

JEFERSON GEORGE FERREIRA

Estudo do trabalho ventilatório no repouso e no exercício em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial fibrosante e em 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: Prof. Dr. André Luis Pereira de
Albuquerque

**São Paulo
2023**

JEFERSON GEORGE FERREIRA

Estudo do trabalho ventilatório no repouso e no exercício em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial fibrosante e em 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: Prof. Dr. André Luis 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

Ferreira, Jeferson George
Estudo do trabalho ventilatório no repouso e no
exercício em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva
crônica, doença pulmonar intersticial fibrosante e em
um grupo controle
/ Jeferson George Ferreira. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: André Luis Pereira de Albuquerque.

Descritores: 1.Músculos respiratórios 2.Trabalho
respiratório 3.Doença pulmonar obstrutiva crônica
4.Fibrose pulmonar 5.Tolerância ao exercício
6.Mecânica respiratória

USP/FM/DBD-042/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Dona Aurea, a pessoa mais incrível desse mundo,
mesmo não tendo muito conseguiu me dar tudo que mais importava,
mesmo não tendo nenhuma formação foi quem mais me ensinou na vida.

Quantas vezes já te vi indo trabalhar doente mãe,
quantas vezes deixou de comer para que não faltasse no nosso prato,
quantas vezes te vi chorando escondida para não nos entristecer.

Sua integridade e força, nas maiores dificuldades foi meu maior exemplo.

Um dia um patrão perguntou,
“Onde o filho da empregada vai chegar?”

Pode ter certeza, se cheguei até aqui, foi por você mãe.

AGRADECIMENTOS

Essa tese pode ser uma conquista acadêmica individual, porém é fruto de inúmeros esforços coletivos, pessoas que de uma forma ou outra me permitiram chegar até aqui. Deixo aqui meus mais profundos agradecimentos.

À minha família, base da minha existência:

Aos meus pais, Aurea e Elísio, por terem me dado sempre todo suporte possível e me ensinado o valor do trabalho.

À minha noiva, Vitória Olivatti, pelo companheirismo, pelo amor e pelo apoio em todos os momentos, te amo.

Aos meus irmãos, Geisa e Jean, por estarem presentes desde minhas primeiras memórias.

Aos meus sobrinhos, Gabriel, Guilherme, Lívia, Lucas e Henry (*in memoriam*) por serem luz na minha vida.

Ao meu orientador, Dr. André Luis Pereira de Albuquerque, por ter aceitado me orientar nessa trajetória. Pelas contribuições técnicas e todo conhecimento compartilhado. Por ser inspiração. Pelo apoio, compreensão e paciência em momentos difíceis. Pela amizade.

Ao Dr. Pedro Caruso, pelas grandes contribuições em todos os projetos ao longo desses anos. Pelos ensinamentos diários, que vem me tornando um profissional e pesquisador melhor há mais de uma década.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, pela oportunidade de fazer parte desse grupo, pela generosidade e entusiasmo com nossas conquistas.

Aos meus amigos do grupo de estudo de músculos respiratórios:

À Letícia Cardenas, por ter aberto as portas do grupo pra mim. Pela parceria em todo processo de aprendizagem. Pelas risadas e angústias compartilhadas ao longo desses anos. Por ser mais que uma amiga, uma irmã. Valeu cabeça.

Ao Vinícius lamonti, pelo apoio fundamental nessa reta final. Por me ajudar a tornar as coisas mais leves quando parecia não ser possível. Valeu Churras metal, I'm ready.

Aos demais integrantes do grupo, Pauliane Santana, Renata Pletsch, Mayra Caleffi, Marcelo Macchione, Patrícia Trevisan e Elena Prina, por todo aprendizado compartilhado, pela generosidade e amizade.

Aos coordenadores da Pós-Graduação da Pneumologia, Dr. Mário Terra e Dr. Rogério de Souza: pela dedicação e empenho em manter esse programa no mais alto padrão de excelência.

Aos membros do Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais e do Grupo de Doenças Pulmonares Obstrutivas.

Aos pacientes e voluntários envolvidos nesta pesquisa, muito obrigado.

Aos membros da minha banca de qualificação, Dr. Eduardo Leite Vieira Costa, Dr. Pedro Caruso e Dra. Pauliane Santana, pelas críticas e sugestões que ajudaram a enriquecer este trabalho.

À toda equipe da Disciplina de Pneumologia, em especial à Carmem Siqueira, sempre disponível e empenhada no auxílio de todo grupo.

Aos engenheiros que trabalharam em nossos sistemas de aquisição e análise de dados, fundamentais para realização dos projetos: Jaime Ono, Erick León, Talles Rattis e Carolina Kajiyama.

Aos meus colegas e alunos do A.C. Camargo Cancer Center, pelo apoio e auxílio com os plantões.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulos (FAPESP) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por fomentarem o projeto e permitir o desenvolvimento da ciência no país.

Ao Programa Universidade Para Todos (Prouni), que lá em 2004 deu a chance para um jovem de baixa renda ter acesso ao ensino superior.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1	Introdução	2
1.1	A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	5
1.2	Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes (DPIF)	8
1.3	Trabalho respiratório	13
1.3.1	Trabalho respiratório nas patologias pulmonares	18
2	HIPÓTESES DO ESTUDO	23
3	OBJETIVOS.....	25
3.1	Objetivo primário	25
3.2	Objetivos secundários.....	25
4	METODOLOGIA	27
4.1	Desenho do estudo.....	27
4.2	População.....	27
4.3	Critérios de inclusão.....	27
4.4	Critérios de exclusão.....	28
4.5	Cálculo amostral	29
4.6	Aprovação da pesquisa.....	29
4.7	Fluxograma da coleta de dados.....	29
4.8	Avaliações	30
4.8.1	Avaliação clínica	30
4.8.2	Avaliação e classificação da dispneia	31
4.8.3	Questionário Respiratório de Saint George – SGRQ	31
4.8.4	Prova de função pulmonar completa	31
4.8.5	Espirometria	31
4.8.6	Pletismografia de corpo inteiro	32
4.8.7	Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL _{CO}).....	32
4.8.8	Avaliação das pressões respiratórias máximas - Métodos volitivos não invasivos.....	33
4.8.8.1	Pressão inspiratória máxima (PIMAX).....	33
4.8.8.2	Pressão expiratória máxima (PEMAX).....	33

4.8.9 Pressão esofágica (PEs), gástrica (PGa) e transdiafragmática (P _{DI})	34
4.8.10 Avaliação das pressões respiratórias máximas - Métodos volitivos invasivos	36
4.8.11 Métodos não-volitivos para medida das pressões respiratórias máximas - Estimulação magnética	37
4.8.12 Eletromiografia de superfície (EMG)	40
4.8.13 Mensuração do trabalho respiratório (WOB).....	41
4.8.14 Teste de exercício cardiopulmonar incremental máximo em cicloergômetro	43
4.9 Sistemas de aquisição e análise de dados	46
4.10 Análise estatística.....	47
5 RESULTADOS	50
5.1 Casuística e características gerais.....	50
5.2 Avaliação funcional ao repouso	52
5.3 Avaliação dinâmica ao esforço.....	54
5.3.1 Teste de esforço cardiopulmonar máximo incremental em cicloergômetro	54
5.3.2 Avaliação das pressões respiratórias	58
5.3.3 Avaliação da EMG de superfície dos músculos acessórios da respiração	60
5.3.4 Avaliação do trabalho respiratório e seus componentes	62
5.3.5 Correlação entre dispneia e outras variáveis durante o esforço	68
6 DISCUSSÃO.....	72
6.1 Limitações	79
7 CONCLUSÕES.....	81
8 REFERÊNCIAS	83

RESUMO

Ferreira JG. Estudo do trabalho ventilatório no repouso e no exercício em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial fibrosante e em um grupo controle [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A DPOC e as DPIFs são duas importantes doenças respiratórias crônicas que se caracterizam por aumento na dispneia, intolerância aos esforços e prejuízo da qualidade de vida. As causas desses prejuízos são multifatoriais, sendo que as ações dos músculos inspiratórios e expiratórios e os componentes do trabalho ventilatório são de fundamental importância, porém ainda não são completamente compreendidos. **Objetivos:** O objetivo principal deste estudo foi avaliar o trabalho respiratório (WOB), e o grau de recrutamento da musculatura inspiratória e expiratória em dois grupos de doenças respiratórias, DPOC e DPIF, no repouso e durante o exercício. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal envolvendo 3 grupos, DPOC, DPIF e indivíduos controle saudáveis (n=20 cada grupo). Foram realizadas avaliações de dispneia (mMRC), qualidade de vida (SGRQ) e prova de função pulmonar. Foram mensuradas no repouso: 1) Medidas de força muscular respiratória volitivas não invasivas; 2) Pressão esofágica (PEs), Pressão Gástrica (PGa) e Pressão transdiafragmática (P_{DI}); 3) Medidas de força muscular volitiva invasiva; 4) Medidas de força muscular não volitiva através de estimulação magnética; 5) Eletromiografia de superfície (EMG) dos músculos acessórios inspiratórios (escaleno e ECM) e expiratórios (obliquo externo). A seguir foi realizado um teste de esforço cardiopulmonar (TECP) incremental em bicicleta ergométrica. Com os dados de mecânica respiratória foram avaliados o trabalho ventilatório (WOB total) e seus componentes isolados (elástico, resistivo e expiratório) **Resultados:** Os grupos de doenças respiratórias crônicas não apresentaram fraqueza muscular nas avaliações estáticas. Contudo, apresentaram baixo desempenho no teste de esforço e dispneia como sintoma limitante. Apresentaram também aumento significativo da P_{DI} durante o esforço, sendo que na DPIF acontece maior aumento na PEs e baixo incremento na PGa, e na DPOC houve aumento significativo da PGa durante o esforço. Na DPIF ocorre maior recrutamento dos músculos acessórios inspiratórios, já na DPOC além do recrutamento inspiratório também foi observado alto recrutamento abdominal. Em ambas as doenças foi possível verificar ineficiência neuromecânica da ventilação. O trabalho respiratório e seus componentes são distintos nas diferentes doenças respiratórias crônicas. Na DPOC existe aumento considerável do WOB resistido e expiratório durante o esforço, enquanto na DPIF o WOB elástico é responsável pela maior porcentagem do trabalho total. O esforço muscular e o trabalho ventilatório se correlacionaram com maior grau de dispneia nessas doenças. **Conclusões:** A atividade precoce e aumentada dos músculos respiratórios e os componentes do trabalho respiratório contribuíram significativamente para a dispneia, a intolerância ao exercício e a ineficiência neuromecânica da ventilação na DPOC e na DPIF. Existem importantes diferenças no mecanismo de geração de força diafragmática entre essas doenças. Os comprometimentos observados podem não ser detectáveis em testes de força estática ao repouso.

Descritores: Músculos respiratórios. Trabalho respiratório. Doença pulmonar obstrutiva crônica. Fibrose pulmonar. Tolerância ao exercício. Mecânica respiratória.

ABSTRACT

Ferreira JG. Study of work of breathing at rest and during exercise in individuals with chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung diseases and in a healthy control group [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial lung diseases (ILDs) are two important chronic respiratory diseases that have as common characteristics dyspnea, exercise intolerance and impaired quality of life. The role of inspiratory and expiratory muscle action and work of breathing components, although very important, remains incompletely understood. **Objectives:** The main objective of this study was to evaluate the work of breathing (WOB), and the degree of recruitment of the inspiratory and expiratory muscles in two groups of chronic respiratory diseases, COPD and ILDs, at rest and during an incremental cycle exercise. **Methods:** We compared sensory-mechanical relationships in patients with COPD, ILDs and healthy control subjects (n=20 each). Dyspnea (mMRC), quality of life (SGRQ) and pulmonary function test were performed. We evaluate at rest: 1) Non-invasive voluntary respiratory muscle strength; 2) Esophageal Pressure (PEs), Gastric Pressure (PGa) and Transdiaphragmatic Pressure (P_{DI}) measured through the passage of balloons; 3) Invasive voluntary muscle strength; 4) Non-volitional invasive muscle strength through magnetic stimulation; 5) Surface electromyography of accessory inspiratory (scalene and ECM) and expiratory (external oblique) muscles. Then, subjects performed an incremental cycle cardiopulmonary exercise testing (CPET). With the respiratory mechanics data, the work of breathing (total WOB) and its isolated components (elastic, resistive and expiratory) were evaluated. **Results:** Chronic respiratory diseases did not show muscle weakness in the static evaluations. However, they showed poor performance in the exercise test and dyspnea as a limiting symptom. They also showed a significant increase in P_{DI} during effort, and in ILDs there is a greater increase in PEs and a low increase in PGa, and in COPD there is a significant increase in PGa during effort. In ILDs, there is greater recruitment of accessory inspiratory muscles, whereas in COPD, in addition to inspiratory recruitment, high abdominal recruitment was also observed. In both diseases it was possible to verify neuromechanical inefficiency of ventilation compared to healthy control subjects. The work of breathing and its components are different in different chronic respiratory diseases. In COPD, there is a considerable increase in resistive and expiratory WOB during exertion, while in DPIF, elastic WOB is responsible for the highest percentage of total WOB. Muscular effort and work of breathing correlated with a higher dyspnea in these diseases. **Conclusions:** Early and increased activity of the respiratory muscles and changes in the work of breathing components significantly contribute to dyspnea, exercise intolerance, and neuromechanical inefficiency of ventilation in COPD and ILDs. There are important differences in the mechanism of generation of diaphragmatic force between these diseases. The observed impairments may not be detectable on static strength tests at rest.

Descriptors: Respiratory muscles. Work of breathing. Pulmonary disease chronic obstructive. Pulmonary fibrosis. Exercise tolerance. Respiratory mechanics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ação da musculatura ventilatória e modelo dos subcompartimentos envolvidos na ventilação.....	04
Figura 2. Alça fluxo-volume de um indivíduo com DPOC.....	06
Figura 3. Classificação das DPIs de acordo com a SBPT.....	09
Figura 4. Curva Pressão x Volume dos componentes do sistema respiratório.....	10
Figura 5. Curva das propriedades elásticas do pulmão (Pel L).....	15
Figura 6. Curva das propriedades elásticas da caixa torácica (Pel CW).....	15
Figura 7. Curvas de propriedade elástica do pulmão (Pel L) e de propriedade elástica da caixa torácica (Pel CW) sobrepostas.....	16
Figura 8. Diagrama de Campbell em um sujeito normal.....	17
Figura 9. Diagrama de Campbell em paciente obstrutivo, ilustrando os efeitos da hiperinflação na atividade dos músculos inspiratórios.....	19
Figura 10. Diagrama de Campbell em paciente restritivo, ilustrando os efeitos da baixa complacência pulmonar.....	20
Figura 11. Fluxograma de coleta de dados dos indivíduos.....	30
Figura 12. Ilustração do posicionamento adequado dos cateteres esofágico no terço distal do esôfago e do cateter gástrico na porção proximal do estomago.....	35
Figura 13. Registro das pressões esofágica e gástrica com a característica imagem em espelho.....	35
Figura 14. Concordância dos valores de pressão esofágica (PEs) e Pressão de Boca (Pmo) durante manobra de Baydur.....	36
Figura 15. Curvas de pressão esofágica (PEs) e pressão gástrica (PGa) e pressão transdiafragmática (P _{DI}) durante manobra máxima de Sniff.....	37
Figura 16. Curvas de pressão gástrica (PGa) e EMG (em RMS) do músculo oblíquo externo abdominal durante manobra de tosse voluntária máxima.....	37

Figura 17. Posicionamento das bobinas para estimulação magnética cervical bilateral do nervo frênico para aquisição das pressões respiratórias não volitivas.....	38
Figura 18. Posicionamento da bobina para estímulo magnético aplicado na altura da décima vértebra torácica para evocação de pressão gástrica não volitiva.....	39
Figura 19. Posicionamento e sinal da EMG de superfície dos músculos acessórios monitorizados no estudo.....	40
Figura 20. Análise dos sinais das pressões esofágica (PEs) e gástrica (PGa), e da atividade eletromiográfica do musculo escaleno anterior (sinais de EMG raw e RMS) na respiração em repouso e durante a realização da manobra de capacidade inspiratória (CI).....	41
Figura 21. Diagrama de Campbell gerado na rotina de análises do trabalho respiratório.....	42
Figura 22. Gráfico de PTP gerado na rotina de análises.....	43
Figura 23. Imagem ilustrativa de um dos indivíduos do estudo mostrando a monitorização completa para obtenção de todos os parâmetros citados, durante a realização do TECP.....	44
Figura 24. Rotina de extração de ciclo médio das variáveis coletadas.....	46
Figura 25. Exemplo de extração de valores a partir de ciclo médio.....	47
Figura 26. Recrutamento dos sujeitos do estudo.....	50
Figura 27. Comportamento das variáveis metabólicas e ventilatórias durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF.....	57
Figura 28. Comportamento das pressões respiratórias e relação entre geração de força e volume durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF.....	59
Figura 29. A) Pressão esofágica (PEs) gerada durante a progressão do exercício em relação à PEs máxima atingida, B) Pressão transdiafragmática em relação à demanda ventilatória.....	60

Figura 30. Comportamento da eletromiografia de superfície (EMG) dos músculos acessórios respiratórios durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF.....	61
Figura 31. Comportamento do trabalho respiratório (WOB) e seus componentes durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF.....	63
Figura 32. Porcentagem de contribuição dos componentes do trabalho respiratório (WOB) no trabalho total durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF.....	64
Figura 33. Exemplo de um diagrama de Campbell mostrando o trabalho respiratório (WOB) e seus componentes no repouso e durante o exercício incremental no grupo controle saudável.....	65
Figura 34. Exemplo de um diagrama de Campbell mostrando o trabalho respiratório (WOB) e seus componentes no repouso e durante o exercício incremental no grupo de pacientes com DPIF.....	66
Figura 35. Exemplo de um diagrama de Campbell mostrando o trabalho respiratório (WOB) e seus componentes no repouso e durante o exercício incremental no grupo de pacientes com DPOC.....	67
Figura 36. Diagramas de Campbell no repouso e no pico do exercício para os 3 grupos estudados, DPOC, DPIF e controles saudáveis. A linha tracejada representa a complacência da caixa torácica (C_w); A linha pontilhada representa a complacência pulmonar dinâmica (CL_{dyn}); A área cinza escuro representa o WOB resistivo, a área cinza claro representa o WOB elástico e a área branca representa o WOB expiratório.....	68
Figura 37 – A) Produto Pressão-Tempo (PTP) em relação à dispneia durante a progressão do exercício B) Relação V_t/P_{DI} em comparação à dispneia durante a progressão do exercício.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados clínicos, demográficos e antropométricos dos grupos avaliados.....	51
Tabela 2. Comparação da função pulmonar entre os grupos avaliados.....	52
Tabela 3. Comparação entre as variáveis de força muscular respiratória não invasivas e invasivas, volitivas e não volitivas.....	54
Tabela 4. Parâmetros Fisiológicos no Pico do Exercício.....	55
Tabela 5. Correlações entre dispneia ao repouso e no pico do esforço com variáveis de interesse nos grupos DPOC e DPIF.....	70

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A respiração humana depende da atividade coordenada de diversos músculos respiratórios e da capacidade destes mesmos gerarem uma pressão subatmosférica. Uma vez que a função muscular respiratória é prejudicada tem se como consequência o aparecimento de diversos problemas que, em maior ou menor intensidade, podem afetar a vida do indivíduo ¹.

As doenças respiratórias crônicas vêm adquirindo cada vez mais importância na saúde pública, pois além de serem frequentes causas de morte, têm como característica principal um grande comprometimento na qualidade de vida ^{1, 2}. Pacientes portadores de disfunções respiratórias queixam-se, no geral, de desconforto respiratório durante suas atividades diárias, e até ao repouso nos casos mais avançados. Nesse contexto, foram de grande contribuição científica os estudos que investigaram os mecanismos responsáveis pelo maior cansaço associado à menor tolerância ao esforço³⁻⁵. Como resultados, foram desenvolvidas terapias específicas e eficazes, tais como o uso de broncodilatadores inalatórios, os quais possibilitaram maior conforto respiratório e maior capacidade de exercício nas doenças obstrutivas⁶. Contudo, muitos aspectos fisiopatológicos nas doenças respiratórias ainda permanecem por serem melhor compreendidos.

A dispneia precoce e intensa aos esforços, sintoma comum em indivíduos com pneumopatias, sofre influência de diversos fatores. Dentre estes fatores, a ativação e a sobrecarga imposta aos músculos ventilatórios são de grande contribuição⁷.

O acometimento muscular respiratório acontece principalmente nas doenças respiratórias crônicas, apesar de muitas vezes possuírem mecanismos distintos. Na Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva (DPOC) por exemplo, a hiperinsuflação pulmonar diminui progressivamente a zona de inserção diafragmática no gradil costal (zona de aposição diafragmática), prejudicando sua capacidade de gerar e manter a força inspiratória em altas demandas ventilatórias^{7,8}. Já na fibrose pulmonar, o aumento substancial do recolhimento elástico “puxa” o diafragma para cima, aumentando a zona de inserção, no entanto não se sabe ao certo se tal alteração é benéfica ou desvantajosa.

Em casos de desmames difíceis da ventilação mecânica, em unidades de terapia intensiva, o papel dos músculos respiratórios torna-se ainda mais dramático, quando muitas vezes esses não conseguem sustentar a demanda ventilatória na ausência da ventilação artificial.

Existem também acometimentos e doenças “primárias” da musculatura ventilatória, como na paralisia diafragmática e em doenças neuromusculares, onde é comum o relato de dispneia e eventualmente insuficiência ventilatória mesmo na ausência de acometimentos pulmonares⁹⁻¹¹.

O estudo da cinemática ventilatória teve importante progresso com alguns estudos das décadas de 70 e 80¹²⁻¹⁴. Nesta época, identificou-se que a alteração de volume na caixa torácica durante os ciclos respiratórios dependia amplamente da atuação sincrônica entre o compartimento torácico e abdominal, caracterizando, assim, a teoria bicompartimental da respiração¹². Neste contexto, dois grupos musculares ganharam especial destaque: o diafragma, como principal efector do ciclo inspiratório, e a musculatura da parede abdominal atuando na expiração¹².

No entanto, estudos posteriores verificaram que a contração isolada diafragmática não era suficiente para insuflar totalmente o compartimento torácico, principalmente em condições de maior demanda ventilatória, como, no exercício físico e na insuficiência respiratória^{15,16}. Desse modo, a atuação da musculatura inspiratória acessória (escaleno, intercostais, paraesternais e esternocleidomastoideo) passou a ganhar maior relevância.

Posteriormente, um novo modelo mecânico proposto subdividiu a caixa torácica em dois subcompartimentos: toracopulmonar (RCp) e toracoabdominal, (RCab). De acordo com este modelo, os músculos inspiratórios acessórios atuam no compartimento superior (RCp) e o diafragma, em contato com o gradil costal, geraria uma variação de pressão intrapleural no segmento inferior (RCab) (Figura 1). Porém a cinemática entre os subcompartimentos (RCp e RCab) não é independente, pois estes são intrinsecamente interligados. Desta forma, o deslocamento de um influencia, obrigatoriamente, na pressão pleural gerada no outro e, como resultado, na variação de volume pulmonar¹⁴.

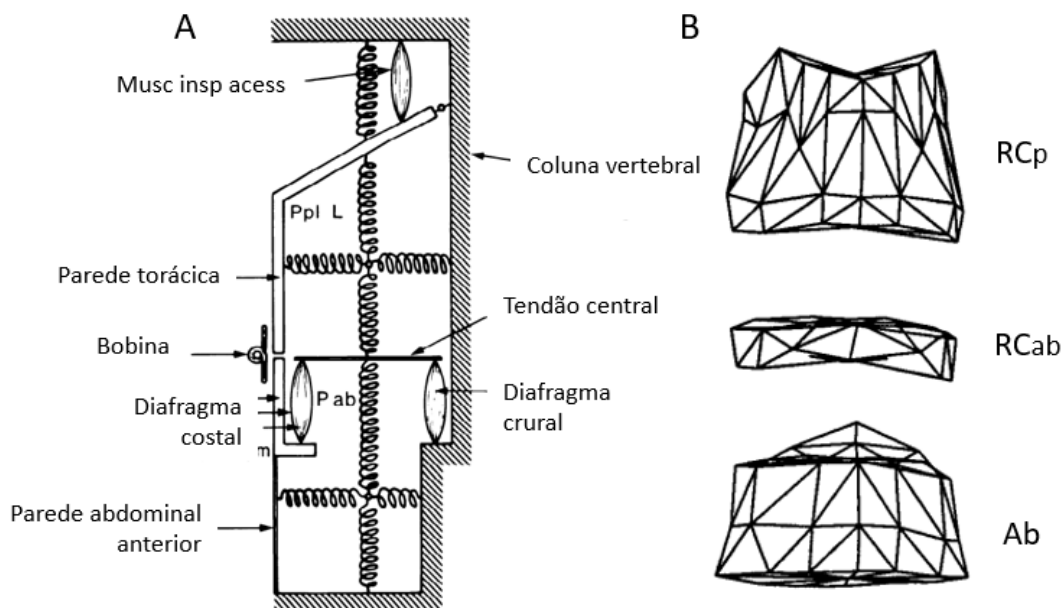


Figura 1 – Ação da musculatura ventilatória e modelo dos subcompartimentos envolvidos na ventilação **(A)**: (i) a ação da musculatura acessória movimentando o tórax superior (RC_p) para cima e anteriormente através da pressão negativa intrapleural nesta região; (ii) diafragma puxando o segmento toracoabdominal (RC_{ab}) para baixo e anteriormente devido à pressão gerada localmente; (iii) abdômen (Ab) que recebe ação da Ppl e expande anteriormente, possibilitando assim a expansão do RC_{ab} caudalmente. **(B)** Visão anterior dos compartimentos ventilatórios: RC_p e RC_{ab} são delimitados ao nível do processo xifóide; RC_{ab} e Ab são delimitados pela margem inferior do último arco costal. Adaptado de Ward *et al.*¹⁴

A magnitude da pressão pleural gerada depende, portanto, de dois fatores: do grau de distorção da caixa torácica em relação à sua condição de equilíbrio (CRF); e da sincronia e inter-relação entre seus subcompartimentos (RC_p e RC_{ab})¹⁴.

Mesmo em baixas demandas ventilatórias, o bom desempenho e a sincronia entre RC_p e RC_{ab} , e também em relação ao compartimento abdominal, é de fundamental relevância para manutenção de um padrão ventilatório eficaz e com baixo custo energético. Com a progressão do exercício, o maior recrutamento da musculatura inspiratória acessória expandindo o RC_p e a ação da musculatura abdominal na expiração mantém uma suficiente área de inserção diafragmática no gradil costal (zona de aposição), proporcionando uma menor sobrecarga e maior vantagem mecânica ao diafragma^{17,18}. Em indivíduos normais, demonstrou-se que a dispneia é menor quando o trabalho ventilatório é distribuído entre os diferentes músculos respiratórios¹⁹.

Tais achados foram descritos em indivíduos normais, os quais provavelmente possuem comportamento distinto dos pacientes com doenças respiratórias. Nas doenças respiratórias crônicas o recrutamento muscular é mais precoce e em alguns casos em assincronia entre os compartimentos. Como resultado, estes pacientes referem mais dispneia e interrompem o exercício precocemente²⁰.

1.1 A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

A DPOC é uma doença caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo, que, geralmente, é progressiva e está associada a uma resposta inflamatória crônica do parênquima pulmonar, e das vias aéreas a partículas e gases nocivos. As exacerbações e as comorbidades contribuem de forma significativa para a sua gravidade²¹.

A DPOC é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, com impacto socioeconômico importante. A prevalência da DPOC varia de 6 a 25% dependendo do critério diagnóstico^{21,22}. Sabe-se que a prevalência é maior nos indivíduos tabagistas e ex-tabagistas, acima de 40 anos e do sexo masculino. No Brasil, a prevalência de DPOC é de aproximadamente 18% no sexo masculino e 14% no sexo feminino²³.

Fisiopatologicamente a DPOC é uma doença inflamatória que afeta as vias aéreas, os alvéolos e potencialmente a circulação pulmonar. Os resultados desta inflamação crônica são o espessamento da parede brônquica, hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucoides e destruição dos espaços alveolares com perda da arquitetura pulmonar. As consequências fisiológicas decorrentes destas alterações são bastante heterogêneas e estão presentes desde as fases iniciais da doença. A limitação ao fluxo aéreo é a principal alteração e resulta da combinação de dois fatores: estreitamento das vias aéreas (edema, muco, remodelamento e fibrose) e diminuição do recolhimento elástico do parênquima pulmonar (enfisema), que favorece o colapso dinâmico das vias aéreas²⁵.

Para que os músculos respiratórios desempenhem adequadamente a sua função na DPOC, é necessário manter um equilíbrio delicado e tênue entre os fatores citados acima. Qualquer evento que modifique a homeostase das compensações fisiológicas, como, por exemplo, uma exacerbação pode levar à sobrecarga muscular e até à insuficiência respiratória²⁶.

A maioria dos pacientes com DPOC apresenta dispneia durante as atividades da vida diária, mesmo aqueles com VEF_1 relativamente preservado^{27,28}.

Durante o esforço máximo, os indivíduos saudáveis e os pacientes com DPOC relatam sensações qualitativamente distintas de desconforto respiratório, tais diferenças se devem ao comportamento mecânico durante o exercício. Nos indivíduos normais, o equilíbrio dos volumes operantes mantém o aumento do volume corrente na porção linear da curva pressão-volume, preservando a relação entre a demanda ventilatória (esforço) e a resposta mecânica (ganho de volume corrente), ou seja, há um acoplamento neuromecânico. Na DPOC, a Hiperinsuflação Dinâmica (HD), presente em 80-85% dos casos, desloca a expansão do V_t durante o exercício para a porção superior e não linear da curva pressão-volume, aumentando significativamente o esforço necessário para manter a ventilação (Figura 2)²⁹. Esse desacoplamento neuromecânico entre o esforço respiratório e a ventilação é um dos principais determinantes da dispneia e intolerância ao exercício na DPOC²⁹.

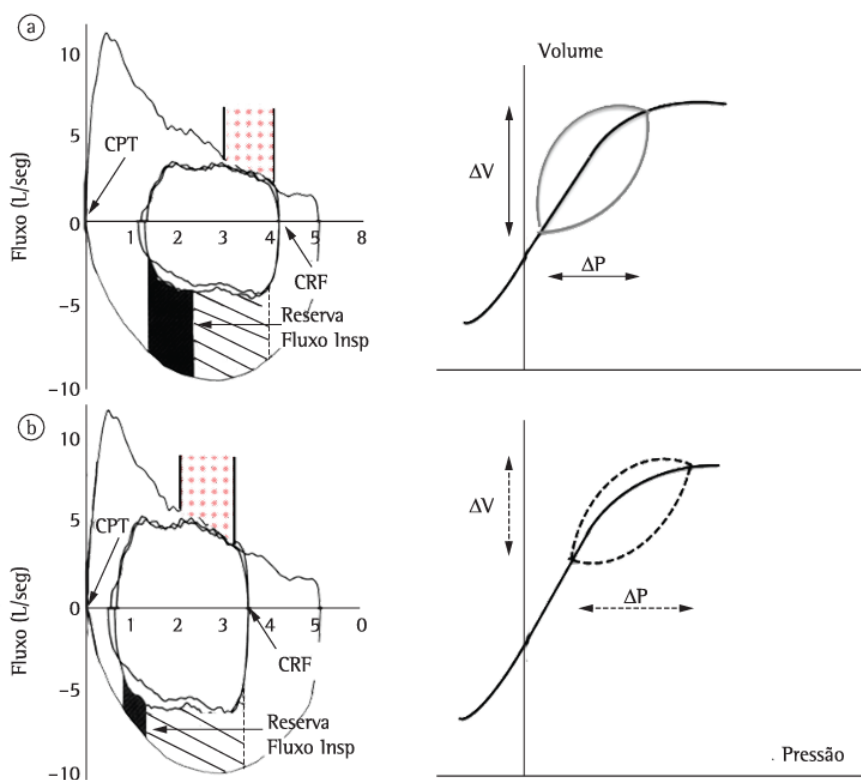


Figura 2 – Alça fluxo-volume de um indivíduo com DPOC. Na condição **a**, está representado um paciente com DPOC com limitação ao fluxo expiratório (área em vermelho), com baixa demanda ventilatória ao esforço, mantendo-se na porção linear da curva pressão-volume. Na condição **b**, está representado o mesmo paciente, mas agora em alta demanda ventilatória e um maior deslocamento da CRF em direção à CPT (hiperinsuflação dinâmica). Nota-se que ele já não permanece totalmente na porção linear da curva pressão-volume e, apesar de gerar maior gradiente de pressão, obtém um baixo ganho de volume²⁹

Estudos têm atribuído a sensação de dispneia em parte ao desequilíbrio entre demanda ventilatória e trabalho muscular³⁰. Acredita-se que quando os músculos respiratórios estão trabalhando muito próximo de sua capacidade máxima para atender uma demanda ventilatória e metabólica, é desencadeada a sensação de dispneia no indivíduo como um efeito neural de proteção. O fato de o indivíduo com DPOC possivelmente possuir uma musculatura respiratória em desvantagem anatômica e funcional seria um dos motivos da dispneia precoce e aumentada nesses pacientes³¹.

A estrutura e a função dos músculos respiratórios e periféricos são, frequentemente, comprometidas nos pacientes com DPOC em virtude da inflamação sistêmica característica da doença²⁶. A presença de disfunção muscular reduz a qualidade e a expectativa de vida destes pacientes³².

Na DPOC, o comprometimento dos músculos respiratórios pode contribuir para o desenvolvimento de hipercapnia, limitação ao exercício³³, além de estar associado a maior risco de hospitalização e mortalidade precoce^{34,35,36}.

Apesar deste comprometimento funcional, o diafragma dos pacientes com DPOC adapta-se a esta situação desfavorável. Quando a força respiratória é medida em repouso (CRF), a força gerada pelos pacientes é menor que aquela gerada em indivíduos saudáveis, porém quando forçados a aumentar o volume pulmonar durante o exercício o diafragma de pacientes com DPOC pode gerar até mais força estática que em indivíduos saudáveis³⁷. Acredita-se que a sobrecarga muscular ao longo da história natural da doença funcione como um treinamento e induza uma série de alterações celulares e moleculares, incluindo encurtamento dos sarcômeros, aumento na proporção de fibras de miosina de cadeia pesada I, rede de capilares e na densidade de mitocôndrias³⁸⁻⁴⁰.

Durante o exercício, por conta da hiperinsuflação dinâmica, a musculatura inspiratória, que já estava sobrecarregada no repouso, tem que superar um elevado gradiente de pressão (auto-PEEP) para iniciar um novo ciclo respiratório. Por conta disso, muitos pacientes com DPOC recrutam mais amplamente a musculatura inspiratória acessória, com relevantes repercussões sobre a sensação de dispneia¹⁹. Diferentemente das respostas sensoriais em indivíduos normais, nos quais o recrutamento da musculatura acessória auxilia na manutenção de um padrão

ventilatório eficaz e com baixo custo energético, na DPOC grave, quanto menor o recrutamento da musculatura inspiratória acessória, menos desconforto respiratório eles costumam relatar⁴¹. Provavelmente, a dispneia na DPOC não é consequência somente do recrutamento dos músculos acessórios isoladamente, mas sim do equilíbrio dinâmico entre a participação destes, do diafragma e da cinemática ventilatória.

1.2 Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes (DPIF)

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são um grupo extenso e heterogêneo de afecções caracterizadas por um misto de inflamação e fibrose acometendo o interstício pulmonar, que são agregadas coletivamente em razão da semelhança de achados clínicos, radiológicos e funcionais.⁴²⁻⁴⁶

A etiologia das DPIs é muito variável. Existem quadros com etiologia bem definida como, por exemplo, pneumoconioses, doenças autoimunes do tecido conjuntivo, pneumopatias induzidas por drogas e pneumonia de hipersensibilidade. Outras DPIs, contudo, têm etiologia desconhecida, como, por exemplo, a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). As DPIs também se caracterizam por grande variabilidade na apresentação, uma mesma doença pode apresentar evolução aguda ou crônica, podem haver diferentes aspectos radiológicos e anatomopatológicos e doenças dentro da mesma subcategoria podem ter progressão e prognósticos muito diferentes⁴⁷.

Um diagnóstico preciso das DPIs, é muito importante para o manejo dos pacientes⁵⁰. Por isso o diagnóstico envolve esforços multidisciplinares com avaliação clínica, radiográfica e patológica^{48,49,50}.

Em 2002, a *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS) propuseram uma classificação das DPIs⁴⁸. Em 2012, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) apresentou sua classificação para as DPIs⁴⁷ (Figura 3).

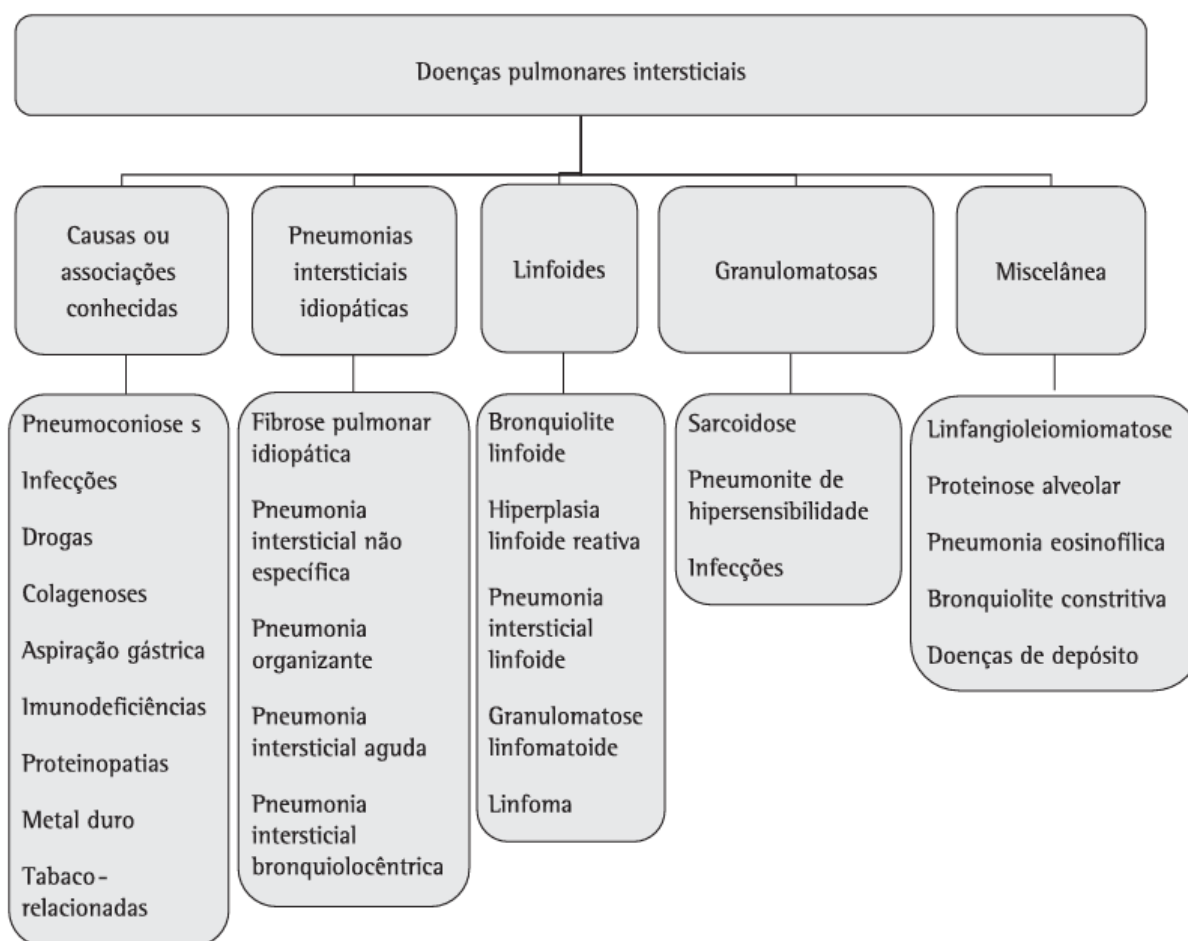


Figura 3 – Classificação das DPIs de acordo com a SBPT⁴⁷

Existem mais de 300 entidades reconhecidas dentro do espectro das DPIs, representando uma importante causa de morbimortalidade. Embora, individualmente, a maioria das DPIs sejam raras, de forma coletiva, estima-se que as DPIs contribuam por 15% dos casos em clínicas respiratórias⁵¹⁻⁵³.

Do ponto de vista fisiopatológico as Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes (DPIFs) são doenças inflamatórias que afetam o interstício pulmonar. O acometimento inflamatório envolve obliteração completa ou parcial das unidades alveolares, invasão dos espaços alveolares por células ou exsudato inflamatório, espessamento das paredes alveolares por deposição de matriz extracelular e destruição do parênquima pulmonar. As consequências fisiológicas decorrentes destas alterações são a perda funcional da unidade alvéolo-capilar, alteração da mecânica pulmonar e disfunção hemodinâmica secundária⁵⁴⁻⁵⁷.

A fibrose do interstício pulmonar acarreta uma redução importante da complacência pulmonar. Esta redução da complacência gera um deslocamento

para direita e para baixo na curva pressão x volume do pulmão em quaisquer volumes pulmonares (Figura 4). O recolhimento pulmonar é aumentado ao longo de toda capacidade inspiratória. Há uma redução dos volumes e capacidades pulmonares, sobretudo das capacidades vital (CV) e pulmonar total (CPT). As DPIFs caracterizam-se funcionalmente, portanto, como um distúrbio ventilatório restritivo⁵⁴⁻⁵⁷.

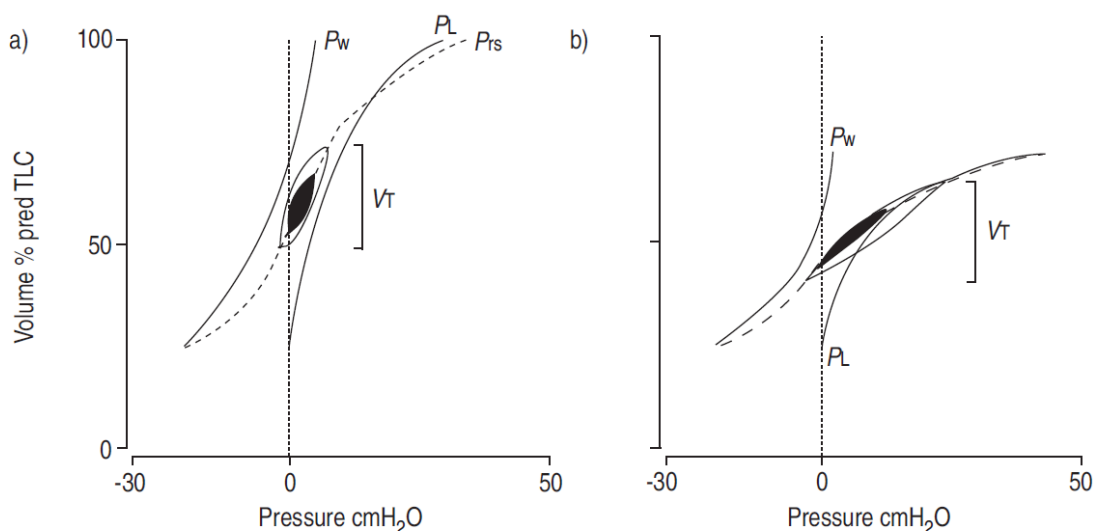


Figura 4 - Curva Pressão x Volume dos componentes do sistema respiratório: caixa torácica (P_w) e parênquima pulmonar (P_L). Comportamento fisiológico em um indivíduo normal (a) e na fibrose pulmonar (b). Nota-se a queda acentuada da complacência do componente pulmonar (P_L) no doente com fibrose pulmonar⁵⁵.

Como consequência da redução da complacência pulmonar, os pacientes com DPIFs têm um padrão respiratório típico no repouso que se acentua no esforço, caracterizado por aumentos significativos da frequência respiratória (FR) para compensar a limitação do volume corrente (V_t) resultando em um ritmo de respiração rápida e superficial⁵⁵.

Nas DPIFs, o padrão de respiração rápida e superficial reduz o V_t (diminuindo picos de força) e gera incrementos de FR (com reduções proporcionais no T_I e T_{TOT}). Desta forma, minimiza-se a ocorrência de fadiga muscular através da redução da força total gerada pelos músculos respiratórios⁵⁶.

Contudo, apesar de mecanicamente adaptados para melhorar a eficiência ventilatória, esse pequeno deslocamento de V_t e maior FR parecem estar associadas com uma maior sensação de dispneia nas DPIFs⁵⁸.

Nesses pacientes com doença pulmonar restritiva os incrementos de volume pulmonar ao longo da capacidade inspiratória ocorrem nas porções não lineares da curva pressão-volume. Desta forma, ocorre uma sobrecarga significativa do recolhimento elástico e o volume corrente rapidamente atinge seu teto em torno de 50-60% da capacidade vital resultando em taquipneia extrema^{55,57}.

Outra alteração importante nesses pacientes é a disfunção da troca gasosa que ocorre por destruição do leito capilar pulmonar e da membrana alvéolo-capilar acarretando em alteração da relação ventilação-perfusão (V/Q) e limitação na difusão do oxigênio⁵⁹. Uma dessaturação acentuada é comum de ser observada em pacientes com FPI mesmo após testes submáximos⁶⁰.

Mais recentemente na literatura, vem sendo destacada a importância da disfunção muscular (periférica e ventilatória) nos pacientes com DPIFs⁶¹. Considerando os vários fatores de risco (inatividade, uso de corticoides, estado inflamatório, desnutrição, hipóxia e envelhecimento) muitas vezes presentes nos pacientes com DPIFs, a presença da disfunção muscular deve ser ressaltada como importante contribuição na limitação do desempenho seja nas atividades de vida diária ou no exercício em pacientes com DPIFs⁶².

O distúrbio restritivo do parênquima pulmonar força a musculatura ventilatória, em especial a inspiratória, a gerar maiores gradientes de pressão pleural, para contrapor a elevada elastância pulmonar. Devido a isto, o diafragma é constantemente ativado, sendo que o mesmo pode ocorrer com os músculos inspiratórios acessórios⁶³.

Entretanto, nos distúrbios ventilatórios restritivos, os baixos volumes pulmonares operantes determinam encurtamento dos músculos inspiratórios. Este encurtamento mecânico acaba funcionando como mecanismo de adaptação, favorecendo a musculatura inspiratória pela melhor relação tensão-comprimento⁶⁴.

A sobrecarga crônica de trabalho sobre os músculos respiratórios, ainda que possa resultar num “efeito de treinamento”, leva a efeitos deletérios sobre a função muscular ventilatória e provavelmente gera maior impacto clínico da doença⁶².

A dispneia é o sintoma principal nas DPIFs e tem caráter usualmente progressivo, podendo evoluir para condições incapacitantes, mesmo ao repouso. A intensidade da dispneia encontra-se aumentada quando comparados com indivíduos saudáveis para qualquer intensidade de consumo de oxigênio (VO₂) ou ventilação minuto no exercício^{65,66}.

Durante o exercício, a dispneia usualmente é um sintoma limitante e, às vezes, determina a interrupção dos testes de exercício máximo ou mesmo submáximo. Os mecanismos da dispneia no exercício nesses pacientes ainda não são completamente compreendidos^{65,66}.

Acredita-se que em pacientes com DPIFs há um aumento do trabalho e do custo energético da ventilação, pois a relação entre o esforço muscular inspiratório e o volume corrente gerado é permanentemente elevado em qualquer nível da ventilação durante o exercício. Nas DPIFs, a intensidade da dispneia apresenta correlação com o aumento da relação VT/CI ao longo do exercício e com o aumento da relação esforço (pressão esofágica) e deslocamento (V_t) considerado um índice de dissociação neuromecânica^{65,66}.

Em indivíduos saudáveis, no exercício, ocorre uma adaptação fisiológica constante que inclui o controle dos volumes pulmonares operantes, resistência das vias aéreas, além de ajustes do padrão ventilatório. Essas adaptações objetivam um acoplamento neuromecânico eficiente do sistema respiratório, podendo ser verificado através da boa relação entre o esforço (P_{pl}) e a resposta mecânica do sistema (V_t)^{67,68}.

Este acoplamento neuromecânico harmônico e eficiente parece estar alterado nas DPIFs. Nestes pacientes, a relação esforço/deslocamento está desproporcionalmente aumentada ao longo do exercício.

Outro aspecto relevante na investigação da dispneia nas DPIFs, ainda pouco explorado na literatura, é a participação dos músculos ventilatórios inspiratórios acessórios e expiratórios abdominais.

Todos estes achados sobre a cinemática ventilatória e ativação muscular durante o esforço foram descritos na maioria das vezes em indivíduos normais, porém pouco explorados nas doenças respiratórias. Nesses pacientes a sobrecarga mecânica deve acarretar um recrutamento muscular mais precoce e talvez ineficiente, podendo levar a situações como assincronia, aumento da dispneia e desacoplamento neuromecânico.

1.3 Trabalho respiratório

Na física podemos definir **Trabalho** como o produto da força e do deslocamento, medido em joules (J) onde 1 J é o gasto necessário para o deslocamento de um metro. A equação para o trabalho em sua forma mais básica é **Trabalho = Força × Distância**.

Mas, na fisiologia respiratória, não costumamos descrever a função respiratória em termos de força ou distância, faz mais sentido convertermos essas grandezas para pressão e volume. Para entendermos melhor essa conversão podemos segmentar o raciocínio, de forma que:

$$\text{Trabalho} = \text{Força} \times \text{Distância}$$

onde

$$\text{Força} = \text{Pressão} \times \text{Área}$$

sendo que

$$\text{Pressão} = \text{Força} / \text{Área}$$

e

$$\text{Trabalho} = \text{Pressão} \times \text{Área} \times \text{Distância}$$

onde

$$\text{Área} \times \text{Distância} = \text{Volume}$$

Portanto

$$\text{Trabalho} = \text{Pressão} \times \text{Volume}^{69}$$

O trabalho respiratório, também muito conhecido pelo termo em inglês “Work of Breathing” (WOB) refere-se ao trabalho realizado pelos músculos respiratórios (diafragma e músculos acessórios ins e expiratórios) durante a ventilação. Este trabalho é realizado principalmente contra três grupos de forças: (1) as forças elásticas geradas no tecido pulmonar quando ocorre uma mudança de volume; (2) as forças resistivas causadas pela resistência das vias aéreas (fluxo- resistivas) e pela deformação visco-elástica do tecido pulmonar; (3) as forças inerciais, que dependem da massa de tecido e dos gases. Com base nesta classificação, o trabalho respiratório pode ser denominado como elástico, resistivo ou inercial (este último geralmente considerado negligenciável em situações normais) ^{69,70}.

Em um indivíduo saudável, em repouso, o trabalho respiratório é de cerca de 0,35 J/L, essa respiração em repouso tem um custo de oxigênio de cerca de 0,25 -

0,5 ml O₂ por 1000 ml de ventilação, ou algo em torno de 1-2% do VO₂ máximo, caracterizando uma alta eficiência respiratória^{71,72,73}.

Acredita-se que essa eficiência ventilatória aconteça principalmente devido ao fato de grande parte da energia utilizada na respiração normal é trabalho realizado contra os elementos elásticos do sistema respiratório, ou seja, essa energia cinética potencial é armazenada nos tecidos, alongando-os na inspiração, e retornando na expiração^{71,72,73}.

Dado que o trabalho é a pressão multiplicada pelo volume como demonstrado, é esperado que possamos apresentá-lo como a área em um gráfico de pressão vs. Volume em um plano cartesiano. Tal gráfico pode ser definido como o trabalho necessário para inflar os tecidos pulmonares elásticos da CRF até um determinado volume corrente.

Um das técnicas gráficas mais comumente utilizadas para estimar o WOB foi sugerida por Edward J. M Campbell em 1958⁷⁴. O diagrama de Pressão-Volume de Campbell, ou simplesmente "Diagrama de Campbell" como ficou mais conhecido, faz a interação pressão-volume através de um gráfico específico e os cálculos de trabalho são extraídos matematicamente da área dos componentes deste gráfico. O diagrama é construído traçando a relação dinâmica entre a pressão pleural (medida através de balão esofágico) e o volume pulmonar durante a respiração (medido através de um pneumotacógrafo), estas variáveis são dispostas sobre as curvas de propriedade elástica passivas do Pulmão (Pel L) (Figura 5) e da parede torácica (Pel cw) (Figura 6)^{74,75}.

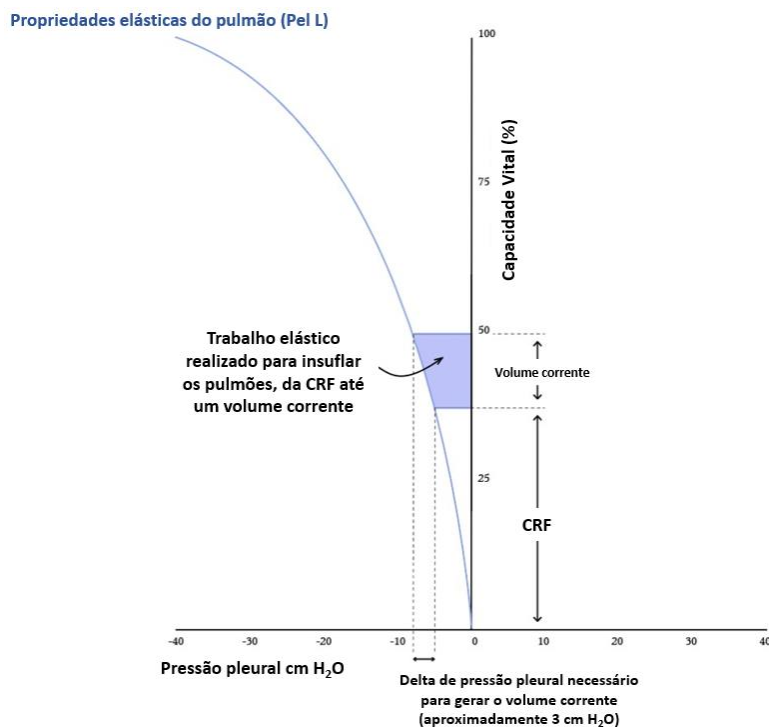


Figura 5 – Curva das propriedades elásticas do pulmão (Pel L) disposta em plano onde temos no eixo X a pressão pleural e no eixo Y o volume pulmonar. Nota-se que a variação da pressão pleural sobre o plano representa a força motriz respiratória que incidirá sobre o tecido pulmonar, gerando o ganho de volume

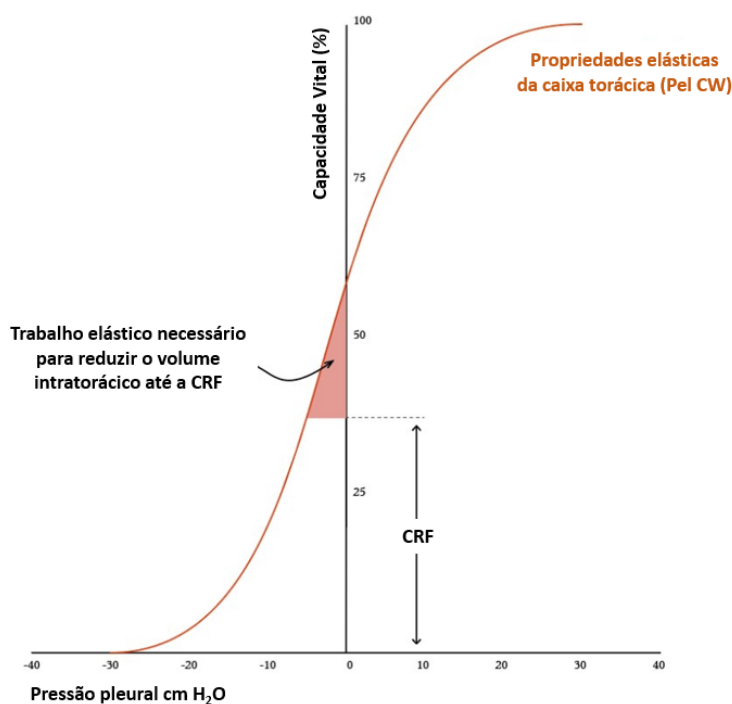


Figura 6 – Curva das propriedades elásticas da caixa torácica (Pel CW) disposta em plano onde temos no eixo X a pressão pleural e no eixo Y o volume pulmonar. Nota-se que como a tendência da caixa torácica é de expansão, é necessário trabalho para reduzir o volume intratorácico até a CRF

Se sobreplotarmos as curvas de Pel L e Pel CW, podemos ver que elas se contrapõem (Figura 7). A implicação mais significativa disso é que parte do trabalho feito para inflar o pulmão é feito pela parede torácica, ou seja, a retração elástica da caixa torácica serve para inflar o pulmão sem qualquer assistência muscular. Em indivíduos normais a inspiração começa no volume de relaxamento do sistema respiratório (CRF), onde o Pel L e Pel CW se equiparam (isto é, onde a tendência do pulmão recuar é igual à tendência da parede torácica para se expandir) (Figura 7)^{75,76}.

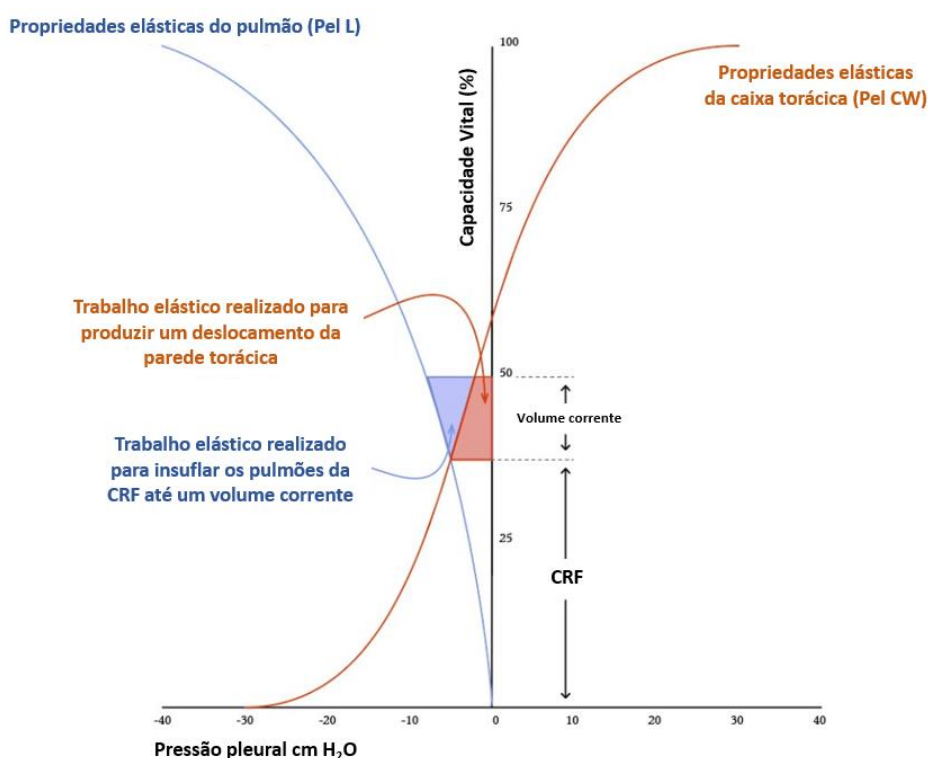


Figura 7 – Curvas de propriedade elástica do pulmão (Pel L) e de propriedade elástica da caixa torácica (Pel CW) sobrepostas. Nota-se que a intersecção das curvas (reco elástico do pulmão vs. tendência de expansão da caixa torácica) garante que o sistema respiratório atinja a CRF sem necessidade de ação muscular ativa, de tal forma que em condições de normalidade a CRF é igual ao volume de relaxamento do sistema respiratório (Vrel)

A ação muscular inspiratória resulta em geração de gradiente de pressão inspiratória (P_{insp}), por conseguinte de fluxo inspiratório, e assim aumenta o volume pulmonar, gerando uma curva ascendente à esquerda da Pel L no diagrama de Campbell. A distância entre Pel CW e Pel L em qualquer ponto do diagrama representa a ação muscular inspiratória dedicada à expansão do pulmão naquele dado volume. A inspiração termina no Pel L onde os músculos inspiratórios relaxam

(ponto de fluxo zero), dando início à expiração, que em situações normais em repouso é geralmente passiva, e o sistema respiratório retorna ao seu volume de relaxamento, voltando a cruzar sobre o $P_{el\ cw}$ (Figura 8)^{75,76}.

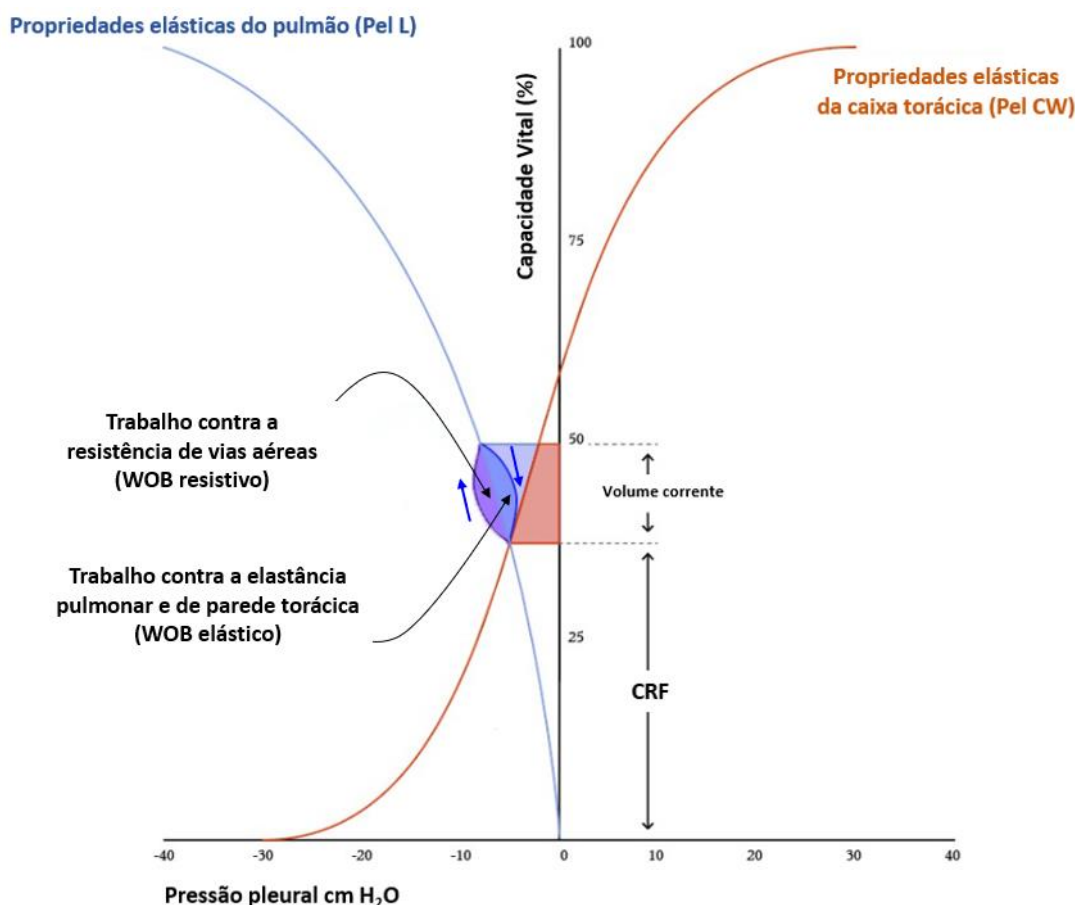


Figura 8 - diagrama de Campbell em um sujeito normal, onde o volume pulmonar é apresentado no eixo Y e a pressão pleural no eixo X. A linha contínua (laço) em formato de lente representa uma respiração completa a partir da CRF; As setas azuis mostram a direção do movimento respiratório. A área roxa à esquerda da curva de $P_{el\ L}$ mostra o trabalho feito contra resistência (WOB resistivo), e a área azul à direita da curva de $P_{el\ CW}$ mostra o trabalho feito contra a elastância do pulmão (WOB elástico)

Desta forma, temos um diagrama que descreve os componentes do trabalho respiratório:

- **Trabalho elástico:**
 - Trabalho realizado para superar a retração elástica do pulmão;
 - Trabalho realizado para vencer a retração elástica do tórax;
- **Trabalho resistivo:**
 - Trabalho feito para superar a resistência do tecido pulmonar;

- Resistência da parede torácica;
- Resistência das vias aéreas;

1.3.1 Trabalho respiratório nas patologias pulmonares

Em indivíduos com alterações respiratórias agudas ou crônicas tais como pacientes com DPOC, DPIF, ventilados mecanicamente ou até mesmo indivíduos saudáveis durante o exercício sabemos que o WOB se encontrará alterado. As principais mudanças encontradas quando analisamos os componentes do WOB estão relacionadas com seus componentes resistivos ou elásticos, sendo um ou outro favorecido de acordo com a alteração ou doença de base. Outro ponto de alteração frequente do WOB é relacionado com a necessidade de expiração ativa quando há uma maior demanda ventilatória ou quando o sistema trabalha sobre uma mecânica desfavorável^{77,78}.

Diversas situações podem levar ao aumento da resistência inspiratória, como espessamento da mucosa brônquica devido à inflamação e edema, infiltração celular, hiperplasia das glândulas de muco em vias aéreas maiores e hipertrofia de músculo liso. Na DPOC os principais fatores responsáveis pelo aumento da resistência inspiratória são a inflamação da via aérea e principalmente a destruição de pequenas vias aéreas e perdas estruturais que mantêm as vias aéreas abertas, resultando assim em maior resistência ao fluxo (Figura 9)^{77,78}.

A hiperinsuflação dinâmica está presente em muitos pacientes com DPOC desde a respiração em repouso, aumentando com o exercício. A hiperinsuflação dinâmica é acompanhada por um aumento intrínseco da pressão positiva no final da expiração (PEEPi), que pode ser descrita como uma pressão alveolar positiva no final da expiração (PEEP) que não é aplicada extrinsecamente. Quando há existência de PEEPi a inspiração se inicia a partir de um volume acima do volume de relaxamento devido o aumento da CRF, obrigando os músculos inspiratórios a gerarem uma pressão pleural ainda maior antes que a pressão alveolar se torne subatmosférica para iniciar o fluxo inspiratório. A PEEPi dinâmica representa assim uma carga inspiratória adicional que deve ser superada para a inspiração (Figura 9)⁷⁹⁻⁸³.

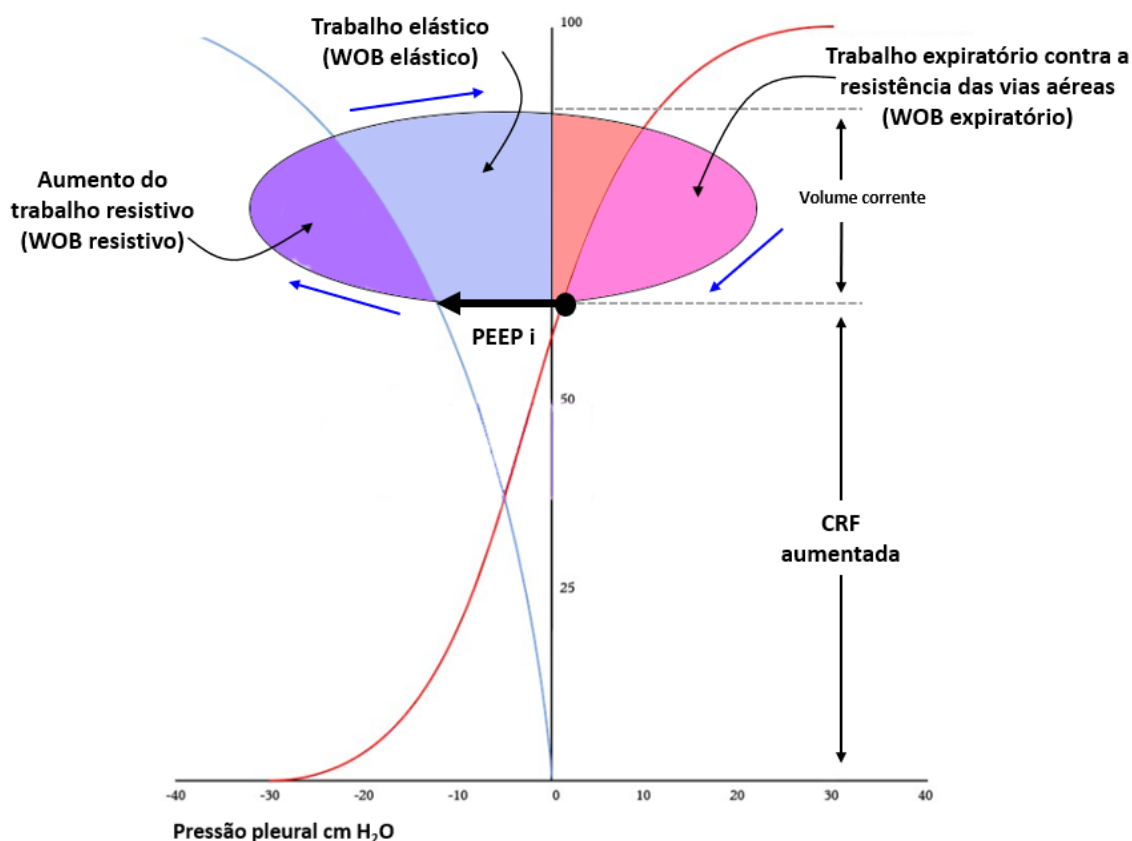


Figura 9 - Diagrama de Campbell em paciente obstrutivo, ilustrando os efeitos da hiperinflação na atividade dos músculos inspiratórios. É possível observar que a CRF é aumentada, ficando acima do volume de relaxamento do sistema respiratório. A PEEP_i (Seta preta horizontal) é a pressão que deve ser superada antes do fluxo inspiratório começar. As setas azuis mostram a direção do movimento respiratório. A área roxa representa o trabalho feito contra resistência (WOB resistivo), a área azul representa o trabalho feito contra a elastância do pulmão e da parede torácica (WOB elástico) e a área rosa representa o trabalho expiratório necessário para retornar à CRF (WOB expiratório)

Já em patologias caracterizadas pela baixa complacência pulmonar e aumento da retração elástica vemos um comportamento diferente no diagrama de Campbell. Para atingir o mesmo volume corrente, uma quantidade muito maior de trabalho deve ser realizada para superar o aumento da retração elástica dos pulmões, enquanto a contribuição da parede torácica permanece a mesma. Além disso, pode-se notar que o CRF está diminuída devido o aumento da pressão de retração elástica dos pulmões, essa menor CRF acaba sendo onde a retração da parede torácica e a retração elástica do pulmão encontram seu novo ponto de equilíbrio (Figura 10)^{76,84}.

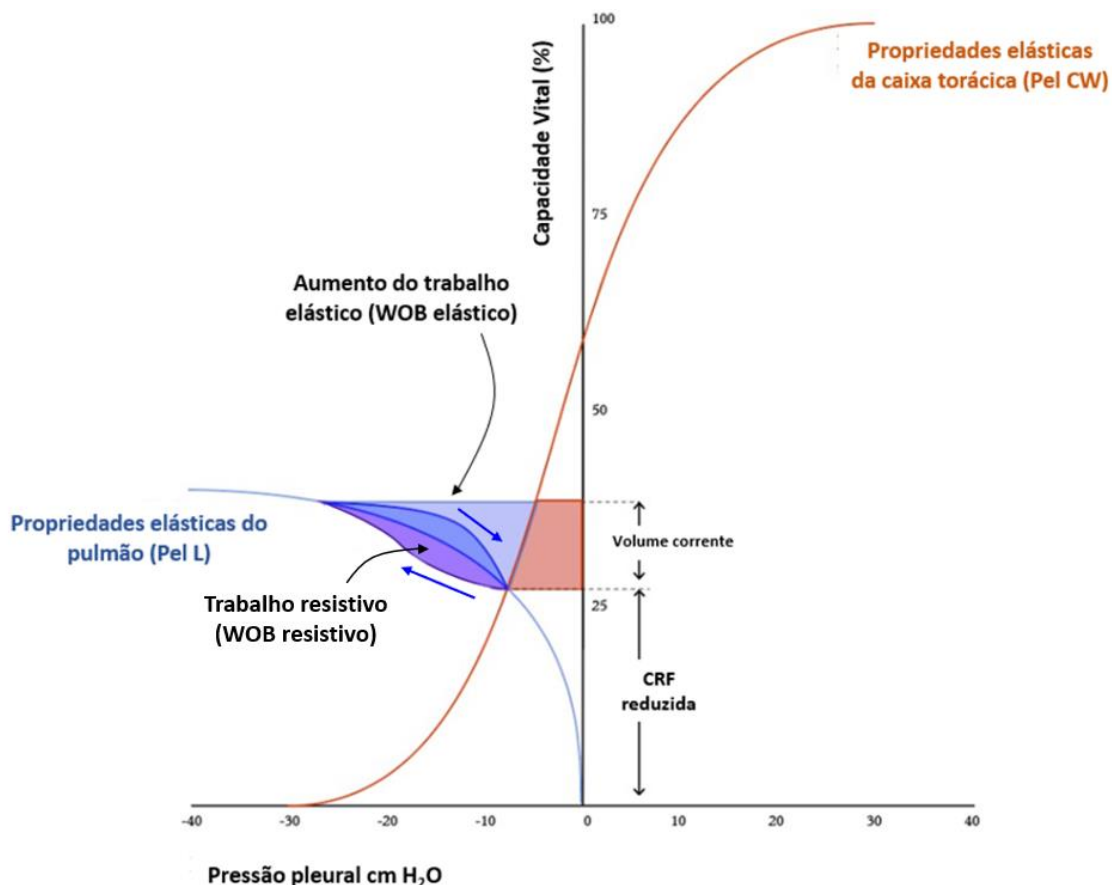


Figura 10 - Diagrama de Campbell em paciente restritivo, ilustrando os efeitos da baixa complacência pulmonar. É possível observar que a CRF é reduzida. Observa-se que a redução das propriedades elásticas do pulmão (Pel L) acarreta em uma necessidade de aumento do gradiente de pressão pleural para geração de volume pulmonar. As setas azuis mostram a direção do movimento respiratório. A área roxa representa o trabalho feito contra resistência (WOB resistivo), a área azul representa o trabalho feito contra a elastância do pulmão e da parede torácica (WOB elástico)

Alguns estudos prévios já utilizaram ferramentas de mensuração do WOB em diversas populações como pacientes críticos⁸⁵, traqueostomizados⁸⁶, atletas⁸⁷, Insuficiência Cardíaca (IC)⁸⁴, dentre outras. Em relação as doenças respiratórias em específico, podemos encontrar na literatura alguns estudos com abordagens iniciais básicas sobre os componentes de trabalho no indivíduo DPOC^{79,80}, porém na maior parte em condições de repouso, sem avaliação durante o exercício incremental e situações de alta demanda ventilatória. A literatura se torna mais escassa ainda quando buscamos estudos de avaliação de trabalho ventilatório em populações de pacientes com DPIF.

Apesar da importância da mensuração do trabalho respiratório, muitas vezes os músculos respiratórios também podem despendem gasto energético durante a fase isométrica da respiração, em que não há deslocamento de volume, gerando

uma espécie de “trabalho oculto”, onde há gasto energético sem troca ventilatória efetiva. Neste contexto, a medida do produto pressão-tempo (“pressure-time product” – PTP) pode ser uma ferramenta valiosa para avaliar o custo energético para os músculos respiratórios. O PTP é estimado através da relação entre a Pressão esofágica inspiratória pelo tempo inspiratório. É, portanto uma medida mais precisa do esforço respiratório e do gasto energético total, sendo amplamente utilizada em diversos estudos quando se busca determinar o grau de esforço respiratório do indivíduo⁸⁸⁻⁹¹.

A avaliação do trabalho respiratório e seus componentes, em associação à monitorização dos músculos inspiratórios acessórios e expiratórios, durante a progressão do exercício nas principais doenças respiratórias crônicas pode resultar em importantes achados relacionados à limitação ao esforço e maior dispneia nesses pacientes. Apesar de estudos citados anteriormente, nenhum deles utilizou uma monitorização múltipla no esforço físico.

2 Hipóteses do Estudo

2 HIPÓTESES DO ESTUDO

A hipótese principal é que nas doenças respiratórias crônicas (DPOC e DPIF) o trabalho ventilatório e seus componentes estejam associados não somente com pior desempenho e maior dispneia durante o exercício, mas também com desacoplamento neuromecânico da ventilação causado por alterações no padrão de recrutamento dos músculos respiratórios. Em adição, devem haver diferenças nos padrões de respostas dos músculos inspiratórios e até expiratórios entre a DPOC e a DPIF.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Descrever o trabalho ventilatório e a função dos músculos ventilatórios na DPOC e na DPIF, comparando com o grupo controle de indivíduos saudáveis.

3.2 Objetivos secundários

Correlacionar o trabalho respiratório e as respostas musculares ventilatórias com outras variáveis mensuradas durante o esforço:

- desempenho;
- eficiência ventilatória;
- dispneia;

4 Metodologia

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, caso-controle, envolvendo 60 participantes de pesquisa, sendo 20 portadores de DPOC, 20 portadores de DPIF e 20 voluntários saudáveis.

4.2 População

Todos os sujeitos do estudo foram recrutados em três subprojetos do projeto temático intitulado “**Avaliação da musculatura ventilatória ins e expiratória nas doenças respiratórias**”, realizado no Instituto do Coração – InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – HCFMUSP, projeto FAPESP sob o N° 2010/08947-9, aprovado pela CAPPesq sob o N° 0835/11.

Todos os sujeitos de pesquisa recrutados estavam em acompanhamento nos ambulatórios de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e de Doença Pulmonar Intersticial da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Foram incluídos no estudo todos os participantes que preencheram os critérios abaixo detalhados.

4.3 Critérios de inclusão

Grupo DPOC:

- Diagnóstico clínico-funcional de DPOC definido pela presença de sintomas clínicos compatíveis, exposição a um fator de risco (carga tabágica > 20 maços/ano e VEF₁/CVF pós-broncodilatador < 70%);
- Estabilidade clínica, ou seja, ausência de exacerbações ou hospitalizações relacionadas à doença de base e ausência de mudança no esquema terapêutico nos últimos dois meses;

Grupo DPIF:

- Diagnóstico clínico-funcional de DPIF definido pela presença de sintomas clínicos e alterações tomográficas compatíveis, espirometria com CVF < 80% do predito;
- Estabilidade clínica, ou seja, ausência de exacerbações ou hospitalizações relacionadas à doença de base e ausência de mudança no esquema terapêutico nos últimos dois meses;

Voluntários saudáveis (Controle):

- Idade > 18 anos;
- CVF > 80% do predito;
- VEF1 > 80% do predito;
- VEF1/CVF > 0,70;

Todos os participantes de pesquisa assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação no estudo.

4.4 Critérios de exclusão

- Alterações musculoesqueléticas ou cognitivas que impedissem a realização do TECP;
- Cardiopatia moderada/grave (classe funcional > 2 NYHA) e/ou descompensada;
- Obesidade grau III (IMC > 40 kg/m²);
- Distúrbio ventilatório restritivo (CPT < 80% do previsto) de origem não pulmonar, como distrofias musculares ou alterações conformacionais de caixa torácica.

Grupo DPOC:

- Diagnóstico de asma ou bronquiectasia;
- Deficiência de α 1-antitripsina;
- Uso de oxigenioterapia domiciliar (P_aO_2 < 55 mmHg ou SpO_2 de repouso < 88%);

Grupo DPIF:

- Diagnóstico de miosite ou miopatias associadas às DPIFs;

- Uso de oxigenoterapia;

Voluntários Saudáveis (Controle):

- Presença de doenças cardiovasculares ou musculoesqueléticas que pudessem limitar o exercício;
- Indivíduos com obstrução nasal;
- Gestantes;
- Indivíduos com alterações cognitivas;
- Atletas profissionais ou amadores (performance competitiva);

4.5 Cálculo amostral

Definimos por uma amostra de conveniência, baseado no fato deste ser um estudo fisiológico observacional com medidas invasivas. Em estudos prévios similares, uma amostra de cerca de 12 a 20 indivíduos foi suficiente para detectar diferenças significativas entre os grupos^{64,66,83,92,93}. Com isso, definimos em 20 indivíduos por grupo.

4.6 Aprovação da pesquisa

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

4.7 Fluxograma da coleta de dados

As avaliações utilizadas neste protocolo foram realizadas em visita única de aproximadamente 3 horas (Figura 11).

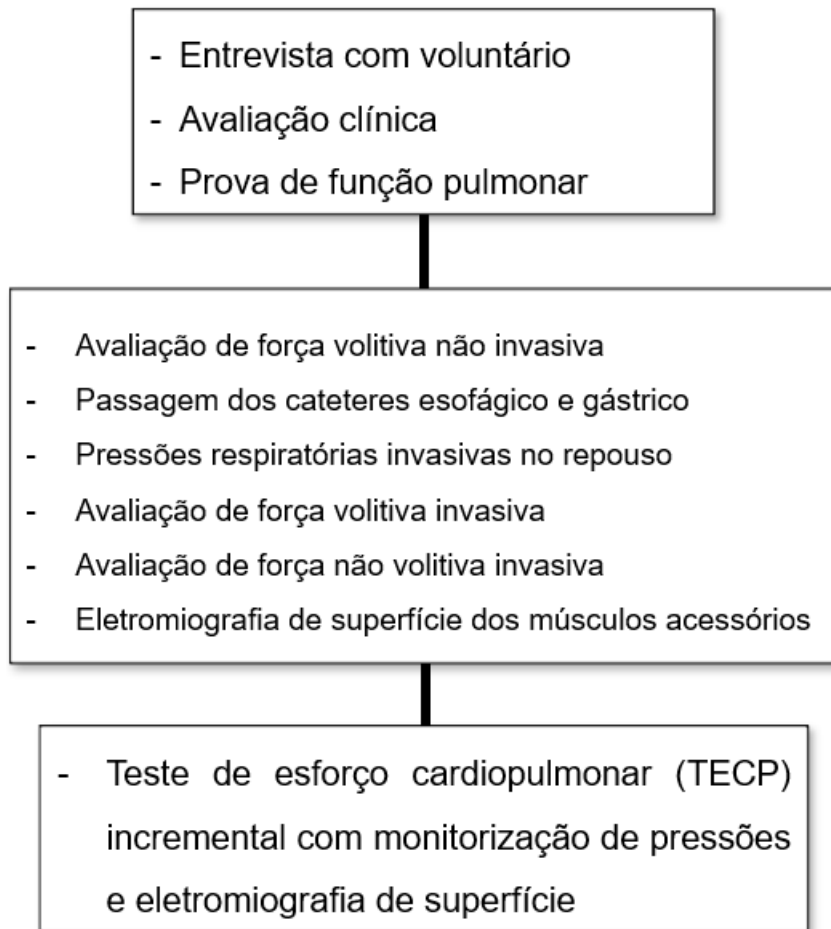


Figura 11 - Fluxograma de coleta de dados dos indivíduos

4.8 Avaliações

4.8.1 Avaliação clínica

Foram avaliados:

- Idade;
- Sexo;
- Índice de massa corpórea (IMC);
- Tabagismo prévio ou atual;
- Presença de comorbidades e estabilidade clínica nas últimas 8 semanas;

4.8.2 Avaliação e classificação da dispneia

A avaliação da dispneia foi feita utilizando-se a escala do *Medical Research Council* modificada (mMRC) cuja pontuação varia de 0 a 4, sendo “0” a presença de dispneia aos esforços extenuantes e “4” a presença de dispneia para trocar de roupa, tomar banho ou que impede o paciente de sair de casa⁹⁴. Esta escala foi escolhida, pois se correlaciona bem com outras medidas de qualidade de vida e mortalidade em doenças respiratórias^{20,95,96}.

4.8.3 Questionário Respiratório de Saint George – SGRQ

A avaliação da qualidade de vida foi feita por meio do *Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ)* traduzido e validado para o Português. O SGRQ foi desenvolvido para avaliar pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, e já teve sua versão para o Português testada em pacientes com DPOC⁹⁷ e com fibrose intersticial pulmonar⁹⁸.

O questionário tem três componentes: os sintomas (que avaliam sintomas respiratórios), atividades (que mensuram o comprometimento da mobilidade ou atividade física), e impacto (que avalia o impacto psicossocial da doença)⁹⁷.

Quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida. Alterações iguais ou maiores que 4 unidades após uma intervenção, em qualquer domínio ou na soma total dos pontos, indicam uma mudança significativa na qualidade de vida dos pacientes⁹⁹.

4.8.4 Prova de função pulmonar completa

4.8.5 Espirometria

As medidas espirométricas foram realizadas no sistema 1085 ELITE Dx™ (*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 (FEF_{25-75%}), capacidade vital lenta (CVL)

e capacidade inspiratória (CI). Foram realizadas, pelo menos, três manobras expiratórias forçadas e lentas aceitáveis e reprodutíveis de acordo com os critérios preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia¹⁰⁰. Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos por Pereira e colaboradores^{101,102}.

4.8.6 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 al¹⁰³.

4.8.7 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 Ogilvie 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⁽⁷⁰⁾. Valores entre 60% e 75% do previsto foram considerados levemente reduzidos; entre 40% e 60% moderadamente reduzidos; e abaixo de 40% acentuadamente reduzidos^{100,104}.

4.8.8 Avaliação das pressões respiratórias máximas - Métodos volitivos não invasivos

4.8.8.1 Pressão inspiratória máxima (PIMAX)

A PImax é o método mais usado para medir a força inspiratória¹⁰⁵. Baseia-se na medida da pressão nas vias aéreas superiores durante uma inspiração máxima. A pressão medida é uma composição da pressão gerada pelos músculos inspiratórios com a pressão de recolhimento elástico do pulmão e caixa torácica. Utiliza-se equipamento simples e de menor custo, a manobra é simples, rápida e não invasiva. A principal desvantagem é que, por tratar-se de uma manobra não intuitiva, depende de colaboração do paciente, e, portanto, um valor baixo pode não significar fraqueza, mas falta de colaboração¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. No estudo, utilizamos o manovacuômetro digital MicroRPM™ (*Care Fusion*) e as medidas foram feitas com os participantes sentados, com clipe nasal. Os participantes foram orientados a expirar até o VR, depois fazer uma inspiração máxima (manobra de Mueller) e mantê-la por pelo menos 1 a 2 segundos. As manobras foram repetidas de 3 a 8 vezes, desde que não houvesse mais aumento, e o valor considerado foi o maior obtido. Os valores de referência usados foram os obtidos em uma população nacional¹⁰⁶.

4.8.8.2 Pressão expiratória máxima (PEMAX)

Assim como a medida da PImax, também depende de colaboração do paciente (volitivo), e da coordenação entre o paciente e o examinador. No estudo, utilizamos o manovacuômetro digital MicroRPM™ (*Care Fusion*) e as medidas foram feitas com os participantes sentados e com clipe nasal. Os sujeitos foram orientados a inspirar até a CPT, depois fazer uma expiração máxima (manobra de Valsalva) e mantê-la por no mínimo 1 a 2 segundos¹⁰⁰. As manobras foram repetidas de 3 a 8 vezes e o valor considerado foi o maior obtido, desde que estes não estivessem aumentando. Os valores de referência usados foram os obtidos em uma população nacional¹⁰⁶.

4.8.9 Pressão esofágica (PEs), gástrica (PGa) e transdiafragmática (P_{DI})

A medida das pressões esofágica (PEs) e gástrica (PGa), e conseqüentemente da pressão transdiafragmática (P_{DI}) permite o estudo da mecânica do sistema respiratório. A pressão esofágica é uma medida indireta da pressão gerada no espaço pleural (P_{pl}), se realizada da maneira correta pode oferecer uma estimativa da força da musculatura diafragmática e inspiratória acessória. A pressão gástrica (PGa) indica, por sua vez, a força da musculatura abdominal. Para expressar a força gerada especificamente pelo diafragma, o melhor parâmetro é a pressão transdiafragmática, dada pela diferença entre a PGa e a P_{pl} ($P_{DI} = PGa - PEs$)^{105,109}.

A medida destas pressões é feita de modo invasivo, através da passagem de cateteres por via nasal até o esôfago distal e o estômago (Figura 12).

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

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

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

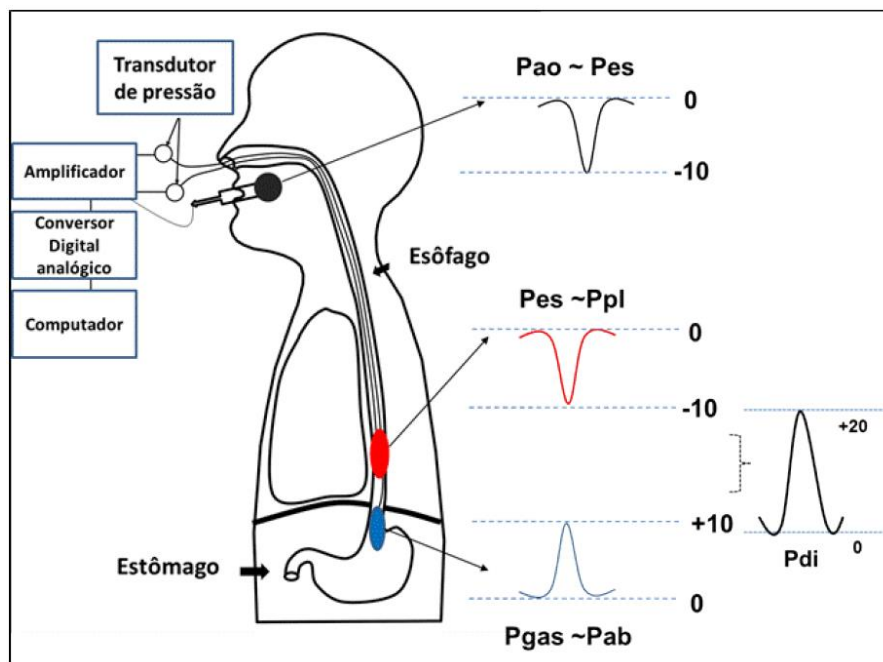


Figura 12 - Ilustração do posicionamento adequado dos cateteres esofágico no terço distal do esôfago e do cateter gástrico na porção proximal do estômago.

Para garantir o correto posicionamento dos cateteres foram observadas as curvas da pressão gástrica e esofágica - “imagem em espelho” (Figura 13)⁷⁵. A manobra final que assegura a correta posição do cateter esofágico consiste em comparar a pressão esofágica com a da pressão na via aérea 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 14)¹¹⁰.

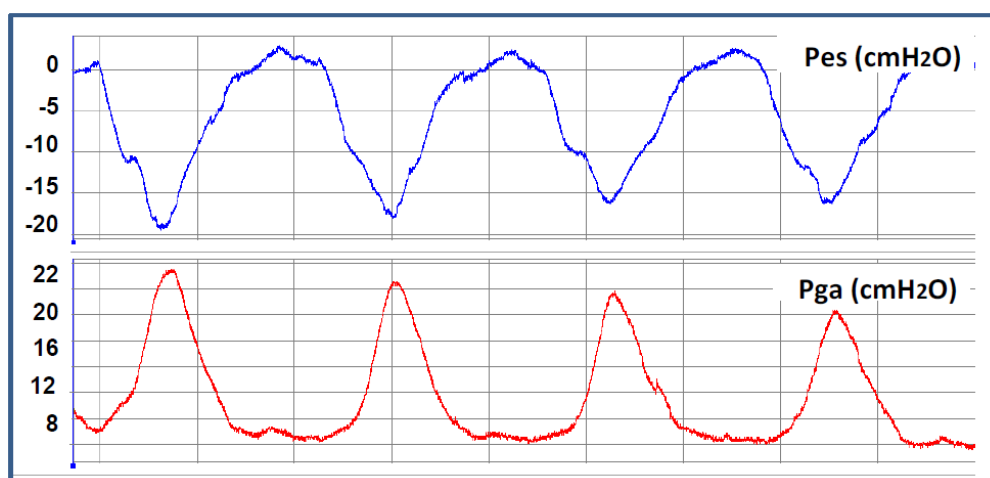


Figura 13 – Registro das pressões esofágica e gástrica com a característica imagem em espelho (deflexão negativa da pressão esofágica e positiva da pressão gástrica).

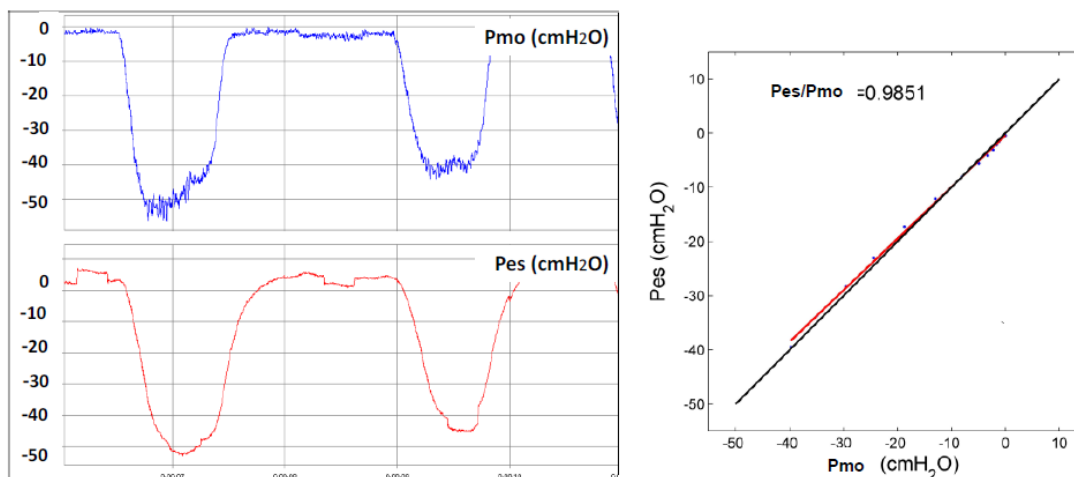


Figura 14 – Concordância dos valores de pressão esofágica (PEs) e Pressão de Boca (Pmo) durante manobra de Baydur

4.8.10 Avaliação das pressões respiratórias máximas - Métodos volitivos invasivos

Como mencionado anteriormente, a P_{DI} representa a força gerada especificamente pelo diafragma¹¹¹. A P_{DI} pode ser medida durante a respiração normal ou com manobras inspiratórias máximas como a da $P_{imáx}$ ou através da manobra de fungar (“sniff”). No estudo, os par na posição sentada realizaram 10 manobras máximas de “sniff” nasal, que consiste em um esforço inspiratório máximo e instantâneo após uma expiração normal (Figura 15). Durante a manobra, com os balões esofágico e gástrico posicionados, foram captados os valores máximos da P_{pl} (esofágica), P_{Ga} e da P_{DI} . Como critério de reprodutibilidade, os valores máximos devem não podiam ter diferença maior que 5%^{101,112}.

A P_{Ga} medida durante a manobra de tosse pode ser um teste útil na avaliação da força muscular expiratória, uma vez que a musculatura do abdômen é o principal efetor do fluxo expiratória durante a tosse. Com o indivíduo na posição sentada foi instruído a realizar uma inspiração profunda até a CPT e então tossir com a máxima força possível, a manobra foi então repetida a cada 30 segundos até que não apresentasse incremento no valor máximo. Durante a manobra de tosse máxima também foi obtido o valor da EMG da musculatura abdominal (Figura 16)^{105,112}.



Figura 15 – Curvas de pressão esofágica (PEs) e pressão gástrica (PGa) e pressão transdiafragmática (P_{DI}) durante manobra máxima de Sniff

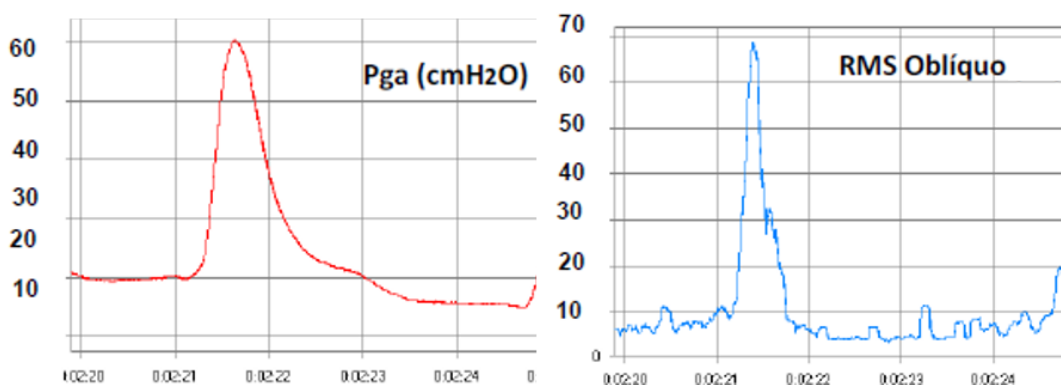


Figura 16 – curvas de pressão gástrica (PGa) e EMG (em RMS) do músculo oblíquo externo abdominal durante manobra de tosse voluntária máxima

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

O estímulo magnético (*twitch*) consiste na criação de um campo magnético que despolariza o feixe neural e, como consequência, ocorre uma despolarização elétrica sobre o músculo correspondente. Neste caso, a contração muscular é involuntária e pode-se atingir a contração máxima de acordo com o aumento da intensidade dos estímulos magnéticos^{113,114}. Além de representar uma mensuração não volitiva, outra vantagem da estimulação magnética é ser indolor, pois age somente nas fibras neurais mais largas, e seu campo de estímulo não necessita

isolar o feixe neural (diferente do estímulo elétrico), o que facilita tecnicamente sua aplicação clínica^{113,114}.

Cada hemidiafragma é estimulado pelo nervo frênico que se origina de C3 a C5. A estimulação magnética do frênico causa um desconforto mínimo, que é bem tolerado pela grande maioria dos pacientes¹¹⁵. Seu princípio é a criação de um campo magnético que é descarregado na região cervical na borda posterior do músculo esternocleidomastóideo, mesmo nível da cartilagem cricóide através de 2 bobinas “em 8”. A estimulação magnética atravessa tecidos moles e ossos, atingindo preferencialmente as fibras neurais mais largas¹¹⁶.

Há valores internacionais bem definidos de pressão esofágica, gástrica e transdiafragmática após estímulos magnéticos cervicais bilaterais¹¹⁴.

O aparelho utilizado (MagPro Compact - MagVenture, Dinamarca) consiste em uma base com um capacitor ligado a uma ou duas bobinas que são posicionadas sobre o local a ser estimulado. As medidas foram obtidas com os pacientes na posição sentada, com clipe nasal, boca fechada e respirando normalmente. Ao final de uma expiração tranquila (CRF), foram disparados os estímulos magnéticos bilateralmente- “Bilateral anterior magnetic phrenic stimulation” (BAMPS) através de duas bobinas de 45 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture, Dinamarca) sincronizadas e posicionadas de acordo com a Figura 17.



Figura 17 - Posicionamento das bobinas para estimulação magnética cervical bilateral do nervo frênico para aquisição das pressões respiratórias não volitivas. Notam-se os cateteres de silicone inseridos através da narina do paciente para a medida da pressão esofágica e gástrica

A força dos músculos expiratórios também pode ser obtida de forma involuntária, medindo-se a pressão gástrica após a estimulação magnética das raízes dorsais ao nível da décima vértebra torácica (T10). A estimulação destas fibras neurais leva à contração dos músculos da parede anterior do abdome e, conseqüentemente, aumento da pressão gástrica ¹¹⁷⁻¹¹⁹.

As medidas foram obtidas com os participantes na posição sentada, com clipe nasal, respirando normalmente. Ao final de uma expiração tranquila (CRF), foram disparados os estímulos magnéticos através de uma bobina de 90 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture, Dinamarca) posicionada na altura de T10 (FIGURA 18). Foram realizadas 5 medidas, com intervalos mínimos de 30 segundos para evitar a potencialização muscular.



Figura 18 – Posicionamento da bobina para estímulo magnético aplicado na altura da décima vértebra torácica para evocação de pressão gástrica não volitiva

Neste estudo os estímulos magnéticos foram utilizados como forma de descrever a força muscular estática não volitiva basal dos indivíduos antes do TECP.

4.8.12 Eletromiografia de superfície (EMG)

Para o estudo da atividade muscular dos músculos acessórios da respiração, utilizamos a eletromiografia de superfície que consiste na análise da atividade elétrica gerada durante uma contração muscular voluntária ou estimulada.

A EMG da musculatura respiratória foi utilizada para acessar a intensidade e padrão de contração dos músculos acessórios ins e expiratórios, no repouso e durante o esforço^{120,121}.

No estudo utilizamos eletrodos de superfície (Norotode 20, Myotronics, WA, EUA) colados sobre o músculo após a região ser previamente limpa para melhorar a transmissão do sinal elétrico. Foram monitorados os seguintes grupos musculares: escaleno (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 íliaca anterossuperior, na linha média entre a cicatriz umbilical e a espinha íliaca anterossuperior) (Figura 19).

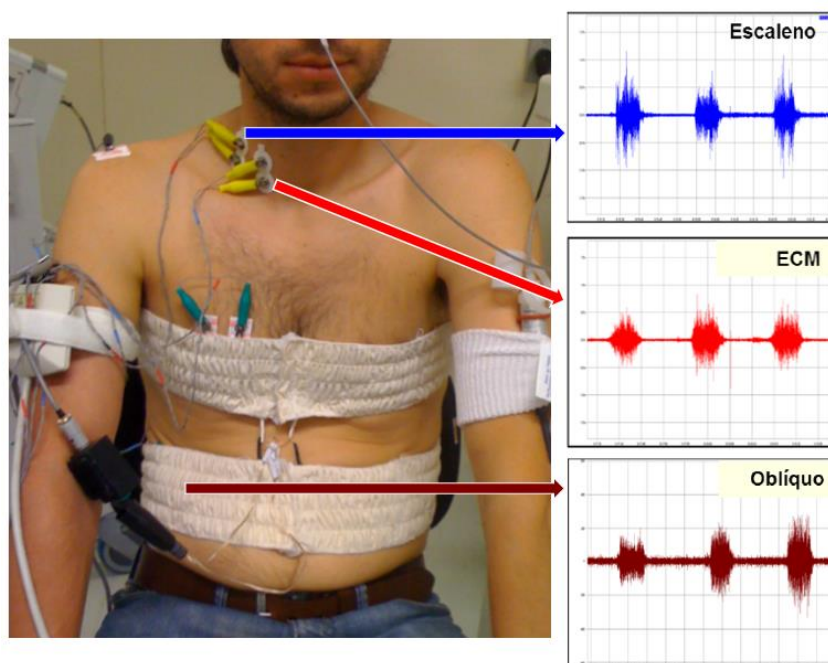


Figura 19 – Posicionamento e sinal da EMG de superfície dos músculos acessórios monitorizados no estudo

Os sinais adquiridos eram processados através de um sistema de aquisição (Lynx® BIO EMG 1000, São Paulo, Brasil) para análise “off-line” (Figura 20).

O sinal da EMG pode ser interpretado visualmente através de seus componentes de amplitude e duração ou através de um valor numérico que é obtido com a elevação ao quadrado da amplitude do sinal, seguida da extração da raiz quadrada desse número (“RMS”, do inglês “root mean square”)¹¹².

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 exercício¹⁰³.

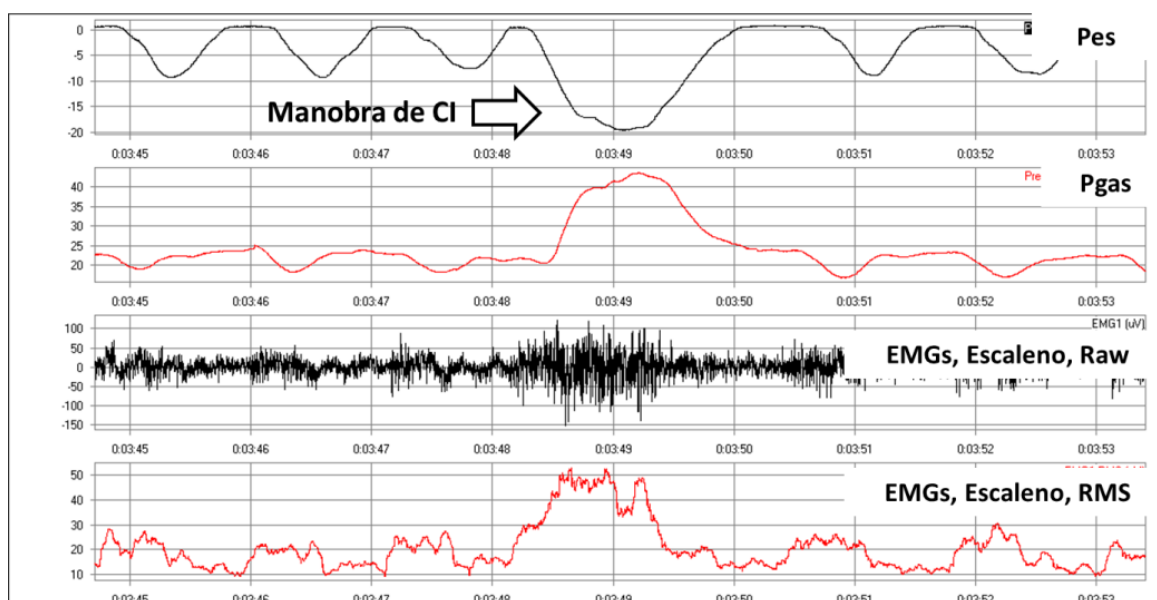


Figura 20 – Análise dos sinais das pressões esofágica (PEs) e gástrica (PGa), e da atividade eletromiográfica do músculo escaleno anterior (sinais de EMG raw e RMS) na respiração em repouso e durante a realização da manobra de capacidade inspiratória (CI). Nota-se, na manobra de CI, o incremento da atividade do músculo escaleno.

4.8.13 Mensuração do trabalho respiratório (WOB)

Para mensurar os valores do WOB e seus componentes isolados, construímos para cada participante do estudo um diagrama de Campbell no repouso, e a cada 20W de carga até o pico do exercício.

Para construção dos diagramas utilizamos aplicação customizada (Pneumobench, FMUSP, Brasil) em linguagem LabVIEW® v.9.2 (National Instruments Corporation, Austin, TX, EUA) (Figura 21).

O diagrama de Campbell foi construído através da relação da PEs (Ppl) e do volume pulmonar captado pelo pneumotacógrafo em repouso e durante o TECP, a pressão de boca (Pmo) foi utilizada como referência de pressão atmosférica.

Com esses dados foram construídas as curvas de complacência pulmonar e torácica, estimadas pela idade conforme estudos anteriores¹²².

Foram extraídos do diagrama os valores de trabalho resistivo inspiratório (WOB resistivo), o trabalho elástico (WOB elástico), o trabalho muscular expiratório (WOB expiratório) e o trabalho respiratório total (WOB Total).

Da mesma maneira que o WOB, também foram construídos gráficos para extração dos valores de produto Pressão-Tempo (PTP), com intuito de avaliação objetiva do esforço respiratório (Figura 22).

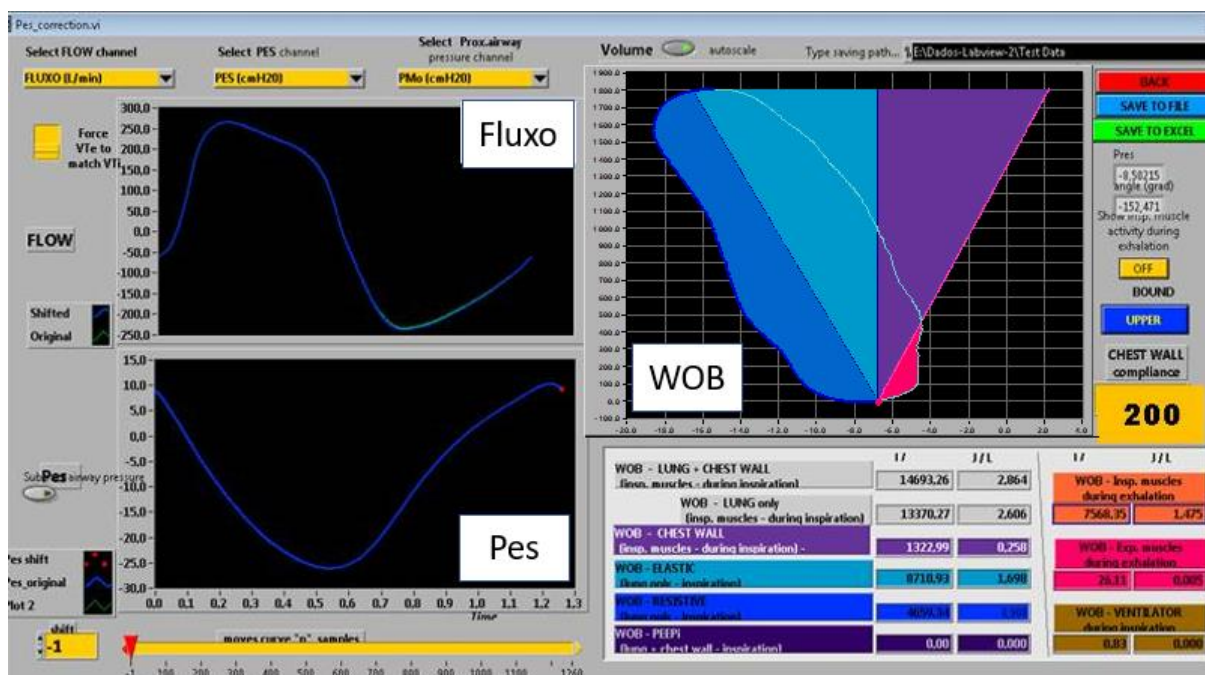


Figura 21 – Diagrama de Campbell gerado na rotina de análises do trabalho respiratório. Do lado esquerdo é possível observar os sinais isolados de fluxo e PEs, e do lado esquerdo um diagrama já constituído com variação de pressão (eixo X) e volume (eixo Y) dispostas sobre as linhas que representam as propriedades elásticas do pulmão e da caixa torácica. As áreas preenchidas representam os componentes do trabalho: Azul escuro= WOB resistivo; Azul claro e roxo: WOB elástico; Rosa: WOB expiratório.

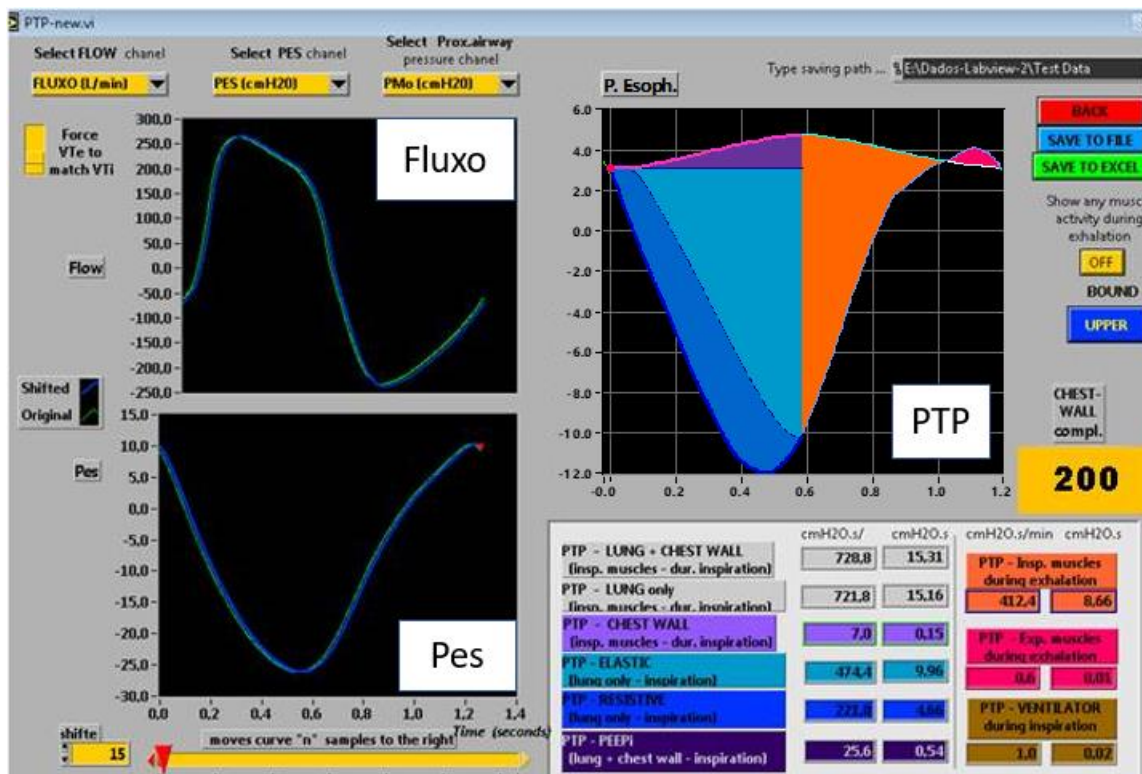


Figura 22 – Gráfico de PTP gerado na rotina de análises. Do lado esquerdo é possível observar os sinais isolados de fluxo e PEs, e do lado direito um gráfico de PTP já constituído com variação de pressão (eixo Y) e tempo inspiratório (eixo X).

4.8.14 Teste de exercício cardiopulmonar incremental máximo em cicloergômetro

Após a realização de todas as medidas descritas acima, os indivíduos foram submetidos a um TECP incremental em cicloergômetro (VIASprint™ 150P – Ergoline GmbH, Germany) (Figura 23). Durante o teste foi mantido 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 graves; bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, bloqueio de ramo esquerdo; alterações do segmento ST compatíveis com isquemia coronariana aguda com ou sem dor precordial; tontura e/ou síncope; cianose e/ou dessaturação de oxihemoglobina abaixo de 80%; claudicação sintomática ou solicitação do paciente¹²³.



Figura 23 – 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 incremento da carga a cada minuto foi determinado de acordo com o grau de limitação das atividades mencionado pelo paciente. A taxa de incremento mínima foi de 10 watts por minuto em participantes com grande limitação e a máxima de 25 watts por minuto em indivíduos saudáveis. O TECP foi dividido em quatro etapas: 2 minutos sem pedalar (repouso), 2 minutos pedalando sem carga (*warmup*), 8 a 12 minutos de rampa (exercício), 2 minutos sem pedalar ao final do teste (recuperação).

O sistema metabólico utilizado foi o V_{max} 29 (Viasys Healthcare, Yorba Linda, CA, EUA) que é composto por um analisador de gases, um sensor de fluxo e um microcomputador. A monitorização cardíaca foi realizada com eletrocardiograma de 12 derivações (Cardiosoft, GE) e a S_pO₂ através do oxímetro de pulso Nonin Onyx Model 9500 (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA), ambos acoplados ao carro metabólico. Durante o TECP todos os parâmetros foram mensurados respiração-a-respiração e foi utilizada a média dos últimos 30 segundos a cada minuto e no pico do exercício das seguintes variáveis:

- Metabólicas: carga (watts); consumo de O₂ (VO₂); produção de dióxido de carbono (VCO₂); quociente respiratório (RER);
- Respiratórias: volume corrente (VT); ventilação minuto (V_E); frequência respiratória (FR); equivalente ventilatório para o O₂ e CO₂ (V_E/VO₂ e V_E/VCO₂); pressão parcial final de O₂ e CO₂ (P_{ET}O₂ e P_{ET}CO₂);
- Cardiovasculares: frequência cardíaca (FC); reserva cronotrópica (FC atingida no pico do exercício em relação à FC prevista para a idade); e pulso de O₂ (VO₂/FC).

O limiar anaeróbio ou limiar I foi determinado pela perda de linearidade entre o VCO₂ e VO₂ (método do V-slope) e/ou pela identificação do menor valor do equivalente ventilatório de oxigênio (V_E/VO₂) antes da sua elevação contínua (método dos equivalentes ventilatórios); ponto de compensação respiratória ou limiar II caracterizado pela elevação da V_E/VCO₂ ou queda da P_{ET}CO₂^{124,125}.

A reserva ventilatória foi determinada pela razão entre a VE medida no pico do exercício e a VVM estimada basal (VEF₁ x 37,5 + 15). O ponto de corte utilizado para esgotamento da reserva foi 0,85 para homens e 0,75 para mulheres.

As respostas sensoriais, cansaço nos membros inferiores e dispneia, foram avaliados no repouso, a cada 2 minutos e no final do teste através da escala de Borg modificada¹²⁶.

O comportamento dos volumes pulmonares operantes foi determinado pela realização de duas medidas reprodutíveis da CI (diferença entre elas menor que 150 ml) em repouso, no “warmup”, a cada 2 minutos e na fase de recuperação⁵. Como a CPT não altera significativamente durante o esforço, a CI fornece indiretamente o valor do volume pulmonar expiratório final (VPEF= CPT – CI)^{5,82}.

O teste foi considerado máximo quando atingiu qualquer um dos critérios a seguir, além da presença de Borg dispneia ou de pernas ≥5¹²³:

- FC > 90% do previsto;
- RER > 1,10;
- Reserva ventilatória (VE/VVM) > 0,85 em homens e > 0,75 em mulheres;
- S_pO₂ final < 80%

Os valores de referência utilizados foram os propostos por Neder et al. na população brasileira adulta e sedentária¹²⁷.

4.9 Sistemas de aquisição e análise de dados

O sistema utilizado para aquisição dos dados foi o AqDados versão 7.07 (Lynx Tecnologia, São Paulo, Brasil). Os sinais analógicos foram digitalizados através de uma placa de conversão analógica/ digital.

Das variáveis onde foram extraídos valores máximos, os sinais foram processados no software AqAnalysis versão 7 (Lynx Tecnologia, São Paulo, Brasil). As variáveis que foram analisadas a partir de um ciclo médio, os sinais foram processados em aplicação customizada (Pneumobench, FMUSP, Brasil) feita linguagem LabVIEW® v.9.2 (National Instruments Corporation, Austin, TX, EUA)

Os ciclos médios foram gerados da seguinte maneira:

- Seleção de ciclos respiratórios estáveis (sem artefatos visíveis) nos últimos 30 segundos de cada trecho analisado;
- O início do ciclo era determinado a partir do sinal do fluxo. Todos os sinais eram verificados para a seleção dos ciclos que gerariam o ciclo médio, sendo que ciclos com artefatos eram descartados (Figura 24).
- Uma vez gerado o ciclo médio, os valores eram extraídos (Figura 25)

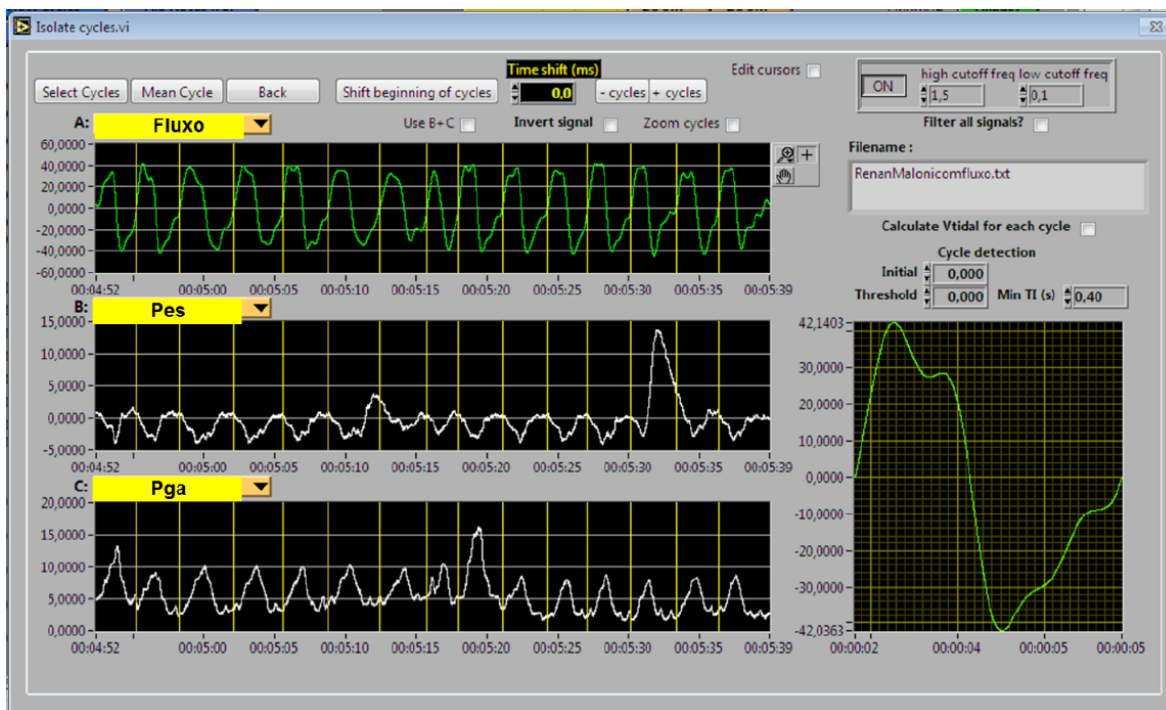


Figura 24 – Rotina de extração de ciclo médio das variáveis coletadas. O sinal de fluxo foi utilizado para determinar o começo e o fim dos ciclos respiratórios. Na imagem vemos também os sinais de PEs e PGa, ciclos com sinal considerado ruidoso ou com alteração na linha de base eram excluídos da geração do ciclo médio.

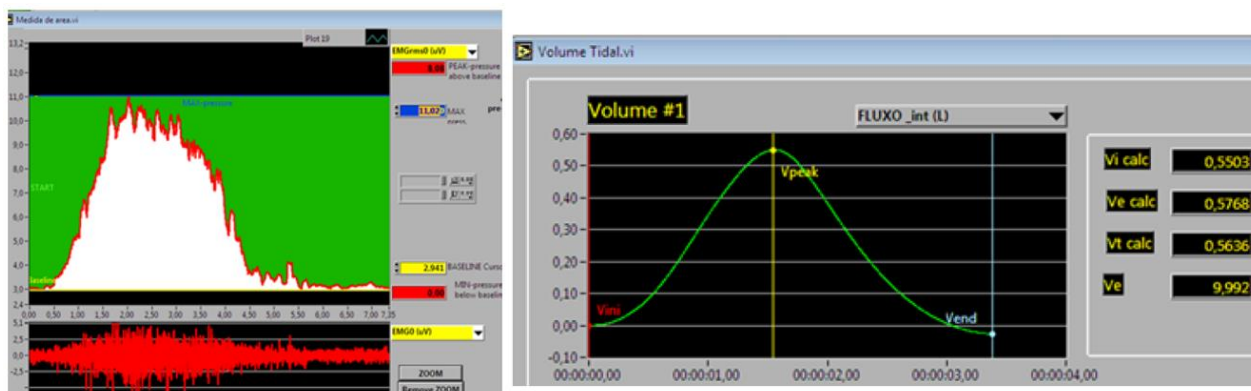


Figura 25 – Exemplo de extração de valores a partir de ciclo médio. Na imagem da esquerda vemos a obtenção do valor de RMS a partir da EMG do músculo escaleno, na imagem da direita vemos a extração de volume corrente e volume minuto.

4.10 Análise estatística

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

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

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

Para analisar as diferenças entre as variáveis com distribuição normal durante o TECP, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) *one-way* com teste de Bonferroni *post hoc* para comparações isocargas e isoventilatórias, e ANOVA *two-way* com teste de Holm-Sidak *post hoc* para contraste entre os padrões de resposta no teste de esforço entre os grupos.

A diferença com significância estatística foi assumida para valores de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas SPSS® 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) e GraphPad Prism® 7.04 para Windows.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Casuística e características gerais

Foram incluídos ao todo 60 sujeitos de pesquisa, conforme proposto, sendo 20 participantes do grupo DPOC, 20 participantes do grupo DPIF, além dos 20 voluntários sadios integrantes do grupo controle. Todos os sujeitos incluídos completaram o protocolo (Figura 26)

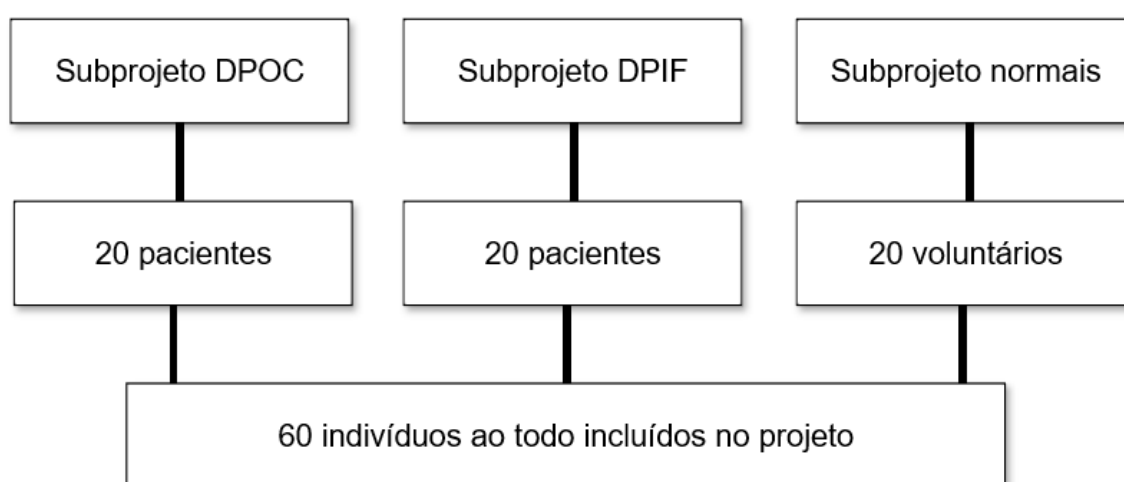


Figura 26 – Recrutamento dos sujeitos do estudo

As características clínicas, demográficas e antropométricas dos participantes estão apresentadas na Tabela 1. A distribuição entre homens e mulheres nos 3 grupos foi similar. Os sujeitos do grupo DPOC eram significativamente mais velhos que os voluntários do grupo controle e que os sujeitos do grupo DPIF. Como esperado, todos os participantes do grupo DPOC tinham histórico prévio de tabagismo.

Conforme previsto, nos grupos de doenças respiratórias a dispneia basal medida pelo mMRC foi significativamente superior aos indivíduos controle saudáveis. No grupo DPOC 12 sujeitos (60%) relataram dispneia leve-moderada (mMRC 1-2), enquanto 8 (40%) sujeitos relataram dispneia moderada-severa (mMRC 3-4). Já nos sujeitos com DPIF 14 (70%) relataram dispneia leve-moderada, enquanto 6 (30%) sujeitos relataram dispneia moderada-severa. Nenhum paciente do grupo controle relatou dispneia.

Ambos os grupos de doentes apresentaram comprometimento significativo, e similar, da qualidade de vida em todos os domínios e no somatório total do SGRQ, quando comparados com valores esperados em indivíduos saudáveis¹²⁸. O domínio com pior escore foi o de atividades e o melhor foi o de impacto, em ambos os grupos de doentes.

Os sujeitos com DPIF apresentaram etiologias diversas, como é característico da doença. 7 sujeitos (35%) apresentavam pneumonite por hipersensibilidade (HP), 6 sujeitos (30%) apresentavam FPI, 5 sujeitos (25%) apresentavam colagenoses, 1 paciente (5%) apresentava pneumonia intersticial usual (UIP) e 1 paciente apresentava sarcoidose (5%).

Tabela 1 - Dados clínicos, demográficos e antropométricos dos grupos avaliados

Variável	Grupo Controle	DPOC	DPIF
Homens:Mulheres, n	11:9	10:10	12:8
Idade, anos	48 ± 15	60 ± 6 *	45 ± 13.7 ‡
IMC, kg/m ²	27,1 ± 8,3	25,6 ± 6,3	26,4 ± 3,2
Tabagismo, n (%)	2 (10%)	20 * (100% *)	2 ‡ (10% ‡)
MRC mod. escala de dispneia, 0–4	0	2,0 ± 1,17 *	2,0 ± 0,95 †
SGRQ Total	-	43,1 ± 20,9	39,2 ± 22
SGRQ Sintomas	-	38,8 ± 23,9	34,9 ± 19,8
SGRQ Atividade	-	57,6 ± 24,6	51,2 ± 24,2
SGRQ Impacto	-	36,1 ± 21,7	33,9 ± 23,8

Abreviações: DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DPIF = Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante; IMC = Índice De Massa Corpórea; MRC = Medical Research Council; SGRQ = Saint George Respiratory Questionnaire. Valores em Média ± DP com percentagem do valor normal predito em parênteses.

* $P < 0.05$ para Grupo Controle versus DPOC.

† $P < 0.05$ para Grupo Controle versus DPIF.

‡ $P < 0.05$ para DPOC versus DPIF.

5.2 Avaliação funcional ao repouso

Conforme esperado, os participantes dos grupos de doenças respiratórias apresentaram comportamentos significativamente diferentes dos controles. Os valores da prova de função pulmonar dos três grupos estão descritos na Tabela 2.

Os participantes do grupo DPOC se caracterizaram por obstrução ao fluxo aéreo, sendo que 7 sujeitos (35%) apresentavam obstrução moderada (VEF₁ 50-80% pred), 10 sujeitos (50%) apresentavam obstrução grave (VEF₁ 30-50% pred) e 3 sujeitos (15%) apresentavam obstrução muito grave (VEF₁ < 30% pred).

Tabela 2 – Comparação da função pulmonar entre os grupos avaliados

Variável	Grupo Controle	DPOC	DPIF
CVF, L	3,92 ± 1,24 (93,5 ± 15,1)	2,91 ± 0,99 (85 ± 18)	2,36 ± 0,73 † (59 ± 14 †‡)
VEF ₁ , L	3,19 ± 1,06 (93,4 ± 13,3)	1,25 ± 0,58 * (47 ± 14 *)	2,00 ± 0,59 †‡ (62 ± 14 †‡)
VEF ₁ /CVF, %	81,4 ± 4	43 ± 10,4 *	85,6 ± 6,2
VVM, % predito	135,5 ± 39,8	62,7 ± 21,9 *	90,8 ± 22,8 †‡
CI, L	2,78 ± 0,71 (103 ± 16)	1,95 ± 0,56 * (77 ± 13 *)	1,45 ± 0,58 †‡ (54 ± 18 †‡)
CVL, L		2,99 ± 1,03 (87 ± 18)	2,50 ± 0,77 (59 ± 15 ‡)
VR, L		3,38 ± 0,95 (178 ± 55)	1,39 ± 0,17 ‡ (90 ± 30 ‡)
CPT, L		6,51 ± 1,33 (121 ± 17)	3,79 ± 0,85 ‡ (68 ± 13 ‡)
VR/CPT, %		52 ± 12,1	38 ± 8 ‡
DLCO, % predito		56,4 ± 35,4	45,2 ± 14,7

Abreviações: DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DPIF = Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante; IMC = Índice De Massa Corpórea; MRC = Medical Research Council; CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF₁ = Capacidade Vital Forçada no 1º segundo; VVM = Ventilação Voluntária Máxima; VE = Ventilação Minuto; CI = Capacidade Inspiratória; CVL = Capacidade Vital Lenta; VR = Volume Residual; CPT = Capacidade Pulmonar Total; DLCO = Capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono.

Valores em Média ± DP com porcentagem do valor normal predito em parênteses.

* $P < 0.05$ para Grupo Controle versus DPOC.

† $P < 0.05$ para Grupo Controle versus DPIF.

‡ $P < 0.05$ para DPOC versus DPIF.

Os participantes com DPOC também apresentaram aprisionamento aéreo (VR 178% pred e VR/CPT 52% pred) e hiperinsuflação pulmonar (CPT 121% pred). A redução da VVM no grupo de sujeitos com DPOC foi significativa quando comparada aos indivíduos do grupo-controle, indicando baixa capacidade ventilatória. O grupo DPOC também mostrou redução significativa na DL_{CO}, caracterizando como capacidade de difusão do monóxido de carbono moderadamente reduzida (56,4%).

Os participantes do grupo DPIF caracterizaram-se principalmente por redução importante da CVF (59%) e baixo DL_{CO} (45% pred), como esperado em distúrbios restritivos. Apesar de não tão dramática quanto na DPOC, os participantes com DPIF também apresentaram redução significativa da reserva ventilatória quando comparados com os indivíduos controle.

As medidas de força muscular dos músculos inspiratórios e expiratórios foram realizadas por métodos volitivos e não volitivos (Tabela 3). Nas medidas volitivas não invasivas, o grupo DPOC foi o único que apresentou redução significativa da PIMax, tanto em relação ao predito (70%) quanto em comparação com os indivíduos saudáveis e ao grupo DPIF. Apesar de numericamente menor no grupo DPOC, não houve diferença significativa no valor de PEMax entre os grupos.

Dentre as medidas invasivas, tanto nas medidas volitivas (PEs Sniff, PGa Sniff, P_{DI} Sniff e PGa Tosse) quanto nas medidas não volitivas (PEs Twitch bilateral, PGa Twitch bilateral, P_{DI} Twitch bilateral e PGa Twitch T10) não houve diferença significativa no potencial evocado muscular entre os 3 grupos, caracterizando forças não volitivas estáticas semelhantes entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação entre as variáveis de força muscular respiratória não invasivas e invasivas, volitivas e não volitivas

Variável	Grupo Controle	DPOC	ILD
Medidas volitivas não invasivas			
PIMáx, cm H ₂ O	89,7 ± 34,7 (87 ± 24)	63,9 ± 16,9 * (70 ± 20 *)	90,3 ± 31,2 ‡ (83 ± 23)
PEMáx, cm H ₂ O	103,74 ± 34,1 (98 ± 37)	81,5 ± 24,1 (87 ± 47)	100,4 ± 36,6 (90 ± 29)
Medidas volitivas invasivas			
PEs Sniff, cm H ₂ O	-37,5 ± 16,4	-32,8 ± 25,8	-44,1 ± 19,4
PGa Sniff, cm H ₂ O	31,4 ± 15,7	22 ± 14,9	25,9 ± 16,5
PDI Sniff, cm H ₂ O	69 ± 24,1	59 ± 23	70 ± 29,5
PGa Tosse, cm H ₂ O	56 ± 55,9	49,2 ± 30,1	59,5 ± 21,7
Medidas invasivas não volitivas			
PEs Twitch bilateral, cm H ₂ O	-7,90 ± 4,09	-4,63 ± 15,44	-6,54 ± 4,21
PGa Twitch bilateral, cm H ₂ O	7,88 ± 5,15	6,76 ± 5,7	8,19 ± 4,32
PDI Twitch bilateral, cm H ₂ O	15,78 ± 8,55	15 ± 16,36	14,73 ± 8,26
PGa Twitch T10, cm H ₂ O	20 ± 14,5	21,68 ± 13,11	19,35 ± 13,92

Abreviações: DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DPIF = Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante; PIMáx = Pressão Inspiratória Máxima; PEMáx = Pressão Expiratória Máxima; PEs = Pressão Esofágica; PGa = Pressão Gástrica; PDI = Pressão Transdiafragmática; Sniff = Manobra inspiratória rápida e profunda de fungar; Twitch bilateral = Estímulo magnético do nervo frênico bilateralmente; Tosse = Manobra de tosse máxima.

Valores em Média ± DP com porcentagem do valor normal predito em parênteses.

* $P < 0.05$ para Grupo Controle versus DPOC.

† $P < 0.05$ para Grupo Controle versus DPIF.

‡ $P < 0.05$ para DPOC versus DPIF.

5.3 Avaliação dinâmica ao esforço

5.3.1 Teste de esforço cardiopulmonar máximo incremental em cicloergômetro

Os grupos de doenças respiratórias apresentaram desempenho ao exercício significativamente menor em comparação ao grupo controle. O grupo DPOC foi o que apresentou menor valor médio de pico de carga, porém o grupo DPIF foi o que apresentou a menor média de carga em porcentagem do predito, isso se deve à maior idade dos participantes do grupo DPOC. A Tabela 4 exibe em detalhes todas as variáveis obtidas no TECP e a comparação entre os grupos.

Tabela 4 – Parâmetros Fisiológicos no Pico do Exercício

Variável	Grupo Controle	DPOC	ILD
Desempenho			
Carga, W (% predito)	174 ± 73,2 (128 ± 26)	44 ± 13,9 * (69 ± 28 *)	78 ± 33,1 †‡ (66 ± 36 †)
Cardíacas e metabólicas			
VO ₂ , L/min (% predito)	2,17 ± 0,89 (95 ± 16)	0,99 ± 0,50 * (62 ± 24 *)	1,45 ± 0,58 †‡ (86 ± 31 †‡)
FC, bat./min (% predito)	160 ± 13 (89 ± 21)	128 ± 20 * (80 ± 12)	147 ± 21,2 ‡ (84 ± 9)
RER	1,09 ± 0,09	0,94 ± 0,11 *	1,07 ± 0,10 ‡
Ventilatórias e troca gasosa			
VE, L/min	79 ± 29,5	34,88 ± 14,8 *	62,23 ± 19,9 ‡
VE/VVM, %	59 ± 15	77 ± 19 *	68 ± 16
FR, respirações/min	37 ± 7	30 ± 6 *	52 ± 13 †‡
VT, L	2,12 ± 0,54	1,14 ± 0,41 *	1,25 ± 0,45 †
Δ CI (Pico-reposo), L	0,08 ± 0,46	-0,47 ± 0,30 *	0,08 ± 0,17
VT/CI, %	75 ± 11	78 ± 13	82 ± 12
VE/VCO ₂ AT L	34,53 ± 4,42	41 ± 10,58 *	42,45 ± 8,56 †
PETCO ₂ , mmHg	33,7 ± 3,75	33,08 ± 5,90	30,7 ± 4,70 †
SpO ₂ , %	94,8 ± 2,8	92,3 ± 4,2	88,4 ± 6,1 †‡
Sintomas			
Dispneia, Borg 0-10	5 (0,5-9)	8,5 (3-9)	9 (5-10)
Fadiga Perna, Borg 0-10	7 (3-10)	6 (3-10)	7 (0-10)

Abreviações: DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DPIF = Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante; VO₂ = Consumo de oxigênio; RER = Respiratory Exchange Ratio; VE = Ventilação Minuto; VVM = Ventilação Voluntária Máxima; VT = Volume Corrente; FR = Frequência Respiratória; CI = Capacidade Inspiratória; VE/VCO₂ AT = Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono no limiar de Lactato; EELV = Volume pulmonar no final de expiração; PETCO₂ = Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração; SpO₂ = Saturação de oxigênio medida pela oximetria de pulso.

Valores em Média ± DP com porcentagem do valor normal predito em parênteses.

* $P < 0.05$ para Grupo Controle versus DPOC.

† $P < 0.05$ para Grupo Controle versus DPIF.

‡ $P < 0.05$ para DPOC versus DPIF.

O grupo controle atingiu maior demanda metabólica, atingindo maiores valores de RER no pico do exercício, porém significativamente maior apenas em relação ao grupo DPOC.

O VO_2 de pico também esteve reduzido significativamente nos grupos de doentes em relação ao controle, de forma mais preponderante no grupo DPOC.

Os participantes com DPOC foram os que apresentaram pior reserva ventilatória (VE/VVM). O grupo DPIF caracterizou-se por taquipneia extrema ao esforço, característico da doença. Ambos os grupos de doenças apresentaram redução dos tetos de V_t e VE no pico do exercício em comparação ao grupo controle, de forma mais significativa no grupo DPOC.

Os grupos de doenças respiratórias apresentaram baixa CI no pico do exercício, embora o valor da CI tenha sido semelhante entre os grupos DPOC e DPIF, quando observamos o ΔCI vemos que o grupo DPOC é o que apresentou maior queda em relação ao repouso devido à hiperinsuflação dinâmica durante o exercício. Nenhum indivíduo do grupo controle apresentou queda de saturação significativa de oxi-hemoglobina (>4% do repouso), porém essa queda foi observada em 80% dos sujeitos DPOC e 95 % dos sujeitos com DPIF. A SpO_2 no pico do exercício foi significativamente menor apenas no grupo DPIF, sendo também o único grupo que atingiu saturação média abaixo de 90%.

O grupo controle atingiu maior FC no pico do exercício, significativamente maior apenas ao grupo DPOC.

O comportamento dinâmico das variáveis metabólicas, ventilatórias e de troca gasosa ao longo do TECP incremental estão ilustrados na Figura 27.

Os grupos DPOC e DPIF apresentaram um relato significativamente maior de dispneia, desde o repouso até o pico do exercício em comparação com os indivíduos controle (Figura 27 G). Quando avaliada a dispneia em relação à demanda ventilatória, observaram-se valores semelhantes ao repouso, porém com o incremento do exercício em cargas submáximas os grupos de doentes apresentaram aumento precoce do VE associado com maior dispneia. Já no pico do exercício os indivíduos saudáveis apresentaram menor dispneia mesmo com um VE significativamente maior (Figura 27 H).

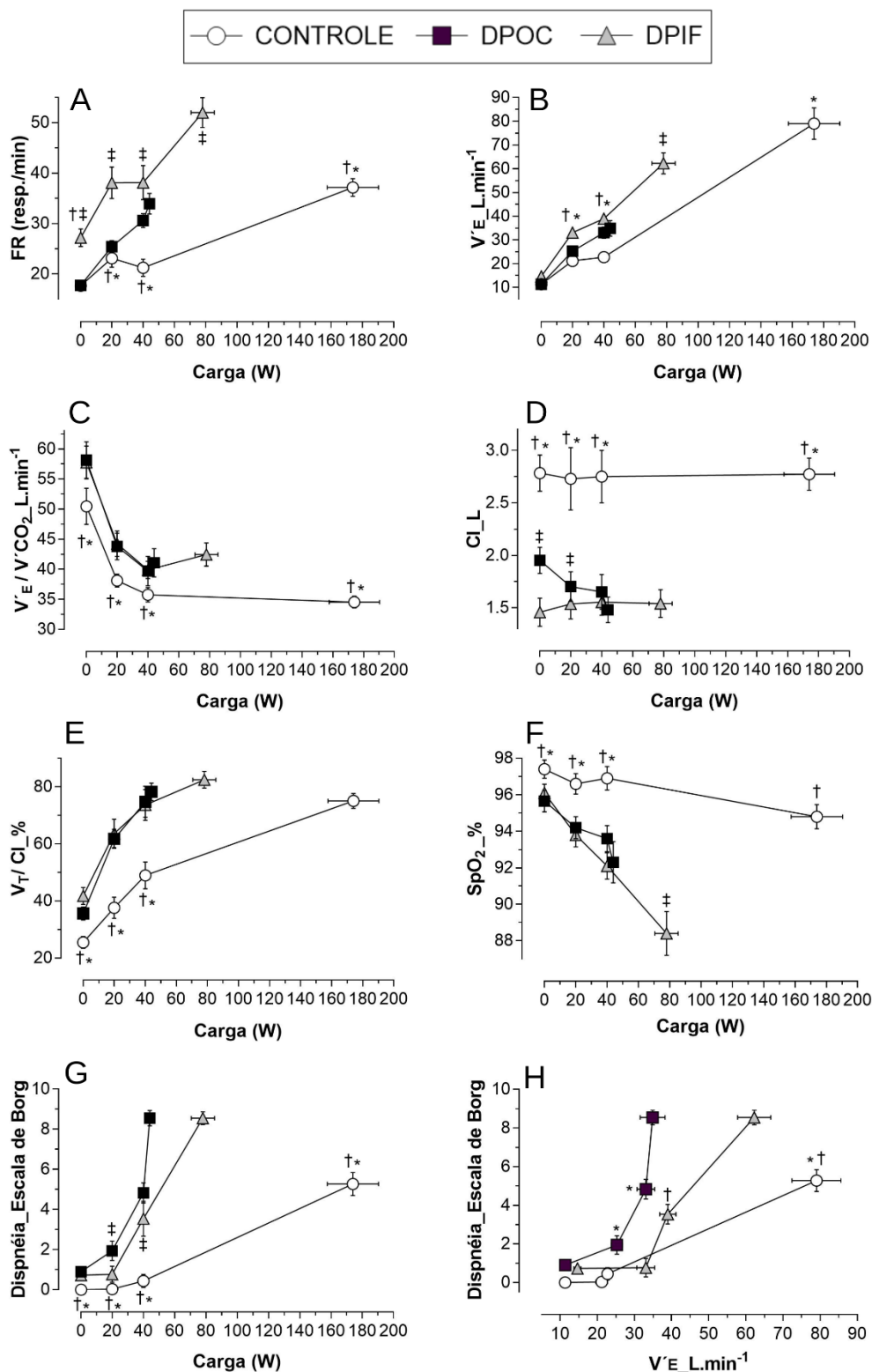


Figura 27 – Comportamento das variáveis metabólicas e ventilatórias durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF. A) Frequência respiratória, B) Ventilação minuto, C) V_E/V_{CO_2} , D) Capacidade inspiratória (CI), E) V_T/CI , F) SpO_2 , G) Escala de Borg dispneia pela carga, H) Escala Borg dispneia pelo V_E .

Valores expressos em média \pm erro padrão.

* $P < 0,05$ Controle x DPOC; † $P < 0,05$ Controle x DPIF; ‡ $P < 0,05$ DPOC x DPIF.

5.3.2 Avaliação das pressões respiratórias

O comportamento das pressões respiratórias durante o exercício foi diferente entre os grupos (Figura 28). A PEs foi mais negativa em ambos os grupos de doentes quando comparados aos indivíduos do grupo controle, mesmo para intensidades mais leves de exercício. O grupo DPIF foi o que apresentou os maiores gradientes de pressão esofágica nas cargas submáximas e máximas, significativamente maior que os demais grupos. O grupo DPOC, mesmo com carga de pico 3 vezes menor, atingiu valores de PEs pico semelhante aos grupos controle (Figura 28 A).

O grupo DPOC também demonstrou aumento precoce e exponencial da PGa desde intensidades leves no exercício. Enquanto o grupo DPIF apresentou um padrão consistente de redução da PGa durante o exercício quando comparado ao grupo controle (Figura 28 B).

Os grupos com doenças respiratórias demonstraram maior atividade diafragmática no transcorrer do exercício, com maior P_{DI} quando comparados aos indivíduos do grupo controle nas cargas intermediárias de 20 e 40W. A P_{DI} entre os grupos foi semelhante no pico do exercício, lembrando que a carga e o V_t no grupo controle eram substancialmente maiores (Figura 28 C, D).

Avaliamos a eficiência ventilatória através da relação V_t/P_{DI} , que é basicamente quanto o indivíduo consegue gerar de deslocamento (V_t) através do gradiente de força gerado pelo diafragma (P_{DI}). Na avaliação ao repouso, a relação V_t/P_{DI} foi similar entre os grupos, porém com o início do exercício já é possível notar uma perda de eficiência ventilatória nos grupos DPOC e DPIF que vai se acentuando com progressão do esforço (Figura 28 D). De forma geral, os indivíduos saudáveis conseguiram aumentar seu V_t/P_{DI} em relação aos valores basais (aumento de 20% a 50%), enquanto os grupos de doentes obtiveram baixo incremento (5-10%) nas cargas submáximas e valores negativos no pico do exercício (-30% no DPOC e -10% na DPIF) (Figura 28 F).

A relação PEs/PEsmáx foi utilizada como um índice de avaliação da reserva muscular utilizada pelo indivíduo durante o exercício. Os grupos DPOC e DPIF apresentaram maiores valores de PEs/PEsmáx no repouso e em todas as cargas avaliadas (Figura 29 A).

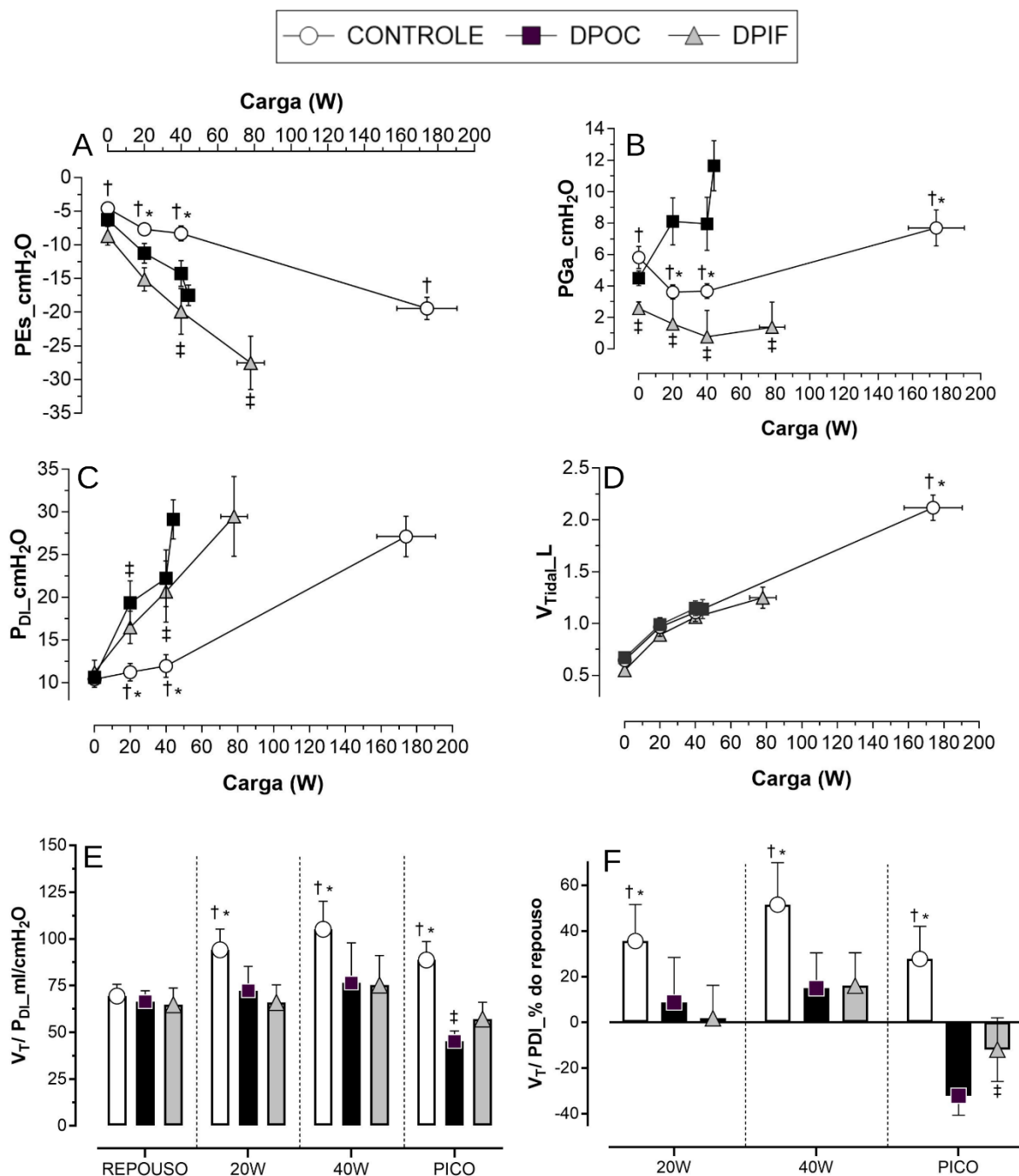


Figura 28 – Comportamento das pressões respiratórias e relação entre geração de força e volume durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF. A) Pressão esofágica (PEs), B) Pressão gástrica (PGa), C) Pressão transdiafragmática (P_{DI}), D) Volume corrente (V_t), E) Relação V_t/P_{DI}, F) Relação V_t/P_{DI} em porcentagem do repouso.

Valores expressos em média ± erro padrão.

* $P < 0,05$ Controle x DPOC; † $P < 0,05$ Controle x DPIF; ‡ $P < 0,05$ DPOC x DPIF

Quando comparada a força diafragmática pela demanda ventilatória, os grupos DPOC e DPIF se caracterizaram por terem maior P_{DI} para uma ventilação menor ou igual aos indivíduos saudáveis (Figura 29 B).

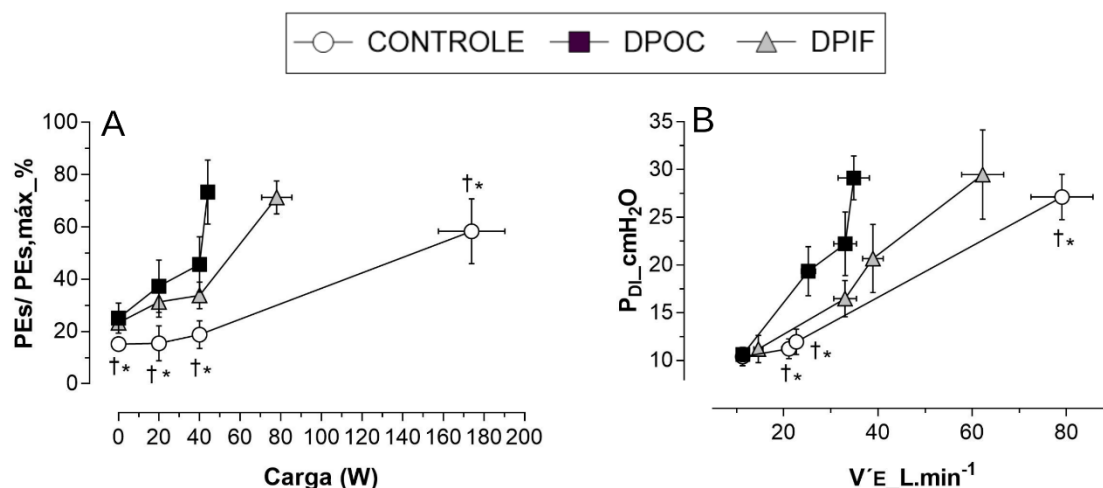


Figura 29 – A) Pressão esofágica (PEs) gerada durante a progressão do exercício em relação à PEs máxima atingida, B) Pressão transdiafragmática (P_{DI}) em relação à demanda ventilatória.

Valores expressos em média \pm erro padrão.

* $P < 0,05$ Controle x DPOC; † $P < 0,05$ Controle x DPIF; ‡ $P < 0,05$ DPOC x DPIF

5.3.3 Avaliação da EMG de superfície dos músculos acessórios da respiração

Quando avaliado o comportamento dinâmico da EMG dos músculos acessórios respiratórios durante o esforço, foi observado que o grupo DPOC apresentou um recrutamento precoce e significativamente maior, tanto dos músculos acessórios inspiratórios (Escaleno e ECM) quanto dos músculos acessórios expiratórios (Oblíquo externo abdominal) em comparação com os demais grupos (Figura 30 A, C, E). Apesar de apresentarem maiores valores absolutos de EMG dos músculos acessórios, foi possível observar que os sujeitos com doenças respiratórias apresentaram uma menor capacidade de recrutamento desses músculos em relação aos valores captados em repouso (Figura 30 B, D, F).

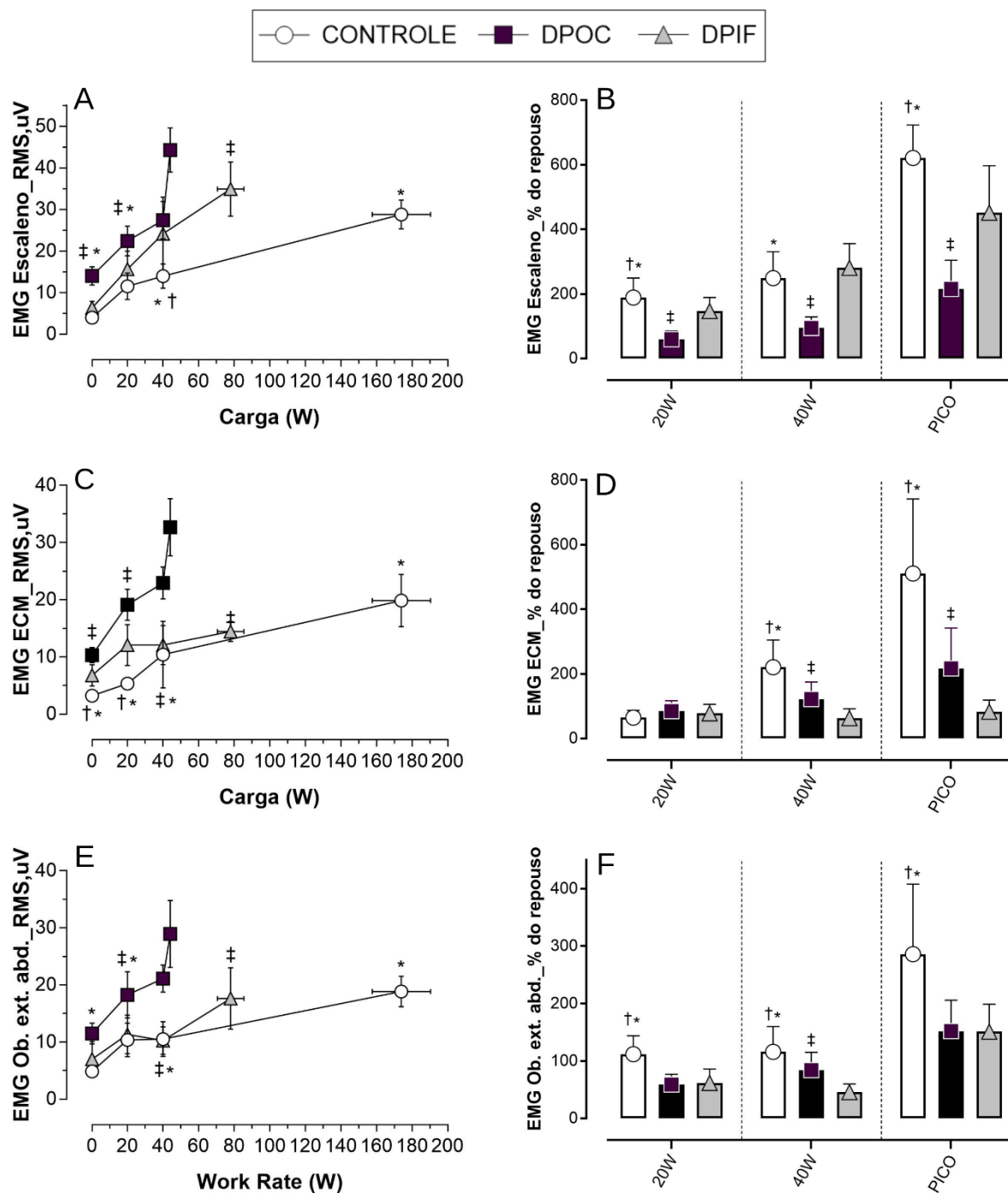


Figura 30 – Comportamento da eletromiografia de superfície (EMG) dos músculos acessórios respiratórios durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF. A) EMG escaleno, B) EMG escaleno em porcentagem do repouso, C) EMG esternocleidomastóide (ECM), D) EMG ECM em porcentagem do repouso, E) EMG oblíquo externo abdominal, F) EMG oblíquo externo abdominal em porcentagem do repouso.

Valores expressos em média \pm erro padrão.

* $P < 0,05$ Controle x DPOC; † $P < 0,05$ Controle x DPIF; ‡ $P < 0,05$ DPOC x DPIF

5.3.4 Avaliação do trabalho respiratório e seus componentes

Na avaliação do trabalho respiratório, foi observado que os 3 grupos apresentavam valores de WOB total semelhante ao repouso, porém no início do exercício os sujeitos com doenças respiratórias, principalmente DPOC, apresentaram um aumento precoce do WOB total despendido para a respiração. No entanto, os 3 grupos apresentaram valores de WOB total semelhantes nas cargas médias de pico (Figura 31 A).

O WOB elástico mostrou-se significativamente aumentado no grupo DPIF na avaliação ao repouso e no início do exercício em relação aos demais grupos. Na carga de pico o WOB elástico do grupo DPIF se mostrou semelhante ao grupo controle, mesmo com uma carga de exercício duas vezes menor. O grupo DPOC apesar de uma tentativa de aumento no início do esforço, os valores de WOB elástico no pico do exercício foram significativamente menores do que nos demais grupos (Figura 31 B).

O grupo DPOC apresentou valores de WOB resistivo significativamente maiores que os demais grupos, tanto no repouso quanto em todas as cargas avaliadas, chegando no pico do esforço onde foi praticamente o dobro dos outros grupos. O grupo DPIF apresentou valores de WOB resistivo semelhante ao grupo controle em todos os momentos (Figura 31 C).

O WOB expiratório se mostrou maior e com incremento precoce no grupo DPOC, ao repouso e em todas as cargas em comparação com o grupo controle. O grupo DPIF apresentou aumento significativo do WOB expiratório apenas no pico do exercício (Figura 31 D).

O PTP esofágico dos grupos de doenças respiratórias foi significativamente maior comparado aos indivíduos controle, principalmente no grupo DPIF, esse aumento foi observado no repouso e em cargas submáximas. No pico do exercício o grupo DPIF apresentou valores de PTP semelhantes ao grupo controle, mesmo com uma carga em média 50% menor. O grupo DPOC apresentou limitação de aumento do PTP no pico do exercício, com valores reduzidos em relação aos demais grupos (Figura 31 E).

Avaliamos também o comportamento da PEEP intrínseca ao longo do exercício incremental, para isso os valores dos volumes pulmonares foram corrigidos

no diagrama de Campbell conforme observada a presença de hiperinsuflação dinâmica durante o teste. Conforme esperado, o grupo DPOC apresentou valores de PEEP intrínseca significativamente maiores que os demais grupos, tanto no repouso quanto em todas as cargas avaliadas, chegando a um valor médio de $11,64 \pm 3,13$ cmH₂O no pico do exercício (Figura 31 F).

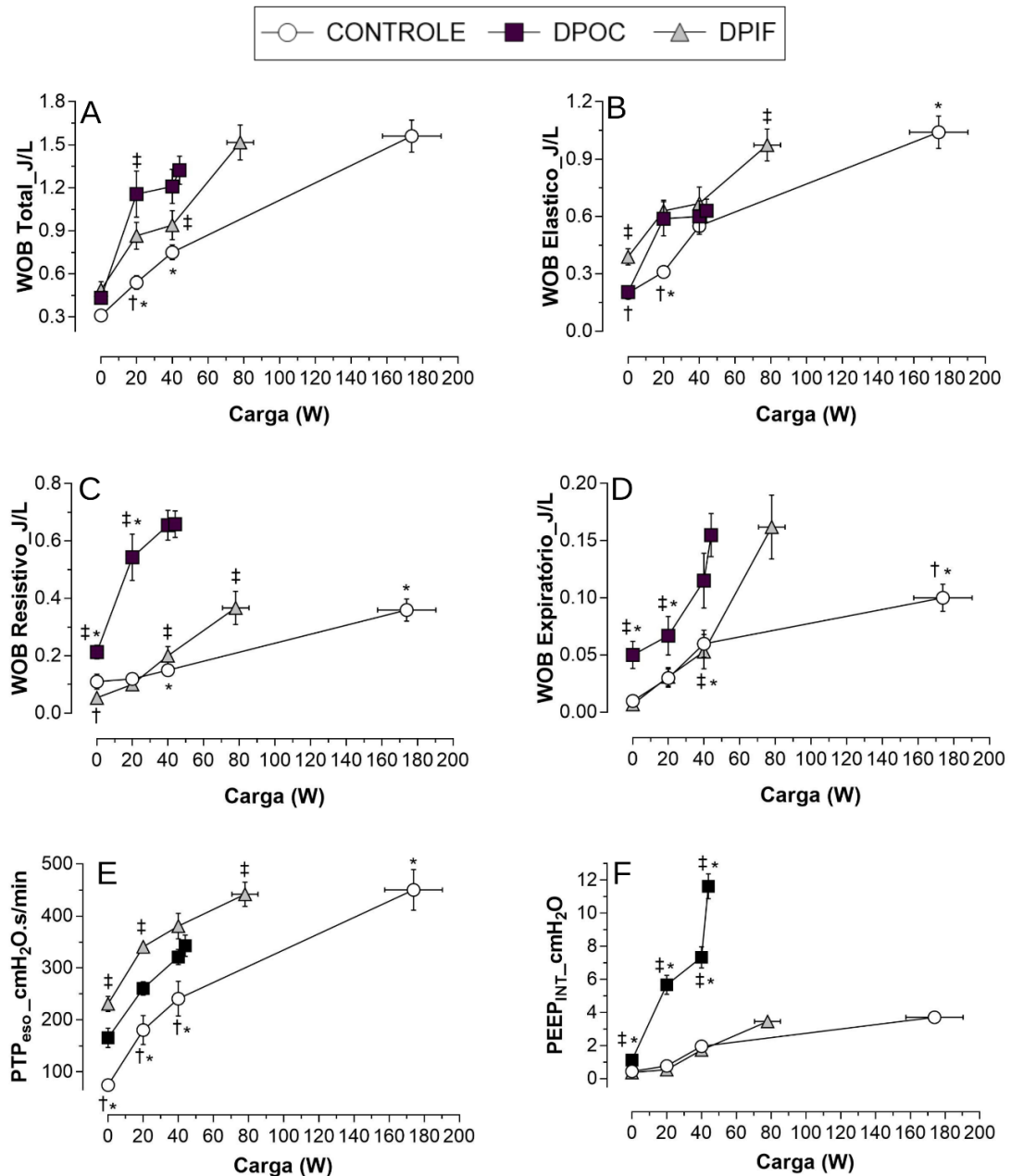


Figura 31 – Comportamento do trabalho respiratório (WOB) e seus componentes durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF. A) WOB Total, B) WOB resistivo, C) WOB elástico, D) WOB expiratório, E) Produto pressão-tempo (PTP) esofágico, F) PEEP intrínseca.

Valores expressos em média ± erro padrão.

* $P < 0,05$ Controle x DPOC; † $P < 0,05$ Controle x DPIF; ‡ $P < 0,05$ DPOC x DPIF

Nos indivíduos saudáveis o WOB elástico foi responsável pela maior contribuição do WOB total da respiração durante o esforço (variação de 57-73%), essa proporção sempre se manteve estável durante todo exercício. O WOB resistivo contribuiu em média de 20 a 23% do WOB total durante o esforço. Já o WOB expiratório foi o que apresentou a menor proporção do WOB total, variando de 3 a 7% em média (Figura 32 A).

No grupo DPOC o WOB resistivo contribuiu de 46 a 54% do WOB total, mais que o dobro do grupo controle. Também foi observado no grupo DPOC uma menor porcentagem de WOB elástico, correspondendo de 42 a 50% do WOB total. O WOB expiratório no grupo DPOC variou de 5 a 11% do WOB total (Figura 32 B).

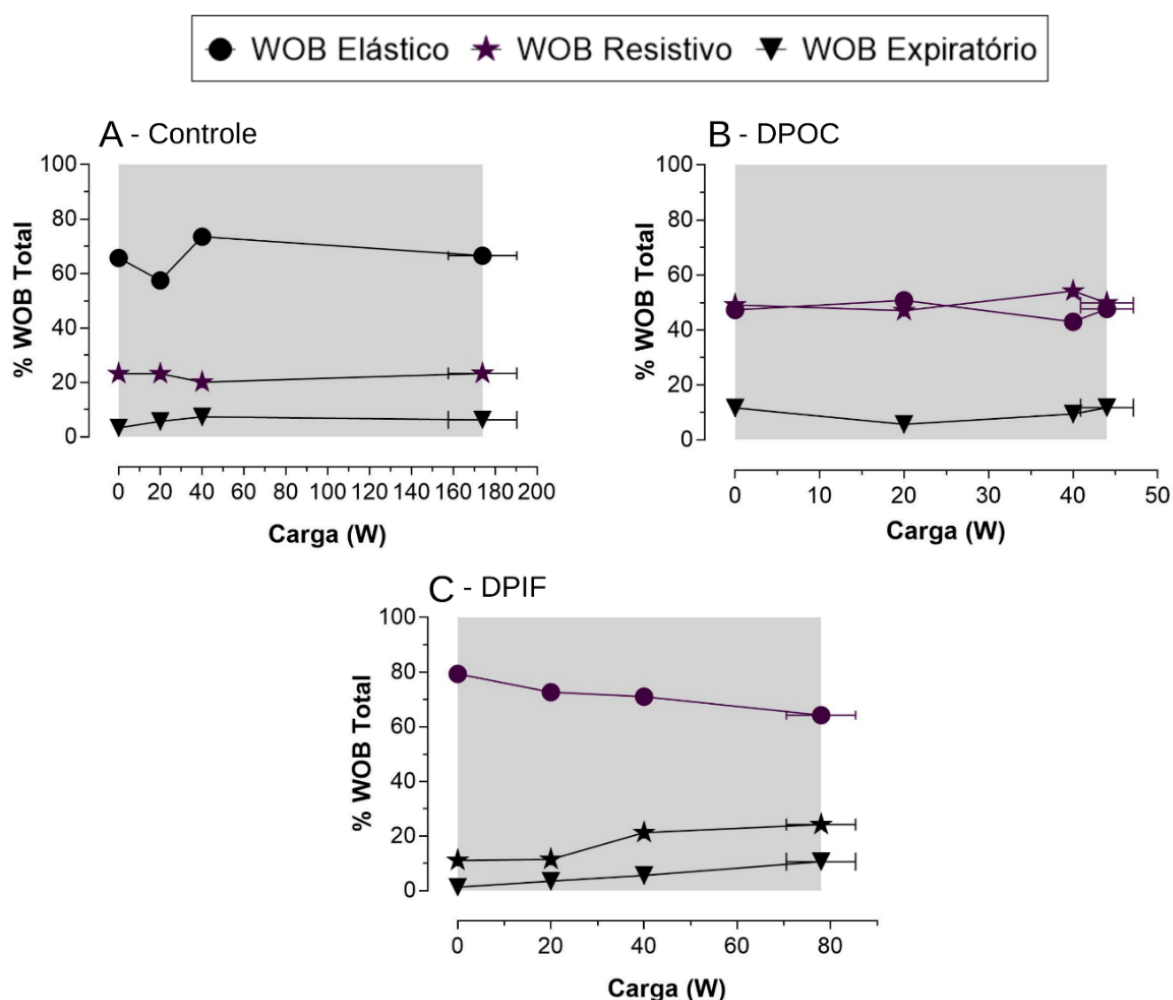


Figura 32 – Porcentagem de contribuição dos componentes do trabalho respiratório (WOB) no trabalho total durante o teste de exercício incremental nos grupos Controle, DPOC e DPIF. A) Controle, B) DPOC, C) DPIF. Valores expressos em porcentagem \pm erro padrão.

O grupo DPIF caracterizou-se por um alto WOB elástico, correspondendo de 64 a 79% do WOB total. O WOB resistivo variou 11% do WOB total no repouso a 24% no pico do exercício. O WOB expiratório contribuiu com 1% do WOB total no repouso, chegando a 10% no pico do exercício (Figura 32 C).

Através da construção dos diagramas de Campbell foi possível observar graficamente o comportamento mecânico (Pressão x Volume) nos grupos estudados. No grupo controle de indivíduos saudáveis fica nítida a eficiência mecânica da respiração, com baixos gradientes de pressão exigidos para gerar ótimos deslocamentos de volume. Também é possível observar o baixo trabalho resistivo em condições de repouso, além do recrutamento ativo da expiração (WOB expiratório) somente em altas demandas ventilatórias (Figura 33).

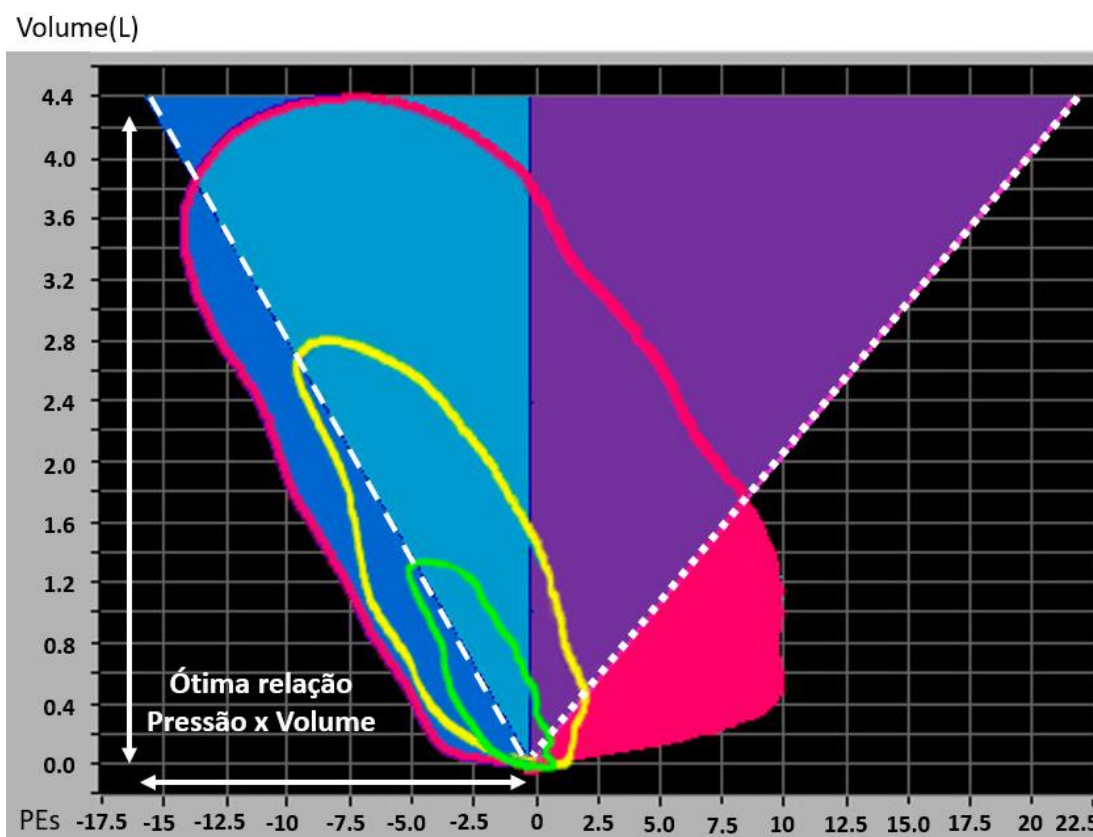


Figura 33 – Exemplo de um diagrama de Campbell mostrando o trabalho respiratório (WOB) e seus componentes no repouso e durante o exercício incremental em indivíduo do grupo controle saudável. A linha tracejada mostra as propriedades elásticas do pulmão; A linha pontilhada representa as propriedades elásticas da caixa torácica; O contorno verde mostra o trabalho total durante o repouso, o contorno amarelo o trabalho total durante exercício moderado e o traço vermelho mostra o trabalho total no pico do exercício. A área azul escuro mostra o WOB resistivo, as áreas azul claro e roxa mostram o WOB elástico e a área rosa mostra o WOB resistivo.

A figura 34 demonstra o diagrama de Campbell durante a progressão do esforço em um participante do grupo DPIF, onde é possível observar: 1) Esses sujeitos necessitam deslocar gradientes pressóricos muito altos, desde o repouso, para conseguirem gerar pequenas variações de volume corrente, caracterizando uma importante ineficiência mecânica da respiração, 2) O alto trabalho (WOB elástico) necessário para vencer a elastância pulmonar, 3) Baixa necessidade de trabalho ativo da expiração, devido ao recuo elástico aumentado.

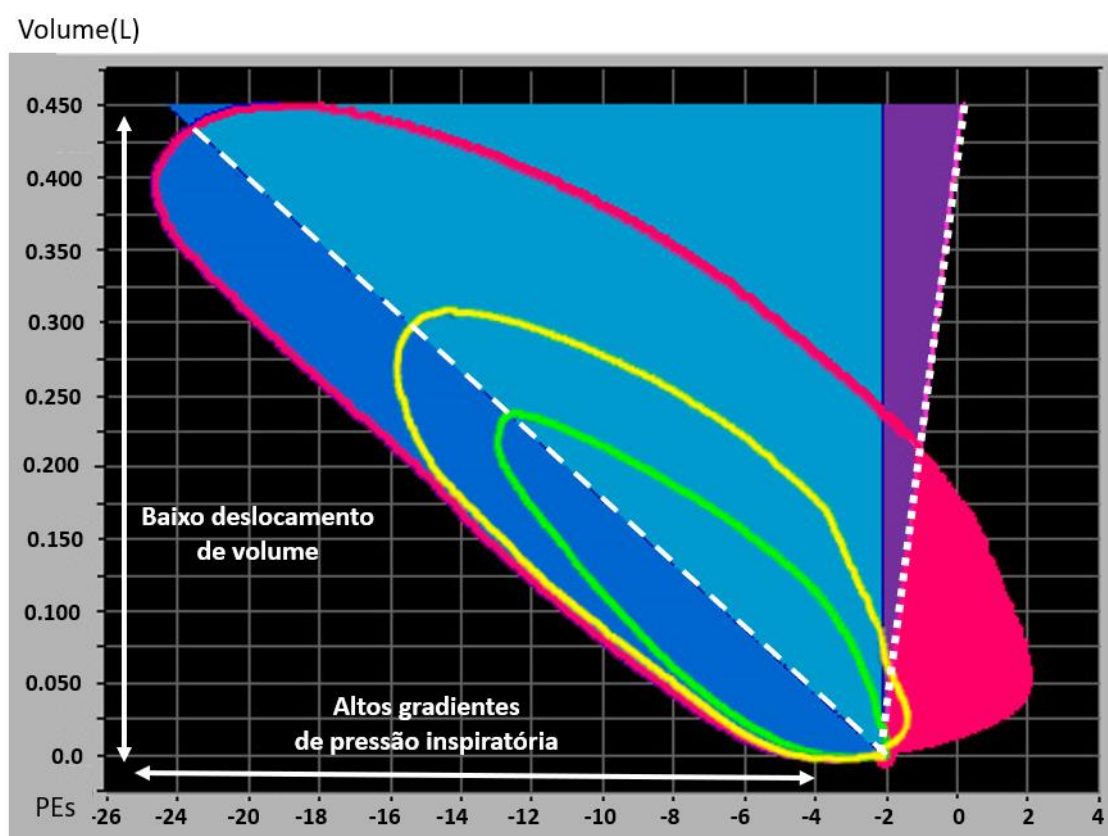


Figura 34 – Exemplo de um diagrama de Campbell mostrando o trabalho respiratório (WOB) e seus componentes no repouso e durante o exercício incremental em indivíduo do grupo DPIF. A linha tracejada mostra as propriedades elásticas do pulmão; A linha pontilhada representa as propriedades elásticas da caixa torácica; O contorno verde mostra o trabalho total durante o repouso, o contorno amarelo o trabalho total durante exercício moderado e o traço vermelho mostra o trabalho total no pico do exercício. A área azul escuro mostra o WOB resistivo, as áreas azul claro e roxa mostram o WOB elástico e a área rosa mostra o WOB resistivo.

Nos sujeitos do grupo DPOC as características mais marcantes da análise do diagrama de Campbell são: 1) O efeito da hiperinsuflação dinâmica, que desloca a alça pressão x volume para cima, consequentemente aumentando a desvantagem

mecânica da respiração; 2) O aumento expressivo do WOB resistivo necessário para vencer a resistência do sistema; 3) O alto WOB expiratório desde o repouso, com aumento exponencial ao esforço (Figura 35).

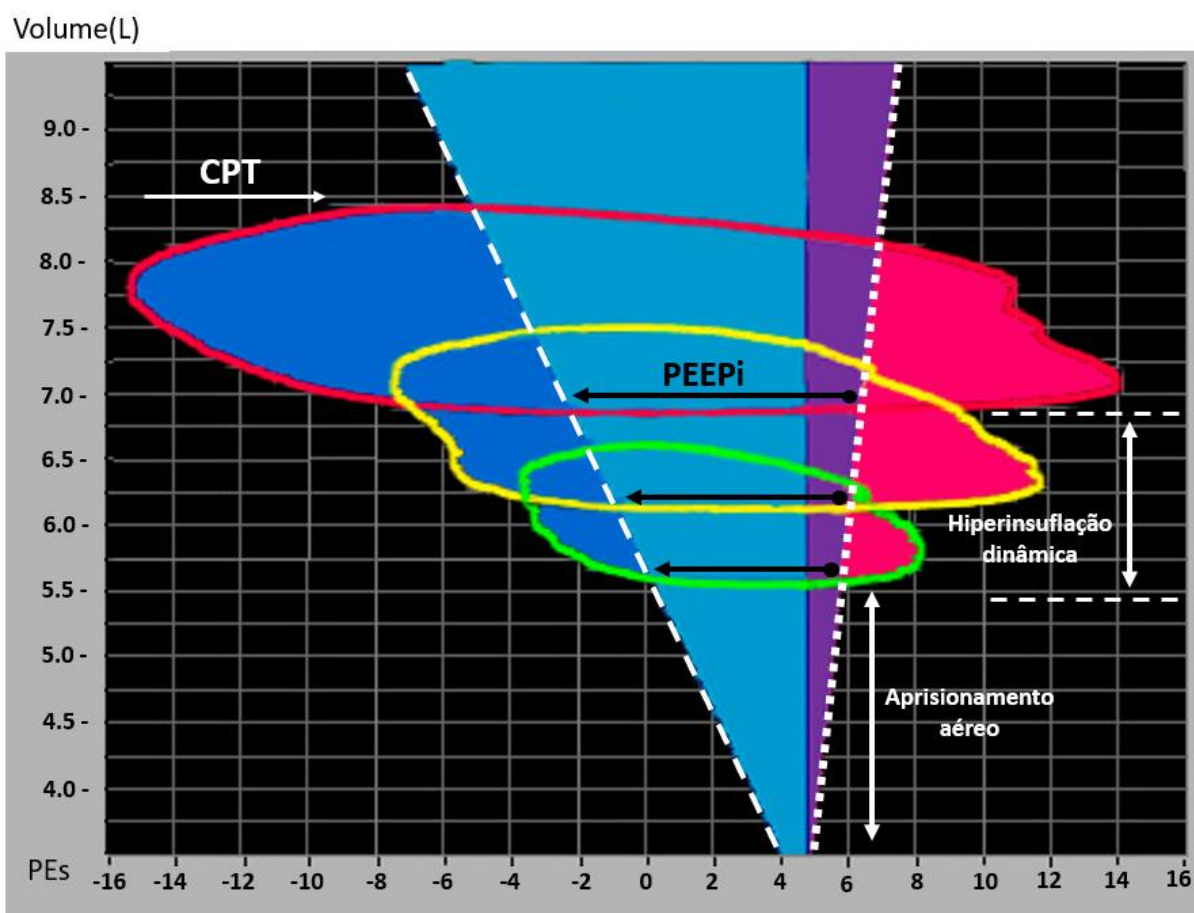


Figura 35 – Exemplo de um diagrama de Campbell mostrando o trabalho respiratório (WOB) e seus componentes no repouso e durante o exercício incremental em indivíduo do grupo DPOC. A linha tracejada mostra as propriedades elásticas do pulmão; A linha pontilhada representa as propriedades elásticas da caixa torácica; O contorno verde mostra o trabalho total durante o repouso, o contorno amarelo o trabalho total durante exercício moderado e o traço vermelho mostra o trabalho total no pico do exercício. A área azul escuro mostra o WOB resistivo, as áreas azul claro e roxa mostram o WOB elástico e a área rosa mostra o WOB resistivo.

Para uma melhor comparação mecânica entre os 3 grupos, reunimos na mesma imagem os diagramas no repouso e no pico (Figura 36).

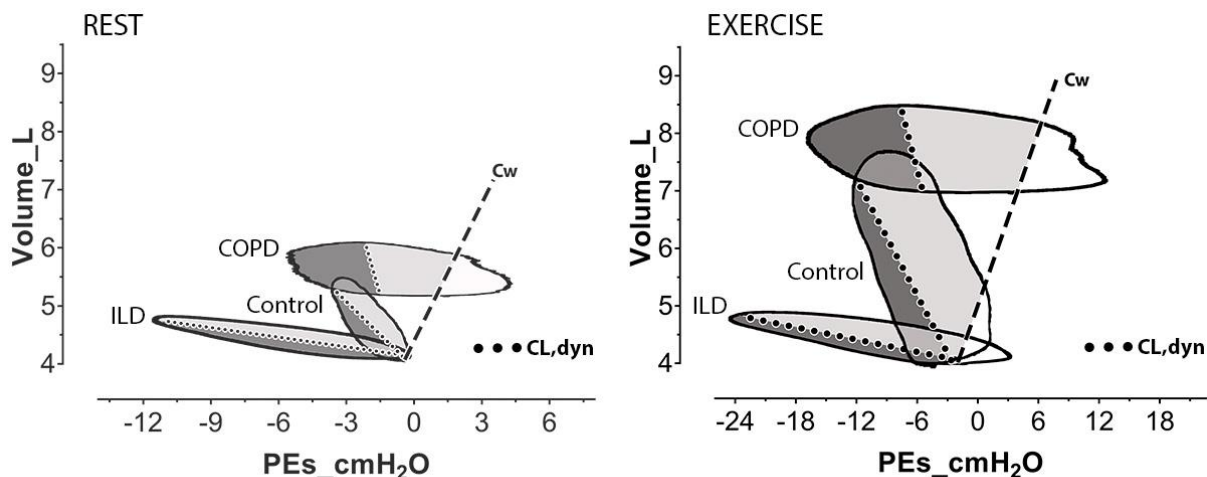


Figura 36 – Diagramas de Campbell no repouso e no pico do exercício para os 3 grupos estudados, DPOC, DPIF e controles saudáveis. A linha tracejada representa a complacência da caixa torácica (Cw); A linha pontilhada representa a complacência pulmonar dinâmica (CL,dyn); A área cinza escuro representa o WOB resistivo, a área cinza claro representa o WOB elástico e a área branca representa o WOB expiratório.

5.3.5 Correlação entre dispneia e outras variáveis durante o esforço

Conforme já exposto na figura 27, os grupos DPOC e DPIF apresentaram maior dispneia ao esforço, essa dispneia foi a maior causa de interrupção do TECP em ambos os grupos, se contrapondo ao grupo controle que apresentou o desconforto nas pernas como principal queixa para interrupção do teste.

Comparamos a dispneia apresentada no teste incremental em relação a medidas de gasto energético (PTP) e eficiência ventilatória (V_t/P_{DI}). Na avaliação da dispneia em relação ao PTP (Figura 36 A) é possível observar um maior grau de dispneia em relação ao PTP nas doenças respiratórias em todas intensidades avaliadas ao longo do exercício, sendo que no grupo DPOC essa relação de aumento foi mais precoce. Na comparação da dispneia com a relação V_t/P_{DI} , observou-se também uma maior dispneia associada à queda de eficiência ventilatória dos grupos de doenças respiratórias em comparação ao grupo controle.

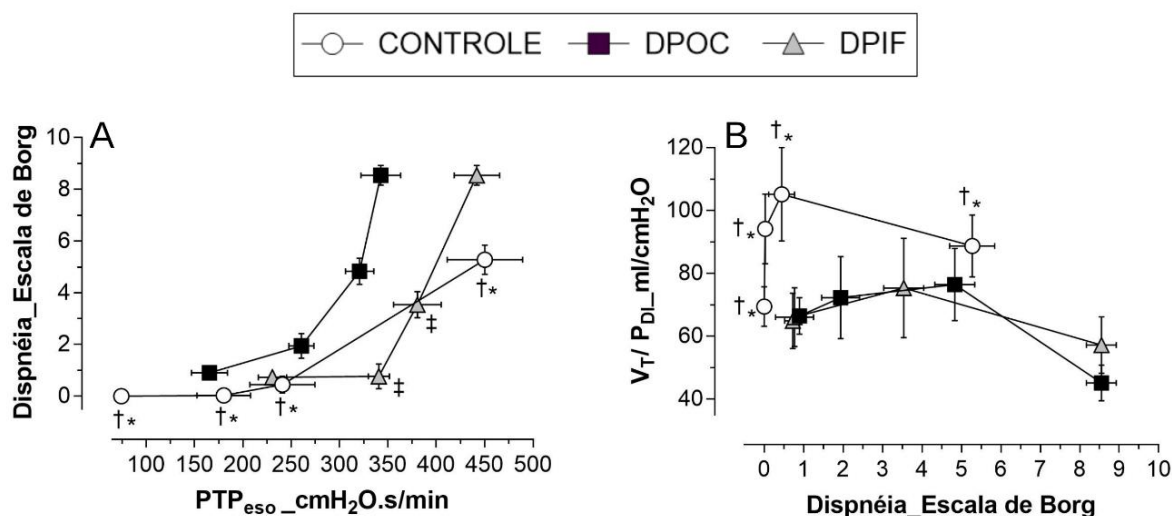


Figura 37 – A) Produto Pressão-Tempo (PTP) em relação à dispneia durante a progressão do exercício B) Relação V_T/P_{DI} em comparação à dispneia durante a progressão do exercício.

Valores expressos em média \pm erro padrão.

* $P < 0,05$ Controle x DPOC; † $P < 0,05$ Controle x DPIF; ‡ $P < 0,05$ DPOC x DPIF

Comparamos a dispneia relatada ao repouso e no pico do exercício pelos sujeitos com doenças respiratórias crônicas com algumas variáveis de interesse, essas correlações estão expostas na Tabela 5.

O grupo DPOC apresentou correlação com dispneia ao repouso para as variáveis idade, WOB total e WOB expiratório. Já no pico exercício a dispneia esteve correlacionada com a função pulmonar, pressão gástrica inspiratória, WOB total, WOB elástico e WOB resistivo.

O grupo DPIF apresentou correlação com dispneia ao repouso somente para função pulmonar, apresentando correlação com dispneia no pico do exercício para pressão esofágica e WOB total.

Tabela 5 – Correlações entre dispneia ao repouso e no pico do esforço com variáveis de interesse nos grupos DPOC e DPIF

Variável	DPOC				DPIF			
	Borg Repouso		Borg Pico		Borg Repouso		Borg Pico	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Idade	0,27	0,04	-	-	-	-	-	-
CVF pred	-	-	0,44	0,05	0,59	<0,01	0,49	0,02
VEF ₁ pred	-	-	0,64	<0,01	0,52	<0,01	0,39	0,08
PEs	-	-	-	-	-	-	0,63	<0,01
PGa	-	-	0,65	<0,01	-	-	-	-
PDI	-	-	0,37	0,1	-	-	-	-
WOB Total	-0,05	0,04	0,49	0,04	-	-	0,46	0,05
WOB Elástico	-	-	0,45	0,06	-	-	-	-
WOB Resistivo	-	-	0,43	0,08	-	-	-	-
WOB Expiratório	0,64	0,04	-	-	-	-	-	-

Abreviações: DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DPIF = Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante; CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF₁ = Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; PEs = Pressão Esofágica; PGa = Pressão Gástrica; PDI = Pressão transdiafragmática; WOB: Work of Breathing

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Este estudo teve características únicas e inovadoras, pois utilizou um monitoramento abrangente do trabalho respiratório e seus componentes, somado à ativação dos músculos acessórios inspiratórios e expiratórios, durante a progressão do exercício em duas importantes doenças respiratórias crônicas, em comparação com indivíduos saudáveis.

Demonstramos que os componentes resistivo e expiratório são os principais determinantes da DPOC, sem falar no aumento expressivo da PEEP intrínseca durante a progressão do exercício, enquanto na DPIF os sujeitos têm que lidar com uma alta taxa de trabalho para vencer as propriedades elásticas do sistema respiratório.

Em ambas as doenças estudadas, os participantes foram capazes de gerar força ventilatória durante o exercício, porém foi possível comprovar sistematicamente uma ineficiência neuromecânica da ventilação, caracterizada por maior gasto energético (maior geração de pressão), maior trabalho, menor volume corrente e aumento da dispneia.

Nossas contribuições inovadoras foram principalmente relacionadas a esclarecer os diferentes mecanismos de geração de força diafragmática (baseados na PGa na DPOC e na PEs na DPIF), demonstrar a relevância do recrutamento precoce dos músculos acessórios inspiratórios em ambas as doenças respiratórias e demonstrar de forma prática as alterações dos componentes de trabalho nessas doenças.

DPIF e DPOC caracterizaram-se por limitações significativas e semelhantes nas atividades diárias, confirmadas por comprometimento no mMRC e no Questionário de Saint George. Embora nossos participantes com DPIF fossem mais jovens em comparação com estudos anteriores^{83,93}, o grau de comprometimento da função pulmonar (CPT e DLCO) foi semelhante.

Com exceção da P_{lmax} nos DPOCs, não houve redução das forças inspiratórias e expiratórias máximas em ambos os grupos de doenças, tanto em testes volitivos quanto não volitivos, invasivos e não invasivos. Em concordância com outros estudos^{37,64,66,83,129,130}, nossos resultados mostram que, em geral, os indivíduos com doenças respiratórias tiveram sua força máxima ventilatória preservada. No entanto, é importante salientar que estes testes avaliam somente a

capacidade de geração de força máxima estática e pontual, e não a capacidade dinâmica de manutenção dessa força por períodos maiores de tempo (resistência ou *endurance*), como durante o exercício.

De fato, os achados da literatura não têm demonstrado a fraqueza inspiratória estática como um desfecho tão relevante na DPOC ou na DPIF^{27,66,83}. A sobrecarga da musculatura ventilatória e sua capacidade de gerar expansão pulmonar frente ao comprometimento do sistema respiratório parece ser um fator de maior impacto clínico-funcional. Como dito, somente no grupo DPOC a PIMax apresentou valor significativamente menor que nos demais grupos. Estima-se que a redução da PIMax possa ser encontrada em DPOCs mais avançados, similares a nossa amostra, sendo que em estudo prévio a redução da PIMax se mostrou um importante preditor de mortalidade¹³¹.

O desempenho no exercício foi reduzido em ambos os grupos com doenças respiratórias, semelhante ao descrito em outros estudos^{55,83}. Os DPOCs tiveram a menor carga de trabalho (em parte devido à idade mais avançada) e interromperam o exercício com uma reserva metabólica ($RER < 1,05$) por apresentarem índices importantes de limitação ventilatória: hiperventilação, VE/VVM elevados, dessaturação de oxigênio e declínio relevante da CI.

Os participantes com DPIF apresentaram desempenho reduzido caracterizado pela limitação ventilatória, com hiperventilação, padrão taquipneico e dessaturação de oxigênio.

Fica clara a alta demanda ventilatória durante a progressão do exercício em ambos os grupos, com baixa resposta mecânica do sistema em termos de ganho de volume corrente (baixo V_t , alto V_t/CI). Ambos os grupos de doenças apresentaram dispneia aumentada e precoce não somente nas avaliações isocarga, mas também quando corrigidas para a mesma ventilação, em comparação com indivíduos saudáveis. Isso significa que a hiperventilação isoladamente não foi o determinante de maior dispneia.

Durante o exercício, os sujeitos com doenças respiratórias atingiram valores elevados de P_{DI} em comparação aos controles, mesmo quando corrigidos para a ventilação, o que vai contra a inferência de fraqueza inspiratória. O'Donnell et. al. confirmaram a capacidade da DPOC e da DPIF de gerar altos valores de força diafragmática no exercício de fato⁸³. No entanto, é evidente a ineficiência mecânica

nos dois grupos de doenças, apresentando um volume corrente reduzido, apesar de gerarem maior força inspiratória.

Também encontramos diferenças na forma como a P_{DI} foi gerada entre os grupos de doenças. O grupo DPIF alcançou os maiores valores de PEs, enquanto a PGa diminuiu na progressão do exercício. Já o grupo DPOC apresentou valores elevados de PEs, mas a PGa aumentou consideravelmente na progressão do exercício. Esses diferentes padrões provavelmente estão relacionados ao mecanismo fisiopatológico distinto das doenças.

Em indivíduos saudáveis, durante o exercício, existe uma combinação sincrônica e precisa entre o aumento da demanda metabólica e a ventilação. Quando ocorre o aumento progressivo da ventilação, ocorre simultaneamente um padrão de minimização do trabalho mecânico realizado pelos músculos respiratórios. O aumento do VE, em indivíduos saudáveis, é realizado por aumentos proporcionais da FR e do V_t em exercícios de baixa à moderada intensidade. Em cargas mais altas, o V_t se estabiliza. Aumentos posteriores de VE a partir daí são alcançados geralmente por incrementos da FR, com reduções proporcionais no tempo ins e expiratório. Esses ciclos inspiratórios mais curtos reduzem o tempo de contração diafragmática e a susceptibilidade deste à fadiga⁶⁸.

Em indivíduos saudáveis, este padrão respiratório com baixo custo energético ocorre graças a um recrutamento precoce e sincrônico dos músculos inspiratórios acessórios, além dos expiratórios abdominais. Esse padrão de recrutamento promove, respectivamente, aumento do volume pulmonar final da inspiração (VPFI) e redução do volume pulmonar final da expiração (VPFE)⁶⁸. O aumento do V_t no início do exercício acontece por recrutamento dos volumes de reserva ins e expiratório. Ao atingir por volta de 85% da CPT, ocorre uma limitação do aumento do volume corrente, uma vez que além deste ponto ocorre uma grande redução da complacência pulmonar com conseqüente necessidade de geração de grandes gradientes pressóricos, favorecendo o desacoplamento neuromecânico em indivíduos saudáveis. No exercício, a contração ativa dos músculos abdominais na expiração é muito importante para o equilíbrio dinâmico da respiração, ela reduz o VPFE, favorecendo a relação tensão-comprimento do diafragma. A contração dos músculos abdominais na expiração também desloca o conteúdo abdominal para cima e a caixa torácica para fora. Quando relaxam, na inspiração, ocorre uma queda

abrupta da pressão abdominal favorecendo o fluxo inspiratório, e aumentando o recuo da caixa torácica¹³².

Todas essas complexas e harmoniosas interações descritas em indivíduos saudáveis parecem estar comprometidas nos indivíduos com doenças respiratórias crônicas.

O grupo DPIF gerou maior PEs desde o repouso, porém com menor PGa, indicando um predomínio na contribuição dos músculos inspiratórios acessórios, o que foi confirmado observando a maior ativação na EMG desses músculos. A incapacidade de aumento da PGa nesse grupo se intensificou durante o exercício, gerando até mesmo queda da PGa no pico em relação ao repouso. Essa incapacidade de aumento da pressão abdominal em situação de alta demanda favoreceu a limitação ao esforço desses doentes, bem como um maior grau de dispneia. A maior PEs gerada principalmente no pico do exercício, se correlacionou com maior dispneia nesses indivíduos.

No grupo DPOC além da maior ativação muscular diafragmática e acessória (PEs, EMG escaleno e ECM) os sujeitos também apresentaram um padrão de aumento e incremento precoce da PGa em relação aos controles, essa maior atividade abdominal também pode ser vista na EMG do oblíquo ext. abdominal. Na DPOC, acredita-se que esta maior ativação dos músculos expiratórios seja um mecanismo compensatório, ajudando a manter o diafragma na sua melhor relação tensão-comprimento, minimizando o trabalho ventilatório e a sensação de dispneia no exercício¹³³. Além disso, para sobrepor as limitações expiratórias (maior resistência e baixos fluxos) frente a um menor tempo expiratório é necessária maior atividade da musculatura abdominal ao esforço. Porém, alguns estudos também teorizam que a contração excessiva da musculatura abdominal pode aumentar a sensação de dispneia nesses pacientes^{20,134,135}. Apesar deste maior esforço abdominal, a dificuldade expiratória raramente é um sintoma relatado pelos pacientes com DPOC como motivo para a interrupção do exercício¹³⁶. Em nosso estudo houve correlação entre a dispneia no pico do exercício e o aumento da PGa inspiratória observada no grupo DPOC.

São raros na literatura os estudos que utilizaram monitorização de EMG dos músculos acessórios ins e expiratórios durante o exercício em doenças respiratórias crônicas, este estudo é inovador neste ponto. Como dito anteriormente, o recrutamento dos músculos acessórios foi precoce e progressivo nos pacientes

avaliados, principalmente no grupo DPOC. Nos indivíduos do grupo-controle, também foi visto recrutamento da musculatura acessória ins e expiratória desde o início do exercício, porém o padrão de incremento em geral foi bem menor que nos grupos de doenças respiratórias. Esses achados podem ser explicados como uma maior ativação de drive neural ventilatório, uma vez que esses indivíduos já estão com uma atividade diafragmática acentuada (Alta P_{DI}). Estudos prévios mostram que o drive neural ventilatório em indivíduos com DPOC é em torno de três vezes maior que em indivíduos saudáveis, e a atividade elétrica dos músculos inspiratórios desses indivíduos é em média 35% maior que indivíduos saudáveis¹³⁷⁻¹³⁹. Apesar dos dados mostrarem uma maior atividade elétrica dos músculos acessórios durante o esforço, demonstramos que os indivíduos com doenças respiratórias crônicas possuem uma capacidade reduzida de incremento (em % do basal) dessa atividade elétrica quando comparamos ao grupo controle. A alta atividade desses músculos ainda no repouso é a principal causa da baixa capacidade de incremento ao esforço, soma-se ainda a desvantagem mecânica da caixa torácica, principalmente na DPOC.

O trabalho ventilatório durante o esforço, em indivíduos saudáveis normalmente não apresenta um aumento muito significativo. Isto ocorre principalmente para que não haja um roubo de parte do débito cardíaco¹⁴⁰.

Os grupos de doenças respiratórias apresentaram um aumento precoce do WOB total desde o repouso, atingindo valores semelhantes ao grupo controle no pico do exercício, mesmo com intensidade de exercício muito menor.

Quando avaliados os componentes isolados do trabalho, os grupos apresentaram padrões completamente diferentes. No grupo DPOC, o WOB resistido e WOB expiratório foram os que apresentaram aumento mais significativo. É possível observar também que o WOB elástico nesses sujeitos apresenta um aumento inicial, porém com um platô precoce de incremento a partir dos 20W de carga. Estes achados se correlacionam com a ineficiência ventilatória desses indivíduos, muito por conta da hiperinsuflação dinâmica e PEEPi apresentadas ao esforço. A maior geração de pressão inspiratória para contrapor as forças resistivas impacta em uma maior área de WOB resistivo. Já a baixa capacidade de ganho de volume pulmonar durante o incremento do exercício (pela hiperinsuflação dinâmica) leva ao baixo incremento do WOB elástico. Uma vez que as propriedades elásticas do sistema respiratório isoladamente não favorecem a retomada de volume

pulmonar próximo ao VPEF, é necessária uma maior expiração ativa (já demonstrada na PGa e EMG oblíquo ext. abd.), com conseqüente aumento do WOB expiratório. Trabalhos prévios demonstraram que, em indivíduos saudáveis, durante o repouso, o trabalho resistivo é pequeno e em indivíduos com DPOC este trabalho apresenta-se aumentado em cerca de 10 vezes¹⁴¹.

Na DPIF, o WOB elástico foi o que se apresentou mais elevado (70-80% do WOB total) e foi associado a volumes pulmonares reduzidos (baixa complacência pulmonar). O uso de altos gradientes de pressão inspiratória verificados nesses sujeitos gera um grande acúmulo de energia potencial elástica em um parênquima pulmonar de alta elastância, o que explica o alto componente de WOB elástico. Essa alta energia potencial no parênquima pulmonar também explica a baixa necessidade de expiração ativa (alto recuo elástico) e o maior desafio para obter aumento da pressão abdominal e expansão pulmonar para o compartimento abdominal durante a inspiração no exercício. Conseqüentemente, a expansão pulmonar nesses indivíduos ocorre principalmente nas regiões torácicas superiores, onde atuam os músculos acessórios inspiratórios. Nosso grupo já demonstrou, por meio da pletismografia respiratória de indutância, que a assincronia toracoabdominal com redução da expansão pulmonar para o abdome é frequente durante o exercício na DPIF e está relacionada à gravidade da doença, maior recrutamento dos músculos acessórios inspiratórios e dispneia aumentada¹⁴².

Nossos resultados demonstraram que o trabalho respiratório e seus componentes se correlacionaram com maior dispneia nas doenças respiratórias. Participantes do grupo DPOC que apresentavam menor WOB total no repouso relataram menor dispneia, bem como aqueles que apresentavam WOB expiratório aumentado no repouso relataram maior dispneia. No pico do exercício o WOB total aumentado se correlacionou com maior dispneia no DPOC, com tendência de maior correlação dos componentes resistivo e elástico. No grupo DPIF somente o WOB total aumentado no pico do exercício apresentou tendência de correlação com dispneia.

Independentemente da doença respiratória, algumas características durante o exercício são semelhantes e marcantes: (i) os músculos inspiratórios são sobrecarregados precocemente e são capazes de aumentar a força; (ii) apesar do aumento progressivo da força inspiratória, o ganho de volume não é proporcional. Enquanto indivíduos saudáveis aumentam (cerca de 20 a 40%) a relação V_t/P_{DI}

durante a progressão do exercício, esse aumento foi inferior a 20% nas intensidades leve e moderada, e o mais impressionante foi a queda para valores negativos no exercício intenso na DPOC e na DPIF. Assim, fica claro o conceito de ineficiência neuromecânica em ambas as doenças respiratórias: O volume inspiratório não é proporcional à força inspiratória. Como consequência, a dispneia aumenta precocemente e os indivíduos não conseguem manter esse excesso de trabalho dos músculos inspiratórios por mais tempo.

A ineficiência neuromecânica durante o exercício em indivíduos com doenças respiratórias já foi sugerido previamente na literatura, onde demonstraram-se alterações em índices relativos de esforço durante o exercício (PEs/PEsmáx e PEs/Vt)^{66,83,133}. Porém, a abordagem mais ampla e integrativa do nosso estudo permitiu uma maior inferência sobre a fisiopatologia da disfunção muscular ventilatória e diferenças nessas doenças.

Propostas de abordagem não farmacológica para reduzir a dispneia em indivíduos com doenças respiratórias crônicas ainda são necessárias. Uma estratégia promissora que vem se destacando é o treinamento muscular inspiratório. Embora indivíduos com doenças pulmonares muitas vezes não apresentem fraqueza muscular nas avaliações estáticas, como demonstrado neste estudo, o treinamento muscular inspiratório pode trazer benefícios na dispneia relatada pelos pacientes. Langer et al em 2018 demonstraram em uma pequena coorte de indivíduos com DPOC moderada/grave que um treinamento muscular inspiratório de 8 semanas reduziu o impulso neural diafragmático (EMGdi), resultando em menos dispneia durante o teste de exercício¹⁴³. Hoffman et al em 2021 avaliaram o efeito de um programa de IMT de 8 semanas em uma pequena coorte de doenças pulmonares crônicas, sendo a maioria DPOC e fibrose pulmonar idiopática. Após o período de treinamento, os indivíduos apresentaram maior força muscular inspiratória, menos dispneia relacionada aos esforços e melhor qualidade de vida medida pelo SGRQ¹⁴⁴. Nossos achados quanto aos diferentes mecanismos de geração de força diafragmática entre as duas doenças sugerem que treinamentos ainda mais específicos sobre os músculos inspiratórios (mais ênfase ao diafragmático nas DPIFs, por exemplo) possam ter benefícios clínicos e funcionais. Novos trabalhos logicamente são necessários para tais hipóteses.

Diante das diferentes etiologias, heterogeneidade, fenótipos, diferentes cursos de doença e fatores de riscos associados, é pouco provável que haja um padrão de

uniformidade na disfunção muscular ventilatória nos diferentes cenários de doenças respiratórias crônicas. Porém o reconhecimento de padrões neuromecânicos semelhantes ou peculiares de cada doença é de fundamental importância, tendo em vista que a dispneia e a limitação ao esforço são características comuns nas doenças respiratórias crônicas, avaliações dinâmicas durante o esforço são as que mais podem trazer informações precisas sobre diversas alterações fisiopatológicas inerentes dessas condições.

6.1 Limitações

Estudos fisiológicos como o nosso estão sempre sujeitos a limitações pela complexidade das medidas obtidas e pelo tamanho da amostra estudada.

Nossos participantes com DPOC são mais velhos do que controles saudáveis e DPIF, o que pode intensificar os prejuízos nesses indivíduos. No entanto, a função pulmonar e a força ventilatória não foram diferentes entre as doenças respiratórias e analisamos as variáveis também corrigidas para o previsto.

Avaliamos um grupo heterogêneo de participantes com diferentes etiologias de DPIF, porém essa heterogeneidade é uma característica comum dessas populações.

Com os critérios de exclusão aplicados, excluimos da coorte sujeitos em estágios muito avançados de doença pulmonar, isso foi necessário devido a intolerância desses indivíduos aos testes aplicados.

A ausência de mensuração da expansão dos volumes pulmonares (como a pletismografia optoeletrônica - OEP, por exemplo) nos limita a confirmar adequadamente as possíveis diferenças de expansão nos compartimentos abdominais entre DPOC e DPIFs. No entanto, a PGa na inspiração é um bom parâmetro que mostra as mudanças dinâmicas no compartimento abdominal. Além disso, é quase inviável usar OEP pois é um monitoramento complexo que impede movimentos na área ao redor, frente todas as medições que realizamos.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

Os sujeitos com doenças respiratórias crônicas apresentaram altas demandas ventilatórias e tiveram que gerar força inspiratória aumentada muito precocemente durante o exercício. Isso foi possível não somente pelo recrutamento do diafragma, mas também pela contribuição adicional e aumentada dos músculos acessórios inspiratórios em todos os momentos.

O mecanismo de geração da P_{DI} foi diferente nas doenças respiratórias, sendo que na DPIF existe alta contribuição da PEs e baixa capacidade de incremento da PGa, e na DPOC existe alta contribuição da PGa.

Na DPOC os sujeitos apresentam alto trabalho resistivo e expiratório da respiração, com limitação no componente elástico pulmonar. Já os sujeitos com DPIF se caracterizam por um alto trabalho elástico. Diversos componentes do trabalho respiratório tiveram correlações com dispneia.

Características comuns em ambas as doenças respiratórias foram a dispneia elevada e a ineficiência para obter um volume proporcional em face do aumento da força inspiratória.

Esses achados têm um papel relevante no melhor entendimento dos principais mecanismos limitantes na DPOC e na DPIF, ajudando a definir as intervenções adequadas para melhorar a qualidade de vida e reduzir a limitação ao exercício.

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6): 532-555.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
3. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4): 892-898.
4. Brennan NJ, Morris AJ, Green M. Thoracoabdominal mechanics during tidal breathing in normal subjects and in emphysema and fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983; 38(1): 62-66.
5. 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.
6. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest* 2000; 117(2 Suppl): 42S-47S.
7. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101(4): 1025-1035.
8. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(2): 180-184.
9. Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax* 1988; 43(3): 170-174.
10. Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 862-866.
11. Lisboa C, Pare PD, Pertuze J, Contreras G, Moreno R, Guillemi S, Cruz E. Inspiratory muscle function in unilateral diaphragmatic paralysis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(3): 488-492.
12. Ward ME, Ward JW, Macklem PT. Analysis of human chest wall motion using a two-compartment rib cage model. *J Appl Physiol*. 1992;72(4):1338-47.

13. Macklem PT, Zocchi L, Agostoni E. Pleural pressure between diaphragm and rib cage during inspiratory muscle activity. *J Appl Physiol.* 1988;65(3):1286-95.
14. Ward ME, Eidelman D, Stubbing DG, Bellemare F, Macklem PT. Respiratory sensation and pattern of respiratory muscle activation during diaphragm fatigue. *J Appl Physiol.* 1988;65(5):2181-9.
15. De Troyer A, Sampson MG. Activation of the parasternal intercostals during breathing efforts in human subjects. *J Appl Physiol.* 1982;52(3):524-9.
16. Sampson MG, De Troyer A. Role of intercostal muscles in the rib cage distortions produced by inspiratory loads. *J Appl Physiol.* 1982;52(3):517-23.
17. Konno K, Mead J. Static volume-pressure characteristics of the rib cage and abdomen. *J Appl Physiol.* 1968;24(4):544-8.
18. Agostoni E, Mognoni P. Deformation of the chest wall during breathing efforts. *J Appl Physiol.* 1966;21(6):1827-32.
19. Stubbing DG, Ramsdale EH, Killian KJ, Campbell EJ. Psychophysics of inspiratory muscle force. *J Appl Physiol.* 1983;54(5):1216-21.
20. Aliverti A, Quaranta M, Chakrabarti B, Albuquerque AL, Calverley PM. Paradoxical movement of the lower ribcage at rest and during exercise in COPD patients. *Eur Respir J.* 2009;33(1):49-60.
21. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022. Available from: Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
22. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltaev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J.* 2010;36(5):995-1001.
23. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81.
24. Jardim JRB, Oliveira JCA, Nascimento OA. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol.* 2004;30(5):S1-S40.
25. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):51-69.
26. Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol.* 2013;114(9):1222-34.
27. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(6):622-9.

28. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol.* 2017 Feb 22;8:82.
29. Albuquerque ALP, Baldi BG. Hiperinsuflação dinâmica no esforço: ainda muito a ser esclarecido. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):1-2.
30. Corbin RP, Loveland M, Martin RR, Macklem PT. A four-year follow-up study of lung mechanics in smokers. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(2):293-304.
31. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 109–115, 1997.
32. Manguera NM, Vieira IL, Manguera Mde A, Pinheiro AN, Costa Mdo R. Correlation between clinical parameters and health-related quality of life in women with COPD. *J Bras Pneumol.* 2009;35(3):248-55.
33. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(2P2):151-4.
34. Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, Mendoza T, Alvarez M, Sánchez-Cayado N, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med.* 2010;104(12):1896-902.
35. Epstein SK. An overview of respiratory muscle function. *Clin Chest Med.* 1994;15(4):619-39.
36. Rochester DF, Braun NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(1):42-7.
37. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *New Engl J Med.* 1991;325(13):917-23.
38. Doucet M, Debigaré R, Joanisse DR, Côté C, LeBlanc P, Grégoire J, et al. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *Eur Respir J.* 2004;24(6):971-9.
39. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med.* 1997;337(25):1799-806.
40. Orozco-Levi M, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Lloreta J, Martínez-Llorens J, Galdiz JB, et al. Injury of peripheral muscles in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Ultrastruct Pathol.* 2012;36(4):228-38.

41. Sharp JT, Goldberg NB, Druz WS, Fishman HC, Danon J. Thoracoabdominal motion in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115(1):47-56.
42. Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders.* 2005;22:S4-8.
43. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias J, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders.* 2004;21(1):64-70.
44. Thomeer M, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *European Respiratory Journal.* 2001;18(32 suppl):114s-8s.
45. Navaratnam V, Fleming K, West J, Smith C, Jenkins R, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax.* 2011;66(6):462-7.
46. Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2009;15(5):486-90.
47. Bimestral P. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suplemento 2).
48. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002;165(2):277-304.
49. Flaherty KR, King Jr TE, Raghu G, Lynch III JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004;170(8):904-10.
50. Collard HR, King TE. Approach to the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. Lynch JP, editor. *Interstitial Pulmonary and Bronchiolar Disorders.* New York: Informa Healthcare USA. 2008:2008.
51. Maher TM. A clinical approach to diffuse parenchymal lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):453-72.
52. Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax.* 1996;51(7):711-6.
53. Papiris SA, Daniil ZD, Malagari K, Kapotsis GE, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine.* 2005;99(6):755-61.

54. Yernault JC, De Jonghe M, De Coster A, Englert M. Pulmonary mechanics in diffuse fibrosing alveolitis. *Bulletin de physio-pathologie respiratoire*. 1974;11(2):231-44.
55. O'Donnell D, Ofir D, Laveneziana P. Patterns of cardiopulmonary response to exercise in lung diseases. *European Respiratory Monograph*. 2007;40:69.
56. Burdon J, Killian K, Jones N. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1983;38(10):778-84.
57. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(3):435-53.
58. Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(9):1260-4.
59. Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1991;143(2):219-25.
60. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(9):1084-90.
61. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *CHEST Journal*. 1996;109(6):1566-76.
62. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis*. 2016.
63. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(3):209-13.
64. De Troyer A, Yernault J-C. Inspiratory muscle force in normal subjects and patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1980;35(2):92-100.
65. Marciniuk D, Sridhar G, Clemens R, Zintel T, Gallagher C. Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease. *Journal of Applied Physiology*. 1994;77(2):963-73.
66. O'Donnell DE, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *Journal of Applied Physiology*. 1998;84(6):2000-9.
67. Killian KJ CE. Dyspnea. *The Thorax-Part B: Applied Physiology*. New York, NY: Marcel Dekker; 1995. p. 1709-47.

68. Aliverti A, Cala S, Duranti R, Ferrigno G, Kenyon C, Pedotti A, et al. Human respiratory muscle actions and control during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83(4):1256-69.
69. Otis AB. The work of breathing. *Physiol Rev*. 1954 Jul;34(3):449-58.
70. Athanasiades A, Ghorbel F, Clark JW, et. al. The Work of Breathing in a Nonlinear Model of Respiratory Mechanics. 19th International Conference – IEEE/EMBS, 1977 Chicago, IL. USA.
71. Campbell EJ, Westlake EK, Cherniack RM. Simple methods of estimating oxygen consumption and efficiency of the muscles of breathing. *J Appl Physiol*. 1957 Sep;11(2):303-8.
72. Zakyntinos, S., and C. Roussos. "Oxygen Cost of Breathing." *Tissue Oxygen Utilization*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1991. 171-184.
73. Campbell EJ, Westlake EK, Cherniack RM. Simple methods of estimating oxygen consumption and efficiency of the muscles of breathing. *J Appl Physiol*. 1957 Sep;11(2):303-8.
74. Campbell EJM, The respiratory muscles and the mechanics of breathing. Chicago, IL, Year Book Medical, 1958.
75. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. *Intensive Care Med*. 2006 Sep;32(9):1311-4.
76. Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR. Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator-dependent patients. *Crit Care Med*. 1994 Mar;22(3):515-23.
77. Vassilakopoulos T, Understanding wasted/ineffective efforts in mechanically ventilated COPD patients using the Campbell diagram. *Intensive Care Med* 34:1336-1339,2008.
78. Peters RM. The energy cost (work) of breathing. *Ann Thorac Surg*. 1969 Jan;7(1):51-67. doi: 10.1016/s0003-4975(10)66146-2.
79. Loring SH, Garcia-Jacques M, Malhotra A. "Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing." *Journal of applied physiology* 107.1 (2009): 309-314.
80. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350: 2645–2653, 2004.
81. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thoracic Soc* 3: 176–179, 2006.

82. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 770–777, 2001.
83. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, Neder JA, O'Donnell DE. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):299-309.
84. Cross TJ, Sabapathy S, Beck KC, Morris NR, Johnson BD. The resistive and elastic work of breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1449-57.
85. Banner MJ, Kirby RR, Gabrielli A, Blanch PB, Layon J. "Partially and Totally Unloading Respiratory Muscles Based on Real-Time Measurements of Work of Breathing: A Clinical Approach". *Chest*. 1994 Dec;106(6):1835-42.
86. Moscovici da Cruz VM, Demarzo SE, Sobrinho JB, Amato MB, Kowalski LP, Deheinzelin D. "Effects of tracheotomy on respiratory mechanics in spontaneously breathing patients". *Eur Respir J*. 2002 Jul;20(1):112-7.
87. Guenette JA, Querido JS, Eves ND, Chua R, Sheel AW. "Sex differences in the resistive and elastic work of breathing during exercise in endurance-trained athletes". *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Jul;297(1):R166-75.
88. Field S, Sanci S, Grassino A. Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1984;57(1):44-51.
89. Bellani G, Patroniti N, Weismann D, Galbiati L, Curto F, et al. Measurement of pressure-time product during spontaneous assisted breathing by rapid interrupter technique. *Anesthesiology*. 2007 Mar;106(3):484-90.
90. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Jordan AS, Bersten AD, McEvoy RD. Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD. *Thorax*. 2002 Jun;57(6):533-9.
91. Manczur T, Greenough A, Rafferty GF. Comparison of the pressure time product during synchronous intermittent mandatory ventilation and continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child*. 2000 Sep;83(3):265-7.
92. Walterspacher S, Schlager D, Walker DJ, Müller-Quernheim J, Windisch W, Kabitz H-J. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2013;42(1):211-9.
93. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev*. 2016 Sep;25(141):333-47.

94. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):1-120.
95. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18.
96. Chihara K, Kenyon CM, Macklem PT. Human rib cage distortability. *J Appl Physiol*. 1996;81(1):437-47.
97. Sousa Td, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol*. 2000;26(3):119-28
98. Zimmermann CS, Carvalho CR, Silveira KR, Yamaguti WP, Moderno EV, Salge JM, et al. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):179-87.
99. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(11):880-7.
100. Pereira C, Neder J. Diretrizes para teste de função pulmonar. *Pneumologia*. 2002. p. S3-S238.
101. CAC P, Sato. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):ISSN 1806-3756.
102. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):527-35.
103. 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.
104. 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.
105. American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
106. 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.
107. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.

108. Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis.* 1971;103(5):641-50.
109. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care.* 2005;50(1):68-75; discussion -7.
110. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *The American review of respiratory disease.* 1982;126(5):788-91.
111. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1985;58(5):1469-76.
112. Caruso P, Albuquerque ALPd, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2015;41(2):110-23.
113. 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.
114. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol (1985).* 1989;67(4):1311-8.
115. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol (1985).* 1989;67(4):1311-8.
116. 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.
117. Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Hamnegard CH, Koulouris N, Green M, et al. Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(4):1477-83.
118. 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.
119. Suzuki J, Tanaka R, Yan S, Chen R, Macklem PT, Kayser B. Assessment of abdominal muscle contractility, strength, and fatigue. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1052-60.
120. Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of Clinical Dyspnea Ratings and Psychophysical Measurements of Respiratory Sensation in Obstructive Airway Disease 1–4. *American Review of Respiratory Disease.* 1987;135(6):1229-33.

121. Hamnegard C, Wragg S, Kyroussis D, Mills G, Polkey M, Moran J, et al. Diaphragm fatigue following maximal ventilation in man. *European Respiratory Journal*. 1996;9(2):241-7.
122. Estenne M, Yernault JC, and De Troyer A. "Rib cage and diaphragm-abdomen compliance in humans: effects of age and posture. *Journal of Applied Physiology* 59.6 (1985): 1842-1848.
123. Society AT, Physicians ACoC. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
124. 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.
125. 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.
126. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
127. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 1):S166-S206.
128. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J*. 2002;19(3):405-13.
129. Gorini M, Spinelli A, Ginanni R, Duranti R, Gigliotti F, Arcangeli P, et al. Neural respiratory drive and neuromuscular coupling during CO₂ rebreathing in patients with chronic interstitial lung disease. *CHEST Journal*. 1989;96(4):824-30.
130. García-Río F, Pino JM, Ruiz A, Díaz S, Prados C, Villamor J. Accuracy of noninvasive estimates of respiratory muscle effort during spontaneous breathing in restrictive diseases. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(4):1542-9.
131. Moore AJ, Soler RS, Cetti EJ, Amanda Sathyapala S, Hopkinson NS, Roughton M, et al. Sniff nasal inspiratory pressure versus IC/TLC ratio as predictors of mortality in COPD. *Respir Med*. 2010;104(9):1319-25.
132. Henke KG, Sharratt M, Pegelow D, Dempsey JA. Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1988;64(1):135-46.
133. Dodd DS, Brancatisano T, Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(1):33-8.
134. Aliverti A. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2004;59(3):210-6.

135. Druz WS, Sharp JT. Electrical and mechanical activity of the diaphragm accompanying body position in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Res Dis.* 1982;125(3):275-80.
136. Henke KG, Sharratt M, Pegelow D, Dempsey JA. Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *Journal of Applied Physiology.* 1988;64(1):135-46.
137. Jolley CJ, Luo Y-M, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(2):289-97.
138. Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol.* 1998;85(6):2146-58.
139. Gandevia SC, Leeper JB, McKenzie DK, De Troyer A. Discharge frequencies of parasternal intercostal and scalene motor units during breathing in normal and COPD subjects. *Am J Res Crit Care Med.* 1996;153(2):622-8.
140. Dempsey JA. Is the healthy respiratory system (always) built for exercise? *J Physiol.* 2006;576(Pt 2):339-40.
141. Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, Lam YM, Ofir D, Jensen D, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD.* 2010;7(6):428-37.
142. Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, de Carvalho CRR, de Albuquerque ALP, Caruso P. Thoracoabdominal asynchrony associates with exercise intolerance in fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology.* 2021 Jul;26(7):673-682.
143. Langer D, Ciavaglia C, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Gosselink R, Dacha S, Topalovic M, Ivanova A, O'Donnell DE. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. *J Appl Physiol (1985).* 2018 Aug 1;125(2):381-392.
144. Hoffman M, Augusto VM, Eduardo DS, Silveira BMF, Lemos MD, Parreira VF. Inspiratory muscle training reduces dyspnea during activities of daily living and improves inspiratory muscle function and quality of life in patients with advanced lung disease. *Physiother Theory Pract.* 2021 Aug;37(8):895-905.