse ser o principal componente contribuidor para a ocorrência da disfunção muscular ventilatória.

Existem dados acumulados recentemente na literatura sobre a ocorrência de disfunção muscular periférica em DPIs. Não foi possível avaliarmos neste estudo a força muscular periférica.

Em nosso estudo, não realizamos medidas de avaliação do drive ventilatório (P.01). Porém, é lícito aceitar que nesses pacientes com DPIF não só não há limitação do drive, como ao contrário, o aumento do drive neural é base de explicação para a ocorrência do padrão ventilatório habitual.

Não pudemos avaliar casos graves de DPIF uma vez que os pacientes em estágios avançados não toleraram os protocolos de estudo.

Salientamos que em nosso estudo, a utilização da pletismografia de indutância respiratória através do uso das faixas torácicas e abdominais não nos permite inferir o deslocamento do compartimento torácico inferior nos grupos estudados. Contudo, um estudo realizado em nosso grupo observou concordância na avaliação da movimentação toracoabdominal obtida através da pletismografia optoeletrônica e pletismografia de indutância respiratória em indivíduos saudáveis, pacientes com DPOC e fibrose pulmonar (125).

CONCLUSÃO

Os pacientes com DPIF apresentam disfunção muscular ventilatória ao repouso caracterizado por redução da mobilidade diafragmática na respiração profunda, aumento da espessura na CRF e redução da fração de espessamento. A disfunção muscular vista ao ultrassom correlaciona-se com a gravidade do distúrbio restritivo (volumes pulmonares), dispneia e dessaturação no teste de caminhada

Ao exercício, pacientes com DPIF exibem dispneia precoce, recrutamento significativo dos músculos inspiratórios acessórios, distorção da caixa torácica culminando em assincronia toracoabdominal no pico do exercício. Há um predomínio de assincronia do compartimento torácico superior. A distorção da caixa torácica pode estar relacionada a fadiga precoce da musculatura expiratória.

Desde as fases precoces do esforço, há um desacoplamento neuromecânico indicativo do desequilíbrio da relação entre o esforço inspiratório e o deslocamento de volume corrente. Este desacoplamento correlaciona-se com a intensidade da dispneia e colabora para a interrupção precoce do exercício, baixas cargas toleradas e limitação do desempenho.

A caracterização da disfunção muscular ventilatória e a exploração global de seus mecanismos e implicações em pacientes com DPIFs nos permite interrogar o potencial benefício de intervenções direcionadas à recuperação da função muscular ventilatória.

REFERÊNCIAS

1. Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2005;22:S4-8.
2. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias J, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2004;21(1):64-70.
3. Thomeer M, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *European Respiratory Journal*. 2001;18(32 suppl):114s-8s.
4. Navaratnam V, Fleming K, West J, Smith C, Jenkins R, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011;66(6):462-7.
5. Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2009;15(5):486-90.
6. Bimestral P. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suplemento 2).
7. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(2):277-304.
8. Flaherty KR, King Jr TE, Raghu G, Lynch III JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(8):904-10.

9. Collard HR, King TA. Approach to the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. Lynch JP, editor. *Interstitial Pulmonary and Bronchiolar Disorders*. New York: Informa Healthcare USA. 2008:2008.
10. Maher TM. A clinical approach to diffuse parenchymal lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(4):453-72.
11. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(6):788-824.
12. Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax*. 1996;51(7):711-6.
13. Papiris SA, Daniil ZD, Malagari K, Kapotsis GE, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2005;99(6):755-61.
14. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(3):209-13.
15. Yernault JC, De Jonghe M, De Coster A, Englert M. Pulmonary mechanics in diffuse fibrosing alveolitis. *Bulletin de physio-pathologie respiratoire*. 1974;11(2):231-44.
16. O'Donnell D, Ofir D, Laveneziana P. Patterns of cardiopulmonary response to exercise in lung diseases. *European Respiratory Monograph*. 2007;40:69.
17. Burdon J, Killian K, Jones N. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1983;38(10):778-84.
18. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(3):435-53.
19. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(9):1260-4.

20. Marciniuk D, Sridhar G, Clemens R, Zintel T, Gallagher C. Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease. *Journal of Applied Physiology*. 1994;77(2):963-73.
21. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *CHEST Journal*. 1996;109(6):1566-76.
22. Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1991;143(2):219-25.
23. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(9):1084-90.
24. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis*. 2016.
25. De Troyer A, Yernault J-C. Inspiratory muscle force in normal subjects and patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1980;35(2):92-100.
26. Waltersbacher S, Schlager D, Walker DJ, Müller-Quernheim J, Windisch W, Kabitz H-J. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2013;42(1):211-9.
27. Elia D, Kelly JL, Martolini D, Renzoni EA, Boutou AK, Chetta A, et al. Respiratory muscle fatigue following exercise in patients with interstitial lung disease. *Respiration*. 2012;85(3):220-7.
28. Gorini M, Spinelli A, Ginanni R, Duranti R, Gigliotti F, Arcangeli P, et al. Neural respiratory drive and neuromuscular coupling during CO₂ rebreathing in patients with chronic interstitial lung disease. *CHEST Journal*. 1989;96(4):824-30.
29. O'Donnell DE, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *Journal of Applied Physiology*. 1998;84(6):2000-9.

30. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, Sharma OP. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *CHEST Journal*. 2001;120(1):102-8.
31. García-Río F, Pino JM, Ruiz A, Díaz S, Prados C, Villamor J. Accuracy of noninvasive estimates of respiratory muscle effort during spontaneous breathing in restrictive diseases. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(4):1542-9.
32. Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D, Cavada G, Kemp SV, Natanek SA, et al. Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2014;19(1):138-43.
33. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *CHEST Journal*. 2009;135(2):391-400.
34. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *Journal of ultrasound in medicine*. 2001;20(6):597-604.
35. Houston J, Angus R, Cowan M, McMillan N, Thomson N. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax*. 1994;49(5):500-3.
36. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle & nerve*. 2013;47(3):319-29.
37. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Silveri NG. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound in medicine & biology*. 2011;37(1):44-52.
38. Ueki J, De Bruin P, Pride N. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50(11):1157-61.
39. de Bruin PF, Ueki J, Watson A, Pride NB. Size and strength of the respiratory and quadriceps muscles in patients with chronic asthma. *Eur Respir J*. 1997;10(1):59-64.

40. Dufresne V, Knoop C, Van Muylem A, Malfroot A, Lamotte M, Opdekamp C, et al. Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):153-8.
41. Pinet C, Cassart M, Scillia P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):989-94.
42. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *CHEST Journal*. 2014;146(3):680-5.
43. Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, et al. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology*. 2008;13(1):138-44.
44. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1570-4.
45. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*. 2014;69(5):423-7.
46. Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2012;142(6):1455-60.
47. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2627-30.
48. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):801-10.
49. Killian KJ CE. Dyspnea. *The Thorax-Part B: Applied Physiology*. New York, NY: Marcel Dekker; 1995. p. 1709-47.

50. Renzi G, Milic-Emili J, Grassino AE. The pattern of breathing in diffuse lung fibrosis. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1982;18(3):461-72.
51. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):299-309.
52. Aliverti A, Cala S, Duranti R, Ferrigno G, Kenyon C, Pedotti A, et al. Human respiratory muscle actions and control during exercise. *Journal of Applied Physiology.* 1997;83(4):1256-69.
53. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax.* 2005;60(7):588-94.
54. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 1999;116(5):1175-82.
55. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimaraes SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2000;117(6):1627-32.
56. Zimmermann CS, Carvalho CR, Silveira KR, Yamaguti WP, Moderno EV, Salge JM, et al. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(2):179-87.
57. Soares MR, Pereira CAdC. Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576-83.
58. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease - mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis.* 2010;7(2):101-11.
59. 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(10):1150-7.

60. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(1):207-13.
61. Chetta A, Aiello M, Foresi A, Marangio E, D'Ippolito R, Castagnaro A, et al. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2001;18(2):170-5.
62. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med*. 2009;103(10):1430-5.
63. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231-7.
64. Macklem PT, Zocchi L, Agostoni E. Pleural pressure between diaphragm and rib cage during inspiratory muscle activity. *J Appl Physiol* (1985). 1988;65(3):1286-95.
65. Ward ME, Eidelman D, Stubbing DG, Bellemare F, Macklem PT. Respiratory sensation and pattern of respiratory muscle activation during diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* (1985). 1988;65(5):2181-9.
66. Ward ME, Ward JW, Macklem PT. Analysis of human chest wall motion using a two-compartment rib cage model. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(4):1338-47.
67. Sampson MG, De Troyer A. Role of intercostal muscles in the rib cage distortions produced by inspiratory loads. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52(3):517-23.
68. De Troyer A, Sampson MG. Activation of the parasternal intercostals during breathing efforts in human subjects. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52(3):524-9.
69. Kenyon CM, Cala SJ, Yan S, Aliverti A, Scano G, Duranti R, et al. Rib cage mechanics during quiet breathing and exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(4):1242-55.

70. Sillanpää E, Stenroth L, Bijlsma AY, Rantanen T, McPhee JS, Maden-Wilkinson TM, et al. Associations between muscle strength, spirometric pulmonary function and mobility in healthy older adults. *Age*. 2014;36(4):9667.
71. Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of Clinical Dyspnea Ratings and Psychophysical Measurements of Respiratory Sensation in Obstructive Airway Disease 1–4. *American Review of Respiratory Disease*. 1987;135(6):1229-33.
72. Sousa Td, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol*. 2000;26(3):119-28.
73. SBPT. Diretrizes para teste de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2002;28(3).
74. de Castro Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
75. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17.
76. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
77. Caruso P, Albuquerque ALPd, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41(2):110-23.
78. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *The American review of respiratory disease*. 1969;99(5):696-702.
79. Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *The American review of respiratory disease*. 1971;103(5):641-50.

80. 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(6):719-27.
81. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care.* 2005;50(1):68-75; discussion -7.
82. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Springer; 2012. p. 11-4.*
83. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *The American review of respiratory disease.* 1982;126(5):788-91.
84. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1985;58(5):1469-76.
85. Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1678-83.
86. Koulouris N, Vianna LG, Mulvey DA, Green M, Moxham J. Maximal relaxation rates of esophageal, nose, and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *The American review of respiratory disease.* 1989;139(5):1213-7.
87. Araújo PRS, Resqueti VR, Nascimento Jr J, Carvalho LdA, Cavalcanti AGL, Silva VC, et al. Valores de referência da pressão inspiratória nasal em indivíduos saudáveis no Brasil: estudo multicêntrico. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):700-7.
88. Man WD, Moxham J, Polkey MI. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J.* 2004;24(5):846-60.
89. Polkey MI, Luo Y, Guleria R, Hamnegard CH, Green M, Moxham J. Functional magnetic stimulation of the abdominal muscles in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):513-22.

90. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(4):1311-8.
91. Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Hamnegard CH, Koulouris N, Green M, et al. Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1996;81(4):1477-83.
92. Kyroussis D, Polkey MI, Mills GH, Hughes PD, Moxham J, Green M. Simulation of cough in man by magnetic stimulation of the thoracic nerve roots. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1696-9.
93. Suzuki J, Tanaka R, Yan S, Chen R, Macklem PT, Kayser B. Assessment of abdominal muscle contractility, strength, and fatigue. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1052-60.
94. Janssens L, Brumagne S, McConnell AK, Raymaekers J, Goossens N, Gayan-Ramirez G, et al. The assessment of inspiratory muscle fatigue in healthy individuals: a systematic review. *Respiratory medicine*. 2013;107(3):331-46.
95. Luo Y, Hart N, Mustafa N, Lyall R, Polkey M, Moxham J. Effect of diaphragm fatigue on neural respiratory drive. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(5):1691-9.
96. Hopkinson NS, Dayer MJ, Moxham J, Polkey MI. Abdominal muscle fatigue following exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2010;11(1):1-7.
97. Reilly CC, Ward K, Jolley CJ, Frank LA, Elston C, Moxham J, et al. Effect of endurance exercise on respiratory muscle function in patients with cystic fibrosis. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2012;180(2):316-22.
98. Hamnegard C, Wragg S, Kyroussis D, Mills G, Polkey M, Moran J, et al. Diaphragm fatigue following maximal ventilation in man. *European Respiratory Journal*. 1996;9(2):241-7.

99. Brennan NJ, Morris AJ, Green M. Thoracoabdominal mechanics during tidal breathing in normal subjects and in emphysema and fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1983;38(1):62-6.
100. Chihara K, Kenyon CM, Macklem PT. Human rib cage distortability. *J Appl Physiol* (1985). 1996;81(1):437-47.
101. Hammer J, Newth CJ, Deakers TW. Validation of the phase angle technique as an objective measure of upper airway obstruction. *Pediatr Pulmonol*. 1995;19(3):167-73.
102. Willis BC, Graham AS, Wetzel R, CJ LN. Respiratory inductance plethysmography used to diagnose bilateral diaphragmatic paralysis: a case report. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(4):399-402.
103. Albuquerque A, Nery L, Villaça D, Machado T, Oliveira C, Paes A, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II–III. *European Respiratory Journal*. 2006;28(5):939-44.
104. Bruni GI, Gigliotti F, Binazzi B, Romagnoli I, Duranti R, Scano G. Dyspnea, chest wall hyperinflation, and rib cage distortion in exercising patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012;44(6):1049-56.
105. Aliverti A, Quaranta M, Chakrabarti B, Albuquerque ALP, Calverley PM. Paradoxical movement of the lower ribcage at rest and during exercise in COPD patients. *European Respiratory Journal*. 2009;33(1):49-60.
106. Priori R, Aliverti A, Albuquerque AL, Quaranta M, Albert P, Calverley PM. The effect of posture on asynchronous chest wall movement in COPD. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(8):1066-75.
107. Maarsingh EJ, van Eykern LA, Sprickelman AB, Hoekstra MO, van Aalderen WM. Respiratory muscle activity measured with a noninvasive EMG technique: technical aspects and reproducibility. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(6):1955-61.

108. Field S, Sanci S, Grassino A. Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1984;57(1):44-51.
109. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(2):211-77.
110. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *Journal of applied physiology*. 1986;60(6):2020-7.
111. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *Journal of Applied Physiology*. 1985;59(6):1936-40.
112. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
113. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *CHEST Journal*. 1999;116(2):488-503.
114. O'DONNELL DE, Reville SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(5):770-7.
115. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 1):S166-S206.
116. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
117. Santana PV, Prina E, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P. Identificação da diminuição da mobilidade diafragmática e do espessamento diafragmático na doença pulmonar intersticial: utilidade da ultrassonografia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016;42(2):88-94.

118. He L, Zhang W, Zhang J, Cao L, Gong L, Ma J, et al. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2014;192(4):553-61.
119. Henke KG, Sharratt M, Pegelow D, Dempsey JA. Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1988;64(1):135-46.
120. Gilmartin J, Gibson G. Abnormalities of chest wall motion in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax*. 1984;39(4):264-71.
121. Martinez FJ, Couser JI, Celli BR. Factors influencing ventilatory muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. *The American review of respiratory disease*. 1990;142(2):276-82.
122. Tobin MJ, Perez W, Guenther SM, Lodato RF, Dantzker DR. Does rib cage-abdominal paradox signify respiratory muscle fatigue? *Journal of Applied Physiology*. 1987;63(2):851-60.
123. Gilmartin J, Gibson G. Mechanisms of Paradoxical Rib Cage Motion in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1. *American Review of Respiratory Disease*. 1986;134(4):683-7.
124. Levine S, Gillen M, Weiser P, Feiss G, Goldman M, Henson D. Inspiratory pressure generation: comparison of subjects with COPD and age-matched normals. *Journal of Applied Physiology*. 1988;65(2):888-99.
125. Pereira MC, Porras DC, Claudino RC, Cardenas L, Pletsch R, Santana P, et al. Comparison of thoracoabdominal asynchrony estimated via optoelectronic and inductive respiratory plethymographies. *European Respiratory Journal*. 2014;44(Suppl 58):P3533.
126. Hershenson MB, Kikuchi Y, Tzelepis G, McCool F. Preferential fatigue of the rib cage muscles during inspiratory resistive loaded ventilation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 1989;66(2):750-4.
127. Martin J, De Troyer A. The behaviour of the abdominal muscles during inspiratory mechanical loading. *Respiration physiology*. 1982;50(1):63-73.

128. Zocchi L, Fitting J, Majani U, Fracchia C, Rampulla C, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human rib cage muscle fatigue. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;147(4):857-64.
129. Murciano D, Boczkowski J, Lecocguic Y, Emili JM, Pariente R, Aubier M. Tracheal occlusion pressure: a simple index to monitor respiratory muscle fatigue during acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine*. 1988;108(6):800-5.
130. Capdevila X, Perrigault P-F, Ramonatxo M, Roustan J-P, Peray P, Prefaut C. Changes in breathing pattern and respiratory muscle performance parameters during difficult weaning. *Critical care medicine*. 1998;26(1):79-87.