

Vinicius Carlos Iamonti

**Avaliação prospectiva da musculatura ventilatória no repouso e no exercício em
pacientes com esclerose lateral amiotrófica e um grupo controle**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. André Luís Pereira de
Albuquerque

São Paulo

2023

Vinicius Carlos Iamonti

**Avaliação prospectiva da musculatura ventilatória no repouso e no exercício em
pacientes com esclerose lateral amiotrófica e um grupo controle**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. André Luís Pereira de
Albuquerque

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Iamonti, Vinicius Carlos
Avaliação prospectiva da musculatura ventilatória
no repouso e no exercício em pacientes com esclerose
lateral amiotrófica e um grupo controle / Vinicius
Carlos Iamonti. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: André Luís Pereira de Albuquerque.

Descritores: 1.Esclerose lateral amiotrófica
2.Dispneia 3.Espirometria 4.Músculos respiratórios
5.Teste de exercício cardiopulmonar

USP/FM/DBD-057/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a todos os pacientes, familiares e cuidadores que sofrem com a devastadora condição clínica desta doença. Com esperança de que frutos sejam colhidos aqui para amenizar, confortar e diminuir o sofrimento no futuro.

AGRADECIMENTOS

Com amor, deixo o meu muito obrigado pela mão estendida: mãe, pai, padrasto, irmãs e irmão, meu filho amado. Aos mestres e mestras que encontrei pelo caminho, meus amigos que sempre tentaram me ajudar, abriram suas casas, me agradeceram com tudo aquilo que eu precisava no momento, um abraço, uma conversa, um alerta no caminho e um dia de skate. Agradeço aos inúmeros erros que cometi, peço perdão e me perdoe.

Obrigado a todos os funcionários da disciplina de pneumologia do Incor/CFMUSP, com dedicação, amor e respeito sempre estiveram de prontidão para ajudar. Agradeço aos meus amigos de laboratório, por todos esses anos, por todo aprendizado, pela oportunidade de nos tornarmos amigos. Um agradecimento em especial a Mayra C. Pereira e Jeferson George.

Obrigado a toda equipe do ambulatório de Neurologia do HC/FMUSP, capitaneada pelo Dr. Frederico M. de H. Jorge.

Agradeço ao incrível ser humano Prof. dr. Carlos R.R. Carvalho que, abriu as portas da disciplina de pneumologia, me ouviu e acreditou no meu potencial. Agradeço ao Prof. Dr. André L.P. Albuquerque pela incrível capacidade de paciência, educação e cordialidade no decorrer desta orientação. Me desculpe pelas minhas faltas nestes anos juntos.

Por fim, na base desta solida jornada acadêmica, meu eterno muito obrigado, Dr. Daniel Barreto, Dr. Rui C. Pereira e Prof. Dr. José R. Jardim.

In memoriam de todos os pacientes que nos ajudaram neste trabalho e já não estão mais entre nós, todo meu amor e respeito.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por financiar o projeto e permitir que sua execução fosse possível.

EPÍGRAFE

“Ele era um jovem veemente demais e possuía traços de idealismo obstinado que não combinavam facilmente com a existência moderna”

Christopher Johnson McCandless - “Alex SuperTramp”

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com o regimento da Pós-Graduação USP (resolução n 7483 em vigor a partir de 28/03/2018)

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Esclerose Lateral Amiotrófica	1
1.2. Mecanismo fisiopatológico	2
2. HIPÓTESES DO ESTUDO	6
2.1. Primária	6
2.2. Secundária	7
3. JUSTIFICATIVA	7
4. OBJETIVOS	7
4.1. Objetivo primário	7
4.2. Objetivo secundário	8
5. MATERIAIS E MÉTODOS	8
5.1. Desenho do estudo	8
5.2. Seleção da amostra	8
5.3. Critérios de Inclusão	8
5.4. Critérios de exclusão	9
5.5. Cálculo amostral	10
5.6. Fluxograma da coleta de dados	10
5.7. Visitas ao laboratório	12
5.7.1. Aplicação do questionário “ALS functional rating scale revisado (ALSFRS-r)”	12
5.7.2. Escala para avaliação da sensação de dispneia (mMRC e BDI/TDI)	12

5.7.3. Avaliação genérica da qualidade de vida (Short-Form - 36)	13
5.7.4. Avaliação da capacidade funcional “short physical performance battery- SPPB”	13
5.7.5. Avaliação isométrica da força do músculo quadríceps.	14
5.7.6. Avaliação do nível de atividade física	14
5.7.7. Prova de função pulmonar completa	15
5.7.8. Pletismografia de corpo inteiro	16
5.7.9. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL _{co})	16
5.8.0. Mensuração das pressões respiratórias máximas por métodos volitivos	17
5.8.0.1. Pressão inspiratória máxima	17
5.8.0.2. Pressão expiratória máxima	20
5.8.0.3. Avaliação da capacidade de endurance muscular inspiratória	20
5.8.1. Medida da Pressão Esofágica (Pes) e gástrica (Pga)	22
5.8.2. Medida da pressão inspiratória nasal máxima (SNIP)	25
5.8.3. Mensuração das pressões respiratórias máximas por métodos não volitivos	26
5.8.3.1 Estimulação magnética (Twitch)	26
5.8.4. Avaliação da musculatura ventilatória acessória	29
5.8.4.1. Eletromiografia de superfície (EMG)	29
5.8.5. Teste de esforço cardiopulmonar - TECP	31
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
7. RESULTADOS DURANTE O REPOUSO	34
7.1. Casuística e características gerais	34
7.2. Características antropométricas e avaliação da sensação de falta de ar	38
7.3 Função pulmonar	39

7.4 Força e endurance muscular ventilatória volitiva no repouso _____	42
7.5. Qualidade de vida, capacidade funcional e nível de atividade física _____	43
7.6. Associação entre as variáveis de força muscular volitiva e função pulmonar (CVF) na resposta em porcentagem do previsto. _____	45
8. RESULTADOS NO EXERCÍCIO _____	46
9.RESULTADOS APÓS 6 MESES (Tempo – 1) _____	53
9.1. Comportamento da percepção de sintomas no período T-1 _____	53
9.2. Comparação da função pulmonar no período T-1 _____	54
9.3 Comparação das mensuração volitiva e não volitiva das pressões ventilatórias no período T-1 _____	56
9.4 Comparação da capacidade funcional e qualidade de vida no período T-1 _____	59
9.5. Comparação do teste de exercício cardiopulmonar TECP no período T-1 _____	61
9. Discussão _____	65
Baixa percepção de sintomas em pacientes oligossintomáticos _____	65
CVF versus manobras de mensuração de força ventilatória _____	66
Teste de exercício máximo _____	67
Força muscular expiratória _____	68
10. Limitações do estudo _____	69
11. Implicações clínicas _____	70
12. Conclusões _____	70
13.ANEXOS _____	71

ANEXO A. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Ratin Scale Revised (ALSFR-R), escala de avaliação funcional, adaptada e validada para língua portuguesa por Guedes, 2010 (ALSFRS-R/BR)	71
ANEXO B. Escala de dispneia modificada do Medial Research council	73
ANEXO C. A escala BDI/TDI (índice de dispneia basal/Índice de dispneia transicional)	74
Comprometimento Funcional Inicial	74
Magnitude Inicial da Tarefa	74
ANEXO D. Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36	79
ANEXO E. Avaliação da capacidade funcional “short physical performance battery- SPPB”	85
14. Referências Bibliográficas	86

RESUMO

Iamonti, V.C. Avaliação prospectiva da musculatura ventilatória no repouso e no exercício em pacientes com esclerose lateral amiotrófica e um grupo controle [tese]. São Paulo: Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Independente do local de início dos sintomas (Bulbar ou Espinal) da neurodegeneração motora, o envolvimento do sistema respiratório é uma ameaça à vida do paciente com ELA, contudo pode haver uma discordância entre ausência ou leve dispneia relatada e fraqueza ventilatória instalada. **Objetivo:** Comparar a função pulmonar, a capacidade de força e endurance muscular ventilatória, qualidade de vida, capacidade funcional global e de exercício em pacientes oligossintomáticos com ELA e grupo controle. Avaliar a taxa de progressão da doença em 6 meses. **Métodos:** Estudo prospectivo com 28 pacientes oligossintomáticos com ELA e 23 indivíduos do grupo controle pareados por idade e sexo. A falta de ar foi avaliada (mMRC, BDITDI e ALSFRS-r respiratório), qualidade de vida (SF-36), capacidade funcional (SPPB) e nível de atividade diária (acelerômetro), teste de função pulmonar completa, mensurações volitivas e não volitivas dos músculos ventilatórios (P_{Imax}, P_{E_{max}}, SNIP) e medidas invasivas de força ventilatória (Pes, P_{ga}, P_{di}) e análise de EMG de superfície dos músculos acessórios da ventilação e abdominal. Os testes foram realizados no repouso e durante exercício máximo (TECP). Além da força estática e ao exercício, os pacientes fizeram um teste de endurance ventilatório. Após 6 meses, alguns pacientes repetiram as avaliações. **Resultados:** Pacientes com ELA apresentaram *status* de saúde preservado pelo questionário ALSFRS-r TOTAL e ausência ou leve dispneia nas escalas mMRC, BDI e ALSFR-r (domínio respiratório) comparadas com grupo controle. Embora os pacientes com ELA tenham menores valores de função pulmonar (VEF₁, CV e CVF, % previsto) do que os controles, estes valores estão dentro da faixa de normalidade clínica. A força muscular inspiratória e expiratória, mensurada por diversos métodos e principalmente a capacidade de endurance muscular inspiratória, estão reduzidas e fora do limite de normalidade nos pacientes com ELA, assim como apresentaram redução da qualidade de vida e nível de atividade física, comparado aos controles. As forças ventilatórias não volitivas, com medidas invasivas, não mostraram diferença, diferentemente das medidas de força método volitivo que resultou em menores valores no grupo ELA. O TECP mostrou menor desempenho, menor eficiência ventilatória e maior recrutamento dos músculos acessórios com o aumento do esforço, como provável mecanismo compensatório, sem diferença na percepção de esforço no grupo ELA. Após 6 meses, a taxa de progressão da doença apresentou valores menores das capacidades, funções e percepções de sintomas na maioria das avaliações, contudo sem significância estatística em sua grade maior. **Conclusões:** Pacientes com ELA e oligossintomáticos da parte respiratória apresentam prejuízo na qualidade de vida, nas atividades diárias e redução na força por diferentes métodos e principalmente no teste de endurance inspiratório que mostrou uma disfunção mais pronunciada. Neste grupo de pacientes houve discordância significativa ainda maior entre função pulmonar e medidas adequadas de força ventilatória. Após seis meses, houve progressão da doença com diminuição das funções, capacidades e percepção de sintomas, contudo sem diferença estatística na maioria dos testes realizados.

Palavras-chave: Esclerose lateral amiotrófica. Dispneia. Espirometria. Músculos respiratórios. Teste de exercício cardiopulmonar

ABSTRACT

Iamonti, V.C. Prospective assessment of ventilatory muscles at rest and during exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis and compare to control group [thesis]. São Paulo: “Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: Regardless of the onset site (bulbar or spinal) of the symptoms of motor neurodegeneration, the involvement of the respiratory system is a threat to the life of the patient with ALS, however, there might be a mismatch between the symptom of shortness of breath reported and ventilatory and functional test impaired. **Objective:** To compare lung function, ventilatory muscle strength and endurance capacity, quality of life, physical function and exercise capacity in oligosymptomatic patients with ALS and the control group. Evaluate the rate of disease progression after six months in the ALS group. **Methods:** Cross-sectional and prospective study involving 28 oligosymptomatic patients with ALS and 23 individuals from the control group. Shortness of breath was measured with (mMRC, BDI/TDI and ALSFRS-r controlled domain), quality of life (SF-36), functioning capacity and physical capacity level (accelerometer), pulmonary function test, volitional and non-volitional measurements of ventilatory muscles (MIP, MEP and SNIP), invasive measurements (Pes, Pga, Pdi, Sniff/Pes, Sniff/Pga and Sniff/Pdi) and analyze ventilatory accessory muscles using surface EMG. All tests were at rest and during CPET. **Results:** Patients with ALS (n = 28) had a preserved health status according to the results from ALSFRS-r TOTAL. Symptoms of shortness of breath measured by mMRC scales, BDI and ALSFR-s (respiratory domain) have shown none or mild symptom's compared with the control group (n=23). Patients with ALS have shown pulmonary function test results as (FEV1, FVC, SVC, and IC all in percentage of predicted.) within the range of clinical normality, although they were statically reduced compared with a control group. Inspiratory and expiratory muscle strength, measured by different methods, and especially inspiratory muscle endurance capacity are reduced and outside of normality range in patients with ALS, as well as a reduction in quality of life and level of physical activity compared to controls. The invasive method with magnetic stimulation did not find any difference between the groups at rest and does not seem to be a good measurement alternative in this population. however, the measures of ventilatory muscle strength with the volitional method were lower in the ALS group. CPET in the T-0 period showed lower work capacity, lower ventilatory efficiency, and greater recruitment of accessory muscles at with increasing effort, as a probable compensatory mechanism, with no difference in perceived exertion between the groups at peak exercise. The rate of disease progression showed lower values for capacities, functions, and perceptions of symptoms in most assessments, however without statistical significance in most cases. **Conclusions:** Oligosymptomatic ALS patients have impaired quality of life, daily activities and reduced ventilatory muscles strength by different methods and especially in the endurance inspiratory test, which showed a more pronounced dysfunction of the inspiratory muscles. In this group of patients, there was even greater significant disagreement between lung function and adequate measures of ventilatory force. After six months, there was disease progression with a decrease in functions, capabilities, and perception of symptoms, however without statistical difference in most of the tests performed.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis. Dyspnea. Spirometry. Respiratory muscles. Exercise test

LISTA SIGLAS E ABREVIATURAS

ALSFRS-r	Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica revisada
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
ASC	Área sob a curva
CI	Capacidade inspiratória
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada.
CVL	Capacidade vital lenta
CPT	Capacidade pulmonar total
BIPAP	Pressão positiva com dois níveis de pressão
DLco	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ENMG	Eletroneuromiografia
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GC	Grupo controle
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IMC	Índice de massa corpórea
MMII	Membros inferiores
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
VNI	Ventilação não invasiva
Pdi	Pressão transdiafragmática
PEMax	Pressão expiratória máxima
Pes	Pressão esofágica
PETO₂	Pressão parcial final de O ₂
PETCO₂	Pressão parcial final de CO ₂
Pgas	Pressão gástrica

PIMax	Pressão inspiratória máxima
PTU	Pressão por unidade de tempo
RER	Quociente respiratório
SF-36	<i>Short form - 36</i>
S-index	Índice de força muscular inspiratória
SPPBt	<i>Short physical performance Battery test</i>
SMIP	Pressão inspiratória máxima sustentada
Sniff	Manobra de fungar com medida invasiva
SNIP	Pressão inspiratória nasal durante a manobra de fungar
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
Twitch	Estímulo magnético no nervo frênico
VE	Ventilação minuto
VEF₁	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VE/VCO₂	Equivalente ventilatório para o CO ₂
VE/VO₂	Equivalente ventilatório para o O ₂
VCO₂	Produção de dióxido de carbono
VO₂	Consumo de O ₂
VR	Volume residual
VT	Volume corrente
VVM	Ventilação voluntária máxima

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manifestação clínica da Esclerose Lateral Amiotrófica.	1
Figura 2. Interação entre os prováveis mecanismos fisiopatológicos.. . . .	3
Figura 3. Fluxograma das visitas e testes realizados no estudo.	11
Figura 4. Método para avaliar a força isométrica do membro dominante para extensão do joelho (músculo quadríceps).....	14
Figura 5. Ilustração do acelerômetro (Actigraph - GT3X, USA).....	15
Figura 6. Manuvacuômetro digital MicroRPM™ (Care Fusion, UK 232 Ltd.) é capaz de mensurar a P _I max, P _E max e SNIP.	17
Figura 7. Manobra máxima inspiratória sustentada.. . . .	19
Figura 8. Teste de endurance inspiratório. Equipamento Powerbreathe, modelo Kh2), HaB, Ltd, UK., acoplado a software Breathelink de resposta em tempo real para cada manobra inspiratória realizada.....	21
Figura 9. Ilustração do processo de locação dos cateteres com balões esofágico e gástrico, além do esquema do transdutor de transformar o sinal captado em curvas inspiratórias (negativa) e expiratórias (positiva). Adaptado de: Statement respiratory test ATS 2002.....	23
Figura 10. Registro das pressões esofágica e gástrica com a característica imagem em espelho (deflexão negativa da pressão esofágica e positiva da pressão gástrica).....	24
Figura 11. Concordância dos valores de pressão esofágica (P _{es}) e Pressão de Boca (P _{mo}) durante manobra de Baydur.....	24
Figura 12. Manobra de “Sniff” com registro simultâneo das pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática.	26
Figura 13. Posicionamento das bobinas para estimulação magnética cervical bilateral do nervo frênico para aquisição das pressões respiratórias não volitivas.....	27

Figura 14. Posicionamento da bobina para estímulo magnético aplicado na altura da décima vértebra torácica para evocação de pressão gástrica não volitiva	29
Figura 15. Posicionamento do eletrodo de superfície e sinal da EMG correspondente dos músculos acessórios monitorizados no estudo.	30
Figura 16. Análise dos sinais das pressões esofágica (Pes) e gástrica (Pgas), e da atividade EMG do músculo escaleno anterior (sinais de EMG raw e RMS) na respiração em repouso e durante a realização da manobra de capacidade inspiratória (CI).	31
Figura 17. Imagem ilustrativa de um dos indivíduos do estudo mostrando a monitorização completa para obtenção de todos os parâmetros citados durante a realização do TECP.	32
Figura 18. Fluxograma do recrutamento dos voluntários durante o período de avaliação e reavaliação	35
Figura 19. Comparação da função pulmonar (CVF e CVL) e geração de força muscular inspiratória e expiratória no período inicial do estudo (T-0). Significância estatística ($p < 0,05^*$).	41
Figura 20. Associação entre das respostas das avaliações de força muscular inspiratória SNIP (a), PImax (b) com da CVF (% do previsto). Erro! Indicador não definido.	
Figura 21. Comparação entre os grupos para variáveis ventilatórias, metabólicas e percepção de sintomas (BORG) de dispneia e fadiga de MMII durante TECP. O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo ($* < 0,05$).	48
Figura 22. Comportamento das pressões esofágica (a), gástrica (b) e transdiafragmática (c) durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP).	49
Figura 23. Comportamento entre os grupos ELA e controle para recrutamento dos músculos escaleno (a), esternocleidomastóideo (b) e oblíquo externo abdominal (c) durante o TECP. .	50

Figura 24. Comportamento das variáveis metabólicas e ventilatórias durante o teste de exercício incremental entre os grupos. Escala de Borg dispneia pela Pdi e Escala Borg dispneia pelo VE. Valores expressos em média \pm erro padrão. Não houve diferença estatística.....	51
Figura 25. A) Pressão esofágica (Pes) gerada durante a progressão do exercício em relação à Pes máxima atingida.....	52
Figura 26. Varáveis ventilatórias e metabólicas durante TECP nos períodos (T-0 versus T-1) em pacientes com ELA. Valores expressos em média \pm erro padrão. *p <0,05 entre período T-0 versus T-1 no momento iso-carga ou pico do exercício.....	63
Figura 27. Comportamento das pressões ventilatórias na comparação entre T-0 versus T-1..	64
Figura 28. Comportamento da EMG de superfície dos músculos acessórios da respiração na comparação entre T-0 versus T-1. Valores expressos em média \pm erro padrão. *p <0,05 entre período T-0 versus T-1 no momento isso-carga ou pico do exercício.	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critério diagnóstico EL Escorial	4
Tabela 2. Comparação das variáveis desfecho entre os fenótipos da ELA inseridos na amostra do estudo.....	36
Tabela 3. Dados clínicos e demográficos da amostrada estuda no período basal (T-0).....	38
Tabela 4. Prova de função pulmonar completa período basal (T-0).....	39
Tabela 5. Avaliação da força muscular inspiratória e expiratória estática (volitivas e não-volitivas).....	40
Tabela 6. Avaliação da capacidade de endurance muscular inspiratória estática e dinâmica (POWERbreathe, Kh2).....	42
Tabela 7. Comparação dos resultados de qualidade de vida entre os pacientes com ELA e o grupo controle.....	43
Tabela 8. Avaliação da capacidade funcional e atividade de vida diária entre os pacientes com ELA e o grupo controle.	44
Tabela 9. Avaliação e comparação dos valores obtidos no pico do exercício entre os pacientes com ELA versus grupo controle.....	47
Tabela 10. Comparação nos períodos (T0-T1) em relação a sensação de falta de ar e do questionário específicos (ALSFRS-r) e genéricos.....	54
Tabela 11. Comparação da resposta da prova de função pulmonar completa no período basal (T-0) versus reavaliação após 6 meses (T-1) no grupo de pacientes com ELA.	55
Tabela 12. Resultados nas mudanças na geração de força dos músculos respiratórios (volitivas e não volitivas) nos pacientes com ELA (T0 versus T1).....	57
Tabela 13. Comparação dos resultados da manobra de inspiração máxima sustentada entre os períodos nos pacientes com ELA.	58

Tabela 14. Comparação dos resultados da manobra de inspiração máxima sustentada entre os períodos (T0 versus T1) nos pacientes com ELA.	59
Tabela 15. Avaliação da qualidade de vida (Questionário SF-36), capacidade funcional (SPPB),e capacidade física após 6 meses de seguimento nos pacientes com ELA.....	60
Tabela 16. Valores em absoluto e porcentagem para os resultados do TECP (T0 versus T1) entre os pacientes com ELA no pico do exercício.....	62

1. INTRODUÇÃO

1.1. Esclerose Lateral Amiotrófica

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é um transtorno progressivo, neurodegenerativo que afeta os neurônios motores superiores no cérebro e neurônios motores inferiores no tronco cerebral e medula espinal. As manifestações clínicas da ELA apresentam sinais de fraqueza muscular progressiva, atrofia, fasciculação, hiper-reflexia, disartria, disfagia e insuficiência do sistema muscular respiratório, tendo uma taxa de sobrevida de 3-5 anos após o início dos sintomas, figura 1(1).

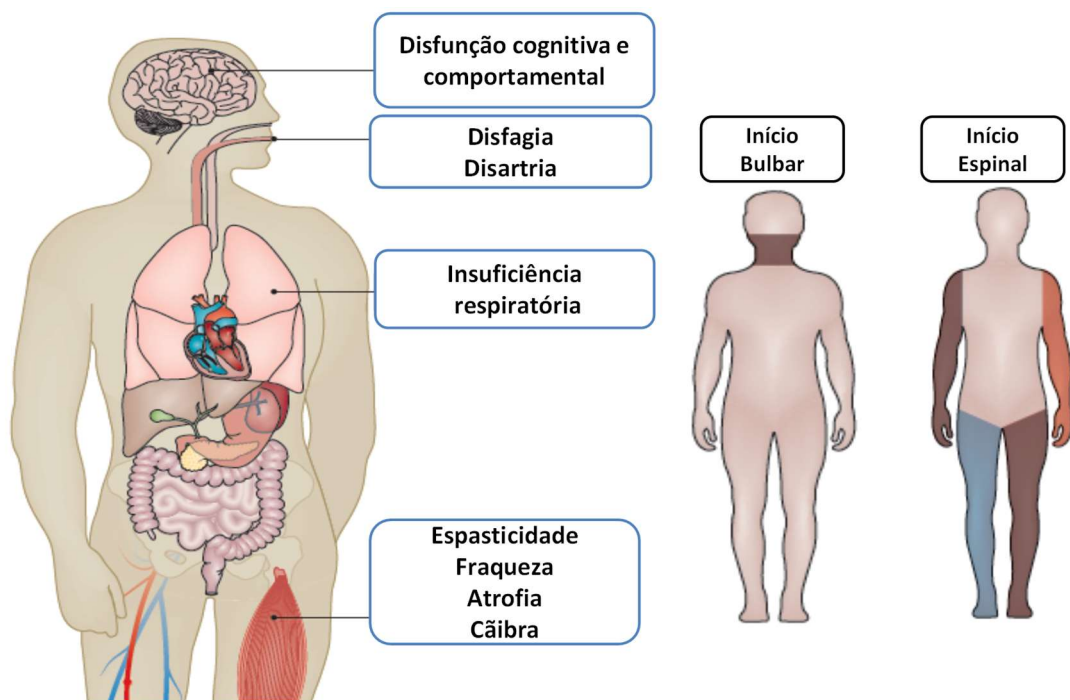


Figura 1. Manifestação clínica da Esclerose Lateral Amiotrófica. Adaptado de Orla Hardiman, et al (1).

A ELA é uma doença rara e de etiologia desconhecida, exceto as de caráter familiar. Descrita inicialmente por Jean Martin Charcot em 1869. Em 90-95% dos casos é classificada

como ELA esporádica, e de 5–10% de caráter familiar, no caso, a ELA familiar está associada à mutação autossômica dominante na maioria dos casos (1, 2).

A taxa de prevalência (por 100.000 habitantes) para a população brasileira é de 3,10 casos (com intervalo de confiança = 1,20; 5,00) e incidência (por 100,000 habitantes/ano) estimada em 1,25 casos (com intervalo de confiança = 0, 54; 2,89). O número total estimado de casos no ano de 2020 em 22 países foi de 121.028 para a prevalência e 41.128 de incidência. O resultado do estudo de Brown, C. et al.(2) descreveu que o pico de incidência ocorre no início da sexta década (60 anos) para os casos esporádicos e de 40 a 60 anos de idade nos casos da ELA familiar (3). Homens têm maior incidência do que as mulheres (1,8 homens para uma mulher) (2). O pior prognóstico e menor sobrevida estão associados ao aparecimento do comprometimento da musculatura ventilatória que é uma característica clínica de ELA bulbar(4) .

Quanto ao local de início dos sintomas, a manifestação clínica da ELA Espinal (70% dos casos, aproximadamente) se apresenta pelos sinais clínicos de acometimento dos membros superiores e inferiores (fraqueza, espasticidade, atrofia e câimbra), como visto na figura 1. Em aproximadamente 30% dos casos, a ELA Bulbar apresenta sinais clínicos de acometimento cefálico que inicialmente podem ser disfagia, disartria e sialorréia; sinais importantes de fraqueza da musculatura laríngea/faríngea com impacto negativo no sistema de proteção pulmonar durante o ato de deglutir, resultando em maior risco de broncoaspiração por conteúdo alimentar e progressiva perda de peso (1, 5).

1.2. Mecanismo fisiopatológico

As características macroscópicas da ELA incluem atrofia do músculo esquelético (característica de denervação e reinervação, com agrupamento e aglomerados de fibras atroficas angulares), atrofia do córtex motor e esclerose dos tratos piramidais (corticospinais e

corticobulbares), juntamente com a diminuição da espessura do nervo hipoglosso (ex.: controle dos nervos do músculo da língua) e as raízes ventrais da medula espinhal, figura 2.

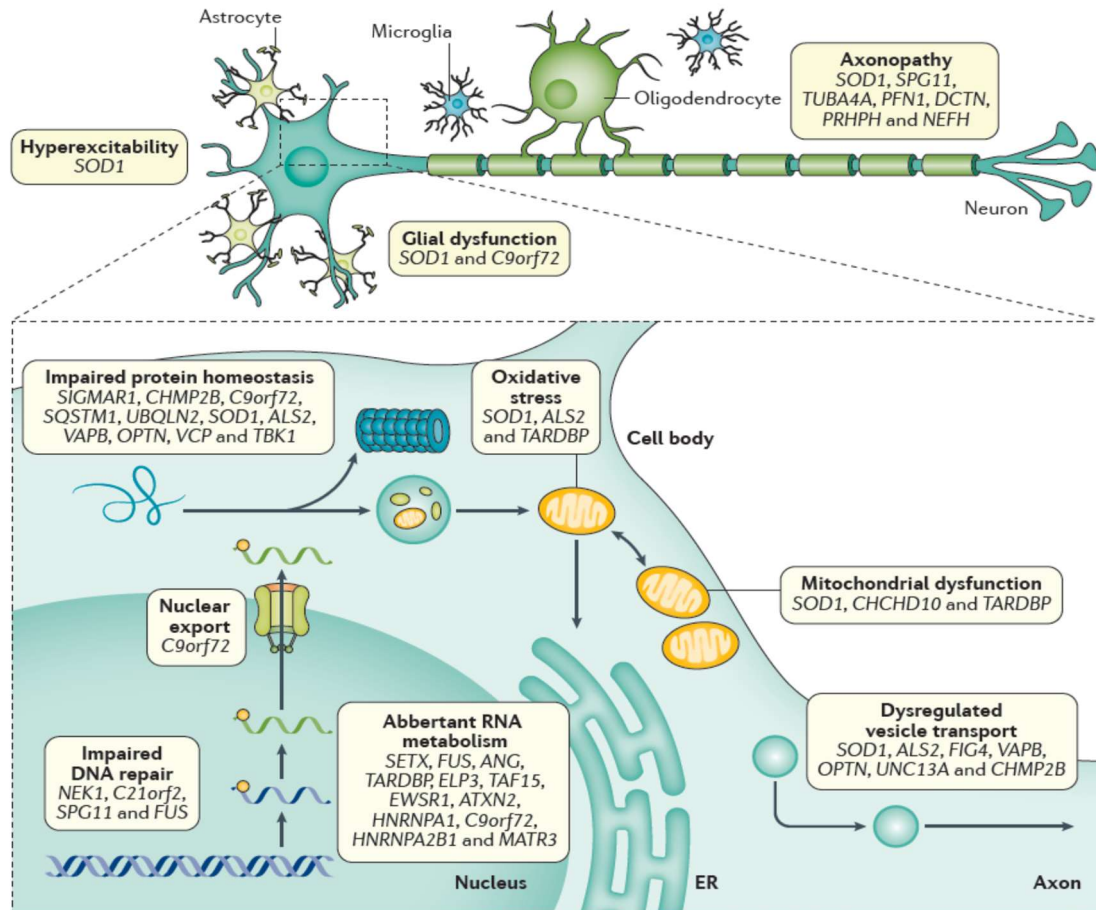


Figura 2. Interação entre os prováveis mecanismos fisiopatológicos. Uma mutação genética aleatória pode levar à lesão motora neuronal, contudo, a mutação do gene SOD1 é a mais estudada e mais aceita e pode estar associada a mecanismos de estresse oxidativo. Outros possíveis mecanismos: metabolismo anormal de proteínas, disfunção mitocondrial, hiperexcitabilidade neuronal e disfunção axonal. A interação de mecanismos é indicada por setas na proposta da figura acima. Adaptado de Orla Hardiman, et al ([1](#)).

O diagnóstico é elaborado por meio de critérios clínicos estabelecidos e não existe um biomarcador específico, mas o resultado da ENMG fornece informações sugestivas, nos utilizamos o critério de El Escorial revisado, Tabela 1.

Tabela 1. Critério diagnóstico EL Escorial

Critérios de EL Escorial revisado, 2000 (6).	
ELA clinicamente definida	Sinais de NMS e NMI em três regiões ou sinais de NMS e NMIS na região bulbar e, pelo menos, duas regiões espinais.
ELA clinicamente provável	Sinais clínicos de NMS e NMI em, pelo menos, duas regiões com alguns sinais de NMS necessariamente rostrais aos sinais de NMI.
ELA clinicamente provável com suporte laboratorial	Sinais clínicos de NMS e NMIS estão em apenas uma região ou sinais clínicos apenas de NMS em uma região e sinais de NMI definidos pela ENMG presentes em, pelo menos, duas regiões, e com exames de neuro imagem e clínico-laboratoriais que excluam outras causas.
ELA clinicamente possível	Sinais clínicos de NMS e NMI juntos em apenas uma região ou sinais clínicos apenas de NMS em duas regiões.

Legenda: ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica, NMS: neurônio motor superior, NMI: neurônio motor inferior, ENMG: eletroneuromiografia

A insuficiência ventilatória é a principal causa de morte nesta população e a fraqueza progressiva dos músculos inspiratórios e expiratórios (determinado pela perda de neurônios motores axiais e intercostais), prejudica as funções do sistema respiratório de ventilação e proteção (4, 7). Os sinais de fraqueza dos músculos ventilatórios estão associados aos sintomas de hipoventilação alveolar, hipercapnia, ortopneia, redução na capacidade de tossir, sonolência diurna (ocasionada pela piora da qualidade do sono) e cefaleia (8). Como um alerta, pesquisas recentes têm recomendado que a monitorização do sistema respiratório seja realizada

periodicamente, enfatizando a importância da identificação precoce das alterações no sistema muscular ventilatório, utilizando avaliações mais sensíveis e específicas, tendo como objetivo: intervenção precoce e aumentar a sobrevida com melhora na qualidade de vida destes pacientes (7, 9, 10).

Dentre as avaliações do sistema respiratório (principalmente como exame de investigação inicial dos sintomas), o resultado do teste espirométrico (CVF em porcentagem do previsto) tem sido o mais aceito e utilizado, além de prever a sobrevida, indica via alternativa nutricional (gastrostomia endoscópica percutânea- GTT) e avalia a insuficiência do sistema muscular ventilatório, no caso, prescrição de suporte ventilatório não invasivo (BIPAP) (11, 12). Entretanto, estudos recentes têm descrito que o resultado do teste de espirometria poderia apresentar baixa sensibilidade para detectar os sinais de fraqueza da musculatura ventilatória ainda em um estágio inicial de deterioração, dificultando assim, dificultando o diagnóstico precoce da fraqueza muscular ventilatória em pacientes ainda oligossintomáticos ou com diagnóstico recente da doença (11, 13). Cabe ressaltar, no curso progressivo previsível da doença e principalmente da fraqueza da musculatura orofacial (ex.: preensão da boca e músculos orbiculares), as avaliações pulmonares que necessitam de uso de um bocal e exigem vedação total em volta dos lábios ficam inviáveis de serem executados pelo alto grau de escape de ar (14).

Outros métodos, como a avaliação do sintoma de falta de ar por meio de escalas de percepção de sintomas, poderiam ser mais sensíveis e reprodutíveis para avaliar o *status respiratório* na ELA do que as avaliações estáticas da função pulmonar, sugerem alguns autores (15-17). Contudo, a sensação de falta de ar reportada pelos pacientes com ELA é mais frequente nos estágios mais avançados da doença ou quando os músculos ventilatórios estão sob um estresse físico muito intenso (17). Neste raciocínio clínico, a avaliação do sistema muscular ventilatório deveria ser realizada o mais precoce possível, estar associada à uma avaliação

funcional e durante um esforço incremental de cargas em pacientes oligossintomáticos do ponto de vista da sensação de falta de ar (18).

Baseado nos conhecimentos disponíveis na literatura, na escassez de estudos realizados com ferramentas diagnósticas mais sensíveis, multidimensionais e específicas, tornou-se imprescindível uma avaliação mais completa da função ventilatória, mais precisamente da efetividade na musculatura respiratória não só no repouso, mas também durante uma atividade física de maior demanda ventilatória e estresse da musculatura periférica em um grupo de pacientes com diagnóstico de ELA e oligossintomáticos do ponto de vista respiratório.

A limitação física e perda de mobilidade são marcadores de piora da qualidade de vida para os pacientes com ELA, podendo até ocorrer mais precocemente do que o acometimento no sistema respiratório (1). Neste contexto, a avaliação e o acompanhamento do desempenho muscular periférico e da capacidade funcional global na realização das atividades da vida diária neste grupo de pacientes pode ser um grande diferencial na monitoração e acompanhamento dos efeitos deletérios da doença.

2. HIPÓTESES DO ESTUDO

2.1. Primária

Pacientes com diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), ainda oligossintomáticos do ponto de vista da sensação de falta de ar, apresentam diminuição da capacidade de força e endurance da musculatura ventilatória, menor capacidade funcional e de exercício, diminuição do nível de atividade física e qualidade de vida quando comparados com um grupo de indivíduos saudáveis pareados pela idade e IMC.

2.2. Secundária

Após seis meses do início do estudo poderá ocorrer o aumento dos sintomas dos pacientes com ELA, diminuição da capacidade de força e endurance da musculatura ventilatória, menor capacidade funcional e de exercício, diminuição do nível de atividade física e qualidade de vida causados pela progressão da doença.

3. JUSTIFICATIVA

A disfunção da musculatura ventilatória é, com frequência, avaliada quando o paciente reporta um sintoma mais intenso referente ao sistema respiratório (ex.: falta de ar durante uma atividade do cotidiano). A avaliação global do sistema ventilatório, realizada precocemente em pacientes com ELA, oligossintomáticos do ponto de vista respiratório, podem ter a capacidade de identificar pacientes com prejuízos na capacidade muscular ventilatória, capacidade funcional e de exercício, quando comparados a indivíduos saudáveis. Em adição, poderemos avaliar a taxa de progressão da doença e suas repercussões clínicas no período de seis (06) meses.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo primário

Avaliar e comparar o comportamento das mensurações em repouso da força e endurance muscular ventilatória, capacidade funcional e qualidade de vida em um grupo de pacientes oligossintomáticos com ELA e comparar com um grupo controle de indivíduos saudáveis. Avaliar e comparar o desempenho durante um teste de esforço máximo em um grupo de pacientes oligossintomáticos com ELA e comparar com um grupo controle de indivíduos saudáveis.

4.2. Objetivo secundário

Avaliar a taxa de progressão nas variáveis função pulmonar, força e endurance muscular ventilatória, qualidade de vida, capacidade funcional e exercício após seis (06) meses do início do estudo apenas no grupo de pacientes oligossintomáticos com ELA.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo com uma análise basal (envolvendo grupo controle) e após 6 meses somente nos pacientes com ELA

5.2. Seleção da amostra

Foram avaliados 28 pacientes com diagnóstico de ELA e um grupo controle de 23 indivíduos saudáveis. Todos os pacientes recrutados e selecionados eram assistidos pela equipe do ambulatório do neurônio motor (NCL45 da disciplina de neurologia do HC/FMUSP), e o período de recrutamento foi de março de 2016 até dezembro 2018. Os pacientes selecionáveis deveriam ter o diagnóstico confirmado por avaliação clínica, resultado do exame Eletroneuromiografia (ENMG) preenchendo os critérios para ELA associado ao critério diagnóstico do EL Escorial revisado (6), classificando a ELA em (ELA clinicamente definida, ELA possível e ELA provável). O projeto de estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) sob o número: 3712/11/130.

5.3. Critérios de Inclusão

Grupo de pacientes com ELA

Pacientes com diagnóstico clínico de ELA (critério diagnóstico do EL escorial revisado, avaliado por médico neurologista por meio de avaliação clínica detalhada, além de resultado do

exame de Eletroneuromiografia (ENMG) com sinais de alteração do neurônio motor superior (NMS) e neurônio motor inferior (NMI) em uma região ou mais.

Apresentar no momento da avaliação clínica, ausência ou leve queixa de falta de ar e preservação da capacidade funcional (independência para deambular), não fazer uso de suporte de ventilação mecânica não invasiva (BIPAP), e ter lido e assinado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (ANEXO A).

Grupo Controle

Voluntários saudáveis e pareados por idade e IMC, não praticantes de atividade física regular, sem doença neuromuscular ou doenças crônicas, com capacidade física para realizar um teste de esforço físico, ausência de alterações cognitivas que pudessem limitar a compreensão e/ou execução das medidas avaliativas e ausência de distúrbio ventilatório no resultado de prova de função pulmonar. Foram recrutados por meio de divulgação de cartazes (complexo INCOR e HCFMUSP) e/ou convite para participação. Ter lido e assinado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) ANEXO A).

5.4. Critérios de exclusão

Grupo ELA

Pacientes com outras doenças neuromusculares degenerativas. Pacientes em estágios avançados da doença (dificuldade de deambulação, paresia de MMII, uso de suporte ventilatório não invasivo, fraqueza importante da musculatura facial que dificultasse as avaliações de força e função muscular ventilatória). Paciente com doença cardíaca, ortopédica e reumatológica em membros inferiores, sequelas motoras de doenças neurológicas que possam interferir na capacidade de exercício. Tais doenças foram avaliadas por meio de anamnese com o médico neurologista e, posteriormente, com médico pneumologista.

Grupo Controle

Voluntários com alterações cognitivas, que pudessem limitar a compreensão e/ou execução das avaliações propostas, e voluntários saudáveis praticantes de atividade física moderada a alta intensidade de exercício (>120 min/semana) no momento do estudo.

5.5. Cálculo amostral

Foi definido que, por uma amostra de conveniência, baseado no propósito de um estudo fisiológico prospectivo com medidas invasivas, na escassez de estudos com esse delineamento e ausência de dados prévios na literatura, consideramos que uma amostra de 25 pacientes seria um número substancial para uma doença de caráter raro e a complexidade dos métodos de avaliação propostos para este estudo.

5.6. Fluxograma da coleta de dados

Após o recrutamento dos pacientes no ambulatório do neurônio motor do HCFMUSP, duas visitas foram necessárias, em dias diferentes, para realizar as sequências de avaliações. “A avaliação clínica, no ambulatório do neurônio motor com médico neurologista, não foi computada como visita de pesquisa, uma vez que o paciente fazia parte da rotina do ambulatório”. Após 6 meses do início do estudo, o grupo de pacientes com ELA foi convidado para retornar e realizar a reavaliação idêntica as realizadas no período inicial (ver fluxograma, figura 3).

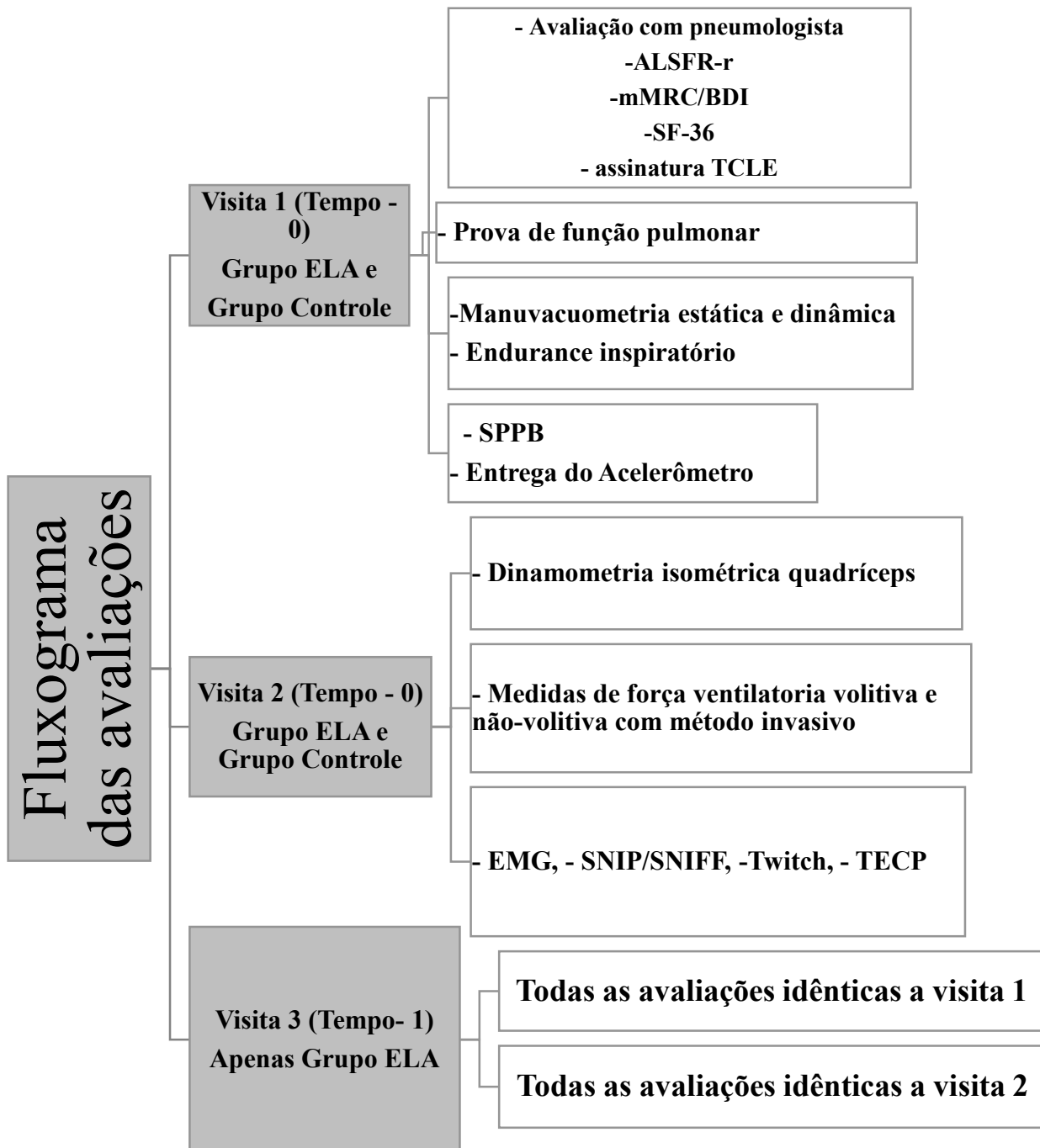


Figura 3. Fluxograma das visitas e testes realizados no estudo. O protocolo foi realizado em dois tempos, T-0 é o período basal de comparação com o grupo controle e T-1 é o período de reavaliação dos pacientes com ELA. Legenda: ALSFRS-r = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised, mMRC= escala modificada do Medial Research Council, BDI = índice de dispneia basal, TDI = índice de dispneia transicional, Short Form-36 = questionário relacionado a qualidade de vida genérico, SPPB = escala funcional “Short Physical Performance Battery” , TCLE = Termo de consentimento livre e esclarecido, EMG = Eletromiografia, SNIP = Pressão inspiratória nasal, SNIFF = Pressão inspiratória nasal mensurada com mecanismo invasivo, Twitch = Estímulo magnético, TECP = Teste de exercício cardiopulmonar.

5.7. Visitas ao laboratório

5.7.1. Aplicação do questionário “ALS functional rating scale revisado (ALSFRS-r)”

O questionário é um inquérito para avaliação específica da capacidade funcional dos pacientes com ELA, sigla em língua inglesa “ALSFRS-r” (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised), é composto por doze (12) itens, tendo como pontuação mínima zero (0) e máxima (4) para cada item, e pontuação máxima de 48 pontos. (ANEXO B). Os três últimos domínios estão relacionados à avaliação do sistema respiratório (dispneia, ortopneia e insuficiência respiratória). Estes três domínios possibilitam uma avaliação específica denominada ALSFRS-r domínio respiratório. A pontuação máxima (somando-se os 12 domínios) pode-se ter uma classificação mínima de zero pontos (0) (indicando completa dependência funcional) e classificação máxima de 48 pontos indicando total independência funcional. Foi validado e adaptado para língua portuguesa ([19](#)).

5.7.2. Escala para avaliação da sensação de dispneia (mMRC e BDI/TDI)

A escala BDI/TDI (índice de dispneia basal/Índice de dispneia transicional) foi criada para medir a sensação de dispneia ao longo de um período pré-estabelecido. O índice BDI estabelece uma classificação inicial da dispneia em um momento inicial e o TDI mede a taxa de mudança a partir da pontuação basal (ANEXO C) ([15](#)).

A escala é dividida em três dimensões: prejuízo funcional, magnitude da tarefa e magnitude do esforço. O domínio de prejuízo funcional avalia se o paciente reduziu ou abandonou atividades ou trabalho devido à dispneia. A categoria de magnitude da tarefa avalia que tipo de tarefa torna o paciente dispneico. A magnitude do esforço avalia quanto esforço o paciente precisa exercer antes de se tornar dispneico. Cada domínio do BDI varia de 0 (grave prejuízo) até 4 (sem prejuízo), a pontuação total da escala varia de 0-12 pontos.

Após 6 meses, a possível mudança na capacidade funcional relacionada ao agravamento da dispneia foi mensurada pelo índice de dispneia transicional (TDI). A escala compreende os

mesmos domínios do BDI, existindo 7 possibilidades para cada categoria, com escore variando de -3 (deterioração maior), a 0 (estabilidade), a +3 (melhora maior). A soma dos domínios resulta no TDI total que varia de -9 a +9. A variação de um (01) ponto no TDI é considerada clinicamente relevante

A escala modificada de dispneia do mMRC, possui pontuação de 0-4 pontos (0 = normal e 4 = muito dispneico para realizar atividade fora de casa). A escala revisada foca primariamente na avaliação da dispneia que ocorre em uma atividade, como caminhada, e é amplamente utilizada em pacientes com doenças pulmonares (ex.: DPOC), pela simplicidade, facilidade de uso e correlação com qualidade de vida e prognóstico (ANEXO D) ([15](#), [20](#)).

5.7.3. Avaliação genérica da qualidade de vida (Short-Form - 36)

A avaliação da qualidade de vida foi realizada por meio do questionário Short Form-36 (SF-36), versão brasileira. Trata-se de um questionário auto-aplicável, constituído de 36 questões e subdividido em 8 domínios: capacidade funcional, função física, dor corporal, vitalidade, saúde geral, função social, emocional e saúde mental. A pontuação varia de 0 a 100, sendo que, quanto maior a pontuação, melhor é qualidade de vida relacionada à saúde do indivíduo (ANEXO E) ([21](#)).

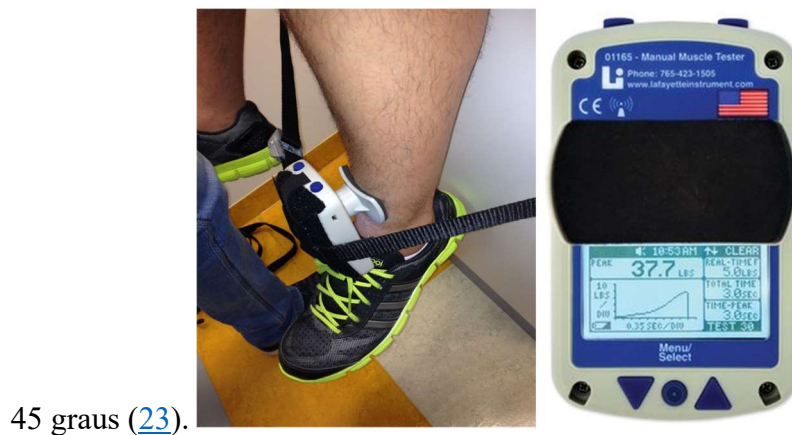
5.7.4. Avaliação da capacidade funcional “short physical performance battery- SPPB”

O desempenho funcional dos participantes foi avaliado pelo instrumento denominado “Short Physical Performance Battery” (SPPB), versão brasileira que é um teste composto pela avaliação do equilíbrio estático em pé, velocidade da marcha e da força muscular dos membros inferiores (MMII). O escore total da SPPB obtido pela soma das pontuações de cada teste varia entre 0 e 12 pontos (4 pontos para cada etapa) e representando o desempenho dos membros inferiores dos indivíduos testados por meio da seguinte pontuação: 0 a 3 pontos, quando é incapaz ou mostra desempenho ruim; 4 a 6 pontos representa baixo desempenho; 7 a 9 pontos,

em caso de moderado desempenho e 10 e 12 pontos, ao apresentar bom desempenho (ANEXO F) ([22](#)).

5.7.5. Avaliação isométrica da força do músculo quadríceps.

Para realizar a medida de força isométrica do músculo quadríceps, foi utilizado o equipamento (Hand Held Dynamometer, model 01163; Lafayette, USA), figura 4. Foi adotado um posicionamento padrão para o MMII as avaliações garantindo que o comprimento do músculo quadríceps permanecesse igual em todas as mensurações. No tornozelo foi fixado um faixa (não elástica) para garantir a tensão isométrica gerada durante a extensão do joelho contra o dinamômetro. Foi solicitada uma contração muscular voluntária máxima na posição padronizada. O membro inferior dominante permaneceu estável, com o joelho flexionado em



45 graus ([23](#)).

Figura 4. Método para avaliar a força isométrica do membro dominante para extensão do joelho (músculo quadríceps).

5.7.6. Avaliação do nível de atividade física

Os acelerômetros são pequenos sensores que se acoplam ao corpo dos indivíduos (região da cintura pélvica) com o objetivo de mensurar a intensidade e a duração das atividades físicas realizadas pelos pacientes com ELA e o grupo controle. O equipamento registra a velocidade e o tempo de deslocamento em cada um dos três eixos espaciais e permite registrar os movimentos: X (médio-lateral), Y (ântero-posterior) e Z (vertical), além de registrar os períodos de estabilidade ou não do movimento (Actigraph - GT3X, USA). As orientações de

uso, a cartilha de preenchimento de dados e o acelerômetro (equipamento) são fornecidos a todos os participantes do estudo na primeira visita. Após sete dias de uso os pacientes retornaram para a devolução do acelerômetro com a cartilha de dados preenchida (24).



Figura 5. Ilustração do acelerômetro (Actigraph - GT3X, USA)

5.7.7. Prova de função pulmonar completa

As medidas espirométricas foram realizadas no sistema 1085 ELITE DxTM (MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St. Paul, MN. USA) 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 (FEF25-75%), capacidade vital lenta (CVL) e capacidade inspiratória (CI) e ventilação voluntária máxima (VVM). 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. Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos por Pereira e colaboradores (25).

5.7.8. Pletismografia de corpo inteiro

A pletismografia de corpo inteiro foi realizada no sistema 1085 ELITE Dx™ (*MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC.*, 2005, St. Paul, MN. USA) para obtenção dos volumes pulmonares estáticos e medida da resistência das vias aéreas. Foram obtidos os seguintes parâmetros: volume de gás torácico (TGV) que corresponde à capacidade residual funcional (CRF), volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT), relação VR/CPT, resistência total (Raw) e específica (sRaw) das vias aéreas, em valores absolutos e em porcentagem do previsto.

Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos por Neder et al (26). Para as medidas de volumes pulmonares estáticos, o paciente foi orientado a respirar com a válvula aberta, em uma frequência de 60 a 90 rpm e volume corrente de 50 a 100 ml. Nessa fase, foram medidos os fluxos e a pressão na cabine, obtendo-se assim a resistência e a condutância nas vias aéreas. Posteriormente, a válvula é fechada por 2 segundos, e o paciente mantém o esforço ventilatório.

5.7.9. 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 Systems - Medical Graphics Corporation, INC.*, 2005, St. Paul, MN. USA). Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos por Neder et al (27). Valores entre 60% e 75% do previsto foram considerados levemente reduzidos; entre 40% e 60% moderadamente reduzidos; e abaixo de 40% acentuadamente reduzidos. O participante foi orientado permanecer na posição sentada, exalar o ar, por meio de um bucal até o volume residual (VR) e, logo após, inspira uma mistura de gases do sistema (0,3% CO, 10% He, 21% O₂, balanço de N₂) até a capacidade pulmonar total

(CPT), sustentando a inspiração por 10 segundos. Subsequentemente, o participante exalou a mistura de gases e um volume de 750 ml foi analisado através de analisador cromatográfico.

5.8.0. Mensuração das pressões respiratórias máximas por métodos volitivos

5.8.0.1. Pressão inspiratória máxima

A P_Imax é o método mais usado para medir a força muscular inspiratória. 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. Trata-se de uma medida simples, de baixo custo, rápida e não-invasiva. A principal desvantagem é que por tratar-se de uma manobra não intuitiva, depende de colaboração do paciente e, portanto, valores baixos podem subestimar a medida. Nós utilizamos o manovacúmetro digital MicroRPM™ (Care Fusion, UK 232 Ltd), figura 6.



Figura 6. Manovacúmetro digital MicroRPM™ (Care Fusion, UK 232 Ltd.) é capaz de mensurar a P_Imax, P_Emax e SNIP.

Com o indivíduo sentado e nariz ocluído por um clipe nasal, eles foram orientados a expirar até o volume residual e, a seguir, fazer uma inspiração máxima, 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%). Foi considerado o maior valor obtido para análise (28). Os valores de referência foram estabelecidos numa amostra da população brasileira adulta (29).

Para a mensuração da pressão inspiratória máxima sustentada (SMIP, figura 7), utilizamos equipamento eletrônico (Powerbreathe, modelo KH2, UK, Ltd.) com software (Breathelink) acoplado a uma interface com o PC para visualização da curva inspiratória durante o teste. A manobra SMIP, mensurada do volume residual (VR) até a capacidade pulmonar total (CPT) e representada pela área sob a curva (ASC), mostra o potencial trabalho muscular inspiratório em um único ciclo respiratório, inicialmente abrupta e sustentação máxima até o fim da inspiração (variação de pressão por unidade de volume). Resultados de estudos anteriores demonstraram que a manobra sustentada é confiável e reprodutível (30).

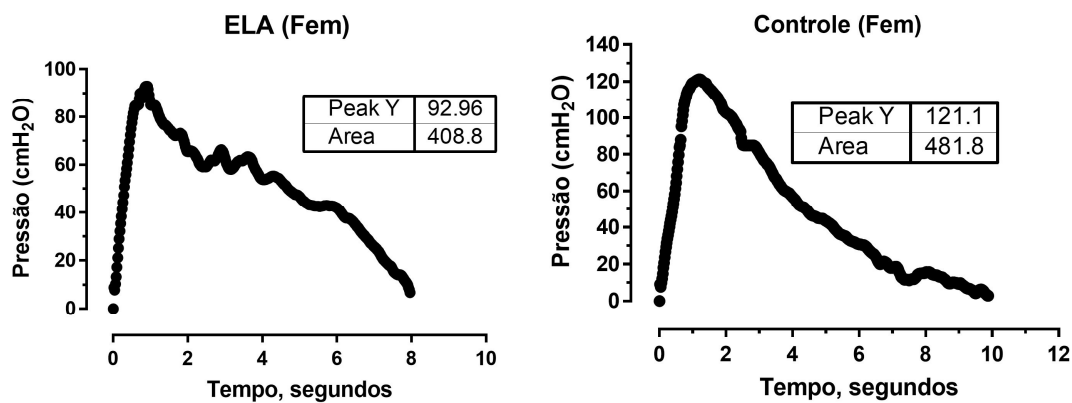


Figura 7. Manobra máxima inspiratória sustentada. Exemplos de duas voluntárias (grupo ELA versus Grupo controle). Paciente com ELA uma menor pressão inspiratória pico associado a menor área sob a curva (AUC) e menor capacidade de trabalho e menor tempo de sustentação da curva inspiratória.

Os indivíduos foram orientados a expirar todo conteúdo de ar do pulmonar até o volume residual (VR) e, imediatamente, realizar uma inspiração abrupta, máxima e sustentada pelo maior tempo possível. Foram realizadas entre 3 e 5 manobras sustentadas, com critério de aceitação da curva para análise: maior pico inspiratório no primeiro milésimo de segundo, maior valor de P_{Imax} e maior tempo de sustentação da manobra. Foi reproduzido um comando verbal de incentivo durante todas as manobras inspiratórias (31-33).

O índice de força muscular inspiratório (S-index) é uma manobra inspiratória dinâmica, não invasiva e de fácil execução, pois é livre de resistência durante a manobra inspiratória. O resultado da medida corresponde na relação de pressão (cmH₂O) e fluxo (L/s), possui boa

correlação com P_Imax ($r=0,74$) ([34](#), [35](#)). Paciente permaneceu sentado, com clip nasal, bocal bem acoplado e foi orientado a realizar uma inspiração máxima (rápida e abrupta). Após expiração máxima (VR), 10 manobras foram realizadas, utilizando a manobra de maior valor para análise comparativa. Nós utilizamos o equipamento eletrônico Powerbreathe, modelo KH2, UK, Ltd., conectado ao software Breathelink.

5.8.0.2. Pressão expiratória máxima

A avaliação da P_Emax também depende de colaboração do paciente (volitivo), e da coordenação entre o paciente e examinador. Nós utilizamos o manovacuômetro digital MicroRPMTM (Care Fusion, UK 232 Ltd) e as medidas foram realizadas com os indivíduos sentados e utilizando o clipe nasal. Os pacientes foram orientados a inspirar até a CPT, depois fazer uma expiração máxima e mantê-la por, no mínimo, 1 a 2 segundos. As manobras foram repetidas de 3 a 8 vezes e o valor considerado foi o maior obtido, desde que estes não estivessem aumentando mais do que 10% das manobras anteriores ([28](#)). Os valores de referência foram baseados em dados obtidos em uma população brasileira adulta ([29](#)).

5.8.0.3. Avaliação da capacidade de endurance muscular inspiratória

Levando em consideração as duas propriedades fundamentais da musculatura esquelética, capacidade de gerar força máxima e capacidade de manter uma tarefa muscular específica por período de tempo, adicionamos a avaliação da capacidade de endurance da musculatura inspiratória (resistência inspiratória) com protocolo experimental de 7 minutos (estudo piloto prévio) e com carga de 60% da P_Imax (figura 8). O dispositivo utilizado (Powerbreathe, modelo KH2, UK, Ltd.) é um vacuômetro eletrônico que possui intervalo de 0-300 de pressão inspiratório, controlado por uma válvula sensível a pressão (controle eletrônico cinético) e por meio do software Breathelink, acoplado ao computador, que envia graficamente em tempo real valores obtidos da pressão, potência, fluxo, volume e trabalho de cada manobra inspiratória, figura 8 ([36](#), [37](#)). Os indivíduos foram orientados a ficar na posição sentada, com

uso de clip de oclusão nasal, a frequência respiratória era determinada pelo próprio dispositivo (pacing on) e o padrão respiratória era adotado pelo participante; comando verbal de incentivo foi reproduzido durante todo o teste, para manter uma inspiração abrupta e sustentada, assim como, uma expiração prolongada até o VR. Os critérios de interrupção foram definidos como: solicitação dos indivíduos devido a fadiga ou desconforto, incapacidade para abrir a válvula inspiratória por 2 vezes consecutivas ou atingir o tempo de 7 minutos ou exaustão do indivíduo. Pacientes foram questionados quando a sensação de falta de ar pela escala de Borg (38) antes e ao final do teste.

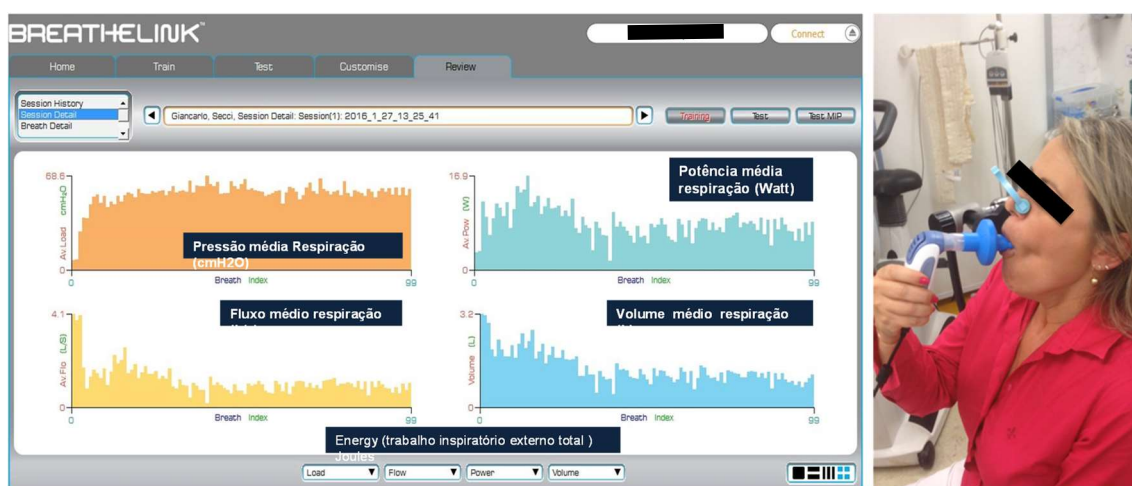


Figura 8. Teste de endurance inspiratório. Equipamento Powerbreathe, modelo Kh2), HaB, Ltd, UK., acoplado a software Breathelink de resposta em tempo real para cada manobra inspiratória realizada.

As variáveis de resposta do equipamento são: **Load** (cmH_2O), representa a carga de pressão gerada nas vias aéreas devido à força muscular inspiratória; **Power** (Watts), representa a potência ou capacidade de medir a pressão versus volume; **Flow** (L/s), representa a força e velocidade do movimento pela entrada de ar na via aérea; **Volume** (L), representa a quantidade de ar inalado a cada respiração durante o teste; **Energy** (joules), medida de força mecânica a cada respiração durante a inspirações contra uma resistência. Os pacientes eram posicionados na posição sentada, com clipe nasal e recebem instruções padronizadas para manter o máximo desempenho durante todo o teste. Eles foram instruídos a manter o trabalho inspiratório até a exaustão, ou até que o tempo de teste seja excedido (neste caso, 7 minutos de duração do teste).

Os ciclos respiratórios podem ser determinados pelo próprio paciente, no entanto, o avaliador os instruiu inicialmente a manter inspirações forçadas e profundas, seguidos de expirações tranquilas e profundas, durante todo teste. Os fluxos, volumes, pressões e potência de cada manobra são mensurados e armazenados, além do gasto energético despendido para a realização de cada inspiração.

5.8.1. Medida da Pressão Esofágica (Pes) e gástrica (Pga)

Para um estudo completo da mecânica do sistema respiratório, foi necessário mensurar a Pes e Pga. A Pes representa uma medida indireta, mas acurada da pressão pleural (Ppl), que reflete a ação da musculatura diafragmática e inspiratória acessória. A Pga indica, por sua vez, a ação do diafragma na inspiração e da musculatura abdominal durante a fase expiratória.

Especificadamente sobre a ação isolada do diafragma, o melhor índice é o cálculo da pressão transdiafragmática, que é representada pela diferença entre a Pga e Pes ($P_{di} = P_{ga} - P_{es}$) (39, 40). 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 (Cooper Surgical Company, Alemanha). A passagem dos cateteres foi realizada 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 foram calibrados com variações (0, 10 e 20 cmH₂O) 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.

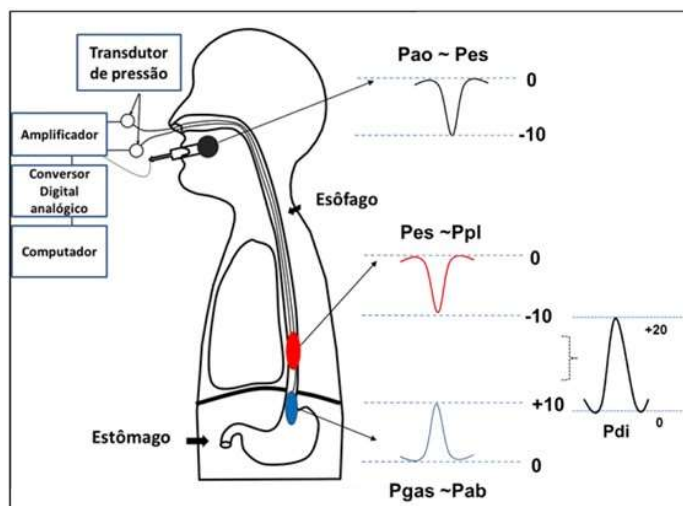


Figura 9. Ilustração do processo de locação dos cateteres com balões esofágico e gástrico, além do esquema do transdutor de transformar o sinal captado em curvas inspiratórias (negativa) e expiratórias (positiva). Adaptado de: Statement respiratory test ATS 2002.

O risco e desconforto relacionados à passagem do cateter consistem principalmente no desencadeamento de náuseas e mal-estar, o que é eficientemente evitado com o uso prévio da anestésico local, descrito acima. Convém enfatizar, no entanto, que os pesquisadores envolvidos neste projeto têm ampla experiência com a prática de locação dos cateteres de modo invasivo.

Para garantir o correto posicionamento dos cateteres foram observadas as curvas da pressão gástrica e esofágica - “imagem em espelho” (Figura 10). 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, figura 11(41).

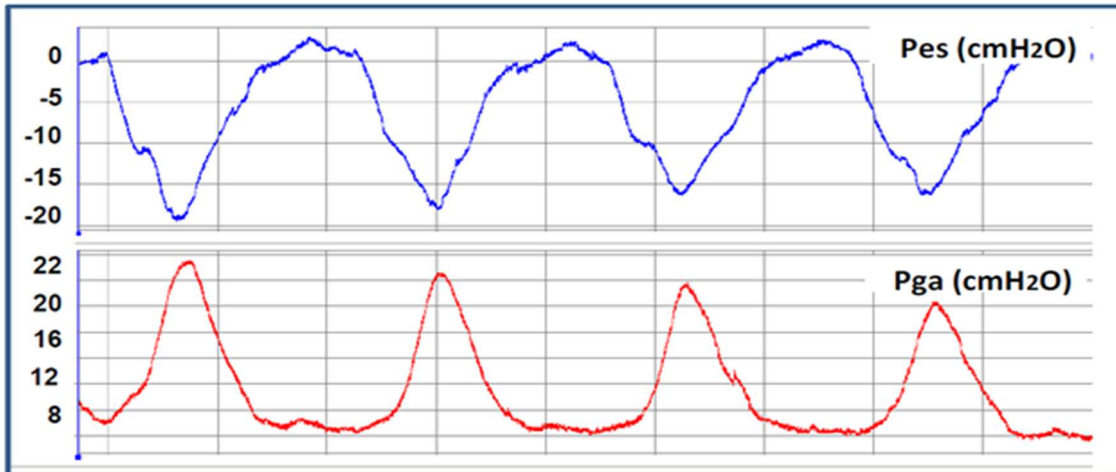


Figura 10. Registro das pressões esofágica e gástrica com a característica imagem em espelho (deflexão negativa da pressão esofágica e positiva da pressão gástrica).

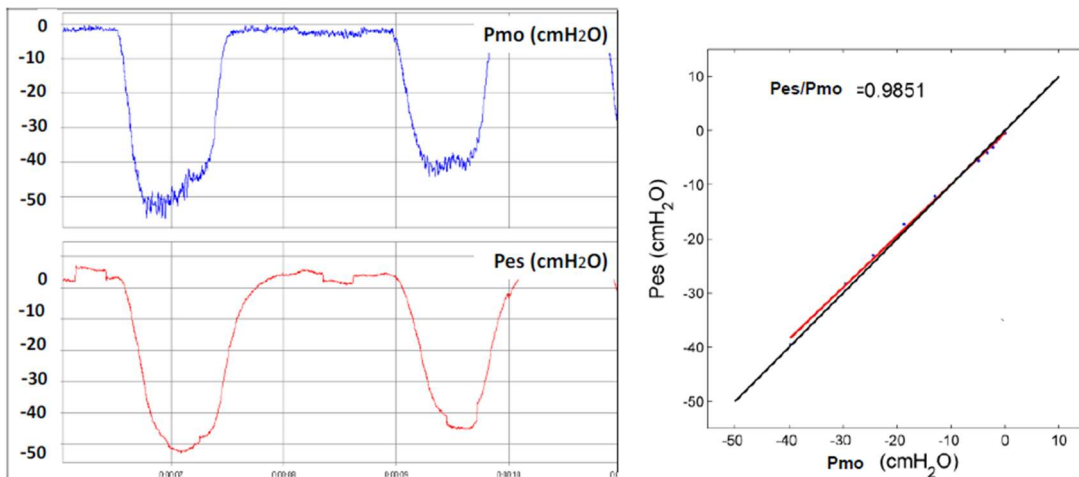


Figura 11. Concordância dos valores de pressão esofágica (Pes) e Pressão de Boca (Pmo) durante manobra de Baydur.

Como mencionado anteriormente, a Pdi representa a força gerada especificamente pelo músculo diafragma. A Pdi pode ser medida durante a respiração normal ou com manobras inspiratórias máximas (ex.: PImax) ou por meio da manobra de fungar (“sniff”).

Neste estudo, ainda em repouso, os pacientes em posição sentada, relaxados, realizaram 10 manobras máximas de “sniff” nasal, que consistiu em um esforço inspiratório máximo e instantâneo após uma expiração normal (Figura 7). Durante a manobra, com os balões esofágico e gástrico posicionados, foram captados os valores máximos da *Pes*, *Pga* e *Pdi*. Como critério de reprodutibilidade, os valores máximos deveriam diferir menos do que 5% (28, 42).

A *Pga* medida durante a manobra de tosse pode ser um teste útil na avaliação da força muscular expiratória. Com o indivíduo na posição sentada, foi orientado a realizar uma inspiração máxima até a CPT e em seguida realizar uma tosse com força e maior rapidez possível. A manobra foi, então, repetida a cada 30 segundos até que não apresentasse incremento no valor obtido na anterior. Durante a manobra de tosse máxima também foi obtido o valor da ação capturada pela EMG de superfície da musculatura abdominal (28, 40).

5.8.2. Medida da pressão inspiratória nasal máxima (SNIP)

A avaliação da pressão inspiratória 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, figura 12. A medida da pressão inspiratória nasal máxima na manobra de SNIP foi proposta como uma estimativa não invasiva da medida máxima da *Pes* (28, 43). É uma medida confiável nos indivíduos normais e nos pacientes com disfunção neuromuscular(43-45) e, foi realizada neste estudo utilizando-se o manuvacuômetro digital MicroRPM™ (Care Fusion, UK 232 Ltd).



Figura 12. Manobra de “Sniff” com registro simultâneo das pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática.

A técnica consiste na inserção de um plugue nasal (oclusão total) em uma narina, e a outra pérvia. O indivíduo permaneceu na posição sentada, respirando em volume corrente por meio da narina não ocluída, com a boca fechada. Foi solicitada ao indivíduo a realização da manobra de sniff a partir da Capacidade Residual Funcional (CRF). As manobras foram realizadas com intervalo de 2 a 4 inspirações normais. Os critérios para aceitação das curvas de sniff foram: 1) traçado do sniff com ascensão regular e pico de pressão agudo, 2) duração total da manobra de sniff menor do que 500 milissegundos para a Pes e 3) Sniff realizado na CRF, avaliado pelo valor da Pes antes da manobra. Valor selecionado foi o da melhor manobra após 10 medidas obtidas, com reprodutibilidade menor do que 10%. Antes do início desta avaliação, foi verificado a presença de anormalidades nasais (desvio septo) e congestão nasal (28).

5.8.3. Mensuração das pressões respiratórias máximas por métodos não volitivos

5.8.3.1 Estimulação magnética (Twitch)

O estímulo magnético por meio da técnica chamada de (Twitch), consiste na criação de um campo magnético e, com isso, há uma despolarização e um estímulo elétrico subsequente

sobre o músculo correspondente. Neste caso, a contração muscular será involuntária (esforço independente) e pode-se atingir a contração máxima de acordo com a intensidade do estímulo magnético. Vantagens da estimulação magnética: (1) é indolor, pois age somente nas fibras neurais mais largas, e não nas fibras sensitivas de menor tamanho; (2) seu campo de estímulo não necessita isolar o feixe neural (diferente do estímulo elétrico), o que facilita tecnicamente sua aplicação clínica. Atualmente, o Twitch é considerado um *gold standard* para medidas de força máxima involuntária, já sendo usada no meio respiratório por centros de pesquisa internacionais (46, 47) .



Figura 13. Posicionamento das bobinas para estimulação magnética cervical bilateral do nervo frênico para aquisição das pressões respiratórias não volitivas.

Como cada hemidiafragma é estimulado pelo nervo frênico bilateralmente, que se origina de C3 a C5, a estimulação magnética de superfície ocorre na região cervical, na borda posterior do músculo esternocleidomastóideo, no mesmo nível da cartilagem cricóide (48). O participante foi orientado a permanecer na posição sentada, com clipe nasal, respirando normalmente por um bocal vedado pelos lábios, ao final de uma expiração tranquila (CRF) ocluiu-se a passagem do ar por meio de uma válvula respiratória e foram disparados os estímulos magnéticos bilateralmente - “Bilateral anterior magnetic phrenic stimulation” (BAMPS) por meio de duas bobinas em forma de 8 e 45 mm. Este estímulo magnético atravessa tecidos moles e ossos, atingindo preferencialmente as fibras neurais mais largas na região cervical (figura 13).

O aparelho utilizado (MagPro Compact -R30 MagVenture, Denmark) consiste em uma base com um capacitor ligado a uma ou duas bobinas que são posicionadas sobre o local a ser estimulado (MC-B35, MagPro, MagVenture, Dinamarca), sincronizadas e posicionadas de acordo com a Figura 13.

A mensuração da 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 com uma bobina do tipo circular (figura 14). A estimulação destas fibras neurais leva à contração dos músculos da parede anterior do abdome e, conseqüentemente, aumento da pressão gástrica. As medidas foram obtidas com os indivíduos na posição sentada, com clipe nasal, respirando normalmente. Ao final de uma expiração tranquila (CRF), foram disparados os estímulos magnéticos por meio de uma bobina do tipo circular de 90 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture, Denmark) posicionada na altura de T10 (figura 14). Foram realizadas 5 medidas, com intervalos mínimos de 30 segundos para evitar a potencialização muscular do estímulo (49).

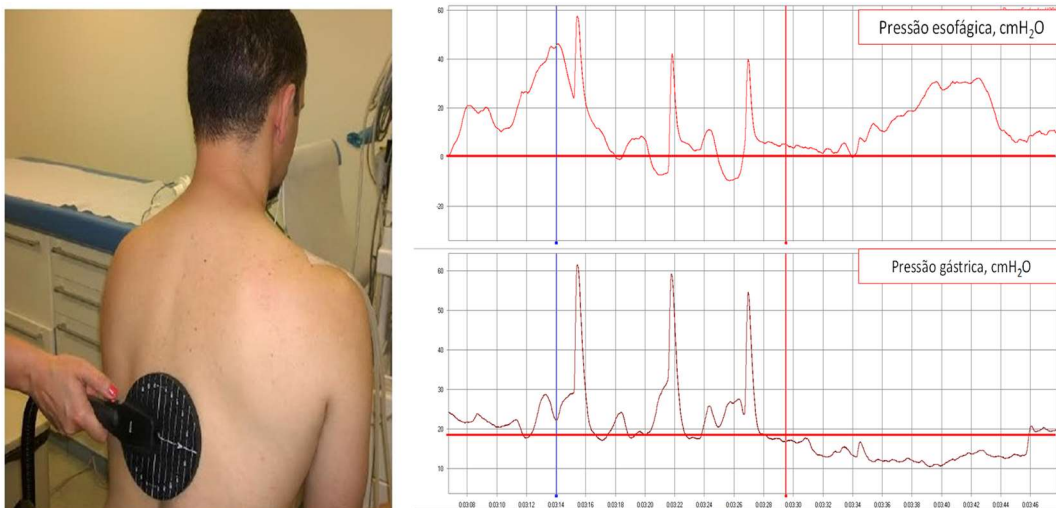


Figura 14. Posicionamento da bobina para estímulo magnético aplicado na altura da décima vértebra torácica para evocação de pressão gástrica não volitiva

5.8.4. Avaliação da musculatura ventilatória acessória

5.8.4.1. Eletromiografia de superfície (EMG)

Para o estudo da atividade muscular dos músculos acessórios da ventilação, utilizamos a eletromiografia de superfície que consiste na análise da atividade elétrica gerada durante uma contração muscular voluntária ou estimulada. A EMG da musculatura ventilatória foi utilizada para avaliar a intensidade e padrão de contração dos músculos acessórios inspiratórios e expiratórios, no repouso e durante o TECP, com o objetivo de melhor captação do sinal elétrico enviado pelo eletrodo de superfície (Norotode 20, Myotronics, WA, EUA), a região muscular de interesse foi limpa e em alguns casos tricotomizada.

Foram monitorados os seguintes grupos musculares: escaleno (Esc) em sua porção anterior supraclavicular, esternocleidomastóide (ECM) em seu ramo esternal (dois centímetros acima da sua inserção no esterno) e o oblíquo externo abdominal (dois centímetros acima da espinha ilíaca anterossuperior, na linha média entre a cicatriz umbilical e a espinha ilíaca anterossuperior) (Figura15) (28).

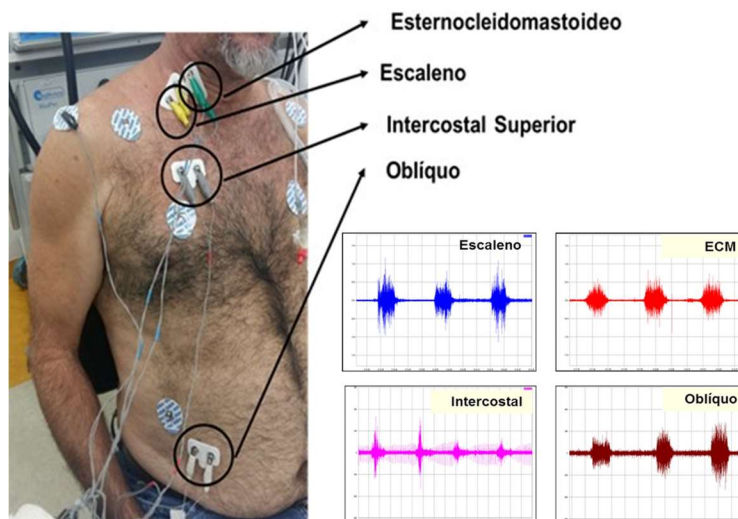


Figura 15. Posicionamento do eletrodo de superfície e sinal da EMG correspondente dos músculos acessórios monitorizados no estudo.

Os sinais adquiridos foram processados através de um sistema de aquisição (Lynx® BIO EMG 1000, São Paulo, Brasil) para análise “off-line”. O sinal da EMG pode ser interpretado visualmente através de seus componentes de amplitude e duração ou através de um valor numérico que foi obtido com a elevação ao quadrado da amplitude do sinal, seguida da extração da raiz quadrada desse número (“rms”, do inglês “root mean square”). Esta técnica de EMG de superfície mostrou boa reprodutibilidade e sensibilidade para avaliar a atividade elétrica dos músculos inspiratórios e expiratórios em indivíduos saudáveis e pacientes com doenças respiratórias, tanto em repouso quanto no exercício, exceto para a captação do sinal do músculo intercostal superior, que neste estudo não foi utilizado para análise, pois seus resultados não foram fidedignos (Figura 16) (12).

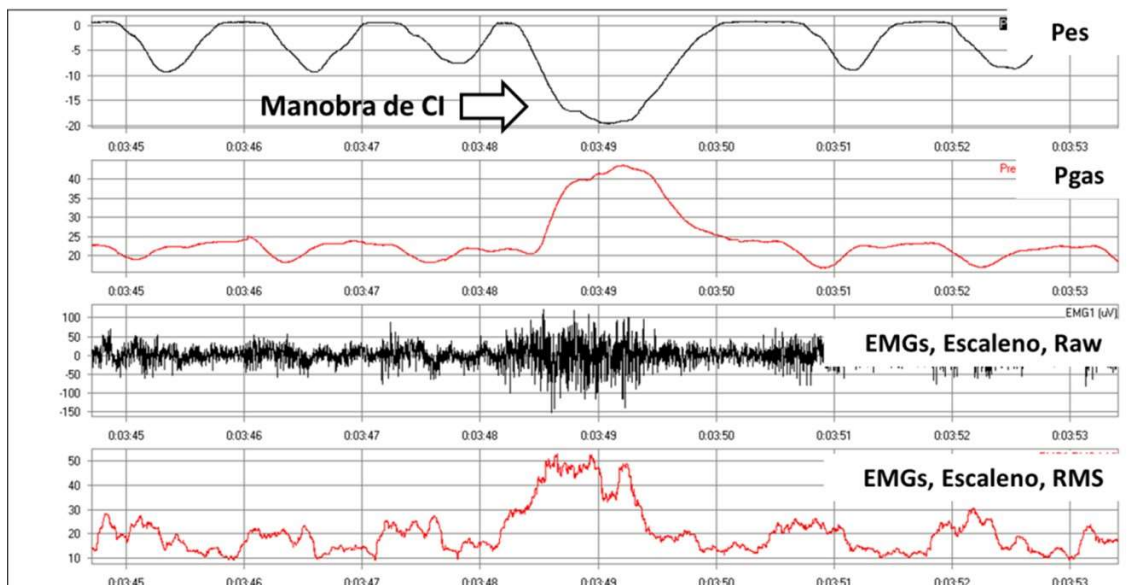


Figura 16. Análise dos sinais das pressões esofágica (Pes) e gástrica (Pgas), e da atividade EMG do músculo escaleno anterior (sinais de EMG raw e RMS) na respiração em repouso e durante a realização da manobra de capacidade inspiratória (CI).

5.8.5. Teste de esforço cardiopulmonar - TECP

Após a realização das medidas descritas acima e monitorização, os pacientes foram submetidos a um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental tipo rampa em cicloergômetro (VIASprint 150P – Ergoline GmbH, Alemanha), com 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 complexas; 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 abaixo de 80%; claudicação sintomática; ou solicitação do paciente (Figura 17) (50).



Figura 17. Imagem ilustrativa de um dos indivíduos do estudo mostrando a monitorização completa para obtenção de todos os parâmetros citados durante a realização do TECP.

O TECP foi dividido em quatro etapas:

- 2 minutos em repouso;
- 2 minutos de aquecimento (“warm up”);
- 8 a 12 minutos exercício, com incremento de 10 ou 20 watts por minuto até o pico do esforço;
- 2 minutos de recuperação após o término do teste.

O sistema metabólico utilizado foi o Vmax 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 SpO₂ 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 para análise da resposta ao exercício, foi utilizada a média dos últimos 20 segundos de cada etapa de incremento e do pico do exercício das seguintes variáveis:

Metabólicas: consumo máximo de O_2 (VO_2); produção de dióxido de carbono (VCO_2); quociente respiratório (RER);

Ventilatórias: volume corrente (VC); ventilação minuto (VE); frequência respiratória (FR); equivalente ventilatório para o O_2 e CO_2 (VE/VO_2 e VE/VCO_2); pressão parcial final de O_2 e CO_2 ($PETCO_2$ e $PETCO_2$);

Cardiovasculares: frequência cardíaca (FC); reserva cronotrópica (FC atingida no pico do exercício em relação à FC prevista para a idade);

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 (VE/VO_2) antes da sua elevação contínua (método dos equivalentes ventilatórios); ponto de compensação respiratória ou limiar II caracterizado pela elevação da VE/VCO_2 ou queda da $PETCO_2$ (51, 52). A reserva ventilatória foi determinada pela razão entre a VE medida no pico do exercício e a VVM estimada basal ($VEF1 \times 37,5 + 15$). O ponto de corte utilizado foi 0,85 para homens e 0,75 para mulheres para esgotamento do sistema ventilatório. A percepção de cansaço nos membros inferiores e sensação de dispneia foram avaliados no repouso, a cada 2 minutos e no final do teste através da escala de Borg modificada (38).

O comportamento dos volumes pulmonares operacionais foi determinado pela realização de duas medidas reprodutíveis da CI (diferença entre elas menor que 150 ml) em repouso, no aquecimento, a cada 2 minutos e na fase de recuperação (53). Como a CPT não altera significativamente durante o esforço, a CI fornece indiretamente o valor do volume pulmonar expiratório final ($VPEF = CPT - CI$) (53, 54). O teste foi considerado máximo quando

atingiu qualquer um dos critérios a seguir, além da presença de Borg dispneia ou MMII maior que cinco (5); (FC > 90% do previsto); (RER > 1,10); reserva ventilatória (VE/VVM) > 0,85 em homens e > 0,75 em mulheres. Os valores de referência utilizados foram os propostos por Neder et al. na população brasileira adulta e sedentária (55). Os sinais pressóricos e eletromiografia também foram considerados nos últimos 20 a 30 segundos de cada incremento e analisados da mesma forma como descrita na análise de repouso (56).

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão 21.0. Inicialmente, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade de distribuição de cada uma das variáveis de interesse. Os dados que apresentavam distribuição normal foram expressos como média, desvio padrão e/ou erro padrão. Os dados com distribuição não normal, em mediana e intervalo interquartil (25%; 75%). Para comparação das variáveis paramétricas foi utilizado o teste t para amostras independente e para as variáveis não paramétricas o teste de Mann-Whitney. Para as análises referentes ao TECP, o teste ANOVA *two-way* para medidas repetidas foi realizado para verificar a relação entre as variáveis e grupos nas condições de iso-carga e iso-ventilação. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e percentuais. O nível de significância estatística foi definido com valor de $p < 0,05$.

7. RESULTADOS DURANTE O REPOUSO

7.1. Casuística e características gerais

A figura 18, mostra em detalhes o fluxograma das avaliações (T-0) e reavaliações (T-1), justificativa da exclusão de pacientes e voluntários e perdas durante o seguimento. Completaram o período de avaliação inicial (T-0) 28 pacientes com ELA e 23 indivíduos saudáveis pareados por idade e IMC, (Tabela 1).

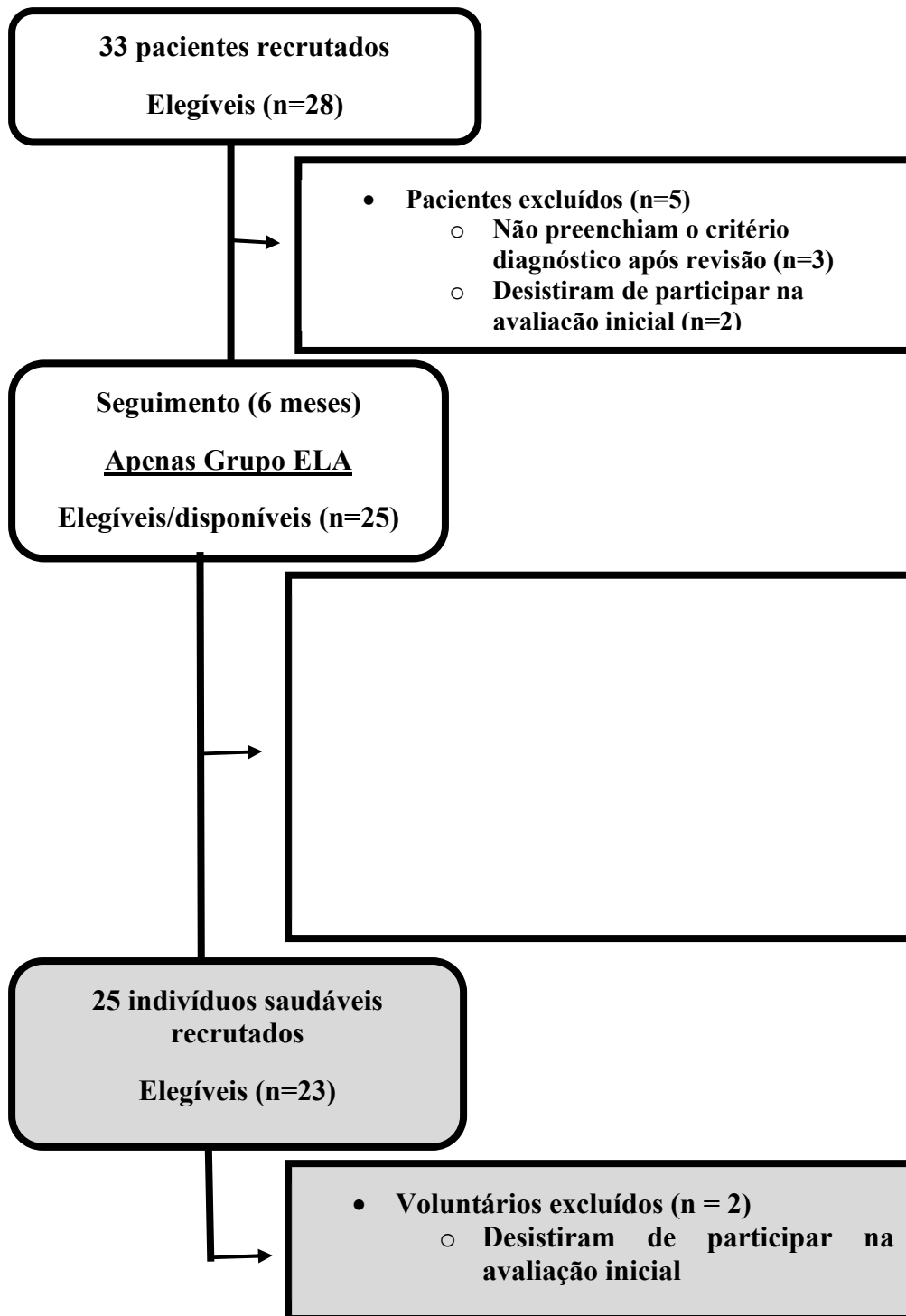


Figura 18. Fluxograma do recrutamento dos voluntários durante o período de avaliação e reavaliação

Como o objetivo de garantir a igualdade de condições fisiológicas para futura comparação, nós realizamos uma análise dos fenótipos inseridos na amostra do estudo e os resultados podem ser observados na Tabela 2. Vale ressaltar que o objetivo não foi descrever as diferenças entre os fenótipos e sim o objetivo da pesquisa que foi analisar o grupo de pacientes oligossintomáticos com diagnóstico de ELA.

Tabela 2. Comparação das variáveis desfecho entre os fenótipos da ELA inseridos na amostra do estudo.

	Espinal (n = 12)	Bulbar (n =16)	p
mMRC	0,19 ± 0,4	0,25 ± 0,42	0,70
ALSFRS-r Total	38,1±5,2	40,5±3,6	0,19
ALSFRS-r respiratório	11,5±0,7	11,0±1,5	0,22
BDI_FI	3,7±0,6	4,0±0,0	0,55
BDI_MT	3,7±0,6	3,7±0,4	1,00
BDI_ME	3,6±0,7	4,0±0,0	0,54
PI _{max} , %previsto	71,8±21,8	65,1±27,6	0,48
PE _{max} , % previsto	69,9±23,9	61,5±23,7	0,38
SNIP, % previsto	61,1±20,7	59,7±22,8	0,86
P _{di} , Tw	8,2±4,2	6,1±1,7	0,10
CVF, %previsto	81,5±1,77	76,1±16,0	0,42
CVL, % previsto	83,1 ± 18,8	80,0 ± 14,9	0,66

Legenda: ALSFRS-r = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised, mMRC= escala modificada do Medial Research Council, BDI = índice de dispneia basal; FI = Prejuízo funcional, MT = Magnitude da tarefa, ME = Magnitude do esforço, PI_{max} = Pressão inspiratória máxima, PE_{max} = Pressão expiratória máxima, P_{di}, Tw = Pressão transdiafragmática durante manobra inspiratória não volitiva com disparo magnético (Tw) SNIP = Pressão inspiratória nasal, CVF = Capacidade vital forçada e CVL = Capacidade vital lenta. Valores expressões em média±desvio padrão. valor de p apresentado na última coluna indica a diferença e é representada pelo símbolo *(p < 0,05).

Dos 28 pacientes que completaram as avaliações, 12 pacientes (42,8%) tinham o perfil sinais topográficos de início bulbar e 16 pacientes (57,2%) de início espinal e neste caso, quatro (14%) pacientes de início no membro inferior e 12 (43%) no membro superior. O critério diagnóstico de ELA baseado no El Escorial revisado correspondeu: ELA clinicamente definida (75%) dos casos, clinicamente provável (14,3%) e clinicamente possível (3,5%) dos casos.

A idade em média de início dos sintomas foi de (51,3 ± 12,5 anos), o tempo de diagnóstico da doença no início do estudo (18,4 ± 22,4 meses). Em relação ao gênero, leve predomínio do sexo masculino (58%) no grupo ELA e leve predomínio do sexo feminino (57%) no grupo controle. Em relação às comorbidades existentes no Grupo ELA, ex-fumantes 41% (<10 maços/anos), fumantes ativos 18%, hipertensão arterial periférica (32%), diabetes mellitus (14%) e hipotireoidismo (10%) dos pacientes.

As respostas para a sensação de falta de ar no (T-0), avaliada pelas escalas correspondentes, podem ser observadas na Tabela 3. Quatro pacientes com ELA (14%) da amostra pontuaram um (1) para a sensação de falta de ar na escala mMRC, que corresponde “tenho falta de ar quando apresso o meu passo, subo escadas ou ladeiras”. No questionário ALSFRS-r, domínio respiratório, 10 pacientes (35%) dos pacientes pontuaram abaixo de 12 (12 é pontuação total = sem prejuízo respiratório) “demostrando algum prejuízo respiratório” e a pontuação total do índice de dispneia basal (BDI) 7 pacientes (25%) pontuaram abaixo de 12 (pontuação total = sem prejuízo respiratório). Embora os resultados no questionário mMRC e BDI, quando comparados ao grupo controle, apresentem significância estatística, clinicamente não mostra dispneia acentuada. (Tabela 3). A amostra selecionada teve predomínio do sexo masculino, o que está em concordância com a literatura. Todos os pacientes faziam uso do tratamento farmacológico com Riluzol.

7.2. Características antropométricas e avaliação da sensação de falta de ar

Tabela 3. Dados clínicos e demográficos da amostrada estuda no período basal (T-0).

	ELA = 28	Controle = 23	<i>p</i>
Idade, anos	53,3±1,2	51,9±9,6	0,71
IMC, Kg/m ²	25,4±4,6	27,3±3,7	0,13
<i>Escalas de falta de ar</i>			
mMRC	0,21±0,4	0,02±0,09	0,02*
BDI, Prejuízo funcional	3,8±0,4	4,0±0,0	0,06
BDI, Magnitude da tarefa	3,7±0,5	4,0±0,0	0,01*
BDI, Magnitude do esforço	3,7±0,5	4,0±0,0	0,06
BDI, pontuação total	11,3±1,3	12,0±0,0	0,02*
Questionário específico			
ALSFRS-r, total	38,6±5,8	NA	
ALSFRS-r, domínio respiratório	11,2±1,2	NA	
ALSFRS-r, domínio Bulbar	20,5±3,1	NA	
ALSFRS-r, domínio espinal	18,1±5,1	NA	

Os valores são expressos em média±desvio padrão, valores absolutos e porcentagem, quando necessário. NA = não realizado. IMC (índice de massa corpórea medido em kilos por metro quadrado), mMRC (escala modificada da Medical Research Council), BDI (índice de dispnéia basal) e ALSFRS-r (Escala de avaliação funcional de esclerose lateral amiotrófica revisada). O valor de *p* apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo *(*p* < 0,05).

Os resultados apresentados no período (T-0) para o teste de função pulmonar evidenciaram redução dos volumes e capacidade pulmonares (ex.: CVF, CVL, VVM) em comparação como grupo controle. Os valores obtidos para a taxa de DLCO apresentaram valores dentro da normalidade neste período (Tabela 4).

7.3 Função pulmonar

Tabela 4. Prova de função pulmonar completa período basal (T-0).

	ELA = 28	Controle = 23	P
Função Pulmonar Completa			
CVF, L	3,1±0,9	3,7±0,8	0,029*
CVF, %prev.	79,3±17,0	98,1±11,5	0,000*
CVL, L	3,2±0,9	3,8±0,7	0,025*
CVF, %prev.	81,9±17,2	100,6±11,6	0,000*
VEF ₁ , L	2,5±0,8	2,9±0,6	0,086
VEF ₁ , %prev.	82,0±19,9	96,4±10,8	0,002*
VEF ₁ /CVF, %	82,9±9,2	80,0±4,0	0,137
VVM, L	93,1±36,3	129,6±32,1	0,001*
VVM, %prev.	59,7±25,0	86,2±16,1	0,000*
CI, L	2,3±0,7	2,8±0,6	0,033*
CI, %prev.	81,8±20,7	99,7±16,3	0,002*
CPT, L	5,5±1,1	5,6±1,0	0,546
CPT, %prev.	97,0±15,2	104,8±14,0	0,551
VR, L	2,2±0,7	1,9±0,4	0,046*
VR, %prev.	129,0±41,8	114,4±33,0	0,184
DLCO	28,0±8,5	28,4 ±10,0	0,897
DLCO, %prev.	96,9±25,0	97,7±18,2	0,902

Resultados expressos em média±desvio padrão (DP). CVF (capacidade vital forçada em litros), VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo da manobra expiratória em litros), VEF₁/CVF (relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo da manobra expiratória pela capacidade vital forçada em porcentagem), VR (volume residual em litros), VVM (ventilação voluntária máxima em litros por minuto), CVL (capacidade vital lenta em litros). CI (Capacidade Inspiratória em litros), CPT (capacidade pulmonar total) DLCO (difusão do monóxido de carbono). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo *.

O resultado da P_Imax e SNIP no grupo ELA mostrou resultados compatíveis com fraqueza muscular inspiratória (< 70% do previsto) e significativamente menores do que no grupo Controle, assim como na P_Emax (Tabela 5). O resultado das comparações das avaliações volitivas, não volitivas, dinâmica e invasiva podem ser observadas na tabela 3.

Tabela 5. Avaliação da força muscular inspiratória e expiratória estática (volitivas e não-volitivas).

	ELA = 28	Controle = 23	P
Manobras Volitivas forçadas e não invasivas			
P _I max, cmH ₂ O	67,6±23,8	103,5±26,5	0,000*
P _I max, %prev.	67,7±22,8	106,0±20,7	0,000*
P _E max, cmH ₂ O	67,4±26,0	121,6±41,8	0,000*
P _E max, %prev.	63,5±20,6	120,6±30,6	0,000*
SNIP, cmH ₂ O	61,3±22,6	94,5±33,2	0,000*
SNIP, % prev.	60,0±21,1	93,9±20,8	0,000*
S-Index (índice de força inspiratório dinâmico)			
Strength-Index, cmH ₂ O	62,0±25,3	97,5±32,0	0,000*
Pico fluxo inspiratório, L/s	3,4±1,4	5,3±1,6	0,000*
Volume inspirado, L	2,0±0,7	2,7±0,7	0,003*
Manobras não volitivas com estímulo magnético			
Pressão boca, Tw, cmH ₂ O	-5,0±3,3	-7,9±3,7	0,014*
Pes Tw, cmH ₂ O	-4,2±2,4	-5,0±2,6	0,142
Pgas Tw, cmH ₂ O	3,1±2,3	4,6±1,9	0,031*
Pdi Tw, cmH ₂ O	7,4±3,5	9,4±3,3	0,070
Pgas T10_Tw, cmH ₂ O	13,5±5,9	18,0±12,0	0,186

Manobras volitivas forçadas e invasivas

Pgas Tosse, cmH ₂ O	31,1±20,0	47,9±21,6	0,020*
Pes Sniff, cmH ₂ O	-33,2±15,5	-48,8±21,1	0,010*
Pgas Sniff, cmH ₂ O	10,8±12,3	28,9±22,9	0,003*
Pdi Sniff, cmH ₂ O	45,3±22,3	73,7±29,9	0,001*

PI_{max} (pressão inspiratória máxima em cmH₂O), PE_{max} (pressão expiratória máxima em cmH₂O), SNIP (pressão nasal inspiratória em cmH₂O), S-Index (índice de força inspiratória mensurado por variação de fluxo), Pes (pressão esofágica), Pgas (pressão gástrica), Pdi (pressão transdiafragmática), PesSniff (pressão esofágica durante manobra de pressão nasal inspiratória), PgasSniff (pressão gástrica durante manobra de pressão nasal inspiratória), PDI Sniff (pressão transdiafragmática, durante manobra de pressão nasal inspiratória), Pgas tosse (pressão gástrica durante manobra de tosse forçada), PesTw (pressão esofágica durante disparo eletromagnético Twitch (Tw)), PgasTw (pressão gástrica durante disparo eletromagnético Twitch (Tw)), PdiTw (pressão transdiafragmática durante manobra de disparo eletromagnético (Tw)). PgasT10 (pressão gástrica durante disparo eletromagnético na região da décima vértebra torácica). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo (*<0,05)

A Figura 19, ilustra os resultados em porcentagem do previsto para as variáveis de desfecho do estudo, mostrando valores significativamente menores para PI_{max}, PE_{max}, SNIP, VVM, CI, CVF e CVL no (T-0) no grupo ELA quando comparado ao grupo controle.

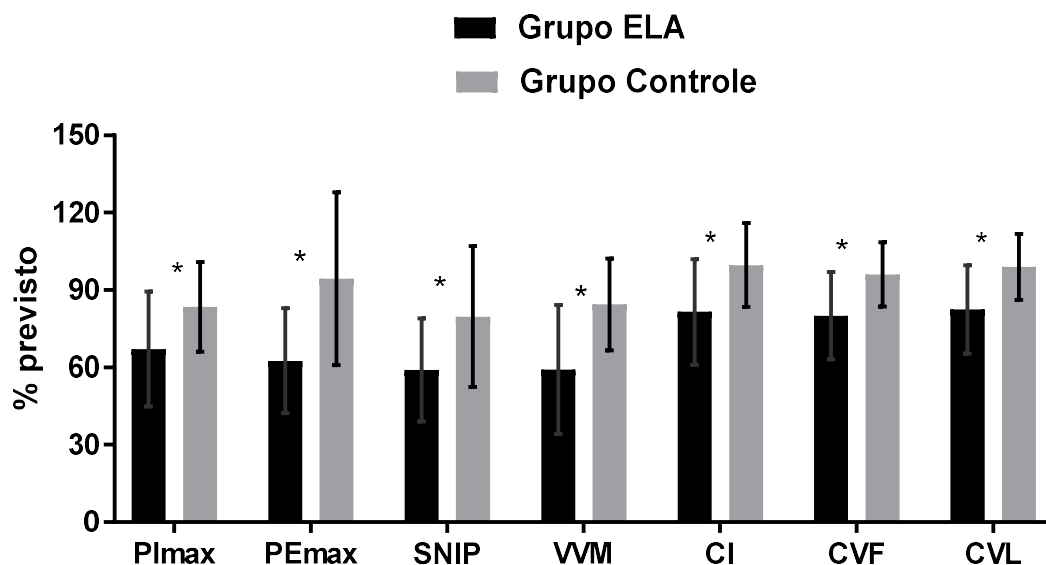


Figura 19. Comparação da função pulmonar (CVF e CVL) e geração de força muscular inspiratória e expiratória no período inicial do estudo (T-0). Significância estatística (p < 0,05*).

7.4 Força e endurance muscular ventilatória volitiva no repouso

O resultado do teste de SMIP e do teste de endurance inspiratório mostraram nítida redução da capacidade de endurance da musculatura inspiratória quando comparada com o grupo controle. Todas as variáveis dos testes apresentaram valores menores e estatisticamente significantes no período (T-0), exceto o volume inspiratório; ($p > 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação da capacidade de endurance muscular inspiratória estática e dinâmica (POWERbreathe, Kh2).

	ELA = 26	Controle = 23	<i>p</i>
SMIP, máxima pressão inspiratória sustentada			
Pico pressão, cmH ₂ O	67,5±27,1	109,9±29,1	0,000*
PmedMax, cmH ₂ O	34,1±12,7	52,1±16,1	0,000*
Tempo sustentado, seg.	6,7±2,6	10,8±3,4	0,000*
ASC, PTU	238,7±142,8	550,6±191,2	0,000*
Endurance Inspiratório dinâmico			
Respirações, ciclos	64,0±28,9	86,2±36,5	0,021*
Tempo duração, seg.	283,7±89,3	340,0±93,6	0,038*
Pressão Δ, cmH ₂ O	27,5±10,6	42,0±10,7	0,000*
Potência Δ, Watts	2,4±1,9	5,6±3,3	0,000*
Fluxo Δ, L/s	0,7±0,3	1,1±0,5	0,003*
Volume Δ, L	0,5±0,4	0,8±0,7	0,054
Trabalho total, Joules	214,0±172,4	616,3±439,5	0,000*
BORG D, inicial	0,5±1,1	0,3±0,8	0,482
BORG D, final	3,2±2,0	4,1±2,4	0,169

SMIP (Pressão inspiratória máxima sustentada), Pressão inspiratória pico (Pico de pressão inspiratória no primeiro milésimo de segundo da curva inspiratória), PmedMax (pressão inspiratória média durante a manobra inspiratória máxima sustentada), ASC (área sob a curva/área de trabalho). PTU (pressão por unidade de tempo), Pressão (é a medida total da pressão gerada pela contração do grupo de músculos inspiratórios mensurado em centímetros de água), Potência (é a relação entre a força e velocidade muscular, mede o desempenho dos músculos inspiratórios medida em Watts. Volume (quantidade de ar inspirado durante cada ciclo inspiratório medido em litros) Energy ou trabalho total (é a medida do trabalho mecânico durante cada inspiração mensurado em Joules), Δ (simboliza que as variáveis foram expressas em valor médio do total do teste), BORG D (escala de percepção de sintomas, escala varia de 0-10). O valor de *p* apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo (*<0,05).

7.5. Qualidade de vida, capacidade funcional e nível de atividade física

Utilizando o questionário genérico *short form – 36* (SF-36), foi possível identificar em pacientes oligossintomáticos com ELA valores menores em pontuação absoluta nos domínios de capacidade funcional e aspectos físicos, assim como prejuízo nos domínios de aspectos sociais, emocionais e saúde mental no (T-0), comparado com o grupo controle de indivíduos saudáveis. Por fim, os resultados obtidos dos acelerômetros inseridos nos pacientes oligossintomáticos com ELA apresentaram menor número em média de passos realizados por dia em comparação com o grupo controle e maior tempo em atividade sedentária (inatividade) menor tempo em atividade leve e em atividade moderada/intensa quando comparados ao grupo controle, Tabela 7.

Tabela 7. Comparação dos resultados de qualidade de vida entre os pacientes com ELA e o grupo controle.

	ELA =28	Controle= 23	P
Questionário Short Form_36 – Qualidade de vida genérico			
Capacidade funcional	51,7±29,6	87,5±14,7	0,000*
Aspectos físicos	32,1±42,4	92,0±22,3	0,000*
Dor	52,4±19,3	49,3±23,8	0,614
Estado geral	60,8±18,8	69,7±13,7	0,069
Vitalidade	49,1±8,4	55,2±14,9	0,093
Aspectos sociais	63,8±25,9	83,3±19,8	0,005*
Aspectos emocionais	59,5±42,9	93,9±16,7	0,000*
Saúde mental	67,4±20,0	80,7±10,0	0,004*

O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo (*<0,05).

A avaliação específica da capacidade funcional mensurada pelo teste *Short physical performance battery test* (SPPB) mostrou diminuição na capacidade de equilíbrio estático, velocidade da marcha, além da redução da força e velocidade dos músculos dos membros inferiores quando realizaram o teste de sentar e levantar da cadeira de 5 repetições. Tempo médio no grupo ELA de 16,0 segundos para realizar as 5 repetições contra 11,2 segundos no grupo controle ($p = 0,000$), valores expressos em pontuação descrita na Tabela 6. Mostrou-se também uma diferença na menor capacidade de força isométrica do quadriceps no grupo Ela no período (T-0) em comparação com o grupo controle, Tabela 8.

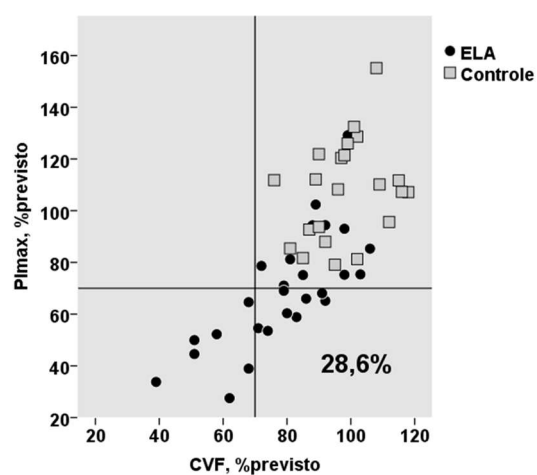
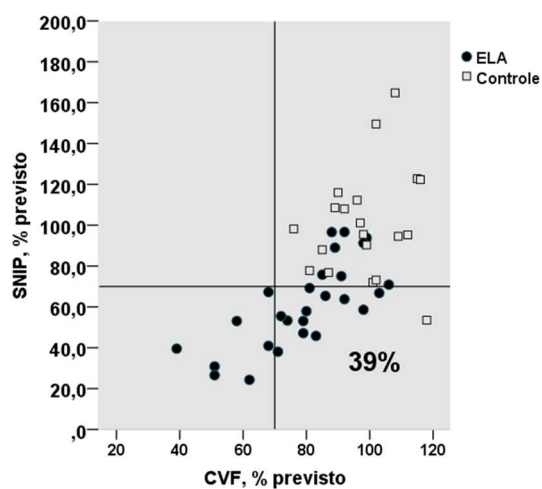
Tabela 8. Avaliação da capacidade funcional e atividade de vida diária entre os pacientes com ELA e o grupo controle.

	ELA = 28	Controle = 23	P
Dinamometria isométrica			
Força Quadríceps, newtons	132±46,8	184±91,1	0,018*
SPPB short physical performance Battery			
Pontuação TOTAL	8,3±2,6	11,6±0,9	0,000*
Equilíbrio	3,4±0,9	3,9±0,2	0,028*
Velocidade	3,3±1,0	3,9±0,2	0,017*
Força MI	1,4±1,3	3,7±0,5	0,000*
Acelerômetro, actigraph			
Média passos/dia	4127±2015	9545±3976	0,000*
Tempo Sedentário, %	79,1±9,3	70,5±10,4	0,006*
Tempo MVPA, %	2,9±2,4	6,3±3,3	0,001*

SPPB (short physical performance Battery), Actigraph - Passo por dia (número de passos por dia, Sedentário (porcentagem de tempo que o indivíduo permanecia em posição em repouso, sem se mexer), Atividade leve (porcentagem de tempo que o indivíduo permanecia atividade leve). N (newtons), A intensidade da prática de AF foi analisada a partir da classificação estabelecida pela equação de freedson et al. Atividade sedentária (0-99 contagens/minuto), leve (100-759 contagens/minuto), de estilo de vida (760-1951 contagens/minuto), moderada-vigorosa (5725 > 9499 / minutos). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo (*<0,05).

7.6. Associação entre as variáveis de força muscular volitiva e função pulmonar (CVF) na resposta em porcentagem do previsto.

O quadrante inferior direito das figuras 20a) e 20b) mostram a discordância das avaliações volitivas da força muscular inspiratória (P_Imax e SNIP, respectivamente) pela avaliação da Capacidade vital forçada fixada (CVF \geq 70% do previsto), 28,6% (n=8) da amostra de pacientes apresentavam CVF % prev. preservada e P_Imax < 70% previsto (57) que é descrito como fraqueza muscular inspiratória, assim como na avaliação da SNIP, onde 39,2% (n=12) com resultado SNIP < 70% previsto (43), que também caracteriza-se por fraqueza muscular.



8. RESULTADOS NO EXERCÍCIO

8.1 Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Os resultados em detalhe do comportamento dos pacientes com ELA comparado ao grupo controle durante o TECP estão na tabela 7. A capacidade de trabalho (incremento de carga em Watts) até o esforço máximo foi menor no grupo de pacientes oligossintomáticos com ELA, assim como, menor consumo corrigido de oxigênio (VO_2 ml/kg/min.), menor esgotamento ventilatório (VE/VVM), ventilação minuto (VE) e menor volume corrente (VC) no grupo de pacientes com ELA comparado com o grupo controle. Não houve diferença entre os grupos quanto à resposta cardiovascular cronotrópica e escala de sintomas no pico do exercício (Tabela 9).

Tabela 9. Avaliação e comparação dos valores obtidos no pico do exercício entre os pacientes com ELA versus grupo controle.

	ELA (n= 28)	Controle (n= 19)	P
Desempenho TECP_Pico			
Carga_(Watts)	76,3±37,7	124,9±56,0	0,001*
VO ₂ , ml/kg/min	17,9±7,1	23,7±9,7	0,007*
RER	1,08±0,1	1,10±0,1	0,617
Variáveis de ventilação e troca gasosa_Pico			
VC, L	1,3±0,5	1,8±0,5	0,008*
VE, L/min	51,5±19,0	70,7±24,5	0,008*
FR, ipm	38±7,1	38±6,8	0,839
VE/VVM	0,3±0,1	0,6±0,3	0,000*
VE/VCO ₂	36,8±5,7	37,0±4,9	0,897
Delta CI_pico	0,5±0,3	0,2±0,2	0,108
PETCO ₂ , mmHg	33,1±4,6	32,4±4,6	0,627
Variáveis cardiovasculares_Pico			
FC, bpm	148,8±19,4	147,0±23,6	0,824
FC, % previsto	91,3±10,4	89,6±13,7	0,651
Escala de sintomas_Pico			
Borg dispneia	5,0 (4,0-7,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,392
Borg MMII	5,0 (4,5-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	0,269

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão (DP) ou mediana (mínimo e máximo). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo *. Watts = carga de trabalho, VO₂ ml/kg/min = consumo de oxigênio em mililitros por kilo por minuto, RER = taxa de troca respiratória, VC = volume corrente em litros, VE = volume minuto expirado em litros por minuto, FR = frequência respiratória, VE/VVM = ventilação minuto pela ventilação voluntária máxima, CI = capacidade inspiratória, Delta CI = variação entre a CI Final menos a CI inicial, PETCO₂ = Dióxido de carbono medido no final da expiração, VE/CO₂ = equivalente ventilatório para eliminação do dióxido de carbono. FC = frequência cardíaca, Borg = escala de percepção de sintomas (dispneia e cansaço MMII). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo (*<0,05).

A Figura 23 mostra as diferenças durante o incremento de cargas no TECP. O grupo de pacientes com ELA teve menor consumo de oxigênio (VO_2), ventilação minuto (VE) e volume corrente (VC) no pico do exercício. A percepção de esforço (dispneia e cansaço nas pernas) e frequência respiratória durante os incrementos de 20, 40 e 60 Watts foram significativamente maiores no grupo ELA ($p < 0,05$), exceto no pico do exercício, visto na Figura 23.

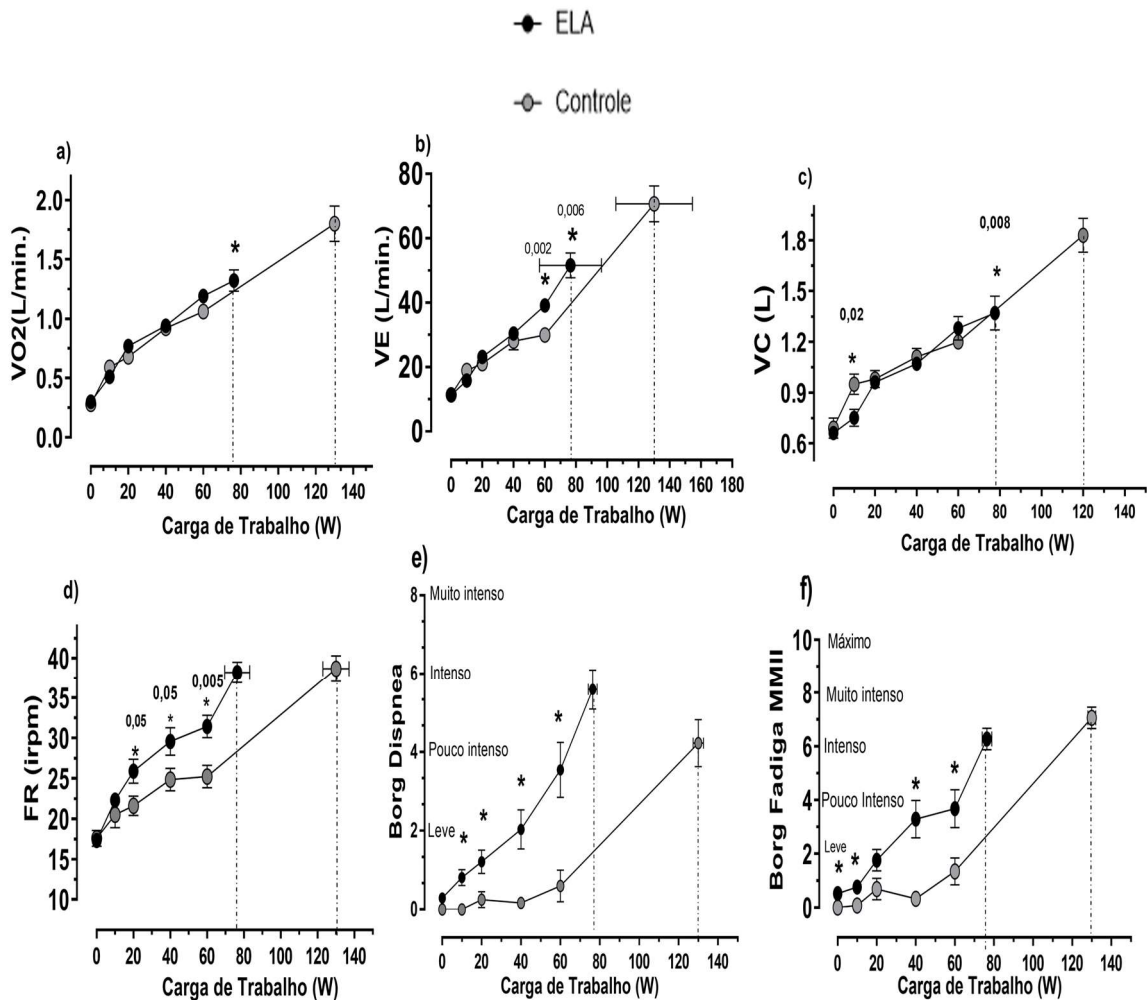


Figura 20. Comparação entre os grupos para variáveis ventilatórias, metabólicas e percepção de sintomas (BORG) de dispneia e fadiga de MMII durante TECP. O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo ($* < 0,05$).

Exceto no pico do exercício onde a (Pes) foi significativamente maior (mais negativa) no grupo controle do que no grupo ELA, no repouso e durante o incremento de cargas o comportamento das pressões esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi) foi semelhante, Figura 24. O incremento de cargas resultou em aumento progressivo da Pes (mais negativo) em ambos os grupos, contudo, pela baixa capacidade de exercício, a Pes foi maior e estatisticamente diferente no pico do exercício no grupo controle. Embora o aumento da pressão gástrica (mais positiva) tenha sido mais proeminente no grupo ELA, apenas na iso-carga de 60W houve diferença significativa ($p < 0,05$).

A (Pdi) mostrou-se significativamente menor no repouso para o grupo ELA ($p < 0,05$), mantendo uma curva ascendente com o incremento de cargas, porém, sem diferença para o grupo controle, que manteve um comportamento estável e elevou-se substancialmente a partir de 60W até o pico do exercício.

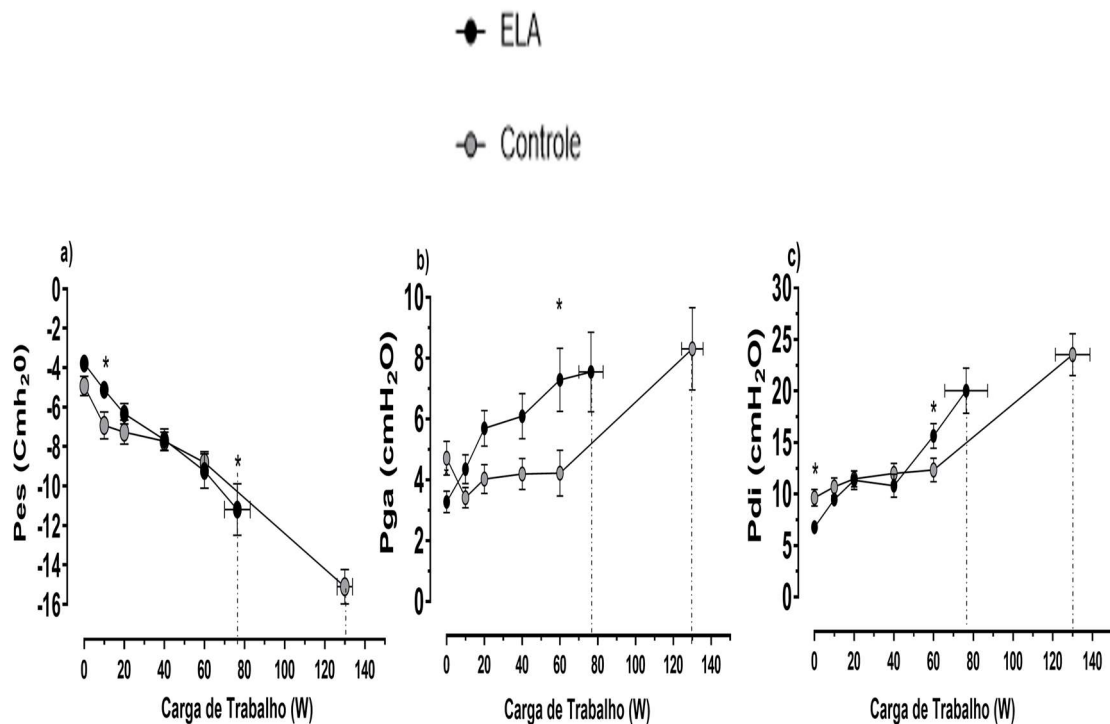


Figura 21. Comportamento das pressões esofágica (a), gástrica (b) e transdiafragmática (c) durante o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) em pacientes com ELA e um grupo controle. Valores expressos em média±erro padrão. * $p < 0,05$ grupo ELA versus grupo controle no momento iso-carga ou pico do exercício.

O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo ($* < 0,05$).

A resposta de recrutamento dos músculos acessórios inspiratórios, escalenos (ESC) e esternocleidomastóideo (ECM) obtida pela eletromiografia de superfície (EMG), mostrou maior recrutamento no grupo ELA desde o repouso até o pico do exercício. O padrão de recrutamento no grupo controle foi mais estável. Não foi observada diferença no comportamento de ativação do músculo oblíquo externo entre os grupos, Figura 25.

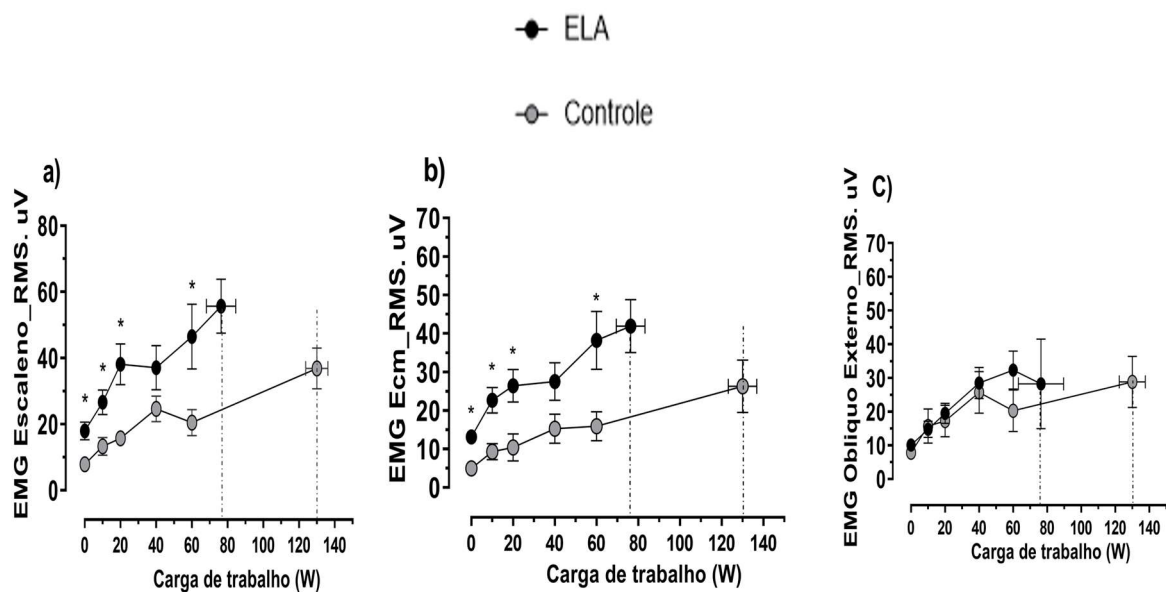


Figura 22. Comportamento entre os grupos ELA e controle para recrutamento dos músculos escaleno (a), esternocleidomastóideo (b) e oblíquo externo abdominal (c) durante o TECP. EMG (eletromiografia de superfície), Ecm (esternocleidomastóideo), RMS (*root mean square*), ELA (Esclerose lateral amiotrófica), W (Watts) e cmH₂O (centímetros de água). Linhas pontilhadas representam o pico do esforço para cada grupo. Valores expressos em média±erro padrão. * $p < 0,05$ grupo ELA versus grupo controle no momento iso-carga ou pico do exercício. O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo ($* < 0,05$).

A Figura 26, ilustra o aumento da percepção de falta de ar com o aumento, tanto na PDI (a), quando no VE (b) para ambos os grupos.

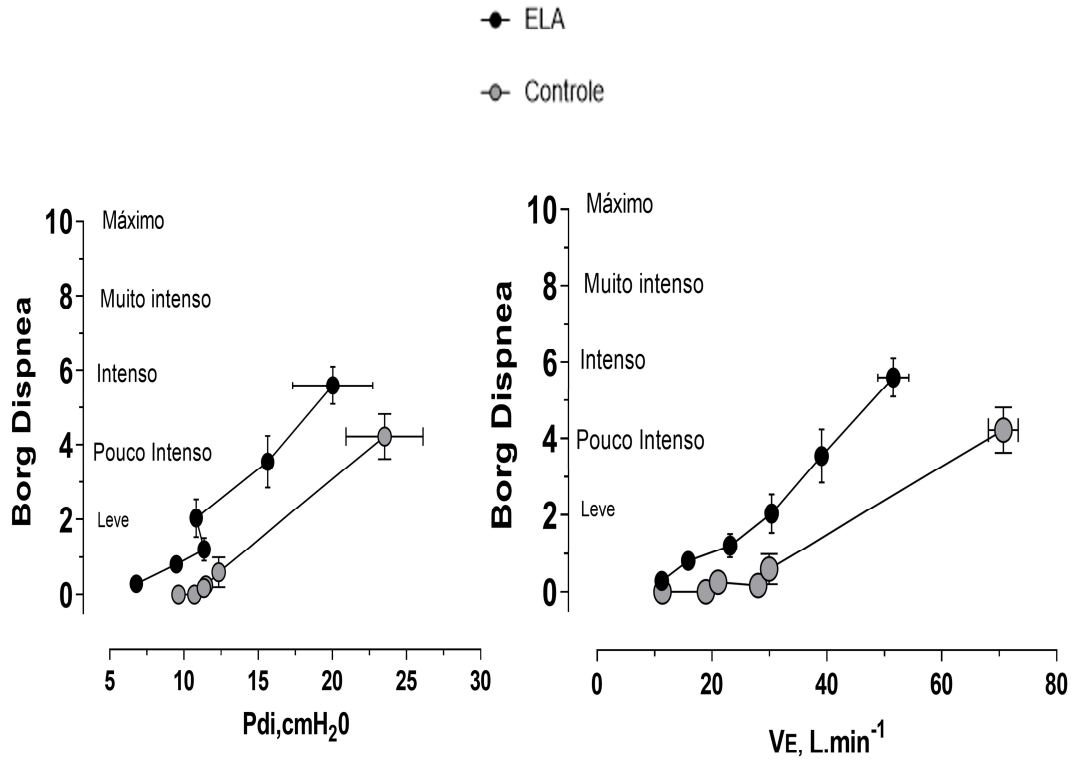


Figura 23. Comportamento das variáveis metabólicas e ventilatórias durante o teste de exercício incremental entre os grupos. Escala de Borg dispneia pela Pdi e Escala Borg dispneia pelo VE. Valores expressos em média \pm erro padrão. Não houve diferença estatística

Não houve diferença entre os grupos para a eficiência ventilatória, mensurada pela relação VC/Pes, que representa a taxa de deslocamento de volume (VC) por meio do gradiente de força gerada pela pressão esofágica (Figura 27a). A relação Pes/PesSniff (máxima capacidade em repouso), foi utilizada como um índice de reserva de força muscular inspiratória e houve diferença entre os grupos, o grupo de pacientes com ELA, tanto para Pes/PesSniff e Pdi/PdiSniff apresentou maiores valores em todos os estágios de incremento do esforço (Figura 27b e c).

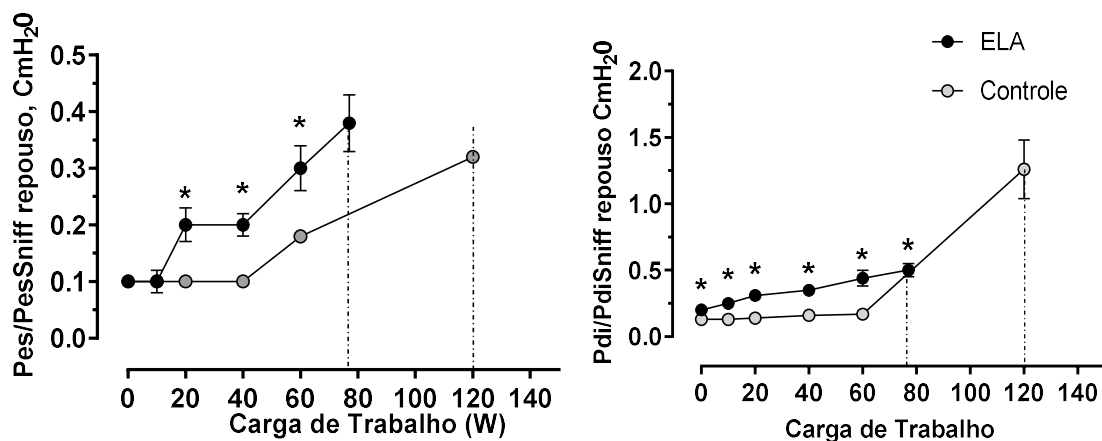


Figura 24. A) Pressão esofágica (Pes) gerada durante a progressão do exercício em relação à Pes máxima atingida. B) Pressão transdiafragmática em relação à demanda ventilatória. Valores expressos em média \pm erro padrão. O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os grupos e representada pelo símbolo (* $<0,05$).

9.RESULTADOS APÓS 6 MESES (Tempo – 1)

Após 6 meses os pacientes retornaram para serem reavaliados para o período (T-1) com o objetivo de mensurar a taxa de progressão da doença. Durante este período houve um óbito (característica desta amostra no período T-0 = 54 anos, IMC = 21, mMRC = 1, ALSFRS total = 39, PImax = 50% previsto, PEmax = 29% previsto, SNIP = 31% previsto e CVF =51% do previsto) e dois pacientes desistiram da pesquisa e não retornaram para a reavaliação no período (T-1). Assim, houve 10% de perda para este período de reavaliação.

Dos 25 pacientes que retornaram após 6 meses, 36% (n=9) da amostra de pacientes já estava com suporte ventilatório não invasivo (BIPAP), prescrição de uso diurno e noturno, principalmente. Também houve a necessidade da implementação de suporte nutricional por via gastrostomia (GTT) em 16% (n=4) dos pacientes.

9.1. Comportamento da percepção de sintomas no período T-1

Houve piora no sintoma de falta de ar no conjunto de pacientes reavaliados (Tabela 8) demonstrado pela queda na pontuação do questionário ALSFRS-r (domínio respiratório) e aumento na pontuação do questionário mMRC. A sensação de falta de ar que acontecia apenas em atividade física intensa (média nota =0), agora acontece quando caminha mais rápido ou sobe um lance de escada ou ladeira (média nota =1). O índice de dispneia transicional (TDI) também evidenciou piora do sintoma de falta de ar na pontuação total e no domínio magnitude da tarefa, a diminuição de um ponto (-1) é considerada clinicamente significativa (Tabela 10). A taxa de progressão corresponde em média 15% de perda para a maioria das variáveis no período de 6 meses.

Tabela 10. Comparação nos períodos (T0-T1) em relação a sensação de falta de ar e do questionário específicos (ALSFRS-r) e genéricos

Grupo ELA (n =25)					
	T-0	T-1	Delta(T1-T0)	IC (95%)	P
IMC, Kg/M²	25,6±4,6	24,7±5,0	0,9	(0,0; 1,7)	0,048*
ALSFRS-r, Respiratório	11,2±0,9	9,6±3,1	-1,7	(-3,0; -0,4)	0,010*
ALSFRS-r, Bulbar	20,7±2,6	17,5±5,5	-3,2	(-5,5; -1,0)	0,006*
ALSFRS-r, Espinal	18,0±5,4	15,1±6,8	-2,8	(-4,0; -0,8)	0,007*
ALSFRS-r, Total	38,7±6,1	32,6±10,1	-6,1	(-9,9; -2,2)	0,003*
Escalas de falta de ar	T-0	T-1	Delta(T1-T0)	IC (95%)	P
mMRC	0,20±0,3	1,0±0,8	0,8±0,9	(0,5; 1,2)	0,000*
Basal e transicional	BDI	TDI			
Prejuízo funcional	4,0 (4,0 -4,0)	0,0 (-1,0-0,0)			
Magnitude tarefa	4,0 (4,0 -4,0)	-1,0 (-1,0-0,0)			
Magnitude esforço	4,0 (4,0 -4,0)	0,0 (-1,0-0,0)			
Escore Total	12,0 (11-12)	-1,0(-2,5- 0,0)			

Os valores são expressos em média ± desvio padrão, valores absolutos e porcentagem, quando necessário. NA = não realizado. IMC (índice de massa corpórea medido em kilos por metro quadrado), mMRC (escala de dispnea Modifield Medical Research Council), BDI (índice de dispnea basal), TDI (índice de dispnea transicional) e ALSFRS-r (Escala de avaliação funcional de esclerose lateral amiotrófica revisada). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença intragrupo (T-0 versus T1), representada pelo símbolo * (<0,05).

9.2. Comparação da função pulmonar no período T-1

Após seis meses, não houve diferença estatística nos resultados de função pulmonar, contudo, em média houve uma taxa de perda de 13% para a maioria das variáveis de função pulmonar nesse período.

Tabela 11. Comparação da resposta da prova de função pulmonar completa no período basal (T-0) versus reavaliação após 6 meses (T-1) no grupo de pacientes com ELA.

Grupo ELA (n =21)					
Função Pulmonar	T0	T1	Delta (T0-T1)	IC (95%)	p
CVF, L	3,2±0,8	2,8±0,8	-0,4±0,9	(-0,6; 0,3)	0,581
CVF, %prev.	84,7±12,5	73,5±17,8	0,13±0,5	(-0,1; 0,4)	0,335
CVL, L	3,3±0,9	2,9±0,8	-0,22±0,8	(-0,6; 0,2)	0,353
CVL, %prev.	86,4±13,8	75,9±17,0	0,06±0,5	(-0,2; 0,3)	0,631
VEF ₁ , L	2,6±0,7	2,3±0,7	-0,08±0,9	(-0,5; 0,3)	0,708
VEF ₁ , %prev.	86,8±15,7	73,5±17,8	-0,09±0,4	(-0,3; 0,1)	0,441
VVM, L/min.	100,1±35,5	81,1±38,2	-3,6±45,2	(-27,7; 20,4)	0,753
VVM, %prev.	65,8±25,2	52,6±27,3	12,8±39,5	(-8,2; 33,9)	0,215
CPT, L	5,5±1,2	5,2±1,2	0,02±0,7	(-0,4; 0,3)	0,893
CPT, %prev.	99,5±14,0	94,0±17,7	0,24±0,6	(-1,4; 0,6)	0,193
CI, L	2,4±0,7	2,1±0,7	-0,03±0,7	(-0,4; 0,3)	0,876
CI, %prev.	85,4±77,8	77,8±21,1	0,01±0,5	(-0,3; 0,3)	0,928
VR, L	2,2±0,6	2,3±0,6	0,06±0,4	(0,1; 0,2)	0,523
VR, %prev.	130,5±39,3	133,8±39,7	3,3±23,1	(-7,7; 14,5)	0,625
DLCO	28,7±8,8	24,1±8,3	-3,8±10,2	(-9,7; 2,1)	0,186
DLCO, %prev.	100,7±24,1	82,5±21,0	1,3±4,2	(-1,1; 3,7)	0,275

Resultados expressos em média ± desvio padrão (DP). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença intragrupo entre os períodos T0 versus T1 e está representada pelo símbolo (*<0,05).

9.3 Comparação das mensuração volitiva e não volitiva das pressões ventilatórias no período T-1

Observamos que a diminuição na capacidade de gerar força foi mais homogênea nas manobras volitivas. Os valores de P_Imax, P_emax e Snip em valores absolutos continuaram a cair ao longo do tempo, em média -10 cmH₂O ($p < 0,05$) e 15% em valores percentuais. A pressão esofágica (Pes, TW) a validade de forma volitiva com disparo magnético mostrou queda significativa e correspondente a aproximadamente 23% de perda no período. A avaliação volitiva insavia da P_{di}Sniff também foi menor e correspondeu aos mesmos 23% de piora. O possível envolvimento de mais de um grupo muscular durante o teste pode explicar estas diferenças (volitiva versus não volitiva) e, também, a alteração na condução do estímulo neural para as medidas não volitivas (por meio de um estímulo magnético o músculo pode não ser despolarizado completamente nestes pacientes) pode ser um fator diferencial (Tabela 12).

Tabela 12. Resultados nas mudanças na geração de força dos músculos respiratórios (volitivas e não volitivas) nos pacientes com ELA (T0 versus T1).

Grupo ELA (n=25)					
Medidas	T-0	T-1	Delta (T1 – T0)	IC (95%)	P
Medidas volitivas					
PI _{max} , cmH ₂ O	72,4±24,0	59,3±31,8	-13,1±16,3	(-20,0; -6,0)	0,001*
PI _{max} , %prev.	68,4±25,3	66,8±41,1	-1,5±19,5	(-21,5; 18,3)	0,871
PE _{max} , cmH ₂ O	69,1±24,1	61,7±30,5	-8,0±15,9	(-15,1; -0,9)	0,028*
PE _{max} , %prev.	67,7±24,8	59,3±26,8	-8,4±16,3	(-15,5; -1,4)	0,711
SNIP, cmH ₂ O	64,0±22,2	54,0±27,1	-9,9±13,6	(-15,6; -4,1)	0,002*
SNIP, %prev.	61,0±22,4	53,1±25,2	-7,9±31,7	(-21,3; 5,5)	0,235
Não volitiva	Grupo ELA (n=14)				
PesTW, cmH ₂ O	-4,5±2,1	-3,5±2,1	1,0±1,2	(0,3; 1,7)	0,009*
PgasTW, cmH ₂ O	3,5±2,7	2,3±2,5	-1, 1±1,4	(-2,0; -0,3)	0,010*
PdiTW, cmH ₂ O	8,0±3,9	6,7±5,2	-1,2±3,6	(-3,2; 0,7)	0,197
PbocaTW, cmH ₂ O	-5,2±3,5	-4,3±2,7	0,9±4,3	(-1,5; 3,4)	0,426
PgasT10TW, cmH ₂ O	14,2±6,1	15,1±13,9	0,8±11,9	(-6,3; 8,1)	0,795
PesSniff,	-36,7±14,6	-28,4±11,5	8,3±15,5	(-0,3; 16,9)	0,058
PgasSniff, cmH ₂ O	16,0±9,5	12,1±15,6	-3,8±10,1	(-9,5 ; 1,7)	0,163
PdiSniff, cmH ₂ O	50,9±22,8	39,5±20,7	-11,4±18,1	(-21,5; -1,3)	0,029*

PI_{max} (pressão inspiratória máxima em cmH₂O), PE_{max} (pressão expiratória máxima em cmH₂O), SNIP (pressão nasal inspiratória em cmH₂O), S-Index (índice de força inspiratória mensurado por variação de fluxo), Pes (pressão esofágica), Pgas (pressão gástrica), Pdi (pressão transdiafragmática), PesSniff (pressão esofágica durante manobra de pressão nasal inspiratória), PgasSniff (pressão gástrica durante manobra de pressão nasal inspiratória), PDI Sniff (pressão transdiafragmática, durante manobra de pressão nasal inspiratória), Pgas tosse (pressão gástrica durante manobra de tosse forçada), PesTw (pressão esofágica durante disparo eletromagnético Twitch (Tw), PgasTw (pressão gástrica durante disparo eletromagnético

Twitch (Tw), PdiTw (pressão transdiafragmática durante manobra de disparo eletromagnético (Tw). PgasT10 (pressão gástrica durante disparo eletromagnético na região da décima vértebra torácica). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença intragrupo entre os períodos T0 versus T1 e está representada pelo símbolo (*<0,05).

Na Tabela 13, observamos a comparação da manobra de SMIP entre os períodos T-1 versus T-0.

Tabela 13. Comparação dos resultados da manobra de inspiração máxima sustentada entre os períodos nos pacientes com ELA.

Grupo ELA (n=22)					
SMIP	T-0	T-1	Delta (T1-T0)	IC (95%)	Valor p
Pico pressão cmH₂O	66,5±27,5	62,3±29,1	-4,1±21,8	(-13,7; 5,5)	0,387
PIMedMaxc mH₂O	34,8±13,6	30,5±12,4	-4,2±13,9	(-10,6; 2,0)	0,175
Tempo, seg.	6,3±2,5	6,1±2,6	-0,1±2,6	(-1,3; 1,0)	0,800
ASC, ptu	232,3±136,6	205,0±139,2	-27,2±117,2	(-80,6; 26,1)	0,001*

Pico cmhH₂O = Pressão inspiratória máxima no primeiro milésimo de centímetros de água; PIMedMax cmH₂O = pressão inspiratória média medida durante toda manobra sustentada; Tempo seg= tempo de inspiração sustentada em segundos; ASC = Área sob a curva mensurada em pressão por unidade de tempo. Valores expressos em média±desvio padrão, Delta e intervalo de confiança da média 95%. *p <0,05 entre período T-0 versus T-1 no momento isso-carga ou pico do exercício.

Após 6 meses houve uma diminuição no tempo de teste de endurance (40 segundos e 15%), queda na capacidade de gerar potência (-17%) e pressão (-15%). Associado a isso, o trabalho total dos músculos inspiratórios foi 22% menor, comparado ao basal e estatisticamente significantes. A taxa de perda da capacidade funcional, qualidade de vida e força isométrica do MMII mensuradas de maneira estática (seja por questionário ou tipo de atividade, como por exemplo o equilíbrio estático) não foi significante (p>0,05), mas o nível de atividade física, mensurado de maneira dinâmica pelo acelerômetro mostrou uma queda importante no número de passos realizado pelos pacientes (Tabela 14).

Tabela 14. Comparação dos resultados da manobra de inspiração máxima sustentada entre os períodos (T0 versus T1) nos pacientes com ELA.

Grupo ELA (n=22)					
	T-0	T-1	Delta (T1-T0)	IC (95%)	p
Testes inspiratório de Endurance, protocolo 7 minutos					
Respirações, ciclos	58±23	54±38	-4,0	(-21;13,0)	0,642
Tempo, segundos	275±89	234±107	-41,3	(-93,8; 11,2)	0,116
Pressão Δ, cmH ₂ O	26,8±10,6	22,7±12,0	-4,4±6,4	(-7,2 ; -1,6)	0,004*
Potência Δ,Watts	2,4±2,0	2,0±1,8	-0,7±1,3	(-1,3 ; -0,4)	0,017*
Fluxo insp. Δ, L/s	0,7±0,4	0,7±0,3	-0,1±0,4	(-0,2 ; 0,0)	0,250
Volume insp. Δ, L	0,5±0,5	0,5±0,4	-0,02±0,6	(-0,2 ; 0,2)	0,875
Trabalho total, Joules	185,4±113,2	145,1±229,8	-87,2±86,0	(-125,3 ; -49,0)	0,000*
BORG, D Inicial	0,5±1,3	1,1±1,2	0,4±1,4	(0,5 - 4,5)	0,191
BORG, D Final	3,3±1,9	3,9±2,2	0,04±2,6	(1,0 - 4,5)	0,936

Legenda : P_Imax = pressão inspiratória máxima, (cmH₂O), P_Emax = pressão expiratória máxima (cmH₂O), SNIP = pressão nasal inspiratória (cmH₂O), PesSniff = pressão esofágica durante manobra de pressão nasal inspiratória, PgasSniff = pressão gástrica durante manobra de pressão nasal inspiratória , PDI Sniff = pressão transdiafragmática - relação entre pressão gástrica menos a pressão esofágica (Pgas-Pes) durante manobra de pressão nasal inspiratória , Pga tosse = pressão gástrica durante manobra de tosse forçada, PmoTw = pressão de boca durante disparo eletromagnético Twitch (Tw), PesTw = pressão esofágica durante disparo eletromagnético Twitch (Tw), PgasTw = pressão gástrica durante disparo eletromagnético Twitch (Tw), = PDITw = pressão transdiafragmática - relação entre pressão gástrica menos a pressão esofágica (Pgas-Pes) durante manobra de disparo eletromagnético (Tw). PgaT10 = pressão gástrica durante disparo eletromagnético em região da décima vértebra torácica. Valores expressos em média±desvio padrão, Delta pré – 6 meses e intervalo de confiança da média 95%. *p <0,05 entre período T-0 versus T-1 no momento isso-carga ou pico do exercício

9.4 Comparação da capacidade funcional e qualidade de vida no período T-1

A capacidade funcional, qualidade de vida e nível de atividade física continuaram em declínio após 6 meses da avaliação inicial, contudo apenas a variável de número de passos por dia foi estatisticamente significativa, Tabela 15.

Tabela 15. Avaliação da qualidade de vida (Questionário SF-36), capacidade funcional (SPPB), e capacidade física após 6 meses de seguimento nos pacientes com ELA.

Grupo ELA (n = 20)					
SPPB	T-0	T-1	Delta (T1-T0)	IC (95%)	Valor p
Equilíbrio estático,	3,4±0,9	2,7±1,4	-0,6±1,4	(-2,1;1,1)	0,061
Velocidade da marcha,	3,2±1,0	2,9±1,3	-0,3±1,5	(-1,0;0,3)	0,320
Força MI,	1,5±1,0	1,1±0,3	0,3±1,3	(-0,2;0,9)	0,273
Escore Total,	7,7±3,5	7,2±3,5	-0,5±3,5	(-2,1;1,1)	0,543
Short Form_36					
Cap. funcional	47,0±29,9	40,0±7,7	-7,0±20,3	(-16,5; 2,5)	0,140
Aspectos físicos	21,2±8,1	25,0±8,6	3,7±57,5	(-23,0; 30,6)	0,774
Dor	54,4±18,3	43,8±13,6	-10,5±20,7	(-20,2; -0,8)	0,034
Estado geral	49,7±6,8	48,7±9,6	0,9±12,7	(-5,7; 6,9)	0,753
Vitalidade	61,2±19,0	60,7±18,7	-0,5±20,2	(-9,9; 8,9)	0,913
Aspectos sociais	60,0±26,7	61,8±26,7	1,8±33,5	(-13,5; 17,5)	0,805
Aspectos emocionais	51,6±46,4	48,3±42,5	-3,3±59,1	(-31,0; 24,3)	0,805
Saúde mental	67,6±19,7	72,2±16,1	4,6±29,8	(-9,3; 18,6)	0,495
Nível de atividade física					
Passos/dia (n)	4508±2007	3206±2054	-1301±1700	(-2175; -427)	0,006*
Sedentário, T%	78,2±8,6	79,4±11,2	1,2±14,5	(-6,2; 8,7)	0,730
Atividade leve, T%	19,1±7,0	18,2±7,8	-0,9±10,8	(-6,5; 4,6)	0,727
Moderada/ vigorosa MVPA, T%	3,2±2,7	3,0±4,8	-0,2±3,4	(-2,0; 1,5)	0,674
Quadríceps, Nw.	133,3±51,1	106±62,9	-27±72,0	(-61,0 ;6,7)	0,110

SPPB (short physical performance Battery), Actigraph - Passo por dia (número de passos por dia, Sedentário (porcentagem de tempo que o indivíduo permanecia em posição em repouso, sem se mexer), Atividade leve (porcentagem de tempo que o indivíduo permanecia atividade leve). N (newtons), O nível de atividade física foi analisada a partir da classificação estabelecida pela equação de freedson et al. Atividade sedentária (0-99 contagens/minuto), leve (100-759 contagens/minuto), de estilo de vida (760-1951 contagens/minuto), moderada-vigorosa (5725 > 9499 / minutos). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença intragrupo e representada pelo símbolo (*<0,05).

9.5. Comparação do teste de exercício cardiopulmonar TECP no período T-1

Dos pacientes que retornaram para o período T-1 e tinham condição física para realizar o TCEP, três (n=3) se recusaram a realizar as medidas invasivas (passagem do cateter esofágico e gástrico), assim, 14 conjuntos de pacientes com ELA realizaram a reavaliação do TECP.

O desempenho no TECP continuou caindo após 6 meses e foi significativamente menor no conjunto de pacientes reavaliados, taxa de incremento em Watts (T-0 = 89,8 versus T-1 73,5 Watts, $p = 0,002$), associado uma menor resposta da FC no pico do exercício. Contudo, o comportamento fisiológico foi semelhante durante os dois períodos nesta amostra de pacientes. Houve piora na eficiência ventilatória do conjunto de pacientes nas variáveis como VC, VE, VE/VMM ($p < 0,05$) (Tabela 16 e Figura 28). O valor absoluto de resposta na Pes/PesSniff e Pdi/PdiSniff demonstra maior recrutamento do músculo diafragmático no pico do exercício, a resposta da EMG dos músculos acessórios inspiratórios e expiratórios mostrou o mesmo comportamento de maior recrutamento no T-1, principalmente no músculo oblíquo externo.

Tabela 16. Valores em absoluto e porcentagem para os resultados do TECP (T0 versus T1) entre os pacientes com ELA no pico do exercício

Desempenho TECP					
	T-0	T-1	Delta(T1-T0)	IC (95%)	p
Incremento, Watts	89,8±35,7	73,5±34,7	-16,2±15,8	(-25,4; -7,1)	0,002*
VO ₂ , ml/kg/min,	25,7±9,6	18,2±6,8	-7,5±13,6	(-17,2; 2,1)	0,166
RER,	1,1±0,08	1,1±0,1	0,004±0,1	(-0,08; 0,09)	0,980
Variáveis de ventilação e troca gasosa (n = 13)					
VC, L.	1,5±0,6	1,2±0,3	-0,3±0,3	(-0,5; -0,7)	0,014*
VE, L/min.	57,2±18,1	46,8±10,2	-10,4±12,3	(-17,9; -2,9)	0,010*
FR, ipm,	37±6,8	39±8,5	1,6±5,2	(-1,5; 4,7)	0,294
VE/VVM	0,3±0,1	0,6±0,4	0,3±0,4	(0,03; 0,6)	0,030*
PetCO ₂ , mmHg	33,5±4,4	33,1±6,4	-0,3±4,9	(-3,5; 2,6)	0,803
VE/VCO ₂	35,8±4,1	43,7±24,2	7,8±24,6	(-7,0; 22,8)	0,272
FC, bpm	142±18,1	132±21	-10,3±13,1	(-18,2; -2,5)	0,014*
Escala de percepção de sintomas					
Borg. D	5,4±2,8	5,6±3,5	0,2±2,8	(-1,5 ; 2,0)	0,804
Borg, MMII	6,9±2,8	6,5±2,8	-0,4±2,5	(-2,0 ; 1,2)	0,586
Variação pressão Pico(n=9)					
Pes, cmH ₂ O	-9,8±6,0	-12,7±6,0	-2,9±9,8	(-10,5; 4,6)	0,397
Pga, cmH ₂ O	6,3±4,3	7,0±4,6	0,7±3,1	(-1,7; 3,1)	0,523
Pdi, cmH ₂ O	16,5±5,9	19,8±9,8	3,2±10,5	(-4,8; 11,2)	0,388
Variação de pressão por unidade de volume (n=9)					
VC/Pes,	216,9±139	110,0±42,0	-106,3±145,8	(-281,4; 5,7)	0,060
Pes/PesSniff	0,2±0,2	0,4±0,1	0,2±0,1	(0,05; 0,3)	0,011*
Pdi/PdiSniff	0,4±0,2	2,0±1,4	1,6±1,3	(0,6; 2,6)	0,004*
Variação musc. acessório PICO (n=9)					

EMG,Sca.	51,4±37,9	56,4±32,0	5,0±40,3	(-25,9; 35,9)	0,719
EMG,Ecm.	37,6±35,5	47,7±29,1	10,8±49,7	(-31,5; 51,7)	0,585
RMS,EMG,Obl iqEx, uV,	26,6±20,3	49,6±35,4	22,9±37,4	(-8,3; 54,2)	0,127

PI_{max} (pressão inspiratória máxima em cmH₂O), **PE_{max}** (pressão expiratória máxima em cmH₂O), **SNIP** (pressão nasal inspiratória em cmH₂O), **S-Index** (índice de força inspiratória mensurado por variação de fluxo), **Pes** (pressão esofágica), **Pgas** (pressão gástrica), **Pdi** (pressão transdiafragmática), **PesSniff** (pressão esofágica durante manobra de pressão nasal inspiratória), **PgasSniff** (pressão gástrica durante manobra de pressão nasal inspiratória), **PDI Sniff** (pressão transdiafragmática, durante manobra de pressão nasal inspiratória), **Pgas tosse** (pressão gástrica durante manobra de tosse forçada), **PesTw** (pressão esofágica durante disparo eletromagnético Twitch (Tw)), **PgasTw** (pressão gástrica durante disparo eletromagnético Twitch (Tw)), **PdiTw** (pressão transdiafragmática durante manobra de disparo eletromagnético (Tw)), **PgasT10** (pressão gástrica durante disparo eletromagnético na região da décima vértebra torácica). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença intragrupo entre os períodos T0 versus T1 e está representada pelo símbolo

(*<0,05).

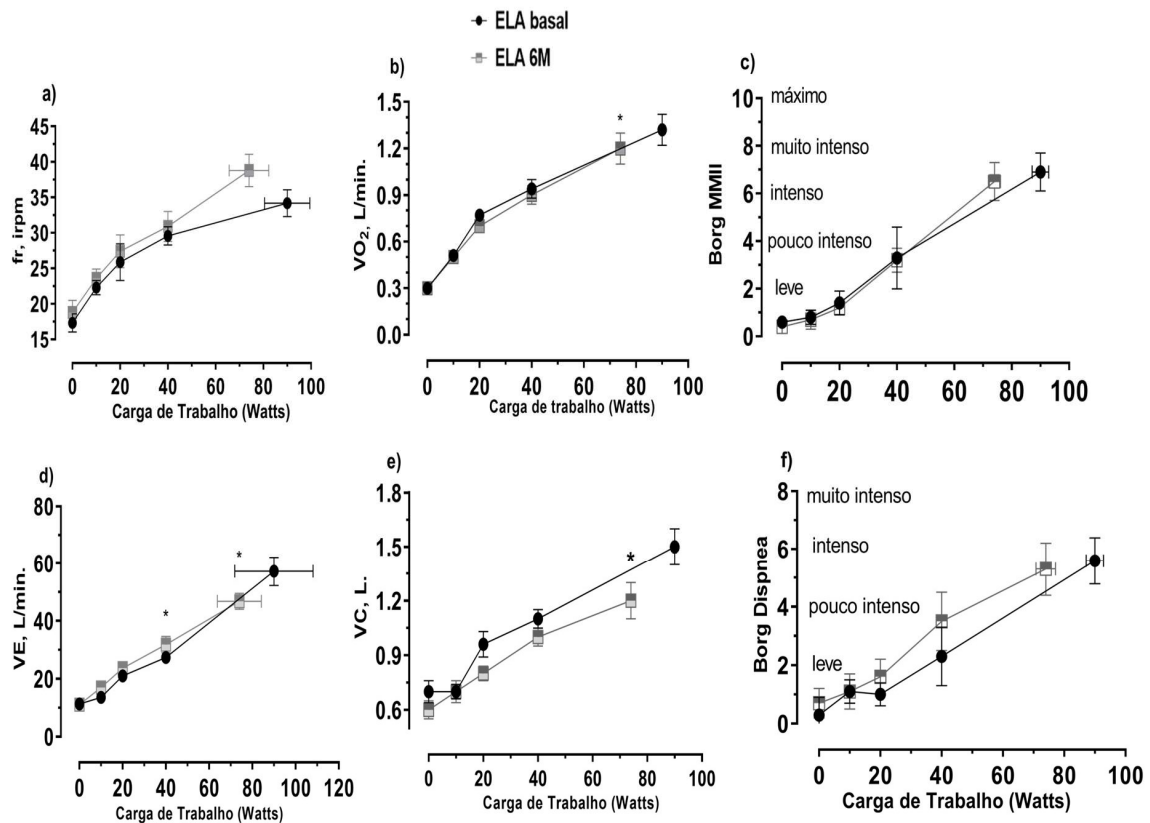


Figura 25. Varáveis ventilatórias e metabólicas durante TECP nos períodos (T-0 versus T-1) em pacientes com ELA. Valores expressos em média±erro padrão. *p <0,05 entre período T-0 versus T-1 no momento iso-carga ou pico do exercício.

O comportamento das pressões inspiratórias (Pes e Pdi) e expiratória (Pgas) no período T-1 mostrou o mesmo comportamento fisiológico nos dois períodos no conjunto de pacientes com ELA (Figura 29).

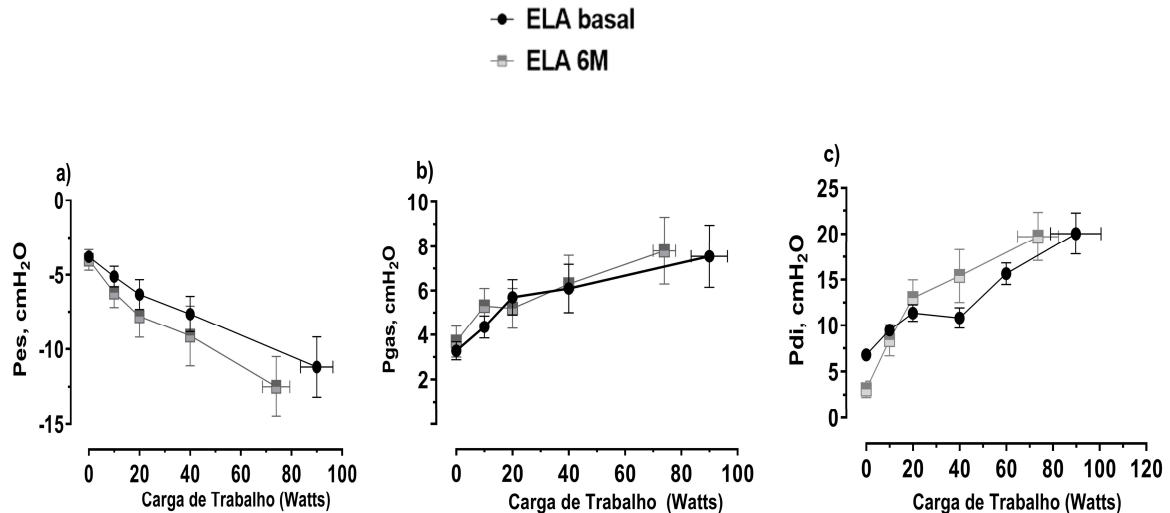


Figura 26. Comportamento das pressões ventilatórias na comparação entre T-0 versus T-1. Pressão esofágica (a), Pressão gástrica (b) e Pressão transdiafragmática (c). Valores expressos em média±erro padrão. * $p < 0,05$ entre período T-0 versus T-1 no momento iso-carga ou pico do exercício.

O padrão de recrutamento dos músculos acessórios do grupo ELA durante o TECP foi semelhante ao da avaliação no período T-0. Foi observado uma tendência a um recrutamento maior dos músculos oblíquo, com uma curva mais em acentuada à medida que aumentava o incremento de carga, porém, não foi significativa ($p < 0,05$), Figura 28.

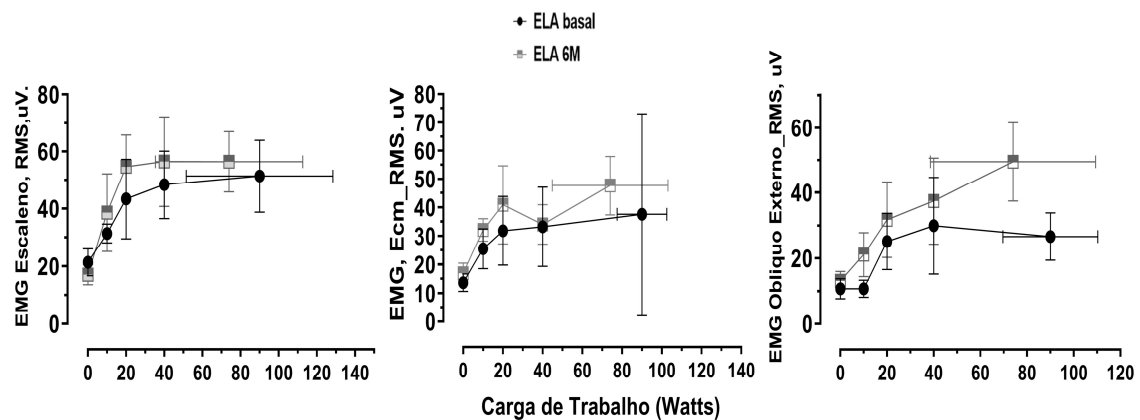


Figura 27. Comportamento da EMG de superfície dos músculos acessórios da respiração na comparação entre T-0 versus T-1. Valores expressos em média±erro padrão. * $p < 0,05$ entre período T-0 versus T-1 no momento iso-carga ou pico do exercício.

9. Discussão

O presente estudo mostrou de forma inovadora e abrangente que pacientes com ELA e mais de um ano de diagnóstico, oligossintomáticos do ponto de vista da falta de ar, leve limitação nas atividades de vida diária e com resultado CVF dentro da faixa de normalidade, já apresentaram fraqueza e/ou menor capacidade de gerar força máxima da musculatura ventilatória (mensurada por método volitivo e não volitivo), menor capacidade de endurance da musculatura inspiratória e pior desempenho no teste de exercício máximo, quando comparados com o grupo controle de indivíduos saudáveis.

O teste de esforço máximo, associado às medidas invasivas, mostrou ser uma ferramenta diagnóstica segura e potencialmente capaz de identificar um esgotamento do sistema ventilatório na tentativa de manter uma tarefa máxima de esforço, corroborando com os achados observados no repouso de fraqueza muscular ventilatória observada por vários métodos, principalmente no endurance inspiratório.

Baixa percepção de sintomas em pacientes oligossintomáticos

A inclusão de pacientes oligossintomáticos com função pulmonar preservada e a aplicação de ferramentas multidimensionais, sejam elas, escalas de percepção de sintomas (ex.: BDI/TDI), capacidade de endurance inspiratório ou avaliação direta da capacidade funcional relacionada ao cotidiano do paciente (ex.: acelerômetro ou teste SPPB) sugeriu que existem alterações multifatoriais que prejudicam o sistema respiratório e capacidade funcional, porém, não são perceptíveis ao paciente neste estágio da doença.

O resultado observado com método prospectivo, volitivos, não volitivos, no repouso e no exercício e com o emprego de medidas invasivas, sugerem que avaliações isoladas são

insuficientes para avaliar os prejuízos no sistema respiratório e capacidade funcional em pacientes oligossintomáticos (58, 59).

CVF versus manobras de mensuração de força ventilatória

Por décadas, o teste de função pulmonar têm sido empregado de forma isolada e, tardiamente como medida padrão para avaliar a função respiratória nos pacientes com diagnóstico de ELA (12, 60). O resultado da CVF em porcentagem do previsto, também, tem sido utilizado para a sobrevida e indicar suporte ventilatório não invasivo VNI (61) (62), além de indicar suporte por via alternativa de nutrição (GTT) (63).

Estudos recentes sugerem que em pacientes com a doença mais avançada (4), o resultado da manobra inspiratória de SNIP pode ser mais sensíveis para determinar fraqueza muscular ventilatória (4, 7, 13). Nossos resultados mostraram essa percepção em uma população em fase inicial da doença, sem ou quase nenhuma queixa de falta de ar e nenhum deles fazia uso de suporte de VNI.

Quando contrastamos valores de referência que sugerem fraqueza muscular inspiratória por P_Imax (< 70% do previsto) e SNIP (< 70% do previsto)(28) no eixo y contra o valor que sugere CVF preservada (\geq 70% do previsto) no eixo x, observamos que 29% desta amostra de paciente apresentavam fraqueza muscular inspiratória pela P_IMAX e % 40% deles pela manobra de SNIP (7, 28). Este resultado mostra a importância, não de substituir as avaliações de função pulmonar e sim, realizá-las concomitante com as de força muscular ventilatória. Por fim, nosso grupo de pacientes com ELA mostrou uma taxa de declínio da CVF em média de 60 ml em seis meses (Tabela 11), Esta perda pode ser considerada clinicamente significativa, pois, a perda anual para CVF em um indivíduo saudável na faixa etária acima de 40 anos é de aproximadamente 35 ml/ano(64)

Teste de exercício máximo

O protocolo do TECP utilizando disposto com medidas invasivas, observando o comportamento dos músculos acessórios mostrou não apenas a alteração do sistema ventilatório pelo menor consumo de O₂, menor volume corrente e volume minuto, outros estudos já haviam mostrado esta alteração Lanfranconi, F. et al (65) e Mezzani, A. et al (66), mas a observação do maior recrutamento dos músculos acessórios da inspiração e aumento da relação Pes/PesSniff e Pdi/PdiSniff, durante o incremento de cargas, isto sugere ineficiência dos músculos ventilatórios por esgotamento da reserva muscular ventilatória.

O uso da avaliação com TECP já tinha sido descrita em dois estudos anteriores com o objetivo de avaliar a capacidade muscular. Tanto o estudo realizado por Lanfranconi, F. et al (65) e por Mezzani, A. et al. (66) associaram a baixa tolerância ao exercício e menor consumo de O₂ a uma disfunção muscular por perda de massa magra e lesão mitocondrial da célula muscular. Embora ambos os estudos descrevam que a amostra selecionada estava em um estágio inicial da doença, uma parcela destes pacientes já fazia uso de VNI. A menor capacidade de endurance muscular inspiratório observada neste grupo de pacientes pode estar associada a este maior recrutamento da musculatura acessória inspiratório durante um teste de exercício máximo, pesquisas futuras podem elucidar esta associação e aumentar as opções diagnósticas nos pacientes com ELA.

Os resultados das avaliações do sistema respiratório, sejam no início da doença e durante o seguimento para avaliar a taxa de progressão da doença mostram que a indicação precoce do suporte de ventilação não invasiva noturna, pode resultar em melhor qualidade de vida e aumentar a sobrevida (67).

Vale ressaltar que as taxas de piora dos sintomas e progressão da doença observada em nosso estudo na comparação T-0 versus T-1 para o conjunto de pacientes reavaliados, mostrou

que o sintoma de falta de ar, força muscular ventilatória com medias volitiva e não volitiva e capacidade de endurance pioram em torno de 15 a 20 % em seis meses.

Força muscular expiratória

O sistema muscular expiratório tem papel fundamental na proteção do sistema pulmonar e os resultados encontrados de maneira prospectiva no grupo de pacientes oligossintomáticos com ELA para: PEmax, Pga e Pga durante a tosse, mostraram que não apenas o sistema muscular inspiratório já apresenta alterações, mas também, o sistema muscular expiratório. Clinicamente estes resultados podem acarretar maior incidência de disfagia, internações hospitalares por infecção pulmonar de repetição e piora progressiva do sistema respiratório. Ao contrário dos achados encontrados em nosso estudo, os resultados encontrados na literatura são descritos por estudos retrospectivos e associados a pacientes com estágios avançados da doença ([28](#), [58](#), [59](#)).

Estímulo magnético (Tw)

Os métodos invasivos específicos de força ventilatória (volitivos e não volitivos) como exemplo a pressão transdiafragmática durante sniff (Pdi/Sniff) ou estimulação magnética frênica (Pdi, Tw), não apresentaram benefícios adicionais relacionados ao diagnóstico de fraqueza muscular ventilatória, quando comparados aos resultados de PImax, PEmax e SNIP (levando em consideração os valores encontrados e comparados com os do grupo de controles saudáveis). Esperávamos que a estimulação magnética neural com contração involuntária ou voluntária, como no Sniff, fosse mais sensível. Não há uma razão clara para isso, mas provavelmente a via de neurodegeneração do neurônio motor envolvido em pacientes com ELA diminuiu a propagação do estímulo e diminuiu a geração de força máxima após o estímulo magnético.

Estudos futuros podem esclarecer o benefício adicional ou não do uso de medidas mais focadas para diagnosticar a fraqueza ventilatória, como a estimulação magnética neural em pacientes com ELA. Relacionado ao papel da pressão transdiafragmática no prognóstico e progressão da doença, Polkey et al. já demonstrou a boa sensibilidade de Pdi_{Tw} e SNIP para identificar mortalidade precoce (7).

Teste de endurance inspiratório

Para complementar a avaliação do desempenho muscular ventilatório, aplicamos um teste inspiratório de endurance com carga de 60% da P_Imax. Os pacientes com ELA tiveram um desempenho inferior homogêneo em muitas variáveis. É importante ressaltar que este teste é uma nova abordagem nestes pacientes e traz informações complementares, pois se baseia na avaliação dos músculos ventilatórios sob uma carga constante por um período o que possivelmente resulta em uma sensibilidade maior para detectar fraqueza ventilatória.

Os testes respiratórios usuais (espirometria, P_Imax, P_Emax, SNIP) diferem significativamente dos testes de endurance, pois medem a capacidade máxima de força durante um esforço máximo e estático. Essas avaliações complementares para detectar fraqueza ventilatória, agregando testes de resistência/endurance, podem ser de grande relevância em pacientes em pacientes ainda no período inicial ou diagnóstico recente, como demonstramos em nosso estudo.

10. Limitações do estudo

Estudos de caráter fisiológico estão sujeitos a limitações. O número de participantes foi pequeno para dar poder aos resultados no período de reavaliação em seis meses. Neste sentido, as perdas por desistência, morte e incapacidade funcional foram as justificativas para a redução

da amostra na reavaliação. Nós não avaliamos a fraqueza muscular ventilatória pela medida de hipoventilação noturna, que é uma avaliação recomendada (12).

11. Implicações clínicas

Pacientes com diagnóstico de ELA mesmo sem queixa de falta de ar devem realizar investigação clínica de disfunção do sistema muscular ventilatório com avaliações mais abrangentes e acuradas. A avaliação da prova de função pulmonar não deveria ser realizada isoladamente. O teste de endurance inspiratório é uma emergente avaliação nesta população de pacientes, assim como o TECP. Além disso, nos pacientes oligossintomáticos estudados nesta pesquisa, foi observado comprometimento da qualidade de vida, da capacidade funcional e menor baixa capacidade diária.

12. Conclusões

Pacientes com baixa percepção de falta de ar, com capacidade pulmonar dentro do limite de normalidade, apresenta fraqueza muscular ventilatória por diversos métodos, principalmente pelo teste de endurance inspiratório. Além disso, apresentam pior qualidade de vida e menor nível de atividade física comparado ao grupo de voluntários saudáveis. A indicação da avaliação pela função pulmonar deve ser realizada concomitante à avaliação da musculatura ventilatória. Os testes de endurance inspiratório e o TECP mostraram ser acuradas ferramenta investigativas para um melhor entendimento do prejuízo muscular ventilatório. O reconhecimento precoce da fraqueza muscular ventilatória pode contribuir para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida destes pacientes.

13.ANEXOS

ANEXO A. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Ratin Scale Revised*

(ALSFR-R), escala de avaliação funcional, adaptada e validada para língua portuguesa por *Guedes, 2010 (ALSFRS-R/BR)*

A. Fala

- 4 Normal
- 3 Disartria leve
- 2 Disartria moderada, fala inteligível
- 1 Disartria grave, necessita comunicação não verbal
- 0 Anartria

B. Salivação

- 4 Normal
- 3 Excesso leve, pode haver sialorreia à noite ou no decúbito
- 2 Excesso moderado, sialorreia mínima
- 1 Excesso grave, sialorreia evidente
- 0 Sialorreia intensa, necessita aspiração constante

C. Deglutição

- 4 Normal
- 3 Disfagia leve, ocasionalmente engasga
- 2 Disfagia moderada, necessita mudança na quantidade ou consistência
- 1 Disfagia grave, necessita sonda
- 0 Dieta parenteral ou por gastrostomia

D. Escrita

- 4 Normal
- 3 Lentificada, todas as palavras são legíveis
- 2 Algumas palavras ilegíveis
- 1 Capaz de manipular caneta mas incapaz de escrever
- 0 Incapaz de manipular

E. Manipulação de alimentos e utensílios (pacientes sem gastrostomia)

- 4 Normal
- 3 Lento, mas não necessita de ajuda
- 2 Lento e necessita de ajuda
- 1 Necessita de terceiros para os utensílios, mas pode alimentar-se sozinho
- 0 Necessita ser alimentado

E.1. Manipulação de alimentos e utensílios (pacientes com gastrostomia)

- 4 Normal
- 3 Lento, mas capaz de todas as manipulações sem auxílio
- 2 Necessita algum auxílio
- 1 Praticamente toda a manipulação da dieta necessita de auxílio
- 0 incapaz/necessita de auxílio total

F. Vestuário e higiene

- 4 Normal

3 independente para todas as atividades, mas c/ dificuldade e eficiência diminuída

2 Necessita assistência intermitente ou p/ tarefas específicas

1 Necessita assistência total

0 Totalmente dependente

G. Atitude no leito e manipulação roupa de cama

4 Normal

3 Lento, mas não necessita de ajuda

2 Pode mexer-se e ajustar roupa sem auxílio, mas com grande dificuldade

1 Pode iniciar tais atividades, mas necessita auxílio para terminá-las

0 Depende de auxílio total

H. Marcha

4 Normal

3 Alterações precoces

2 Necessita de auxílio

1 Restrita cadeira rodas ou leito

0 Paraplégico

I. Subir escadas

4 Normal

3 Lento

2 Perda equilíbrio ou fadiga

1 Necessita assistência

0 Incapaz

J. Respiração

4 Normal

3 Dispneia com esforço leve (andar/falar)

2 Dispneia ao repouso

1 Assistência ventilatória intermitente (noturna)

0 Dependente ventilador

L. Ortopnéia

4 nenhum

3 alguma dificuldade para dormir

2 Necessita dormir com mais de 2 travesseiros

1 só consegue dormir sentado

0 não consegue dormir

M. Insuficiência Respiratória

4 Nenhuma

3 Uso intermitente de VNI

2 Uso de VNI contínuo a noite

1 Uso intermitente a noite e durante dia

0 Necessidade de IOT ou TQT

SCORE:

ANEXO B. Escala de dispneia modificada do Medial Research council

Dispneia – Escala mMRC	
Grau de falta de ar relacionado às atividades	
0.	<input type="checkbox"/> Não apresenta falta de ar, a não ser quando realiza exercício extenuante.
1.	<input type="checkbox"/> Apresenta falta de ar quando anda rápido no plano ou quando sobe ladeira suave.
2.	<input type="checkbox"/> Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade em função da falta de ar ou tem que parar para respirar quando caminha no plano, no próprio ritmo.
3.	<input type="checkbox"/> Tem que parar para respirar após caminhar cerca de 100 metros ou poucos minutos no plano.
4.	<input type="checkbox"/> A falta de ar impede que saia de sua casa ou apresenta falta de ar quando troca de roupa.

ANEXO C. A escala BDI/TDI (índice de dispneia basal/Índice de dispneia transicional)

ÍNDICE BASAL DE DISPNEIA – BDI

PACIENTE: _____ DATA: ____/____/____

FASE: _____

Comprometimento Funcional Inicial

___Grau 4	<i>Nenhum comprometimento</i>	Capaz de realizar as atividades habituais eo trabalho sem falta de ar.
___Grau 3	<i>Comprometimento discreto</i>	Prejuízo evidente em pelo menos uma atividade, porém nenhuma atividade completamente abandonada. Redução, em atividades do trabalho <i>ou</i> em atividades habituais, que pareça discreta ou não claramente causada pela falta de ar.
___Grau 2	<i>Comprometimento moderado</i>	Mudou de emprego <i>e/ou</i> abandonou pelo menos uma de suas atividades habituais devido à falta de ar.
___Grau 1	<i>Comprometimento acentuado</i>	Foi incapaz de trabalhar ou abandonou a maioria ou todas as suas atividades habituais devido à falta de ar.
___Grau 0	<i>Comprometimento muito acentuado</i>	Foi incapaz de trabalhar e abandonou a maioria ou todas as suas atividades habituais devido à falta de ar.
___W	<i>Quantidade incerta</i>	Está limitado devido à falta de ar, porém não se pode especificar o quanto. Os detalhes não são suficientes para permitir a categorização do comprometimento.
___X	<i>Desconhecida</i>	Informação referente ao comprometimento não disponível
___Y	<i>Comprometimento por outras razões que não a falta de ar</i>	Por exemplo, problemas musculoesqueléticos ou dor torácica.

Atividades habituais se referem às demandas do cotidiano, tais como tarefas domésticas, carregar compras de supermercado, jardinagem, fazer compras, etc.

Magnitude Inicial da Tarefa

___ Grau 4	<i>Extraordinária</i>	Desenvolve falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas em terreno plano, cargas mais leves em subidas ou correr. Sem falta de ar com tarefas comuns.
___ Grau 3	<i>Importante</i>	Desenvolve falta de ar apenas com atividades intensas, como subir uma ladeira íngreme, subir mais de três lances de escada ou carregar uma carga moderada em terreno plano.
___ Grau 2	<i>Moderada</i>	Desenvolve falta de ar com atividades moderadas ou médias, como subir uma ladeira leve, subir menos de três lances de escada ou carregar uma carga leve em terreno plano.
___ Grau 1	<i>Leve</i>	Desenvolve falta de ar com atividades
		leves, como caminhar em terreno plano, tomar banho ou permanecer em pé.
___ Grau 0	<i>Nenhuma tarefa</i>	Desenvolve falta de ar em uso, estando sentado ou deitado. repo
___ W	<i>Quantidade incerta</i>	A capacidade de executar tarefas é prejudicada pela falta de ar, porém não se pode especificar o quanto. Os detalhes não são suficientes para permitir a categorização do comprometimento.
___ X	<i>Desconhecida</i>	Informação referente à limitação da magnitude da tarefa não disponível.
___ Y	<i>Comprometimento por outras razões que não a falta de ar</i>	Por exemplo, problemas musculoesqueléticos ou dor torácica.

Magnitude Inicial do Esforço

___ Grau 4	<i>Extraordinária</i>	Desenvolve falta de ar apenas com o maior esforço imaginável. Nenhuma falta de ar com esforços comuns.
___ Grau 3	<i>Importante</i>	Desenvolve falta de ar apenas com esforços nitidamente abaixo do seu máximo, porém de grandes proporções. As tarefas são executadas sem pausa, a não ser que demandem esforço extraordinário, quando então podem ocorrer as pausas.

___ Grau 2	<i>Moderada</i>	Desenvolve falta de ar com esforços moderados. As tarefas são executadas com pausas esporádicas e requerem mais tempo para serem finalizadas em relação à média das pessoas.
___ Grau 1	<i>Leve</i>	Desenvolve falta de ar com esforços mínimos. As tarefas são executadas com esforços mínimos ou quando mais difíceis são executadas com pausas frequentes e requerem 50-100% mais tempo para serem finalizadas em relação à média das pessoas.
___ Grau 0	<i>Nenhum esforço</i>	Desenvolve falta de ar em uso, estando sentado ou deitado.
___ W	<i>Quantidade incerta</i>	A capacidade de esforço físico está prejudicada pela falta de ar, porém não se pode especificar o quanto. Os detalhes não são suficientes para permitir a categorização do comprometimento.
___ X	<i>Desconhecida</i>	Informação referente à limitação do esforço não disponível.
___ Y	<i>Comprometimento por outras razões que não a falta de ar</i>	Por exemplo, problemas musculoesqueléticos ou dor torácica.

PACIENTE: _____ DATA: ___/___/___

ÍNDICE TRANSICIONAL DE DISPNEIA – TDI

Mudança do Comprometimento Funcional

___ -3	<i>Importante deterioração</i>	Trabalhava anteriormente, tendo tido que parar de trabalhar e abandonar completamente algumas de suas atividades habituais devido à falta de ar.
___ -2	<i>Deterioração moderada</i>	Trabalhava anteriormente, tendo tido que parar de trabalhar ou abandonar completamente algumas de suas atividades habituais devido à falta de ar.
___ -1	<i>Pequena deterioração</i>	Mudou para um emprego mais leve e/ou reduziu o número ou a duração das atividades devido à falta de ar. Qualquer deterioração mais branda que as categorias anteriores.
___ 0	<i>Nenhuma mudança</i>	Nenhuma mudança no estado funcional devido à falta de ar.
___ +1	<i>Pequena melhora</i>	Capaz de retomar ao trabalho em ritmo reduzido ou retornou algumas atividades habituais com mais vigor que antes devido à melhora da falta de ar.
___ +2	<i>Melhora moderada</i>	Capaz de retornar ao trabalho no mesmo ritmo de antes e de retornar plenamente às atividades, com restrições apenas moderadas.
___ +3	<i>Importante melhora</i>	Capaz de retornar ao trabalho no mesmo ritmo de antes e de retornar plenamente às atividades, com restrições apenas discretas, devido à melhora da falta de ar.
___ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Por exemplo, reduziu o trabalho, ou desistiu de outras atividades ou as reduziu por outras razões. Por exemplo, outros problemas de saúde, foi afastado do trabalho, etc.

Mudança da Magnitude da Tarefa

___ -3	<i>Importante deterioração</i>	Piorou dois ou mais graus em relação ao estado inicial.
___ -2	<i>Deterioração moderada</i>	Piorou ao menos um grau, porém menos que dois graus em relação ao estado inicial.
___ -1	<i>Pequena deterioração</i>	Piorou menos de um grau em relação ao estado inicial. Nítida deterioração dentro do mesmo grau, porém sem mudança deste.

___ 0	<i>Nenhuma mudança</i>	Nenhuma mudança do estado estado inicial.
___ +1	<i>Pequena melhora</i>	Melhorou menos de um grau em relação ao estado inicial. Nítida melhora dentro do mesmo grau, porém sem mudança deste.
___ +2	<i>Melhora moderada</i>	Melhorou ao menos um grau, porém menos que dois graus em relação ao estado inicial.
___ +3	<i>Importante melhora</i>	Melhorou dois ou mais graus em relação ao estado inicial.
___ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Apresenta capacidade de esforço físico reduzida, porém isso não está relacionado à falta de ar. Por exemplo, problemas musculoesqueléticos ou dor torácica.

Mudança na Magnitude do esforço

___ -3	<i>Importante deterioração</i>	Redução acentuada do esforço em relação ao estado inicial, afim de evitar falta de ar. As atividades, agora, demandam 50-100% mais tempo para serem finalizadas do que inicialmente.
___ -2	<i>Deterioração moderada</i>	Alguma redução do esforço, embora não tão grande quanto na categoria anterior, a fim de evitar falta de ar. Há pausas maiores em algumas atividades.
___ -1	<i>Pequena deterioração</i>	Não precisa de maior número de pausas para evitar falta de ar, porém realiza atividades que requerem nitidamente menos esforço do que as atividades realizadas anteriormente, a fim de evitar falta de ar.
___ 0	<i>Nenhuma mudança</i>	Nenhuma mudança no esforço para evitar falta de ar.
___ +1	<i>Pequena melhora</i>	Capaz de realizar atividades que requerem nitidamente mais esforço, sem falta de ar. Por exemplo, pode ser capaz de realizar tarefas um pouco mais rápido do que antes.
___ +2	<i>Melhora moderada</i>	Capaz de realizar atividades que requerem nitidamente mais esforço, com menor número de pausas e sem falta de ar. A melhora, apesar de não ser de grandes proporções, é maior do que a da categoria anterior.
___ +3	<i>Importante melhora</i>	Capaz de realizar atividades que requerem muito mais esforço do que antes, com menor número, se existirem, de pausas. Por exemplo, as atividades podem ser executadas 50-100% mais rápido do que no estado inicial.
___ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Apresenta capacidade de esforço reduzida, porém isso não está relacionado à falta de ar. Por exemplo, problemas musculoesqueléticos ou dor torácica.

ANEXO D. Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -

SF-36

Nome:

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre a sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. **Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.**

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

(circule uma em cada linha)

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades.	1	2

d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2
---	---	---

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se	1	2	3	4	5	6

sentido uma pessoa muito nervosa?						
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá- lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

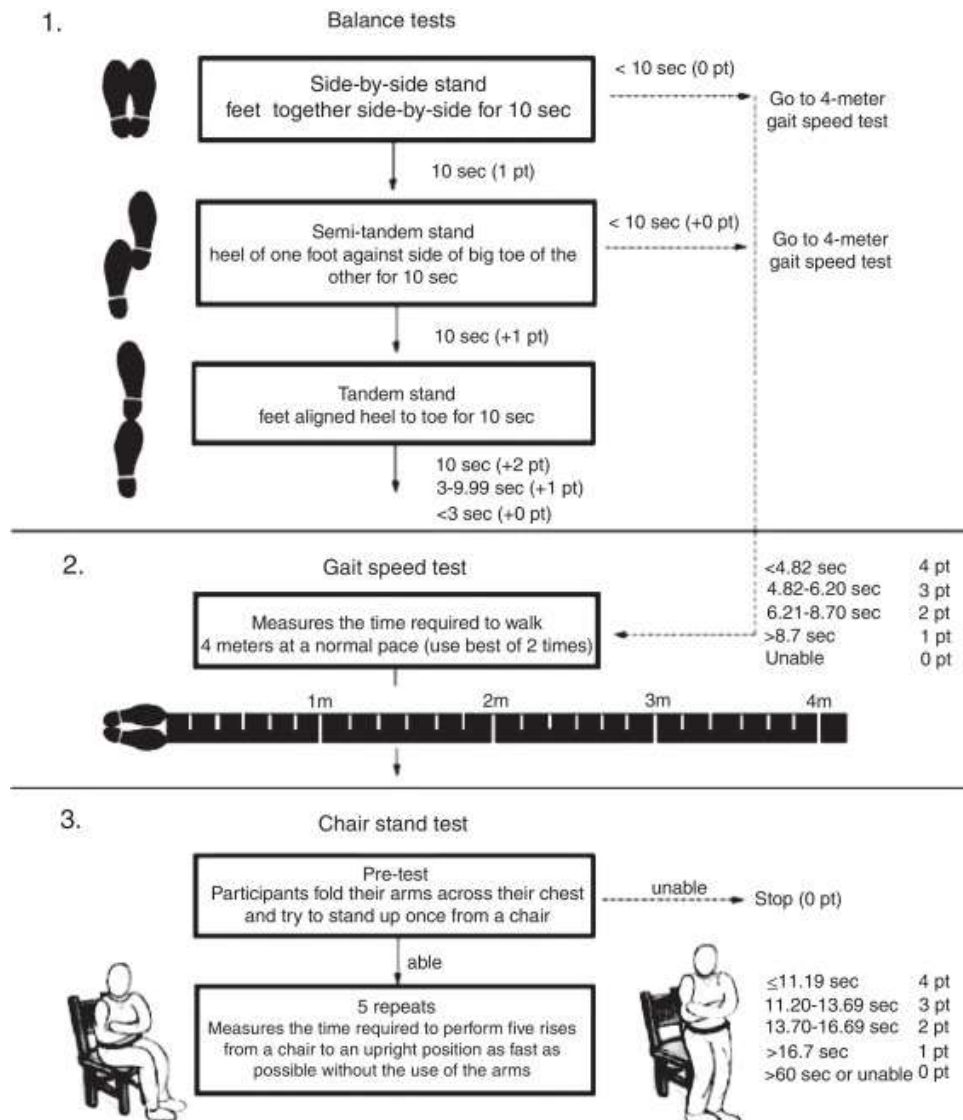
10- Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO E. Avaliação da capacidade funcional “short physical performance battery- SPPB”



14. Referências Bibliográficas

1. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17085.
2. Brown CA, Lally C, Kupelian V, Flanders WD. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. *Neuroepidemiology*. 2021;55(5):342-53.
3. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical epidemiology*. 2015;7:181-93.
4. Tilanus TBM, Groothuis JT, TenBroek-Pastoor JMC, Feuth TB, Heijdra YF, Slenders JPL, et al. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Respiratory research*. 2017;18(1):144.
5. Simonds AK. Progress in respiratory management of bulbar complications of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis? *Thorax*. 2017;72(3):199-201.
6. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(5):293-9.

7. Polkey MI, Lyall RA, Yang K, Johnson E, Leigh PN, Moxham J. Respiratory Muscle Strength as a Predictive Biomarker for Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):86-95.
8. Vitacca M, Montini A, Lunetta C, Banfi P, Bertella E, De Mattia E, et al. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):556-e33.
9. Lechtzin N, Cudkowicz ME, de Carvalho M, Genge A, Hardiman O, Mitsumoto H, et al. Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19(5-6):321-30.
10. Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, Brown M, Hutchinson N, Douglas JA, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(1-2):194-202.
11. Bourke SC, Steer J. Practical respiratory management in amyotrophic lateral sclerosis: evidence, controversies and recent advances. *Neurodegenerative disease management*. 2016;6(2):147-60.
12. Diagnosis ETFo, Management of Amyotrophic Lateral S, Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360-75.

13. Guimaraes-Costa R, Similowski T, Rivals I, Morelot-Panzini C, Nierat MC, Bui MT, et al. Human diaphragm atrophy in amyotrophic lateral sclerosis is not predicted by routine respiratory measures. *Eur Respir J*. 2019;53(2).
14. Chen A, Garrett CG. Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateralsclerosis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;132(3):500-4.
15. Lechtzin N, Lange DJ, Davey C, Becker B, Mitsumoto H. Measures of dyspnea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):98-102.
16. Jackson C, De Carvalho M, Genge A, Heiman-Patterson T, Shefner JM, Wei J, et al. Relationships between slow vital capacity and measures of respiratory function on the ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19(7-8):506-12.
17. Pavletic AJ, Hnatiuk O. Puzzling dyspnea caused by respiratory muscle weakness. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(3):396-7.
18. de Carvalho M, Scotto M, Lopes A, Swash M. Clinical and neurophysiological evaluation of progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2003;28(5):630-3.
19. Guedes K, Pereira C, Pavan K, Valerio BC. Cross-cultural adaptation and validation of als Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(1):44-7.

20. Mahler DA, Waterman LA, Ward J, McCusker C, ZuWallack R, Baird JC. Validity and responsiveness of the self-administered computerized versions of the baseline and transition dyspnea indexes. *Chest*. 2007;132(4):1283-90.
21. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos WM, Meirão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36) / Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Revista brasileira reumatologia*. 1999;29(3):7.
22. Kameniar K, Mackintosh S, Van Kessel G, Kumar S. The Psychometric Properties of the Short Physical Performance Battery to Assess Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *Journal of geriatric physical therapy*. 2022.
23. Martin HJ, Yule V, Syddall HE, Dennison EM, Cooper C, Aihie Sayer A. Is hand-held dynamometry useful for the measurement of quadriceps strength in older people? A comparison with the gold standard Bodex dynamometry. *Gerontology*. 2006;52(3):154-9.
24. Kos D, Nagels G, D'Hooghe MB, Duquet W, Ilsbrouckx S, Delbeke S, et al. Measuring activity patterns using actigraphy in multiple sclerosis. *Chronobiol Int*. 2007;24(2):345-56.
25. Lessa T, Pereira CAC, Soares MR, Matos R, Guimaraes VP, Sanches G, et al. Reference values for pulmonary volumes by plethysmography in a Brazilian sample of white adults. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2019;45(3):e20180065.

26. 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.
27. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729-37.
28. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2015;41(2):110-23.
29. 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.
30. Enright S, Unnithan VB, Davies D. Reproducibility of measurements of inspiratory work capacity in cystic fibrosis patients. *Respiratory physiology & neurobiology.* 2006;150(1):35-43.
31. Cahalin LP, Arena R. Novel methods of inspiratory muscle training via the Test of Incremental Respiratory Endurance (TIRE). *Exercise and sport sciences reviews.* 2015;43(2):84-92.
32. Van Hollebeke M, Poddighe D, Gojevic T, Clerckx B, Muller J, Hermans G, et al. Measurement validity of an electronic training device to assess breathing characteristics

during inspiratory muscle training in patients with weaning difficulties. *PloS one*. 2021;16(8):e0255431.

33. Langer D, Charususin N, Jacome C, Hoffman M, McConnell A, Decramer M, et al. Efficacy of a Novel Method for Inspiratory Muscle Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Phys Ther*. 2015;95(9):1264-73.

34. Silva PE, de Carvalho KL, Frazao M, Maldaner V, Daniel CR, Gomes-Neto M. Assessment of Maximum Dynamic Inspiratory Pressure. *Respir Care*. 2018;63(10):1231-8.

35. Areias GS, Santiago LR, Teixeira DS, Reis MS. Concurrent Validity of the Static and Dynamic Measures of Inspiratory Muscle Strength: Comparison between Maximal Inspiratory Pressure and S-Index. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2020;35(4):459-64.

36. Langer D, Jacome C, Charususin N, Scheers H, McConnell A, Decramer M, et al. Measurement validity of an electronic inspiratory loading device during a loaded breathing task in patients with COPD. *Respir Med*. 2013;107(4):633-5.

37. Charususin N, Gosselink R, Decramer M, McConnell A, Saey D, Maltais F, et al. Inspiratory muscle training protocol for patients with chronic obstructive pulmonary disease (IMTCO study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ open*. 2013;3(8).

38. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.

39. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care*. 2005;50(1):68-75; discussion -7.
40. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J*. 2019;53(6).
41. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(5):788-91.
42. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2007;33(4):397-406.
43. Araujo PR, Resqueti VR, Nascimento Junior J, Carvalho Lde A, Cavalcanti AG, Silva VC, et al. Reference values for sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects in Brazil: a multicenter study. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2012;38(6):700-7.
44. Quaranta V, Capozzo R, Arcuti S, Dragonieri S, Tortelli R, Pierluigi C, et al. Sniff nasal inspiratory pressure (SNIP): A prognostic factor of percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 86(16).
45. Carratù P, Dragonieri S, Resta O. Sniff nasal pressure is a sensitive marker of poor outcome in amyotrophic lateral sclerosis. *Respiration*. 86(2):174.

46. 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. *Journal of applied physiology*. 1989;67(4):1311-8.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1451; author reply
51. 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.
52. 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.

53. 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*. 1999;116(2):488-503.
54. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-7.
55. Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1481-6.
56. Stubbing DG, Ramsdale EH, Killian KJ, Campbell EJ. Psychophysics of inspiratory muscle force. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;54(5):1216-21.
57. Rodrigues A, Da Silva ML, Berton DC, Cipriano G, Jr., Pitta F, O'Donnell DE, et al. Maximal Inspiratory Pressure: Does the Choice of Reference Values Actually Matter? *Chest*. 2017;152(1):32-9.
58. Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest*. 2019;155(2):401-8.
59. Tilanus TBM, Groothuis JT, Ten Broek-Pastoor JMC, Doorduyn J, van Engelen BGM, Kampelmacher MJ, et al. Respiratory Assessment of ALS Patients: A Nationwide Survey of Current Dutch Practice. *Journal of neuromuscular diseases*. 2018;5(4):431-8.

60. Pinto S, de Carvalho M. Correlation between Forced Vital Capacity and Slow Vital Capacity for the assessment of respiratory involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a prospective study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(1-2):86-91.
61. Gonzalez Calzada N, Prats Soro E, Mateu Gomez L, Giro Bulta E, Cordoba Izquierdo A, Povedano Panades M, et al. Factors predicting survival in amyotrophic lateral sclerosis patients on non-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016;17(5-6):337-42.
62. Pinto S, de Carvalho M. Comparison of slow and forced vital capacities on ability to predict survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(7-8):528-33.
63. Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollwe K, Abdulla S, Wolf J, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. *Journal of neurology.* 2015;262(4):849-58.
64. Thomas ET, Guppy M, Straus SE, Bell KJL, Glasziou P. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ open.* 2019;9(6):e028150.
65. Lanfranconi F, Ferri A, Corna G, Bonazzi R, Lunetta C, Silani V, et al. Inefficient skeletal muscle oxidative function flanks impaired motor neuron recruitment in Amyotrophic Lateral Sclerosis during exercise. *Scientific reports.* 2017;7(1):2951.

66. Mezzani A, Pisano F, Cavalli A, Tommasi MA, Corra U, Colombo S, et al. Reduced exercise capacity in early-stage amyotrophic lateral sclerosis: Role of skeletal muscle. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13(1):87-94.

67. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011;377(9769):942-55.