

Mayra Caleffi Pereira

**Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória em
pacientes com paralisia diafragmática unilateral e indivíduos
saudáveis**

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Dr. André Luís Pereira de
Albuquerque

São Paulo

2020

Mayra Caleffi Pereira

**Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória em
pacientes com paralisia diafragmática unilateral e indivíduos
saudáveis**

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Dr. André Luís Pereira de
Albuquerque

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Mayra Caleffi

Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória
em pacientes com paralisia diafragmática unilateral
e indivíduos saudáveis / Mayra Caleffi Pereira. --
São Paulo, 2020.

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

Programa de Pneumologia.

Orientador: André Luís Pereira de Albuquerque.

Descritores: 1.Paralisia respiratória 2.Disfunção
diafragmática 3.Músculos respiratórios 4.Mecânica
respiratória 5.Dispneia 6.Exercício físico

USP/FM/DBD-156/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À toda minha família, em especial meus pais, irmãos e ao meu noivo, que acreditaram em mim em todos os momentos para que eu realizasse este sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais Marcos e Marcia, por me oferecerem uma base sólida e ensinamentos valiosos que contribuíram para a realização deste e de tantos outros sonhos. Aos meus irmãos, Renato e Ana Theresa, que sempre acreditaram na minha capacidade, vocês foram um grande estímulo para esta longa caminhada. Ao meu noivo Marcus, meu amor e fiel amigo, que ofereceu suporte e compreensão em todos os momentos, que me sempre me faz acreditar que sou capaz.

Ao meu orientador, Dr. André Luís P. de Albuquerque, por confiar a mim a realização deste projeto, por me orientar com tamanha maestria. Sua contribuição técnica e seu conhecimento foram essenciais neste projeto. Obrigada pelos valiosos ensinamentos, pela confiança, paciência e amizade.

Ao meu coorientador, Dr. Pedro Caruso, pela sua contribuição direta e valiosa para este projeto.

Ao Prof. Dr. Carlos R. R. de Carvalho, pela oportunidade em poder fazer parte desse aprendizado.

Aos pacientes, pela contribuição. Sem eles a realização deste projeto não seria possível.

A todos os membros do grupo, meus colegas e companheiros durante esta caminhada: Jeferson, Vinícius, Letícia, Pauliane, Renata, Patrícia e todos que passaram pelo grupo.

Ao Jeferson e Vinícius, sempre essenciais nas coletas. Obrigada pela contribuição, conhecimento, amizade e pelos momentos descontraídos e divertidos que tornaram essa caminhada muito mais leve e prazerosa.

Letícia e Pauliane, por toda ajuda, principalmente pela contribuição com dados importantes que fortaleceram este trabalho.

À Renata, pela parceria e amizade!

À minha banca de qualificação, Dr. Pedro Caruso, Dr. Eduardo Leite e Dr. Bruno Baldi, pelas sugestões enriquecedoras para este trabalho.

À toda equipe da Disciplina de Pneumologia, em especial à Carmem Siqueira, pelo apoio constante ao grupo.

Ao CNPq e CAPES, por permitir que a execução deste projeto fosse possível e pela oportunidade em apresentar nossos resultados em congressos e instituições internacionais.

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. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
RESUMO	
SUMMARY	
1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1. O músculo diafragma.....	10
1.1.1. Estrutura anatômica.....	10
1.2. Paralisia diafragmática.....	10
1.2.1. Avaliação e diagnóstico.....	11
1.2.2. Capacidade ao exercício.....	13
1.3. Racional do estudo.....	14
2. HIPÓTESES DO ESTUDO.....	14
2.1. Hipótese primária.....	14
2.2. Hipótese secundária.....	14
3. OBJETIVOS.....	15
3.1. Objetivo primário.....	15
3.2. Objetivo secundário.....	15
4. MÉTODOS.....	15

4.1. Desenho do estudo.....	15
4.2. População.....	15
4.3. Critérios de inclusão.....	16
4.4. Critérios de exclusão.....	17
4.5. Cálculo amostral.....	17
4.6. Aprovação da pesquisa.....	18
4.7. Delineamento do estudo.....	18
4.8. Medidas.....	19
4.8.1. Avaliação clínica.....	19
4.8.2. Avaliação e classificação de dispneia.....	19
4.8.3. Prova de função pulmonar completa.....	20
4.8.3.1. Espirometria.....	20
4.8.3.2. Pletismografia de corpo inteiro.....	20
4.8.3.3. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL _{CO}).....	21
4.8.4. Avaliação da qualidade de vida.....	21
4.8.5. Distribuição da ventilação e sincronia ventilatória entre os hemitórax.....	22
4.8.6. Métodos volitivos de pressões respiratórias máximas.....	26

4.8.6.1. Pressão inspiratória máxima (PIMáx).....	26
4.8.6.2. Pressão expiratória máxima (PEMáx).....	27
4.8.6.3. Pressões esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi).....	27
4.8.6.4. Pressão inspiratória nasal durante o fungar (SNIP).....	30
4.8.7. Métodos não-volitivos de pressões respiratórias.....	31
4.8.7.1. Estímulo magnético do nervo frênico.....	31
4.8.8. Avaliação da sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal.....	33
4.8.9. Avaliação da musculatura ventilatória acessória.....	35
4.8.9.1. Eletromiografia de superfície.....	35
4.8.10. Ultrassom (US) do diafragma.....	37
4.8.11. Teste cardiopulmonar máximo em cicloergômetro.....	39
4.9. Análise estatística.....	42
5. RESULTADOS.....	43
5.1. Casuística e características gerais.....	43
5.2. Aspectos demográficos.....	44
5.3. Função pulmonar.....	46
5.4. Dispneia.....	46

5.5. Qualidade de vida.....	46
5.6. Comparação da ventilação regional e sincronia entre os hemitórax.....	48
5.7. Comparação da força ventilatória volitiva entre os grupos.....	50
5.8. Comparação da força ventilatória não volitiva entre os grupos.....	51
5.9. Comparação da mobilidade e espessura diafragmática entre o hemidiafragma paralisado e o hemidiafragma contralateral.....	53
5.10. Teste de esforço cardiopulmonar.....	54
6. DISCUSSÃO.....	59
6.1. Função pulmonar, dispneia e qualidade de vida.....	60
6.2. Comparação da ventilação regional e sincronia entre os hemitórax.....	61
6.3. Comparação da força ventilatória volitiva e não volitiva entre os grupos.....	62
6.4. Mobilidade e espessura diafragmática.....	64
6.5. Teste de esforço cardiopulmonar.....	64
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	67
8. CONCLUSÕES.....	67

9. REFERÊNCIAS..... 69

APÊNDICES

LISTA DE SIGLAS

ATA	Assincronia toracoabdominal
CI	Capacidade inspiratória
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada.
CVL	Capacidade vital lenta
CPT	Capacidade pulmonar total
DL_{co}	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
EMG	Eletromiografia
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GC	Grupo controle
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
MMII	Membros inferiores
MRC	<i>Medical Research Council</i>
PD	Paralisia diafragmática
Pdi	Pressão transdiafragmática
PDU	Paralisia diafragmática unilateral
PEM_{áx}	Pressão expiratória máxima
Pes	Pressão esofágica
PET_{O₂}	Pressão parcial final de O ₂
PET_{CO₂}	Pressão parcial final de CO ₂
Pga	Pressão gástrica
PIM_{áx}	Pressão inspiratória máxima
POE	Pletismografia optoeletrônica
QB	<i>Quiet breathing</i>
RER	Quociente respiratório
SF-36	Short Form – 36
Sniff	Manobra de fungar
SNIP	Pressão inspiratória nasal durante a manobra de fungar
Sp_{O₂}	Saturação periférica de oxigênio
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar
TIE	Tomografia por impedância elétrica
Twitch	Estímulo magnético do nervo frênico
US	Ultrassom
VE	Ventilação minuto
VEF₁	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VE/VCO₂	Equivalente ventilatório para o CO ₂
VE/VO₂	Equivalente ventilatório para o O ₂
VCO₂	Produção de dióxido de carbono
VO₂	Consumo de O ₂
VR	Volume residual
VT	Volume corrente

VVM Ventilação voluntária máxima

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Cálculo amostral.....	18
Figura 2.	Fluxograma do protocolo de avaliação dos pacientes com PDU.....	19
Figura 3.	Tela do programa de aquisição de dados da tomografia por impedância elétrica (TIE)	22
Figura 4.	Monitorização com a tomografia de impedância elétrica (TIE).	23
Figura 5.	Tela do programa de análise da tomografia de impedância elétrica (TIE).....	24
Figura 6.	Cálculo do ângulo de fase entre os hemitórax	25
Figura 7.	Posicionamento adequado dos cateteres gástrico e esofágico.....	28
Figura 8.	Registro das pressões esofágica e gástrica	29
Figura 9.	Manobra de “Sniff” com registro simultâneo das pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática	31
Figura 10.	Posicionamento das bobinas para estimulação magnética cervical bilateral do nervo frênico.	33
Figura 11.	Cálculo do ângulo de fase entre compartimento torácico e abdominal.....	35
Figura 12.	Posicionamento dos eletrodos de superfície para aquisição dos sinais de eletromiografia.....	36
Figura 13.	Análise dos sinais das pressões esofágica e gástrica, e da atividade eletromiográfica.	37
Figura 14.	Ultrassom (US) do diafragma	39
Figura 15.	Indivíduo monitorizado com todos sinais de interesse, posicionado em um cicloergômetro para início do TECP.....	40
Figura 16.	Fluxograma de recrutamento dos pacientes com PDU.....	44
Figura 17.	Dados de distribuição de ventilação regional em pacientes com PDU.....	49

Figura 18.	Dados de sincronia entre os hemitórax através do ângulo de fase em pacientes com PDU.....	49
Figura 19.	Curvas de pressão esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi) durante a manobra de sniff.....	51
Figura 20.	Variáveis respiratórias e metabólicas durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP).....	56
Figura 21.	Pressões esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi) durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP).....	57
Figura 22.	Porcentagem de ativação máxima dos músculos Escaleno, esternocleidomastóideo e abdominal, e ângulo de fase durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP).....	58
Figura 23.	Porcentagem da pressão esofágica máxima; Porcentagem de ativação máxima do músculo Escaleno; Pressão Transdiafragmática (Pdi) e dispneia score (escala de Borg) durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP).....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados demográficos e antropométricos dos pacientes com PDU e GC.....	45
Tabela 2.	Dados de função pulmonar e dispneia dos pacientes com PDU e GC	47
Tabela 3.	Questionário de qualidade de vida (SF-36) dos pacientes com PDU	48
Tabela 4.	Dados de força muscular respiratória volitiva (invasiva e não invasiva) dos pacientes com PDU e GC.....	50
Tabela 5.	Avaliação da força muscular ventilatória estática não volitiva nos pacientes com PDU e GC, durante estimulação magnética do nervo frênico bilateralmente e em T10.....	52
Tabela 6.	Avaliação da força muscular ventilatória estática não volitiva nos pacientes com PDU e GC, durante estimulação magnética do nervo frênico unilateralmente.....	53
Tabela 7.	Mobilidade e espessura dos hemidiafragmas paralisado e não paralisado.....	54
Tabela 8.	Teste de exercício cardiopulmonar dos pacientes com PDU e GC. (dados durante o pico do exercício)	55

RESUMO

Pereira MC. *Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória em pacientes com paralisia diafragmática unilateral e indivíduos saudáveis* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: Pacientes com paralisia diafragmática unilateral (PDU) apresentam sintomas frequentes de dispneia e limitação aos esforços. Porém, são escassos os estudos que avaliaram mais especificamente as repercussões clínicas e funcionais da PDU. O objetivo deste estudo foi caracterizar a função muscular respiratória nesses pacientes e suas repercussões clínicas sobre a qualidade de vida, sintomas de dispneia ao repouso e ao esforço, além de desempenho durante o exercício. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo transversal envolvendo 35 pacientes com PDU (CVF < 80% prev.), os quais foram submetidos às seguintes avaliações: 1) Clínica; 2) Função pulmonar; 3) Mobilidade e espessura do diafragma através do ultrassom (US); 4) Qualidade de vida; 5) Distribuição de ventilação pulmonar através de tomografia por impedância elétrica (TIE); 6) Pressões respiratórias volitivas (PI_{máx}, PE_{máx}, SNIP, pressões esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi) máximas; 7) Pressões respiratórias não volitivas (Pes, Pga e Pdi durante estímulo magnético do nervo frênico – Twitch) e 8) Desempenho ao exercício através de teste de esforço cardiopulmonar. Vinte indivíduos saudáveis (CVF > 80% prev.; VEF₁ > 80% prev.), foram incluídos como grupo controle (GC). **RESULTADOS:** Os pacientes com PDU apresentaram padrão restritivo importante, com sintomas de dispneia e piora na qualidade de vida. Houve redução da mobilidade e espessura do hemidiafragma paralisado em relação

ao contralateral. A porcentagem de ventilação pulmonar do lado correspondente à paralisia foi significativamente menor e mostra que há assincronia entre a expansão dos hemitórax durante a inspiração. A força inspiratória global e Pdi foram significativamente diminuídas comparadas ao GC, principalmente às custas de uma baixa geração de pressão gástrica. O achado mais interessante está relacionado ao fato de não somente o hemidiafragma paralisado apresentar diminuição na geração de força, mas também o hemidiafragma não paralisado, o que contribui para uma força inspiratória global diminuída. O grupo PDU obteve menor desempenho ao esforço comparado ao grupo controle, com redução da força diafragmática e maior recrutamento dos músculos inspiratórios acessórios. Por fim, o grau de dispneia ao esforço foi mais acentuado nos pacientes com PDU.

CONCLUSÃO: Os pacientes com PDU apresentam fraqueza diafragmática importante que repercute clinicamente com diminuição da qualidade de vida, do desempenho durante o exercício e aumento da dispneia. O recrutamento excessivo dos músculos inspiratórios não diafragmáticos, com geração de volume corrente menor, maior frequência respiratória e dispneia durante o esforço ilustram uma condição de dissociação neuromecânica.

Descritores: Paralisia respiratória; Disfunção diafragmática; Músculos respiratórios; Mecânica respiratória; Dispneia; Exercício físico.

SUMMARY

Pereira MC. *Inspiratory and expiratory muscle evaluation in patients with unilateral diaphragmatic paralysis and healthy subjects* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

BACKGROUND: Patients with unilateral diaphragm paralysis (UDP) have usual dyspnea and exercise limitation. However, studies related to specific assess of clinical and functional repercussions in UDP are scarce. The main of this study was to characterize the respiratory muscle function in these patients and its clinical repercussion on quality of life, dyspnea at rest and during effort, besides exercise performance. **METHODS:** A cross sectional study involving 35 patients with UDP (FVC < 80% pred.), who were submitted to the following evaluation: 1) Clinical; 2) Pulmonary function; 3) diaphragm mobility and thickness assessed by ultrasound; 4) Quality of life (QOL); 4) Lung ventilation distribution assessed by electrical impedance tomography (EIT); 6) Volitional respiratory pressures (MIP, MEP, SNIP, maximal esophageal (Pes), gastric (Pga) and transdiaphragmatic (Pdi) pressures); 7) Non-volitional respiratory pressures (Pes, Pga and Pdi during magnetic nerve phrenic stimulation – twitch) and 8) Exercise performance through cardiopulmonary exercise testing. A control group (CG) was included, composed by 20 healthy individuals (FVC > 80% pred.; FEV₁ > 80% pred.). **RESULTS:** UDP patients presented important restrictive pattern, with dyspnea and worst quality of life. There was significant difference in the mobility and thickness between paralyzed and non-paralyzed hemidiaphragm. The percentage of lung ventilation correspondent to the paralyzed hemidiaphragm was significantly decreased and showed asynchrony between both hemithorax expansion during inspiration. The overall inspiratory strength and Pdi were significantly diminished compared to CG, mainly due the low gastric pressure generation. The most interesting finding is related to the fact that not only the paralyzed hemidiaphragm presented decreased strength, but also the non-paralyzed, which contributes to the overall inspiratory strength diminished. The UDP group presented decreased exercise performance compared to CG, along with diminished diaphragm strength and higher

accessory inspiratory muscles recruitment. Finally, the dyspnea exertion was more pronounced in these patients. **CONCLUSION:** patients with UDP present important diaphragmatic weakness which resonate clinically on the decrease in quality of life, exercise performance and increased dyspnea. The over recruitment of the non-diaphragmatic inspiratory muscles, with lower volume tidal generation, higher respiratory rate and dyspnea during effort illustrates a neuromechanical dissociation condition.

Descriptors: Respiratory paralysis; Diaphragmatic dysfunction; Respiratory muscle; Respiratory mechanics; Dyspnea; Exercise.

1. INTRODUÇÃO

1.1. O músculo diafragma

1.1.1. Estrutura anatômica

Anatomicamente o diafragma funciona como uma barreira física que separa os compartimentos torácico e abdominal, e sua estrutura complexa é de fundamental importância no funcionamento da mecânica respiratória. Apresenta múltiplos pontos de inserção ao longo da parede torácica, sendo as duas cúpulas inseridas posteriormente nos corpos vertebrais lombares superiores, e unidas pelo ligamento arqueado. Sua inervação é feita pelos nervos frênicos direito e esquerdo, os quais se originam dos nervos cervicais C3-C5, cuja principal função é manter a mobilidade diafragmática (1).

O diafragma é o principal músculo ventilatório. Sua contração durante a inspiração, em conjunto com os músculos inspiratórios auxiliares e acessórios, contribuem para a expansibilidade da caixa torácica. O principal mecanismo gerado por esta contração muscular é o diferencial entre as pressões pleural (negativa) e abdominal (positiva), contribuindo para o deslocamento do fluxo de ar para os pulmões. Durante o relaxamento do diafragma o recolhimento elástico pulmonar predomina, resultando no ciclo expiratório (1).

1.2. Paralisia diafragmática

A paralisia diafragmática (PD) é definida pela ocorrência de elevação total ou parcial da cúpula do diafragma associada à perda de mobilidade, fazendo com que o músculo deixe de contribuir para a ventilação pulmonar (2, 3). O mecanismo mais

frequentemente associado a esta condição é a disfunção do nervo frênico, que pode ocorrer uni ou bilateralmente, sendo causado por situações como (i) traumas torácicos fechados, (ii) lesões iatrogênicas pós-cirúrgicas, (iii) tumores torácicos ou (iv) infecções. Também podem ocorrer outros mecanismos, como lesões atróficas ou hipoplásicas das fibras musculares, sendo esta situação mais comumente observada em condições congênitas (3). A PD tem particular destaque porque representa, na maioria dos casos, um acometimento primário da musculatura inspiratória diafragmática na ausência de doença pulmonar. Portanto, difere-se das doenças respiratórias em que o acometimento da musculatura ventilatória é secundário à doença pulmonar. Interessantemente, apesar desta característica fisiopatológica, uma grande maioria dos pacientes com PD relata dispneia aos esforços e apresenta diminuição da força gerada pelos músculos ventilatórios (4-6).

A apresentação clínica tem amplo espectro. Pode cursar de maneira assintomática, porém a dispneia aos esforços pode estar presente dependendo da gravidade da paralisia e comorbidades associadas como obesidade e doenças pulmonares crônicas. Outros sintomas como dispneia em posição supina e distúrbios do sono podem estar presentes, o que prejudica a qualidade de vida (7).

1.2.1. Avaliação e diagnóstico

A paralisia diafragmática unilateral (PDU), mais comumente diagnosticada e, muitas vezes assintomática, é frequentemente identificada como um achado ocasional da radiografia de tórax, evidenciado pela elevação da hemicúpula diafragmática (1).

Medidas de função pulmonar, força muscular respiratória e exames de imagem complementares, como o ultrassom, vem sendo utilizadas como forma de

diagnosticar e quantificar a disfunção diafragmática. A capacidade vital (CV), por exemplo, é uma medida não invasiva importante na avaliação da disfunção diafragmática. Na maioria das vezes, os pacientes com PDU apresentam queda moderada da CV, 75% do predito aproximadamente. Essa diminuição se agrava quando a medida é realizada na posição supina, com queda adicional de 10 a 20%, enquanto a capacidade residual funcional (CRF) e capacidade pulmonar total (CPT) são, geralmente, preservadas (4, 5, 8).

As medidas das pressões respiratórias máximas evidenciam a fraqueza muscular respiratória nesses pacientes, caracterizada pelo comprometimento das pressões inspiratórias e até expiratórias geradas pelos seus respectivos músculos ventilatórios proporcionalmente à gravidade da paralisia diafragmática. Na PDU, constata-se uma queda na pressão inspiratória máxima (PIMáx) para 60% do previsto (9). Entretanto, esta medida avalia a força inspiratória global. Já a medida da pressão transdiafragmática (Pdi) fornece informações mais precisas acerca da função diafragmática. Nesse contexto, o diagnóstico da PDU pode ser confirmado através da Pdi durante manobras voluntárias máximas, como a manobra de “fungar” (Sniff Pdi), e durante manobras não volitivas, como o estímulo magnético do nervo frênico (Twitch Pdi). No entanto, a Pdi é uma medida invasiva, de difícil execução e causa certo desconforto ao paciente, o que dificulta sua utilização na prática clínica (7, 8). Por outro lado, por ser uma técnica que permite uma avaliação rápida e direta do diafragma, o ultrassom vem sendo amplamente utilizado como método diagnóstico da disfunção diafragmática (7, 8).

Além disso, sendo a fraqueza muscular inspiratória e sua repercussão sobre os volumes e capacidades pulmonares fatores presentes nos pacientes com PDU, há de se considerar que a tomografia por impedância elétrica (TIE) seja uma ferramenta

útil para a avaliação da distribuição da ventilação pulmonar regional nesses pacientes, pois permite a visualização da ventilação pulmonar em tempo real. Wiegel et al. 2016 (10) descreveram, através da TIE, o diagnóstico de hipoventilação em pacientes com hemiparesia diafragmática após bloqueio do plexo braquial e sua evolução no sétimo dia de pós operatório.

1.2.2. Capacidade ao exercício

Mesmo sendo considerada uma disfunção sem muitas complicações clínicas, a dispneia aos esforços é um sintoma comum entre os pacientes com acometimento unilateral do diafragma. Entretanto, poucos estudos descrevem o impacto deste acometimento sobre a capacidade ao exercício nesses pacientes (11, 12). Apesar da diminuição na força inspiratória, muitos pacientes conseguem manter uma ventilação minuto e oxigenação sanguínea dentro da normalidade durante o esforço. Acredita-se que os músculos inspiratórios não diafragmáticos como intercostais externos, escaleno e esternocleidomastóideo e, até mesmo o hemidiafragma não afetado apresentem mecanismos compensatórios capazes de sustentar a carga ventilatória imposta durante o esforço (11-13).

Apesar de a literatura evidenciar que os pacientes com PDU apresentam fraqueza muscular inspiratória (7-9) e, que esta apresenta correlação com a diminuição da capacidade ao exercício (11, 12), os mecanismos de contração e geração de força diafragmática, função dos outros músculos inspiratórios e suas repercussões clínicas, principalmente sobre a capacidade ao exercício não são profundamente descritos nesses pacientes.

1.3. Racional do estudo

Há escassez de estudos que avaliem mais especificamente as repercussões clínicas e funcionais da PDU na condição de repouso e principalmente ao esforço. Além disso, pouco se sabe sobre a influência do hemidiafragma paralisado na função do hemidiafragma não paralisado e na consequente geração de força inspiratória total.

Este é o primeiro estudo que avalia de forma mais específica e acurada o comportamento do diafragma de forma estática e dinâmica em pacientes com PDU comparando com um grupo controle.

2. HIPÓTESES DO ESTUDO

2.1. Hipótese primária

A principal hipótese é que os pacientes com PDU apresentam fraqueza da musculatura inspiratória e expiratória comparado aos indivíduos saudáveis e que há menor geração de força inspiratória pelo hemidiafragma paralisado.

2.2. Hipótese Secundária

Secundariamente, a hipótese é que a fraqueza inspiratória dos pacientes com PDU influencie em outros componentes como: geração de força no hemidiafragma contralateral, alteração na distribuição da ventilação regional pulmonar, assincronia entre os hemitórax durante a inspiração e alteração na mobilidade/espessura diafragmática, função pulmonar, além da dispneia, qualidade de vida e desempenho ao exercício.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primário

Caracterizar a força muscular respiratória e a função diafragmática de pacientes com PDU, comparado aos indivíduos saudáveis.

3.2. Objetivo secundário

Descrever os efeitos fraqueza inspiratória sobre a geração de força do hemidiafragma não paralisado, distribuição da ventilação regional pulmonar, assincronia entre os hemitórax durante a inspiração e alteração na mobilidade/espessura diafragmática, função pulmonar, além das repercussões clínicas sobre a qualidade de vida, sintomas de dispneia ao repouso e ao esforço, e desempenho durante o exercício.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, envolvendo 35 indivíduos portadores de PDU e um grupo controle de 20 indivíduos saudáveis.

4.2. População

Todos os pacientes estavam em acompanhamento nos Ambulatórios de Pneumologia, Cirurgia Torácica ou Cardiologia (Valvopatias) do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). O diagnóstico da PDU foi baseado em características clínicas, função pulmonar, e

exames complementares como tomografia do tórax, radiografia ou ultrassom (US). Os controles foram participantes de outro estudo intitulado “Avaliação da musculatura ventilatória e sincronia toracoabdominal em voluntários saudáveis”. Foram incluídos no estudo os pacientes e voluntários que preencheram os critérios detalhados a seguir:

4.3. Critérios de inclusão

Pacientes:

1. Idade > 18 anos;
2. Diagnóstico clínico-funcional de PDU definido pela presença de sintomas clínicos compatíveis (dispneia aos esforços e/ou no decúbito dorsal), imagem com elevação do hemidiafragma;
3. CVF < 80% do predito;
4. Índice de massa corpórea (IMC) entre 20-35 Kg/m².

Controles:

1. Indivíduos > 18 anos;
2. VEF₁ > 80% predito;
3. CVF > 80% predito;
4. Sedentários (atividade física < 2x/semana).

4.4. Critérios de exclusão

Pacientes:

1. Distúrbios ventilatórios restritivos e obstrutivos de causa pulmonar, distrofias musculares ou alterações conformacionais de caixa torácica;
2. Alterações musculoesqueléticas ou cognitivas que impedissem a realização do teste de esforço cardiopulmonar (TECP);
3. Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe funcional > 2 NYHA) ou descompensada.

Controles:

1. Gestantes;
2. Indivíduos com alterações cognitivas, que pudessem limitar a compreensão e/ou execução das medidas;
3. Indivíduos submetidos a algum treinamento muscular ventilatório.

4.5. Cálculo amostral

Sendo a força diafragmática, medida pela Pdi, o desfecho principal, o cálculo amostral baseou-se em estudo piloto ($n = 10$), considerando um intervalo de confiança de 95% e poder de 80% para a comparação das médias de pressão transdiafragmática entre hemidiafragma não paralisado (grupo 1) e hemidiafragma paralisado (grupo 2) (Figura 1).

Tamanho da amostra para comparar duas médias

Dados de entrada			
Intervalo de confiança (bilateral)	95%		
Poder	80%		
Razão do tamanho da amostra (Grupo2/Grupo 1)	1		
	Grupo 1	Grupo 2	Diferença*
Média	3.27	2.63	0.64
Desvio padrão	0.88	0.9	
Variância	0.7744	0.81	
Tamanho da amostra do grupo 1	31		
Tamanho da amostra do grupo 2	31		
Tamanho total da amostra	62		

Figura 1. Cálculo amostral. **Grupo 1:** diafragma não paralisado; **Grupo 2:** diafragma paralisado. Cálculo realizado em: <http://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm>.

4.6. Aprovação da pesquisa

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (número do protocolo: 0835/11). Todos os pacientes foram previamente informados sobre os procedimentos a serem realizados, objetivos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.7. Delineamento do estudo

A avaliação foi realizada em três visitas padronizadas, conforme apresentado no fluxograma (Figura 2). A realização de todos os testes teve duração aproximada de duas horas na primeira visita, três horas na segunda e uma hora na terceira visita.

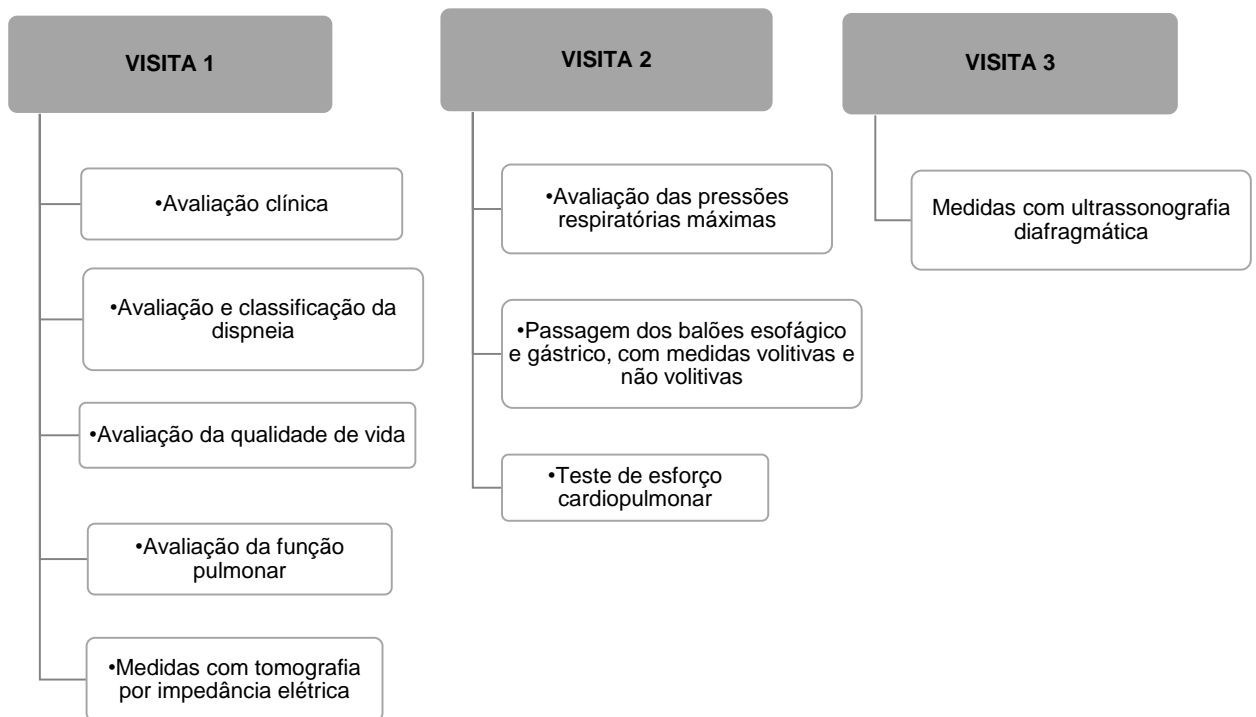


Figura 2. Fluxograma do protocolo de avaliação dos pacientes com PDU.

4.8. Medidas

4.8.1. Avaliação clínica

A avaliação clínica foi padronizada, com o registro de dados demográficos como idade, sexo, IMC, tabagismo prévio ou atual, presença de comorbidades, estabilidade clínica.

4.8.2. Avaliação e classificação da dispneia

A avaliação da dispneia foi feita através da escala Medical Research Council (MRC) (14, 15), a qual consiste em 5 níveis de percepção de dispneia:

1 - Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos;

- 2 - Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve;
- 3 - Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar;
- 4 - Pára para respirar depois de andar menos de 100 m ou após alguns minutos;
- 5 - Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo.

4.8.3. Função pulmonar completa

4.8.3.1. Espirometria

Foram obtidos os seguintes parâmetros em valores absolutos e em porcentagem do previsto: capacidade vital forçada (CVF); volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1); relação VEF_1/CVF ; capacidade vital lenta (CVL); e capacidade inspiratória (CI). As medidas foram obtidas no sistema 1085 ELITE DxTM (MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic, St. Paul, MN, EUA). Foram realizadas pelo menos três manobras expiratórias forçadas e lentas aceitáveis e reproduzíveis de acordo com os critérios preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (16). Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos por Pereira et al. (17).

4.8.3.2. Pletismografia de corpo inteiro

A pletismografia de corpo inteiro foi realizada no sistema 1085 ELITE DxTM (MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic, St. Paul, MN, EUA) para obtenção dos volumes pulmonares estáticos. Os parâmetros, em valores absolutos e em

porcentagem do previsto, obtidos foram: capacidade residual funcional (CRF), volume residual (VR) e capacidade pulmonar total (CPT). Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos por Neder et al. (18).

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

Após a conclusão da pletismografia, foi mensurada a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{co}) em valores absolutos e em porcentagem do previsto pela técnica de Krogh modificada (respiração única sustentada por 10 segundos) no pletismógrafo 1085 ELITE DxTM (MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic, St. Paul, MN, EUA). Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos por Neder et al. (19). Valores entre 60% e 75% do previsto foram considerados levemente reduzidos; entre 40% e 60%, moderadamente reduzidos; e, abaixo de 40%, acentuadamente reduzidos.

4.8.4. Avaliação da qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida foi realizada através do questionário Short Form – 36 (SF-36), versão brasileira (20). Trata-se de um questionário auto aplicativo, constituído de 36 questões e subdividido em 8 domínios: capacidade funcional, dor corporal, vitalidade, saúde geral, função social, função física e emocional e saúde mental. A pontuação varia de 0 a 100, sendo que, quanto maior a pontuação, melhor é qualidade de vida relacionada à saúde do paciente.

4.8.5. Distribuição da ventilação e sincronia entre os hemitórax

Para mensurar a distribuição da ventilação e sincronia entre os pulmões, durante a inspiração, foi utilizada a TIE (Enlight 1800, Timpel, Brasil). Esta técnica possibilita a reconstrução de imagens de um corte axial dos pulmões através da geração de corrente elétrica ao redor do tórax permitindo, assim, acessar a variação de impedância pulmonar (ΔZ) (Figura 3). Dentre as vantagens está a visualização da imagem em tempo real, de forma dinâmica, segura e não invasiva, permitindo a avaliação da distribuição da ventilação pulmonar regional em tempo real (21, 22).

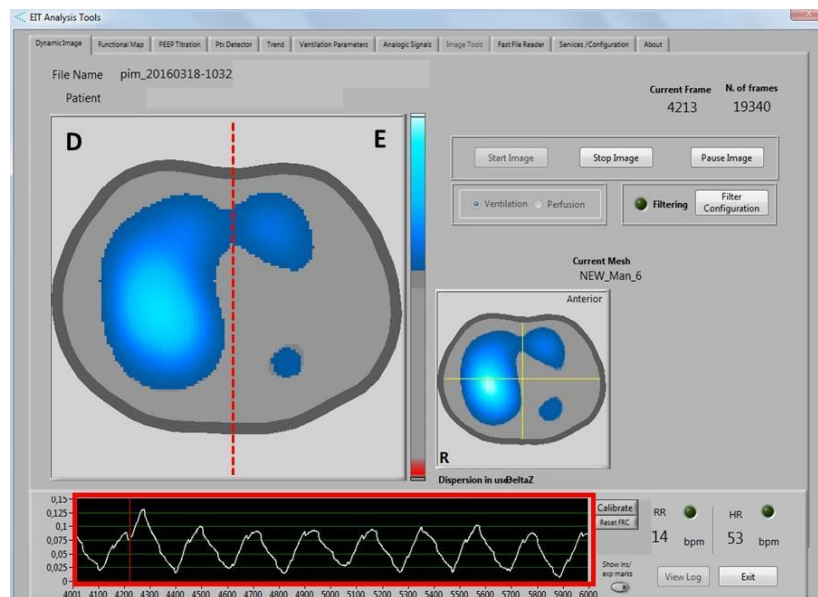


Figura 3. Tela do programa de aquisição de dados da tomografia por impedância elétrica. O quadro vermelho representa os ciclos respiratórios detectados pelo pneumotacógrafo. A linha pontilhada separa os hemitórax direito (D) e esquerdo (E). A imagem azul representa a distribuição da ventilação pulmonar entre os pulmões D e no momento do ciclo respiratório. Este é um caso de paralisia diafragmática E.

Uma cinta composta por 32 eletrodos foi posicionada ao redor do tórax, mais precisamente abaixo da linha axilar, gerando uma corrente elétrica de 5-8 mA com uma frequência de aquisição de 50 imagens por segundo (23). A aquisição foi

realizada por dois minutos em cada uma das seguintes posições: sentado, decúbito dorsal, decúbitos laterais direito e esquerdo (Figura 4).

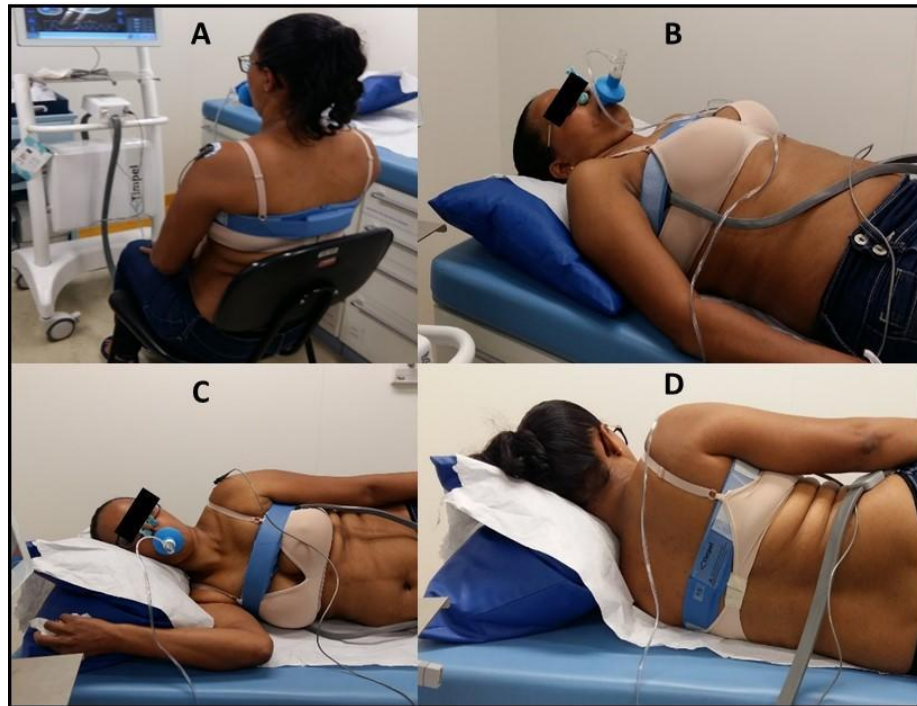


Figura 4. Monitorização com a tomografia de impedância elétrica (TIE) nas posições: sentada (A), decúbito dorsal (B), decúbitos laterais direito (C) e esquerdo (D).

Para análise offline foi utilizado o programa LabView 8.11 (National Instruments, EUA). Através de análise visual, foi selecionado um trecho de 5 a 10 ciclos respiratórios completos (Figura 5-A), que apresentassem melhor estabilidade no sinal de impedância e eliminação de possíveis artefatos, para gerar valores médios correspondentes a esse trecho.

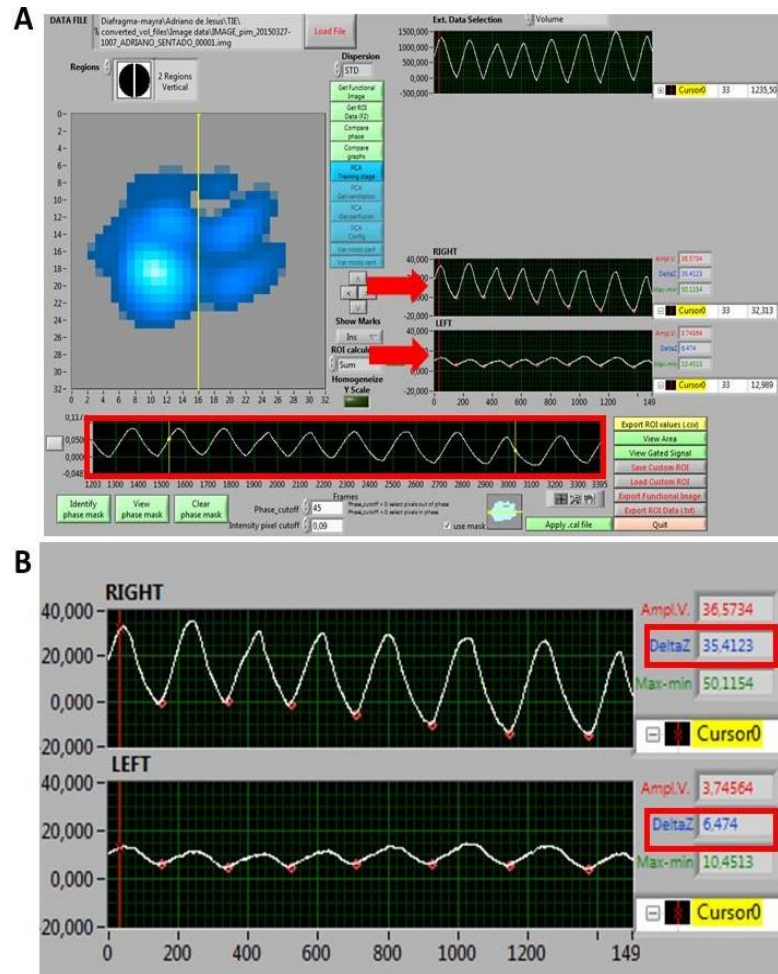


Figura 5. Tela do programa de análise da tomografia de impedância elétrica (TIE). **A)** O quadro vermelho sinaliza o trecho selecionado para análise e as setas, os trechos correspondentes ao pulmão direito (RIGHT) e esquerdo (LEFT). **B)** Os quadros vermelhos correspondem aos valores de variação de impedância (ΔZ) do pulmão direito (RIGHT) e esquerdo (LEFT).

Duas variáveis foram, então, analisadas:

1. Variação de impedância (ΔZ), correspondente ao valor de “Z” (Figura 5-B). A partir destes valores foi realizado o seguinte cálculo para se obter valores correspondentes à porcentagem de ventilação de cada pulmão:

$$\% \text{ ventilação pulmão direito} = \Delta Z \text{ Right} \times 100 / \Delta Z \text{ Right} + \Delta Z \text{ Left}$$

e,

$$\% \text{ ventilação pulmão esquerdo} = \Delta Z \text{ Left} \times 100 / \Delta Z \text{ Right} + \Delta Z \text{ Left}.$$

2. Ângulo de fase entre a curva de impedância do pulmão ipsi e contralateral ao hemidiafragma paralisado (Figura 6). Através desta medida pode-se quantificar a assincronia entre os hemitórax direito e o esquerdo durante a inspiração, e representa o atraso na distribuição de ventilação. Sua medida varia entre 0° e 180° , sendo que 0° significa sincronia perfeita e 180° significa movimento paradoxal. Plotando, em um gráfico x-y, a curva de impedância do pulmão correspondente ao diafragma paralisado ($\Delta Z_{\text{paralisado}}$) no eixo y e a curva de impedância do pulmão contralateral ($\Delta Z_{\text{contralateral}}$) no eixo x, utiliza-se o cálculo $\sin \phi = m/s$.

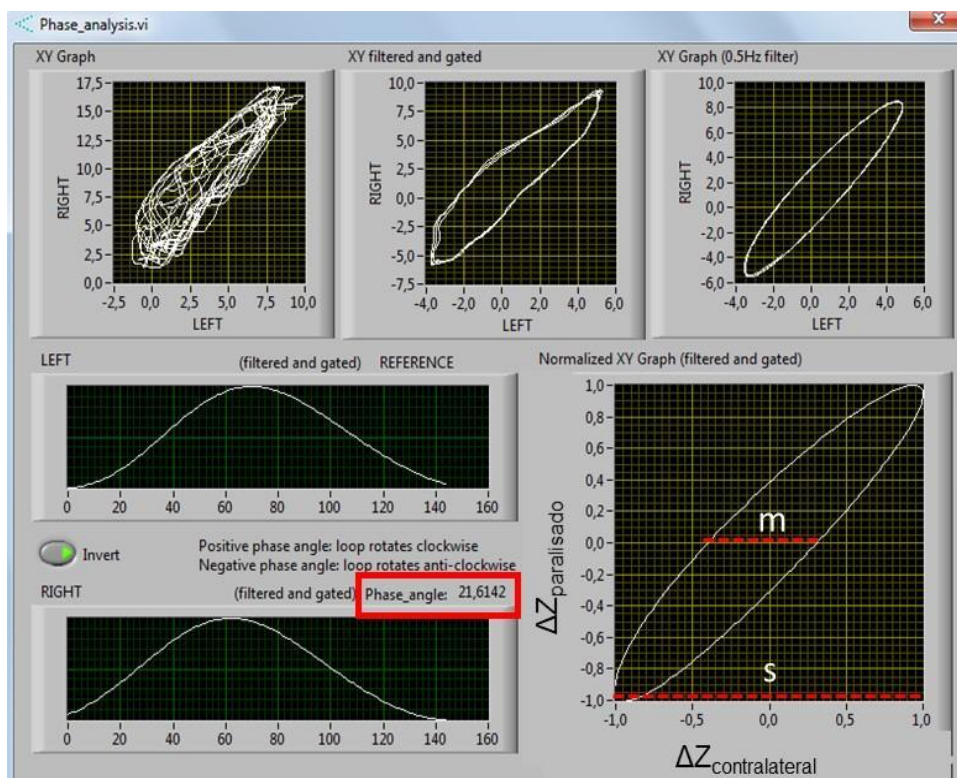


Figura 6. Cálculo do ângulo de fase entre os hemitórax. O quadro vermelho mostra o valor de ângulo de fase obtido entre curva de impedância do pulmão correspondente ao diafragma paralisado ($\Delta Z_{\text{paralisado}}$) e a curva de impedância do pulmão contralateral

($\Delta Z_{\text{contralateral}}$) através do cálculo: $\sin \phi = m/s$. "m" = largura da figura no ponto médio da excursão máxima do $\Delta Z_{\text{paralisado}}$, e "s" = excursão máxima do $\Delta Z_{\text{contralateral}}$.

O parâmetro "m" representa a largura da figura no ponto médio da excursão máxima do $\Delta Z_{\text{paralisado}}$, e "s" a excursão máxima do $\Delta Z_{\text{contralateral}}$ (Figura 6). Este método, de Lissajous, já foi descrito anteriormente para quantificar assincronia entre os compartimentos torácico e abdominal (24, 25).

4.8.6. Métodos volitivos das pressões respiratórias máximas

4.8.6.1. Pressão inspiratória máxima (P_Imáx)

A P_Imáx é o método mais usado para medir a força inspiratória (26, 27). Baseia-se na medida da pressão nas vias aéreas superiores durante uma inspiração máxima. Trata-se de uma medida simples, de baixo custo, rápida e não-invasiva. A principal desvantagem é que por tratar-se de uma manobra não intuitiva, depende de colaboração do paciente e, portanto, valores baixos podem subestimar a medida (28, 29).

No estudo, utilizamos o manovacuômetro digital MicroRPM (Care Fusion, EUA). Com os pacientes sentados e nariz ocluído por um clipe nasal, os mesmos foram orientados a expirar até o volume residual e, a seguir, fazer uma inspiração máxima, mantendo-a por 1 a 2 segundos. As manobras foram repetidas de 3 a 5 vezes, desde que a última medida não fosse superior à maior medida (incremento de 10%). Foi considerado o maior valor obtido. Os valores de referência foram baseados em dados obtidos em uma população brasileira (29).

4.8.6.2. Pressão expiratória máxima (PE_{máx})

A PE_{máx} também é uma manobra simples (26, 27), mas, por ser volitiva, depende da colaboração e da coordenação entre o paciente e o examinador. Foi utilizado o manovacuômetro digital MicroRPM (Care Fusion, EUA) e as medidas foram feitas com os pacientes sentados e nariz ocluído com clipe nasal. Os pacientes foram orientados a inspirar até a CPT e, depois, fazer uma expiração máxima (manobra de Valsalva), mantendo-a por 1 a 2 segundos. As manobras foram repetidas de 3 a 5 vezes e o valor considerado foi o maior valor obtido, desde que a última medida não fosse superior à maior medida (incremento de 10%). Os valores de referência foram baseados em dados obtidos em uma população brasileira (29).

4.8.6.3. Pressões esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi)

A medida das pressões esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi) permite o estudo da mecânica do sistema respiratório. A Pes é uma medida indireta da pressão gerada no espaço pleural (Ppl) e traduz a força da musculatura inspiratória (diafragma e outros músculos inspiratórios). A Pga na inspiração representa a pressão gerada pelo diafragma no compartimento abdominal. Para expressar a força gerada especificamente pelo diafragma, o melhor parâmetro é a pressão transdiafragmática, dada pela diferença entre a Pga e a Pes ($Pdi = Pga - Pes$) (8, 30).

A medida destas pressões é feita de modo invasivo, através da passagem de cateteres por via nasal até o esôfago distal e o estômago conforme demonstrado na Figura 7. Tais medidas foram obtidas através do uso de um cateter de silicone com

um sensor de pressão no seu terço distal, envolto por um balão de plástico estéril (CooperSurgical Company, Alemanha). Sua passagem foi 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 (0, 10 e 20 cmH₂O) em uma coluna com água. Os sinais analógicos foram digitalizados através de uma placa de conversão analógica-digital, sendo os sinais digitais processados no software AqDados 7.2 (Lynx, São Paulo, Brasil) o que possibilitou a análise dinâmica e instantânea das pressões geradas.

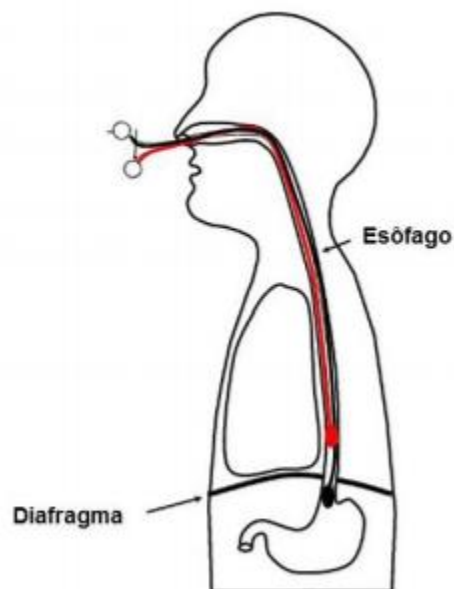


Figura 7. Posicionamento adequado dos cateteres esofágico no terço distal do esôfago (vermelho) e do cateter gástrico na porção proximal do estômago (preto).

Para garantir o correto posicionamento dos cateteres foram observadas as curvas das pressões gástrica e esofágica - “imagem em espelho” (Figura 8). A posição correta do cateter esofágico foi confirmada pela comparação da pressão esofágica com a da pressão na via aérea proximal (boca) ocluída. Este teste é

conhecido como manobra de Baydur (31) e, 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.

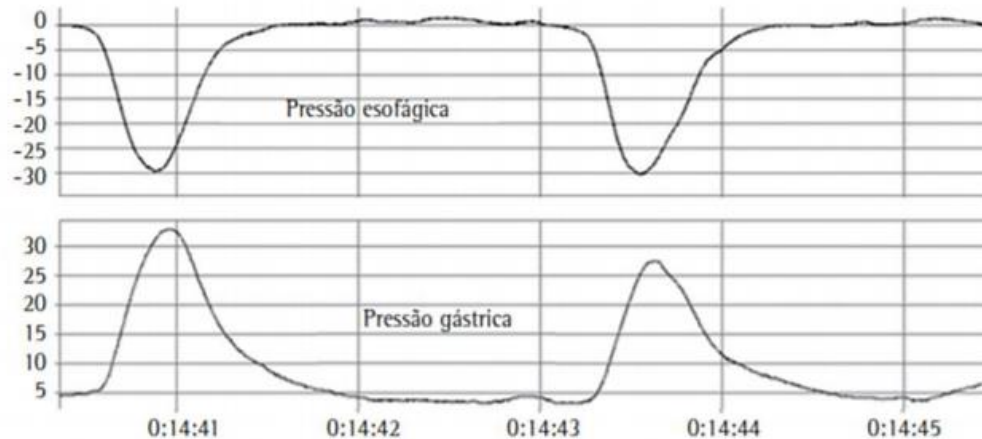


Figura 8. Registro das pressões esofágica e gástrica com a característica imagem em espelho (deflexão negativa da pressão esofágica e positiva da pressão gástrica) durante uma inspiração.

Como mencionado anteriormente, a Pdi representa a força gerada especificamente pelo diafragma (32). Pode ser medida durante a respiração normal ou com manobras inspiratórias máximas como a da PImáx ou através da manobra de fungar (“sniff”). Na posição sentada, os pacientes realizaram 10 manobras máximas de “sniff” nasal, que consiste em um esforço inspiratório máximo e instantâneo após uma expiração normal (Figura 9). Durante a manobra, com os balões esofágico e gástrico posicionados, foi possível obter os valores máximos da Pes, Pga e, também, da Pdi. Como critério de reprodutibilidade, os valores máximos devem diferir menos do que 5% (8, 27).

4.8.6.4. Pressão inspiratória nasal durante o fungar (SNIP)

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

A SNIP mede a ação conjunta do diafragma e dos outros músculos inspiratórios e reflete acuradamente a pressão esofágica, com a vantagem de ser não invasiva (33, 34). É uma medida de fácil aplicação, boa reprodutibilidade, baixo desconforto para o voluntário e alta correlação com a pressão esofágica durante o “sniff”. As medidas foram feitas com o aparelho MicroRPM (Care Fusion, EUA).

A manobra foi realizada com o indivíduo sentado. Uma narina foi totalmente ocluída pelo plugue nasal, evitando escape de pressão, e a outra narina permaneceu pérvia. Após um período de respiração basal, a manobra foi realizada ao final de uma respiração tranquila (CRF) e com a boca fechada (Figura 9). As manobras deveriam ser curtas (≤ 500 ms) e explosivas. Foram realizadas dez manobras (com intervalo de 30 segundos) ou mais, caso fosse observado um incremento considerável dos valores obtidos nas últimas manobras. O valor considerado foi o maior obtido.

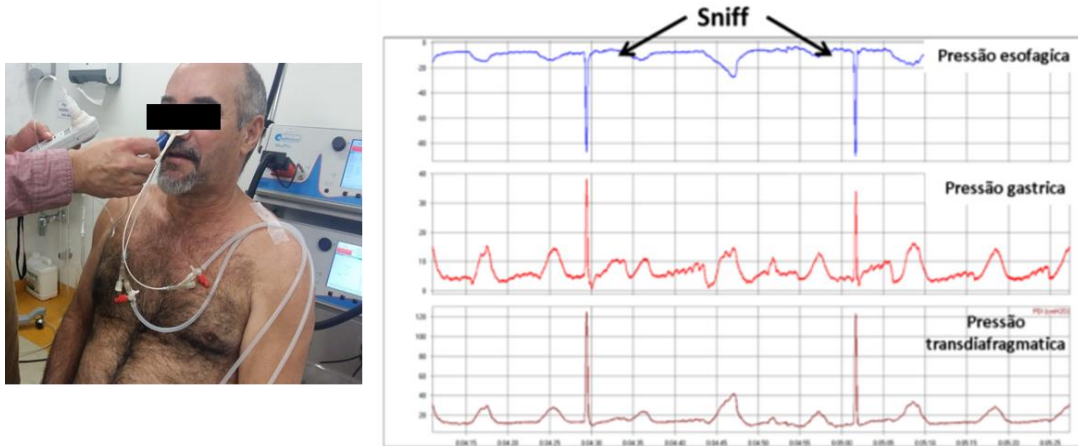


Figura 9. Manobra de "Sniff" com registro simultâneo das pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática.

Estudos populacionais demonstraram que os valores da manobra máxima de SNIP (SNIPmáx) são inversamente proporcionais à idade do indivíduo e são significativamente maiores em homens do que em mulheres. Os valores de referência usados foram os obtidos em uma população nacional, onde a média de SNIPmáx obtidos para uma população brasileira foram de 114 cmH₂O para homens e 92 cmH₂O para mulheres (35).

4.8.7. Métodos não-volitivos de pressões respiratórias

4.8.7.1. Estímulo magnético do nervo frênico (Twitch)

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 (36-38). Além de representar uma

mensuração não volitiva, outra vantagem da estimulação magnética é ser indolor e seu campo de estímulo não necessita isolar o feixe neural (diferente do estímulo elétrico), o que facilita tecnicamente sua aplicação clínica.

O twitch causa um desconforto mínimo e é tolerado por praticamente todos pacientes (38). Seu princípio é a criação de um campo magnético sobre o nervo frênico, na borda posterior do músculo esternocleidomastóideo e no nível da cartilagem cricóide através de 2 bobinas de formato “em 8”. O estímulo atravessa tecidos moles e ossos, atingindo preferencialmente as fibras neurais mais largas (36). 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, respirando normalmente por um bucal, e narinas ocluídas com clipe nasal. Os estímulos foram disparados bilateralmente ao final de uma expiração tranquila (CRF), com o bucal ocluído, através de duas bobinas de 45 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture, Dinamarca) sincronizadas e posicionadas de acordo com a Figura 10-A. Foram realizadas 5 medidas, com intervalos mínimos de 30 segundos para evitar a potencialização muscular. Da mesma forma descrita acima, os estímulos foram repetidos unilateralmente, com o objetivo de se obter medidas isoladas do hemidiafragma direito e esquerdo (Figura 10 -B e C).

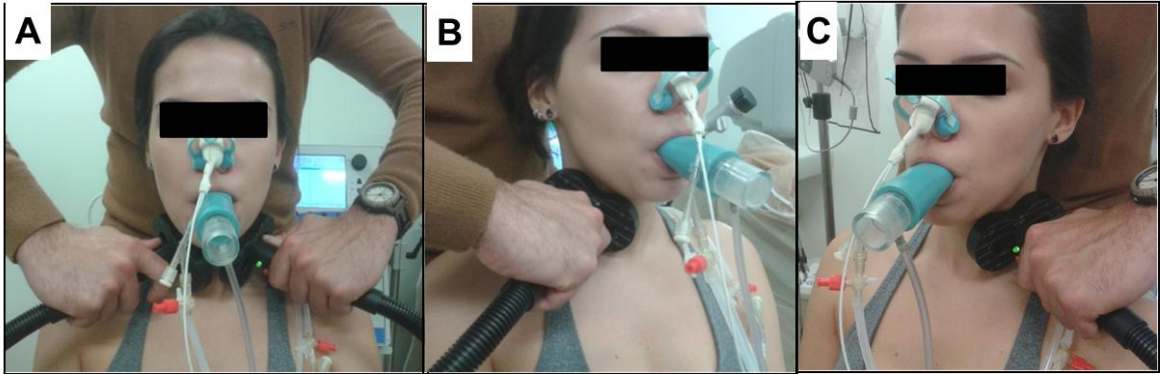


Figura 10. Posicionamento das bobinas para estimulação magnética cervical bilateral do nervo frênico. A. Estímulo bilateral; B. Estímulo direito; C. Estímulo esquerdo. Notam-se os cateteres de silicone inseridos através da narina do paciente para a medida das pressões esofágica e gástrica.

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 (39-41). As medidas foram obtidas com os pacientes na posição sentada, respirando normalmente. Ao final de uma expiração tranquila (CRF), foram disparados os estímulos através de uma bobina de 90 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture, Dinamarca) posicionada na altura de T10. Foram realizadas 5 medidas, com intervalos mínimos de 30 segundos para evitar a potencialização muscular.

4.8.8. Avaliação da sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal

A pletismografia de indutância tem como objetivo mensurar continuamente a variação bidimensional do compartimento torácico superior e abdominal. É composto por duas cintas elásticas, posicionadas no tórax superior e no abdômen, as quais

contém um sistema de condução elétrica no qual correntes opostas são geradas pelos condutores à medida que a área de secção transversa dos compartimentos muda durante a respiração (42). O objetivo deste método é verificar a ocorrência de assincronia toracoabdominal (ATA) durante a inspiração (43). É um método amplamente empregado, com elevada acurácia das medidas, não somente em repouso (44, 45), mas também no exercício. Adicionalmente, é de fácil manuseio e é possível a sincronização com as outras medidas (EMG e pressão esofágica e gástrica) durante toda a aquisição. A sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal foi avaliada através de um pletismógrafo de indutância (Basic Inductotrace System, Ambulatory Monitoring, EUA) durante a inspiração em repouso e durante o TECP. Foram colocadas duas cintas contendo os sensores, uma torácica, na altura do apêndice xifoide, e uma abdominal, na altura da cicatriz umbilical (Figura 11 A). O grau de sincronia foi medido pelo ângulo de fase, obtido através do método de Lissajous ($\theta = \text{sen}^{-1} (m/s)$), em aplicativo desenvolvido em linguagem Labview (National Instruments, EUA) (Figura 11 B). Na literatura, dois estudos progressos reportam valores de normalidade de movimento toracoabdominal obtidos com a pletismografia optoeletrônica (POE) usando o método de cálculo do ângulo de fase. Nestes estudos (46, 47) os valores de normalidade reportados foram de 14° e 18°, respectivamente.

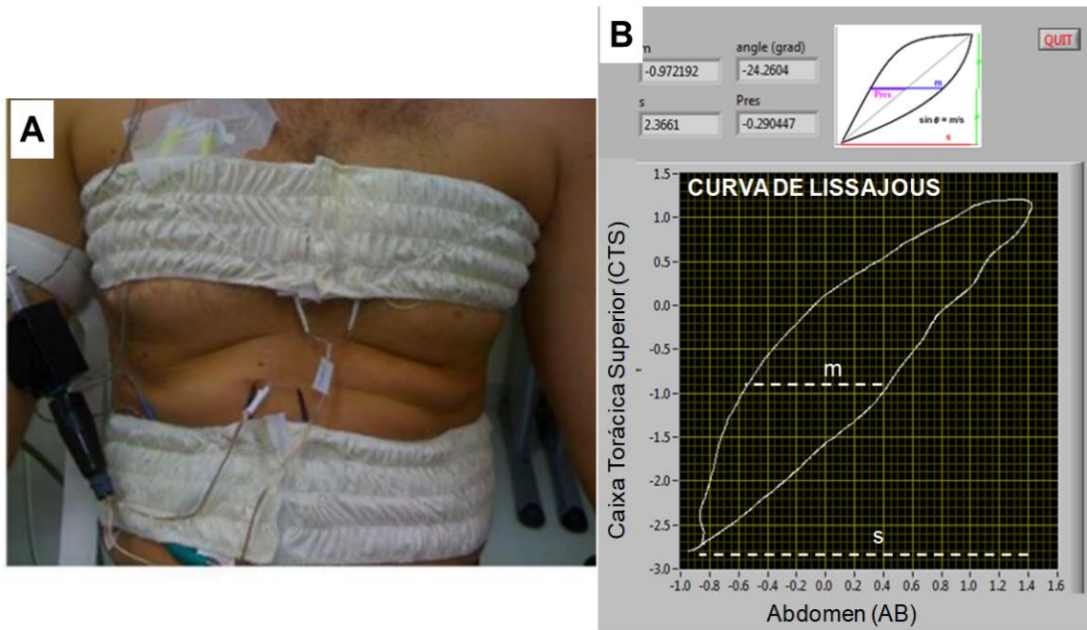


Figura 11. Cálculo do ângulo de fase do compartimento torácico e abdominal. Método de Lissajous. A alça é criada plotando a variação bidimensional da caixa torácica sobre a do abdome. A – Faixas torácica e abdominal e o sensor de indutância. B - O ângulo de fase (θ) é calculado pela fórmula ($\theta = \text{sen}^{-1}(m/s)$) onde m representa a distância dos pontos da alça numa linha paralela ao eixo X, na metade do volume corrente do eixo Y; e s representa o volume corrente do sinal no eixo X.

4.8.9. Avaliação da musculatura ventilatória acessória

4.8.9.1. Eletromiografia (EMG) de superfície

A EMG da musculatura respiratória foi usada para avaliar a ativação/recrutamento dos músculos inspiratórios não diafragmáticos e expiratórios, além da respectiva eficácia de cada músculo em repouso e em condições de maior sobrecarga, como por exemplo, na hiperventilação durante o exercício (8, 48). Foram utilizados eletrodos de superfície (Norotode 20, Myotronics, WA, EUA), após a região ser previamente limpa para melhorar a transmissão do sinal elétrico. Foram monitorados os seguintes grupos musculares: esternocleidomastoideo, escaleno (em sua porção anterior supraclavicular) e o oblíquo externo (Figura 12). Os sinais adquiridos foram processados através de um sistema de aquisição (Lynx® BIO EMG

1000, São Paulo, Brasil) para análise “off-line”. A análise da EMG foi realizada ao repouso, diferentes intensidades de exercício, manobras de capacidade inspiratória (CI) ao longo do exercício e manobra de tosse, para avaliação de contração voluntária máxima do oblíquo externo. O sinal da EMG foi 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”) (27). (Figura 13)

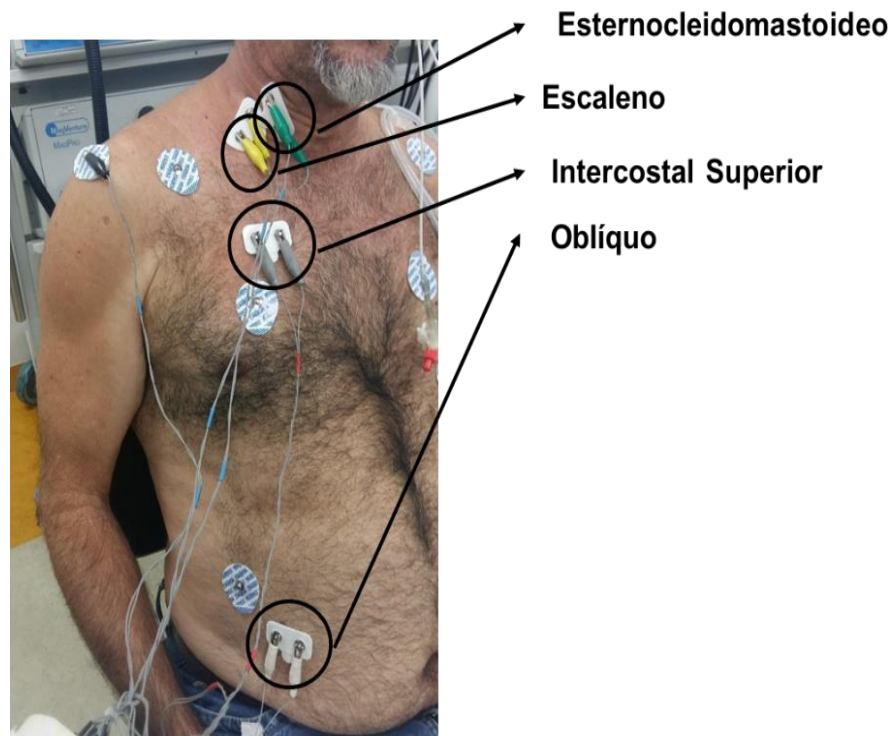


Figura 12. Posicionamento dos eletrodos de superfície para aquisição dos sinais de eletromiografia.

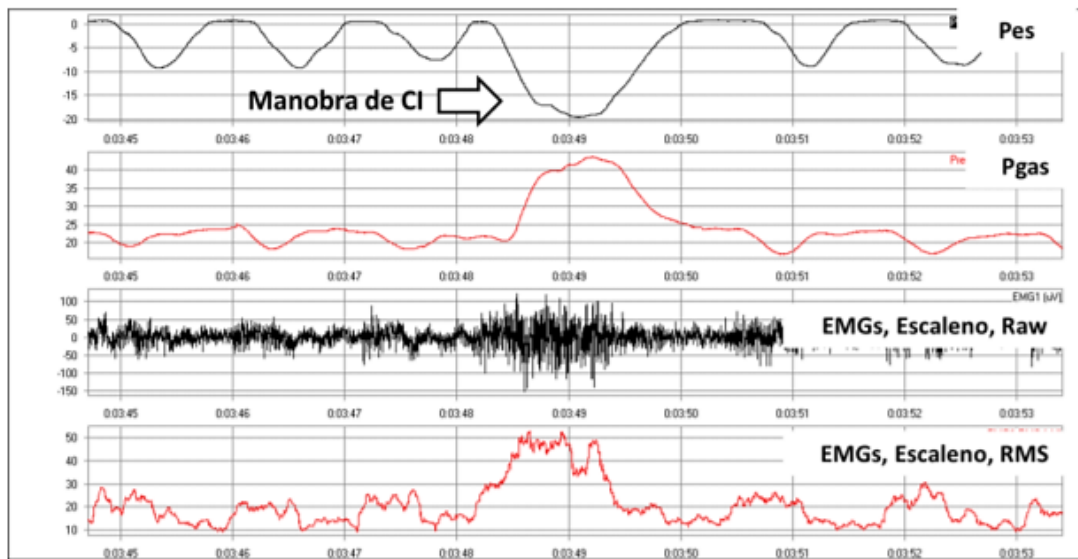


Figura 13. Análise dos sinais das pressões esofágica e gástrica, e da atividade eletromiográfica. Músculo escaleno anterior na respiração em repouso e durante a realização da manobra de capacidade inspiratória. Nota-se, na manobra de CI, o incremento da atividade do músculo escaleno.

Todos sinais descritos foram adquiridos no AqDados 7.2 (Lynx, São Paulo, Brasil) e processados no aplicativo Labview (National Instruments Corporation, EUA).

4.8.10. Ultrassom (US) do diafragma

Todos os pacientes realizaram US dos hemidiafragmas direito e esquerdo utilizando o equipamento Nanomaxx (Sonosite, Bothell, WA, EUA). A avaliação foi realizada com os indivíduos deitados, em reposição semi-recumbente, durante a respiração normal e profunda. Para avaliação da mobilidade diafragmática, foi utilizado um transdutor convexo (2-5 MHz) através da técnica subcostal (49-51) posicionando o transdutor na região subcostal anterior entre as linhas médio-clavicular e axilar anterior. No modo bidimensional (modo B), o transdutor foi apontado medial e anteriormente, de modo que o feixe do US atinge o terço

posterior da hemidiafragma direito. Em seguida, com o modo M, foi medida a amplitude da excursão craniocaudal diafragmática durante a respiração tranquila (“quiet breathing –QB”) e respiração profunda (“deep breathing – DB”) (Figura 14- A e B). Foi registrado o valor médio das três aferições. Também, foi avaliada a mobilidade do diafragma durante a manobra de “Sniff”, a fim de excluir a presença de movimento paradoxal. A espessura diafragmática foi medida com um transdutor linear (6-13 MHz), posicionado sobre a zona de aposição do diafragma, próximo ao ângulo costofrênico (52, 53) entre a linha axilar anterior e média. No modo B do US, foi utilizado marcadores para mensurar a espessura do diafragma. A demarcação foi feita a partir da linha hiperecogênica (linha pleural) mais superficial para a linha hiperecólica mais profunda (linha peritoneal) (Figura 14- C e D). A média de três aferições foi registrada. A espessura do diafragma foi mensurada ao fim de uma expiração tranquila, na capacidade residual funcional (CRF) (espessura mínima - Emin) e após uma inspiração máxima para a capacidade pulmonar total (espessura máxima- Emáx). Em seguida, foi calculada a fração de espessamento (FE) do diafragma expressa pela seguinte relação: $FE = [(Emáx - Emin) / Emin] * 100$.

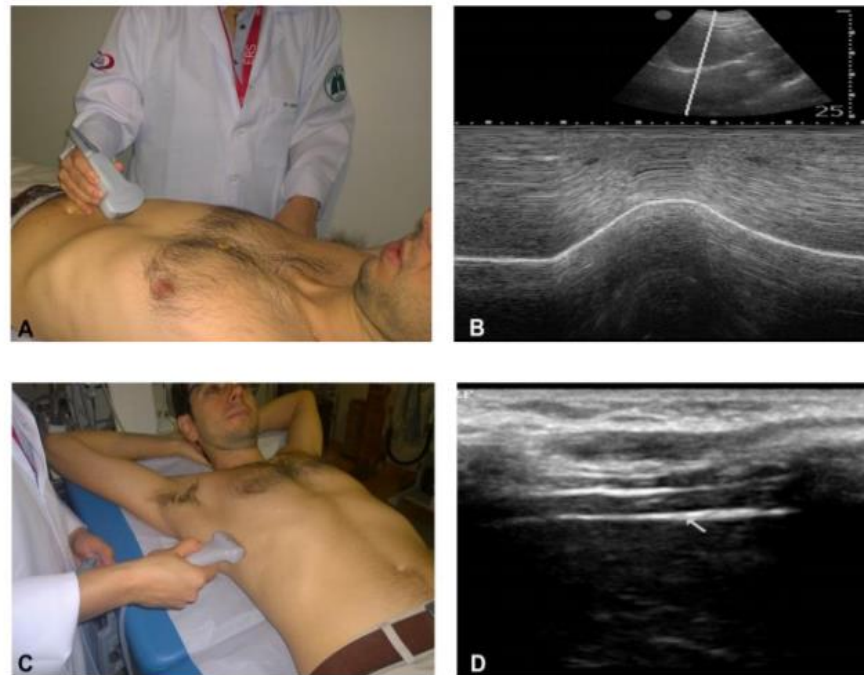


Figura 14. Ultrassom do diafragma para avaliação da mobilidade e espessura pela técnica subcostal (painéis A e B) e espessura (painéis C e D).

4.8.11. Teste cardiopulmonar máximo em cicloergômetro

Após a realização das medidas descritas acima e monitorização, os pacientes foram submetidos a um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) (Figura 15) incremental tipo rampa em cicloergômetro (VIASprint 150P – Ergoline GmbH, Alemanha), com uma frequência de 50 a 60 rotações por minuto, até o limite de tolerância ou até o aparecimento de alterações que determinassem a interrupção do teste: PA sistólica acima de 250 mmHg e/ou PA diastólica acima de 120 mmHg e/ou queda da PA sistólica acima de 20mmHg; arritmias ventriculares complexas; bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, bloqueio de ramo esquerdo; alterações do segmento ST compatíveis com isquemia coronariana aguda com ou sem dor precordial; tontura e/ou síncope; cianose e/ou dessaturação de abaixo de 80%; claudicação sintomática; ou solicitação do paciente (54).



Figura 15. Indivíduo monitorizado com todos sinais de interesse, posicionado em um cicloergômetro para início do TECP.

O TECP foi dividido em quatro etapas: 2 minutos em repouso; 2 minutos de aquecimento (“warmup”); 8 a 12 minutos exercício, com incremento de 10 watts; e 2 minutos de recuperação. O sistema metabólico utilizado foi o Vmax 29 (Viasys Healthcare, Yorba Linda, CA, EUA) que é composto por um analisador de gases, um sensor de fluxo e um microcomputador. A monitorização cardíaca foi realizada com eletrocardiograma de 12 derivações (Cardiosoft, GE) e a SpO₂ através do oxímetro de pulso Nonin Onyx Model 9500 (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA), ambos acoplados ao carro metabólico. Durante o TECP todos os parâmetros foram mensurados respiração a respiração e foi utilizada a média dos últimos 20 segundos a cada etapa e no pico do exercício das seguintes variáveis, além da carga (watts):

- Metabólicas: consumo máximo de O₂ (VO₂); produção de dióxido de carbono (VCO₂); quociente respiratório (RER);
- Respiratórias: volume corrente (VT); ventilação minuto (VE); frequência respiratória (FR); equivalente ventilatório para o O₂ e CO₂ (VE/VO₂ e VE/VCO₂); pressão parcial final de O₂ e CO₂ (PETO₂ e PETCO₂);
- 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 (VE/VO₂) antes da sua elevação contínua (método dos equivalentes ventilatórios); ponto de compensação respiratória ou limiar II caracterizado pela elevação da VE/VCO₂ ou queda da PETCO₂ (55, 56) (Beaver WL, 86-51, Beaver WL -52). 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 foi 0,85 para homens e 0,75 para mulheres. As respostas sensoriais, cansaço nos membros inferiores e dispneia, foram avaliados no repouso, a cada 2 minutos e no final do teste através da escala de Borg modificada (57).

O comportamento dos volumes pulmonares operantes foi determinado pela realização de duas medidas reproduzíveis da CI (diferença entre elas menor que 150 ml) em repouso, no “warmup”, a cada 2 minutos e na fase de recuperação (58). Como a CPT não altera significativamente durante o esforço, a CI fornece indiretamente o valor do volume pulmonar expiratório final (VPEF= CPT – CI) (58, 59). O teste foi considerado máximo quando atingiu qualquer um dos critérios a

seguir, além da presença de Borg dispneia ou de pernas ≥ 5 ; – FC > 90% do previsto; – RER > 1,10; – Reserva ventilatória (VE/VVM) > 0,85 em homens e > 0,75 em mulheres; – SpO₂ final < 80% (60). Os valores de referência utilizados foram os propostos por Neder et al. na população brasileira adulta e sedentária (61).

Os sinais de pressões, pletismografia e eletromiografia também foram considerados nos últimos 20 a 30 segundos de cada incremento e analisados da mesma forma como descrita na análise de repouso.

4.9. Análise estatística

Primeiramente, o teste de Shapiro Wilk foi realizado para testar a normalidade de distribuição das variáveis. Os dados com distribuição normal foram expressos em média e desvio padrão e os dados com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartil (25%; 75%). Na comparação dos dados com distribuição normal foi utilizado o teste t para amostras independente e, para a comparação dos dados com distribuição não normal o teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas pelo teste do qui-quadrado. Para as análises referentes ao TECP, o teste ANOVA *two-way* para medidas repetidas foi realizado para verificar a relação entre as variáveis e grupos nas condições de iso-carga e iso-ventilação. Diferenças estatisticamente significativas foram consideradas para valores de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas no programa de análise SPSS 21.0.

5. RESULTADOS

5.1. Casuística e características gerais

Foram recrutados 52 pacientes, dos quais 12 foram excluídos: 5 com doença pulmonar obstrutiva associada; 1 com deformidade da caixa torácica; 2 em uso de oxigênio; 1 com IMC acima de 35Kg/m²; 2 com hérnia diafragmática; 1 com doença cardiovascular descompensada. Quarenta pacientes com diagnóstico de PDU, os quais preencheram os critérios de inclusão, foram avaliados. Destes, cinco pacientes não realizaram o TECP, devido aos seguintes motivos: quatro não apresentam dados de monitorização invasiva com passagem do balão (um paciente não tolerou a passagem do cateter por estar muito sintomática, um paciente declinou a retornar para a segunda visita do protocolo e dois pacientes apresentaram perda de sinal ou sinal ruim durante a aquisição) e um não tolerou o TECP. Dois pacientes não apresentam os dados de avaliação com TIE por aquisição com sinal ruim. No total, 35 pacientes apresentam avaliação completa (Figura 16). Não houve intercorrência em nenhuma coleta de dados.

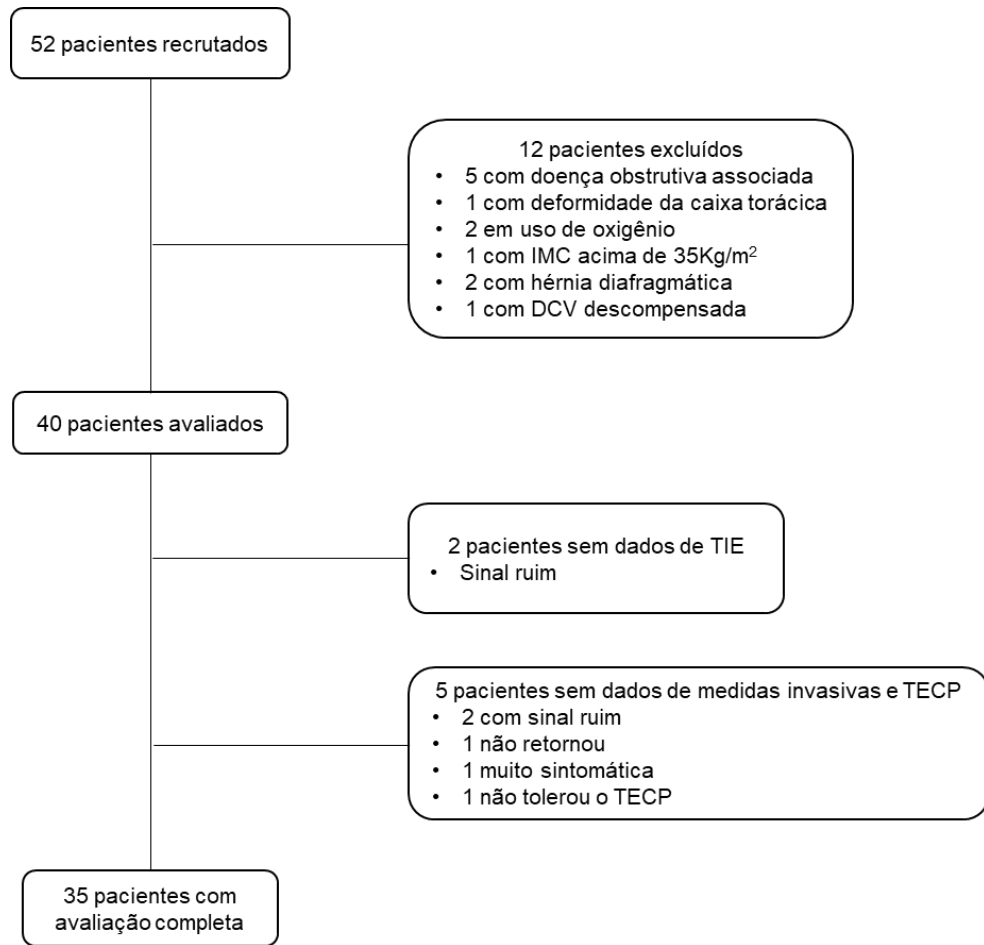


Figura 16. Fluxograma de recrutamento dos pacientes com PDU. **TIE:** tomografia de impedância elétrica; **TECP:** teste de esforço cardiopulmonar.

5.2. Aspectos demográficos

A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos pacientes e do GC.

Tabela 1. Dados demográficos e antropométricos dos pacientes com PDU e GC.

	PDU (n= 35)	GC (n = 20)	p
Dados antropométricos			
Sexo (Homens/Mulheres)	17/18	10/10	0,92
Idade, anos	55,8 ± 9,9	49,8 ± 6,4	<0,05
IMC, kg/m ²	28,4 ± 3,4	27,9 ± 2,1	0,49
Lado paralisia (Direito/Esquerdo)	13(37%) / 22(63%)	-	-
Causas de PDU n (%)			
Idiopática	10 (29)	-	-
Trauma	13 (37)	-	-
Cirurgia cardíaca	8 (23)	-	-
Cirurgia torácica	4 (11)	-	-
Comorbidades n (%)			
HAS	18 (51)	-	-
Valvopatia	5 (14)	-	-
IAM	2 (6)	-	-
Tabagismo n (%)			
Nunca	23 (66)	20 (100)	<0,05
Passado	12 (34)	0	
Ativo	0 (0)	0	

IMC: índice de massa corpórea; **PDU:** grupo paralisia diafragmática unilateral; **GC:** grupo controle; **HAS:** hipertensão arterial sistêmica; **IAM:** infarto agudo do miocárdio. Dados expressos em n (%) e média ± DP.

Dentre as causas de PDU, trauma (automobilístico ou queda) foi a principal delas (37%) e a paralisia foi predominante no diafragma esquerdo (63%). A maioria dos pacientes tinham como comorbidade hipertensão arterial sistêmica (HAS) controlada (51%), cinco (14%) apresentavam doença valvar e dois (6%) tinham infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio. Os indivíduos cardiopatas correspondem aos pacientes que desenvolveram a PDU após cirurgia cardíaca e não apresentavam sinais de insuficiência cardíaca. Apenas 34% eram ex-tabagistas e

não apresentavam alterações de parênquima pulmonar justificadas pelo tabagismo. Comparado ao GC, os pacientes com PDU tinham idade superior.

5.3. Função pulmonar

Como esperado, todos os pacientes apresentaram redução dos volumes e capacidades pulmonares. A CVF foi significativamente menor no grupo PDU (62% do predito) comparado ao GC (92% do predito). Os pacientes apresentaram queda de 12% na CVF quando a manobra foi realizada na posição supina. Também, apresentaram VEF₁/CVF preservada. Apesar da difusão do monóxido de carbono (DL_{co}) reduzida, a DLVA foi dentro da normalidade. (Tabela 2)

5.4. Dispneia

Dispneia aos esforços moderados foi referida por 66% dos pacientes (MRC 2 e 3). Nenhum paciente referiu limitação para a realização das atividades básicas (MRC 5). Todos os indivíduos do GC apontaram MRC 1. (Tabela 2)

5.5. Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida apresentou resultados heterogêneos entre os pacientes. Os Domínios de Capacidade funcional e Limitação por aspectos físicos foram os mais comprometidos, enquanto os aspectos sociais, emocionais e saúde mental foram os menos comprometidos. Os dados referentes à avaliação da qualidade de vida estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 2. Dados de função pulmonar e dispneia dos pacientes com PDU e GC.

	PDU (n= 35)	GC (n = 20)	p
Função pulmonar			
VEF ₁ , L	1,8 ± 0,6	2,9 ± 0,49	<0,001
VEF ₁ , % predito	59 ± 13	92 ± 9	<0,001
CVF, L	2,3 ± 0,8	3,5 ± 0,7	<0,001
CVF, % predito	62 ± 13	92 ± 8	<0,001
VEF ₁ / CVF, %	80 ± 11	82,2 ± 4,9	0,24
ΔCVF _{sentado-supino} , %	-12 ± 8	-	-
CPT, L	4,2 ± 0,9	-	-
CPT, % predito	73 ± 21	-	-
VR, L	1,9 ± 0,6	-	-
VR, % predito	101 ± 37	-	-
DL _{CO}	20,1 ± 8,3	-	-
DL _{CO} % predito	66 ± 38	-	-
D _L /VA, % predito	107 ± 35	-	-
MRC, escala de dispneia n (%)			
1	11 (31)	20 (100)	<0,001
2	14 (40)	0	
3	9 (26)	0	
4	1 (3)	0	
5	0 (0)	0	

VEF₁: volume expiratório forçado em 1 segundo, **CVF**: capacidade vital forçada, **CPT**: capacidade pulmonar total, **VR**: volume residual, **L**: litros, **DL_{CO}**: capacidade de difusão de monóxido de carbono, **MRC**: *Medical Research Council Dyspnea Scale*; **PDU**: grupo paralisia diafragmática unilateral; **GC**: grupo controle. Dados expressos em média ± DP e n (%).

Tabela 3. Questionário de qualidade de vida (SF-36) dos pacientes com PDU.

	n (35)
Domínios	
Capacidade funcional	42,5 (20; 65)
Limitação por aspectos físicos	25 (0; 75)
Dor	46 (31; 81,75)
Estado geral de saúde	52 (37,35; 69,25)
Vitalidade	60 (40; 78,75)
Aspectos sociais	87,50 (50; 100)
Aspectos emocionais	100 (8,25; 100)
Saúde mental	72 (52; 84)

SF-36: Short-Form Health Survey -36. Os dados foram expressos em mediana (Interquartis 25%; 75%).

5.6. Comparação da ventilação regional e sincronia entre os hemitórax

Dados de distribuição regional da ventilação estão apresentados na Figura 17. A porcentagem de ventilação do pulmão ipsilateral ao hemidiafragma paralisado foi acentuadamente diminuída em relação à porcentagem de ventilação do pulmão contralateral, independentemente da posição corporal. Em decúbito lateral sobre o diafragma paralisado a assincronia entre os hemitórax, ou seja, o atraso na expansão ou retração de um hemitórax em relação ao outro se acentuou (Figura 18).

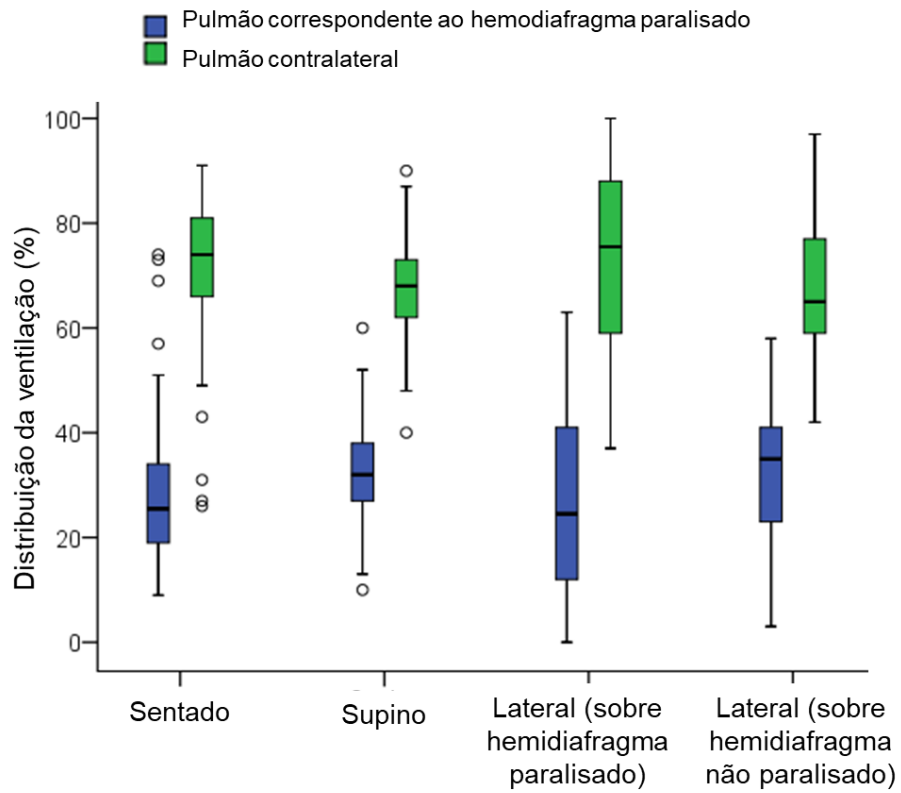


Figura 17. Dados de distribuição de ventilação regional em pacientes com PDU.

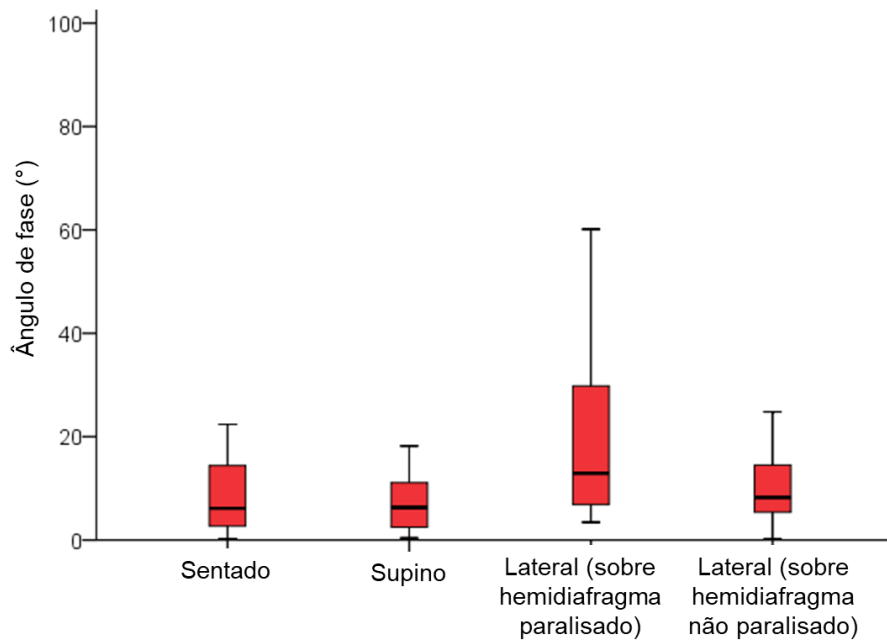


Figura 18. Dados de sincronia entre os hemitórax através do ângulo de fase em pacientes com PDU.

5.7. Comparação da força ventilatória volitiva entre os grupos

Os dados de força muscular ventilatória volitiva estão apresentados na Tabela 4. Os pacientes com PDU apresentaram fraqueza muscular inspiratória, com valores de PIMáx, PEMáx e SNIP abaixo do valor predito, significativamente diferente do GC. Fraqueza inspiratória foi evidenciada, também, nas medidas invasivas de força volitiva. O grupo PDU apresentou baixa geração de pressão esofágica e valores negativos de pressão gástrica comparado ao GC, resultando em Pdi significativamente menor. Não houve diferença para a força expiratória durante a tosse.

Tabela 4. Dados de força muscular respiratória volitiva (invasiva e não invasiva) dos pacientes com PDU e GC.

	PDU	GC	p
Medidas não invasivas	(n = 35)	(n = 20)	
PIMáx, cmH ₂ O	-67 ± 25	-103 ± 30	<0.001
PIMáx, % predito	55 ± 23	100 ± 21	<0,001
PEMáx, cmH ₂ O	92 ± 34	121 ± 42	<0,05
PEMáx, % predito	86 ± 33	116 ± 36	<0,05
SNIP, cmH ₂ O	57 ± 18	96 ± 20	<0.001
SNIP, % predito	58 ± 15	89 ± 28	<0,001
Medidas invasivas	(n = 35)	(n = 20)	
Pes Sniff, cmH ₂ O	-43,5 ± 12,9	-65,9 ± 25,5	0.001
Pga Sniff, cmH ₂ O	-9,49 ± 9,3	36 ± 14	<0.001
Pdi Sniff, cmH ₂ O	33,9 ± 16,6	102,2 ± 25,6	<0.001
Pga Tosse, cmH ₂ O	48,5 ± 22,1	60,2 ± 29,4	0,103

PiMáx: pressão inspiratória máxima; **PeMáx:** pressão expiratória máxima; **SNIP:** pressão inspiratória nasal na manobra de Sniff; **Pes Sniff:** pressão esofágica na manobra de Sniff; **Pga Sniff:** pressão gástrica na manobra de Sniff; **Pdi Sniff:** pressão transdiafragmática na manobra de Sniff; **Pga Tosse:** pressão gástrica na manobra de tosse. Dados expressos em média ± DP.

Através da representação gráfica das pressões respiratória durante a manobra de Sniff (Figura 19), é possível notar menor geração de Pes juntamente com um padrão paradoxal da Pga, ou seja, valor negativo, resultando em baixo valor de Pdi em um paciente com PDU (a e b), comparado a um indivíduo saudável (c e d).

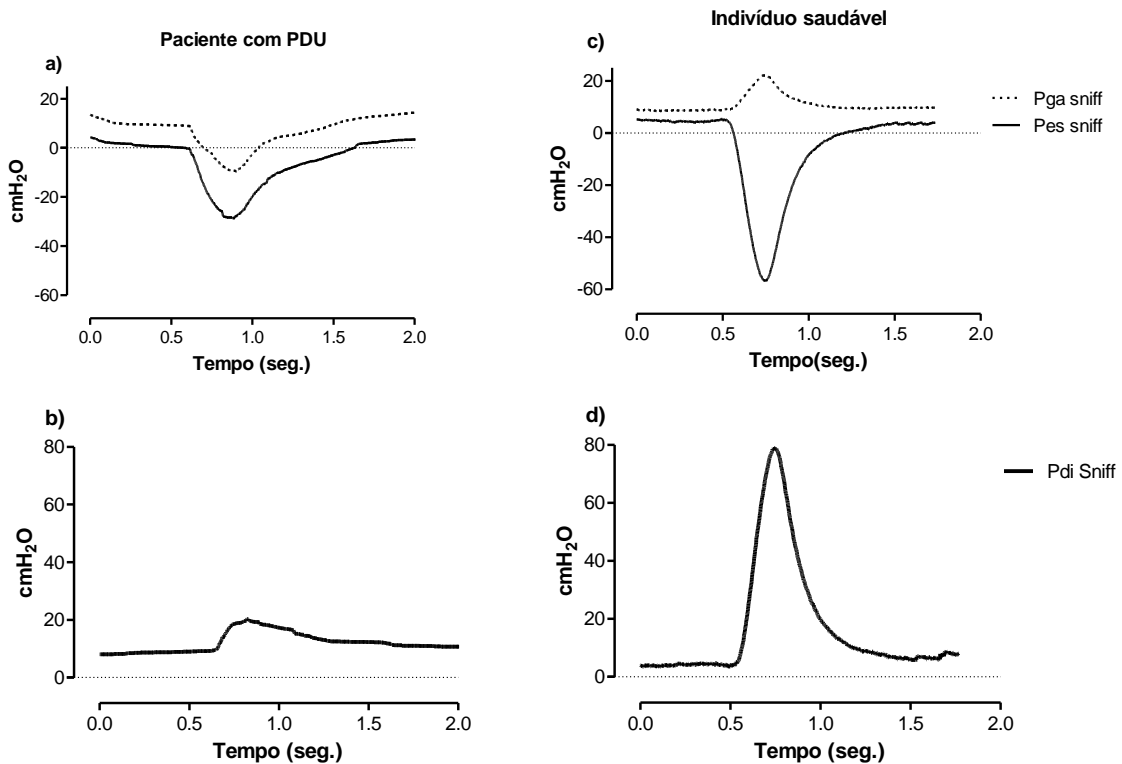


Figure 19. Curvas de pressão esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi) durante a manobra de sniff em um paciente com paralisia diafragmática unilateral (PDU) (a e b) e em um indivíduo saudável C e D.

5.8. Comparação da força ventilatória não volitiva entre os grupos

Durante o estímulo magnético bilateral do nervo frênico houve baixa variação de pressões esofágica e, principalmente gástrica, com conseqüente valor baixo de

Pdi comparado ao GC. O estímulo em T10 também resultou em variações baixas de Pga (Tabela 5).

Tabela 5. Avaliação da força muscular ventilatória estática não volitiva nos pacientes com PDU e GC, durante estimulação magnética do nervo frênico bilateralmente e em T10.

Twitch Bilateral			
	PDU (n = 35)	GC (n =20)	p
Pes, cmH₂O	-3,2 (-4,2; -2,5)	-5,9 (-9,2; -4,7)	<0,001
Pga, cmH₂O	1,4 (0,7; 2,3)	5,9 (4,6; 9,9)	<0,001
Pdi, cmH₂O	4,6 (3,8; 5,8)	13,9 (10,8; 18,3)	<0,001
Twitch T10			
	PDU (n = 35)	GC (n =20)	p
Pga, cmH₂O	10,9 (6,2; 19,8)	16,8 (11,5; 27,8)	0,014

Pes: pressão esofágica; **Pga:** pressão gástrica; **Pdi:** pressão transdiafragmática; **PDU:** grupo paralisia diafragmática unilateral; **GC:** grupo controle. Dados expressos em mediana e intervalo interquartil (percentis 25%; 75%).

Durante o estímulo magnético unilateral do nervo frênico houve baixa variação de pressões esofágica e, principalmente gástrica, significativamente diferente comparado ao estímulo unilateral (direito ou esquerdo) do GC. Interessantemente, a geração de pressões foi baixa também do hemidiafragma não paralisado, com valores, principalmente de Pga, significativamente mais baixos comparado ao GC. (Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação da força muscular ventilatória estática não volitiva nos pacientes com PDU e GC, durante estimulação magnética do nervo frênico unilateralmente.

GC (n = 20)			
	Tw direito	Tw esquerdo	p
Pes, cmH₂O	-3,3 (-4,2; -2,1)	-3,8 (-4,7; -2,2)	0,95
Pga, cmH₂O	3,4 (2,4; 5,4)	5,2 (3,4; 6,0)	0,11
Pdi, cmH₂O	6,6 (5,2; 9,9)	7,5 (5,9; 11,9)	0,13
PDU (n = 35)			
	Tw ipsilateral à PD	Tw contralateral à PD	p
Pes, cmH₂O	-1,9 (-2,4; -1,3) * †	-2,6 (-3,2; -1,9) * †	<0,05
Pga, cmH₂O	0,5 (0,1; 0,9) * †	0,9 (0,4; 1,4) * †	0,05
Pdi, cmH₂O	2,2 (1,8; 2,9) * †	3,6 (2,3; 4,3) * †	0,001

Pes: pressão esofágica; **Pga:** pressão gástrica; **Pdi:** pressão transdiafragmática; **PDU:** grupo paralisia diafragmática unilateral; **GC:** grupo controle. Dados expressos em mediana e intervalo interquartil (percentis 25%; 75%). *p < 0,05 vs Tw unilateral direito; † p < 0,05 vs Tw unilateral esquerdo.

5.9. Comparação da mobilidade e espessura diafragmática entre o hemidiafragma paralisado e o hemidiafragma contralateral.

A medida de mobilidade e espessura diafragmática foi avaliada em 27 pacientes. A mobilidade do hemidiafragma paralisado foi significativamente diminuída durante a respiração tranquila e profunda. A espessura também foi reduzida na CRF e CPT e, a fração de espessamento foi extremamente diminuída em comparação com o hemidiafragma não paralisado (Tabela 7). O movimento paradoxal durante a manobra de sniff foi encontrada em 11 (38%) dos pacientes, sendo que 4 deles não foram avaliados devido à dificuldade de acesso ao hemidiafragma esquerdo.

Tabela 7. Mobilidade e espessura dos hemidiafragmas paralisado e não paralisado.

	Hemidiafragma paralisado (n=27)	Hemidiafragma não paralisado (n=27)	p
Mobilidade, cm			
Respiração tranquila	0,09 ± 0,20	2,07 ± 0,85	< 0,001
Respiração profunda	0,32 ± 0,75	6,08 ± 1,49	< 0,001
Espessura, cm			
CRF	0,11 ± 0,04	0,17 ± 0,04	0,005
CPT	0,12 ± 0,03	0,51 ± 0,17	< 0,001
Fração de espessamento, %	4,47 ± 13,2	196,1 ± 92,6	< 0,001

Dados expressos em média ± DP. **CRF:** Capacidade residual funcional; **CPT:** Capacidade pulmonar total.

5.10. Teste de esforço cardiopulmonar

Dados detalhados do teste de esforço cardiopulmonar estão apresentados na tabela 8. O grupo PDU atingiu menor carga máxima, juntamente com VO₂ mais baixo e 85% da FC máxima em comparação ao GC. O VC, VE e delta CI também se apresentaram diminuídos comparado aos indivíduos saudáveis. Além disso, os sintomas de dispneia e desconforto dos membros inferiores foram significativamente maiores no grupo PDU.

Tabela 8. Teste de exercício cardiopulmonar dos pacientes com PDU e GC. (dados durante o pico do exercício)

	PDU (n = 35)	GC (n = 20)	p
Desempenho no TECP			
Carga, Watts	83.9 ± 38.5	152,3 ± 55,2	<0,001
Carga, % predito	54 ± 26	90 ± 41	<0,001
VO ₂ (ml/kg/min)	18,7 ± 5,5	25,3 ± 9,5	<0,05
VO ₂ , % predito	90.2 ± 20.1	106.7 ± 21.8	<0,05
RER	0,99 ± 0,13	1,09 ± 0,09	<0,05
Ventilação e troca gasosa			
VC, L	1,3 ± 0,5	1,9 ± 0,4	<0,001
VC/CI, %	72 ± 11	72 ± 8	0,98
VE, L/min	51 ± 16	74 ± 23	<0,001
FR, rpm	422 ± 9	38 ± 9	0,21
VE/VVM	0,58 ± 0,25	0,61 ± 0,15	0,62
DeltaCI (pico – repouso), L	0,02 ± 0,19	0,59 ± 1,03	<0,05
VE/VO ₂	36 ± 6	38 ± 5	0,21
VE/VCO ₂	36 ± 5	35 ± 3	0,57
PETCO ₂ , mmHg	32 ± 4	33 ± 38	0,62
SpO ₂	93 ± 3	95 ± 1	0,06
Variáveis cardiovasculares			
FC, bpm	138 ± 22	157 ± 19	<0,05
FC, % predito	85 ± 12	93 ± 10	<0,05
Pulso de O ₂ , ml/bpm	14 ± 3	15 ± 5	0,14
Pulso de O ₂ , % predito	82 ± 21	89 ± 28	0,28
Sintomas			
Borg dispneia	9 (7-10)	5 (3.25-9)	p<0,05
Borg MMII	9 (7-10)	7 (5-8.75)	p<0,05

Dados expressos em média ± desvio padrão (DP) e em mediana e intervalo interquartil (percentis 25%; 75%). **VO₂**: consumo máximo de O₂; **RER**: “respiratory exchange ratio”; **VC**: volume corrente; **VE**: volume minuto; **FR**: frequência respiratória; **VVM**: ventilação voluntária máxima; **CI**: capacidade inspiratória; **EELV**: volume expiratório final; **VCO₂**: consumo máximo de CO₂; **PetCO₂**: Pressão parcial final de CO₂; mmHg = milímetros de mercúrio; **SpO₂**: saturação periférica de oxigênio; **FC**: frequência cardíaca; **MMII**: membros inferiores.

Ambos os grupos obtiveram valores similares para VO_2 , VE e VC na maioria das comparações iso-carga com diferença significativa entre os grupos no pico do exercício. O grupo PDU apresentou FR significativamente maior que o GC nas intensidades submáximas. (Figura 20)

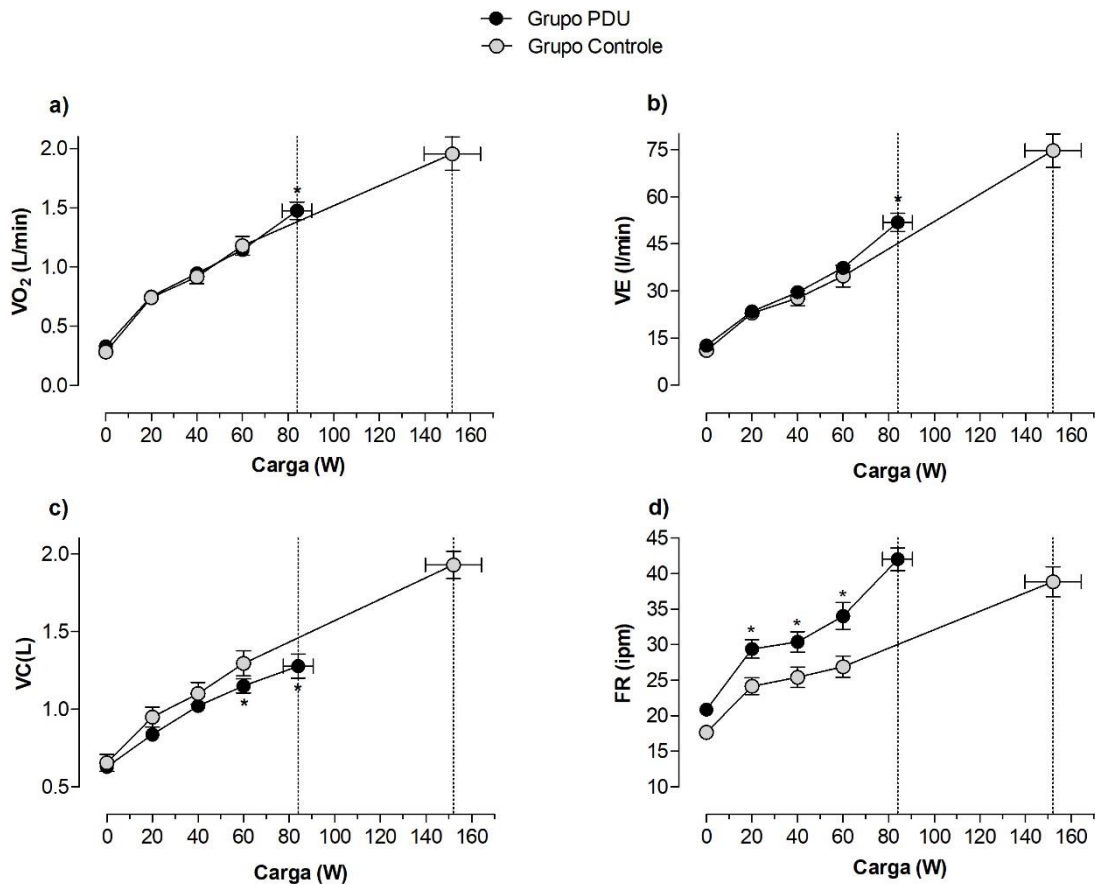


Figura 20. Variáveis respiratórias e metabólicas durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) em pacientes com paralisia diafragmática unilateral (PDU) e grupo controle (GC). a) Consumo máximo de oxigênio (VO_2), b) Ventilação minuto (VE), c) Volume corrente (VC), d) Frequência respiratória (FR). L: litros, W: Watts. Linhas pontilhadas representam o pico do exercício para cada grupo. Valores expressos em média \pm erro padrão. * $p < 0.05$ versus GC no momento iso-carga ou pico do exercício.

Para uma mesma carga, a geração de Pes foi significativamente maior no grupo PDU comparado ao grupo controle. Ao contrário dos indivíduos saudáveis, que aumentaram a Pga e Pdi ao longo do exercício, os pacientes com PDU

apresentaram queda progressiva da Pga e, conseqüentemente, a Pdi se manteve baixa ao longo do exercício, comparado com o GC. (Figura 21)

Ainda nas mesmas condições (iso-carga), o grupo PDU apresentou maior ativação dos músculos escaleno, esternocleidomastóideo e abdominal comparado ao GC. Este comportamento foi acompanhado de maior assincronia toracoabdominal, principalmente no pico do exercício, em comparação ao GC. (Figura 22).

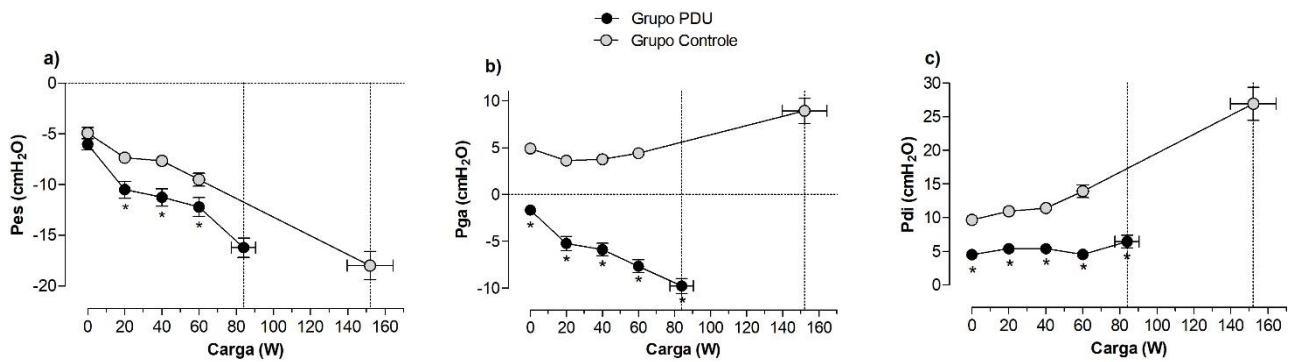


Figura 21. a) Pressões esofágica (Pes), b) gástrica (Pga) e c) transdiafragmática (Pdi) durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) em pacientes com paralisia diafragmática unilateral (PDU) e grupo controle (GC). cmH₂O: centímetros de água, W: Watts. Linhas pontilhadas representam o pico do exercício para cada grupo. Valores expressos em média \pm erro padrão. *p < 0.05 versus GC no momento iso-carga ou pico do exercício.

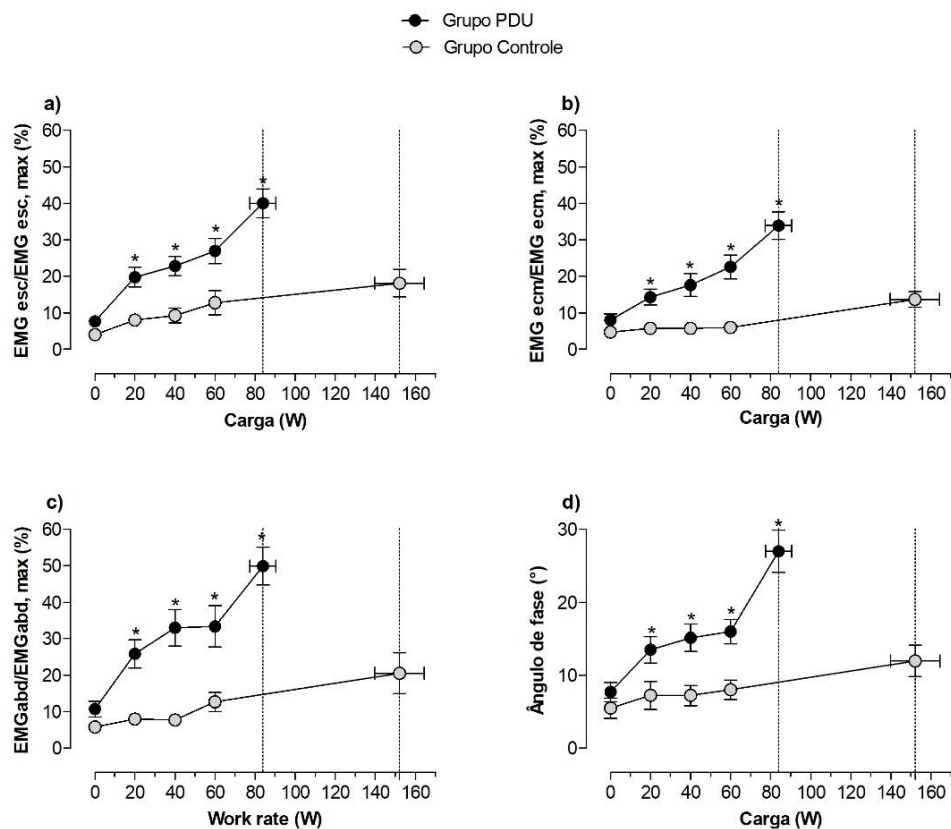


Figura 22. Porcentagem de ativação máxima dos músculos a) Escaleno (EMG esc/ EMG esc, max), b) esternocleidomastóideo (EMG ecm/ EMG ecm, max) e c) abdominal (EMG abd/ EMG abd, max), e d) ângulo de fase durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) em pacientes com paralisia diafragmática unilateral (PDU) e grupo controle (GC). W: Watts. Linhas pontilhadas representam o pico do exercício para cada grupo. Valores expressos em média \pm erro padrão. * $p < 0.05$ versus GC no momento iso-carga ou pico do exercício.

Corrigindo os valores para condições similares de ventilação, o grupo PDU também demonstrou maior geração de Pes, com maior ativação de musculatura respiratória não diafragmática, porém, resultando ainda em menor geração de Pdi e maior percepção de dispneia, comparado ao GC. (Figura 23)

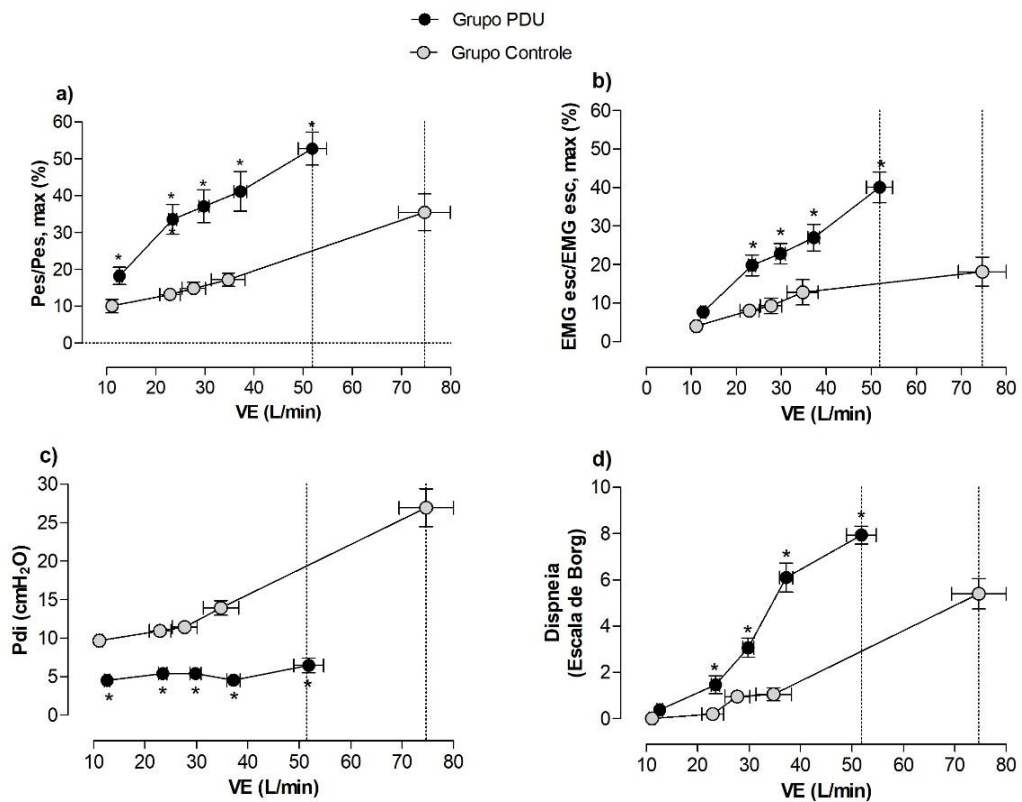


Figura 23. a) Porcentagem da pressão esofágica máxima (Pes/ Pes, max); b) Porcentagem de ativação máxima do músculo Escaleno (EMG esc/ EMG esc, max); Pressão Transdiafragmática (Pdi) e d) dispneia score (escala de Borg) durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) em pacientes com paralisia diafragmática unilateral (PDU) e grupo controle (GC). cmH₂O: centímetros de água, VE: ventilação minuto. Linhas pontilhadas representam o pico do exercício para cada grupo. Valores expressos em média \pm erro padrão. * $p < 0.05$ versus GC em similares VE ou pico do exercício.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo elucidou importantes características relacionadas à função diafragmática em pacientes com PDU. Um dos principais achados mostra que, mesmo o comprometimento sendo unilateral, o hemidiafragma saudável apresenta certo grau de comprometimento em sua função. Além disso, o mecanismo de contração diafragmática é caracterizado pela resposta paradoxal da pressão gástrica durante a inspiração, ou seja, apresenta valores negativos. Este padrão piora

durante o esforço, o que justifica as implicações clínicas como aumento da dispneia e maior recrutamento da musculatura inspiratória acessória associado à diminuição da capacidade ao exercício.

6.1. Função pulmonar, dispneia e qualidade de vida

O comprometimento diafragmático unilateral é relacionado a uma leve diminuição na CVF, em torno de 10 a 30%, com uma queda adicional de 10 a 20% quando a manobra é realizada na posição supina (7, 8, 62). Koo e colaboradores (63) mostraram queda na capacidade vital, medida em posição supina, de 5,3% para uma função diafragmática normal, 13,8% para paralisia diafragmática unilateral e 37% para paralisia diafragmática bilateral. Nossos pacientes apresentaram uma redução de 38% na CVF em posição sentada, com diminuição em 12%, em média, na manobra realizada em decúbito dorsal, sendo que 62% dos pacientes apresentaram queda > 10%. Em resultados prévios apresentado em congresso, foi concluído que esta variação não é um bom preditor para diagnosticar a fraqueza diafragmática (APÊNDICE A).

Em geral, os pacientes com PDU são assintomáticos ao repouso ou apresentam sintoma de dispneia durante os esforços (7). A maioria dos nossos pacientes (40%) referiu dispneia grau 2 pela escala de MRC, ou seja, apresentavam falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve. Entretanto, 31% relataram dispneia grau 1, ou seja, só apresentavam falta de ar durante exercícios intensos. Apesar de a hipoventilação noturna ser mais comum em pacientes com paralisia bilateral, os pacientes com paralisia unilateral que apresentam dispneia em posição supina podem ter a qualidade do sono prejudicada. Juntamente com as demais limitações causadas pela dispneia, estes indivíduos são

suscetíveis a apresentar diminuição na qualidade de vida. Em nosso estudo, o componente físico foi o maior limitante das atividades diárias. Os pacientes indicaram, na escala SF-36, baixa pontuação para os domínios de limitação por aspectos físicos, capacidade funcional, dor e estado geral de saúde, enquanto o componente emocional foi menos afetado. Alguns estudos (64, 65) mostram diminuição na qualidade de vida em pacientes com PDU. Assim como nossos resultados, Declerck e colaboradores (65) mostraram baixa pontuação, pela escala SF-36, para os domínios de aspectos físicos, dor e estado geral de saúde, enquanto o componente emocional também foi menos afetado. Entretanto, tratou-se de um estudo de caso.

6.2. Comparação da ventilação regional e sincronia entre os hemitórax

Diversos fatores, espaciais e anatômicos, podem influenciar a distribuição de ventilação e sincronia entre os hemitórax em pulmões saudáveis (66). Nossos pacientes, como esperado, apresentaram menor porcentagem de ventilação no pulmão correspondente ao lado do hemidiafragma paralisado, independentemente da posição corpórea. Estudos (66, 67) demonstram que o pulmão decúbito dependente é melhor ventilado. No entanto, em nosso estudo observamos que o pulmão dependente apresentou menor porcentagem de ventilação, independentemente do posicionamento sobre o hemitórax correspondente ou contralateral ao lado do hemidiafragma paralisado.

Outra possível medida através da tomografia de impedância elétrica é o ângulo de fase entre a curva de impedância do pulmão ipsi e contralateral ao hemidiafragma paralisado, caracterizando o fenômeno de *Pendelluft*, que corresponde à assincronia entre os hemitórax durante a inspiração (68). Reidel et al.

(66) demonstrou, em indivíduos saudáveis, notável assincronia entre a ventilação pulmonar direita e esquerda em decúbito lateral, com ângulo de fase de $11,0 \pm 1,3$ graus em decúbito direito e $10,8 \pm 1,0$ graus em decúbito esquerdo. Em nosso estudo, também encontramos maiores valores de assincronia no posicionamento em decúbito lateral, com 12,9 graus (6,8; 30,9) em decúbito sobre o hemidiafragma paralisado e 8,2 graus (5,1; 14,8) sobre o hemidiafragma não paralisado. Em pacientes com derrame pleural a assincronia é fortemente evidente, causando ventilação paradoxal entre os pulmões (69). Já em pacientes com disfunção diafragmática, em nosso conhecimento, não há valores de referência descritos para ângulo de fase medido através da TIE.

6.3. Comparação da força ventilatória volitiva e não volitiva entre os grupos

Nossos pacientes apresentaram força inspiratória global significativamente menor que o grupo controle, com P_{Imax} e SNIP 55 % e 58% do predito respectivamente. A manobra de sniff também evidenciou fraqueza inspiratória importante. Para indivíduos saudáveis, os valores de referência para a medida de pressão esofágica durante a manobra de sniff (Sniff Pes) variam entre 52 a 150 cmH₂O e, para a medida de pressão transdiafragmática (Sniff Pdi), de 82 a 204 cmH₂O (8, 70). Provavelmente, a baixa sniff Pdi no grupo paralisia se deve à resposta paradoxal da Pga durante a manobra, o que reflete o mecanismo de contração diafragmática comprometido. Mills et al. (9) sugere que esta queda na Pga durante a manobra de sniff corresponde à sucção do diafragma para dentro do tórax, reduzindo a pressão abdominal.

Assim como a PImax e SNIP, a manobra de Sniff é uma medida de força inspiratória global, ou seja, corresponde à força inspiratória diafragmática e não diafragmática. Outras técnicas são capazes de isolar a função diafragmática de forma específica, como é o caso da medida da Pdi através do estímulo magnético do nervo frênico (Twitch), que apesar de ser uma técnica que requer procedimento invasivo, é factível e bem tolerada pelos pacientes (7).

A pressão transdiafragmática medida durante o Twitch (Twitch Pdi) evidenciou importante fraqueza diafragmática no grupo paralisia comparado ao grupo controle. Sabe-se que valores de Twitch Pdi bilateral < 20 cmH₂O e unilateral < 10 cmH₂O são indicativos de fraqueza diafragmática significativa (7, 8). Nossos resultados mostraram um Twitch Pdi de $2,5 \pm 1,1$ cmH₂O para o hemidiafragma afetado, o que concorda com resultados descritos por Hart et al. (11), em que valores de Twitch Pdi $< 3,5$ cmH₂O (direito e/ou esquerdo) são indicativos de paralisia diafragmática unilateral.

Nossos achados incluem diminuição importante na geração de força não somente do hemidiafragma paralisado como do hemidiafragma preservado. Em um estudo publicado previamente (71) (APÊNDICE B), em que também descrevemos a contribuição de cada hemidiafragma para a força inspiratória global durante a medida de twitch em pacientes com PDU comparado aos indivíduos saudáveis, já demonstramos significativa fraqueza do hemidiafragma não paralisado. A redução na geração de pressão inspiratória não foi limitada ao hemidiafragma afetado, como foi diminuída no hemidiafragma contralateral, resultando em valores baixos de Twitch Pdi comparado aos saudáveis. Assim como nossos resultados atuais, a baixa geração de pressão inspiratória foi atribuída à baixa Pga. Este foi o primeiro estudo

que evidenciou fraqueza em ambos hemidiafragmas, independente do lado acometido.

6.4. Mobilidade e espessura diafragmática

O ultrassom do diafragma é uma técnica que permite a avaliação direta, simples e rápida da atividade muscular (8) e vem sendo amplamente utilizada para caracterizar a função diafragmática. Em nossos resultados, essa medida mostrou mobilidade e espessura significativamente menores para o hemidiafragma paralisado em comparação com o hemidiafragma não paralisado. Valores inferiores de normalidade para mobilidade diafragmática, em inspiração forçada, variam entre 3,6 cm em mulheres e 4,7 cm em homens (49). Em nossos resultados, a mobilidade do hemidiafragma não paralisado encontra-se acima do limite inferior de normalidade. Entretanto, a mobilidade do hemidiafragma paralisado é significativamente diminuída, sendo praticamente nula durante a respiração tranquila. Valores inferiores de normalidade para a espessura diafragmática durante a respiração tranquila e fração de espessamento é de 0,15 cm e 20%, respectivamente, em indivíduos saudáveis (72). Nossos resultados mostram que o hemidiafragma paralisado apresentou valores de espessura e fração de espessamento menores que os valores inferiores de normalidade.

Os dados de mobilidade e espessura diafragmática foram previamente publicados (71). (Apêndice B)

6.5. Teste de esforço cardiopulmonar

Ambos os grupos apresentaram valores similares de VO₂ e VE quando comparados em iso-carga. Entretanto, desde o início do exercício, os pacientes

cursaram com elevados valores de FR e dispneia, comparado aos saudáveis. O grupo paralisia atingiu menor carga máxima, e no pico do exercício apresentou menores valores de VE e VC comparado ao grupo controle.

Sabe-se que a capacidade ao exercício é prejudicada em pacientes com paralisia diafragmática. De acordo com Bonnevie et al. (12), essa limitação é associada a um padrão ventilatório patológico, caracterizado por baixo volume e alta frequência respiratória. Hart et al. (11) associaram a limitação ao exercício à redução da ventilação minuto pico. No entanto, ambos estudos apresentam amostras pequenas e não descrevem qualquer medida de força diafragmática ou inspiratória acessória durante o exercício.

Em relação aos mecanismos de contração diafragmática durante o exercício, foi observada maior geração de Pes juntamente com resposta paradoxal (valores negativos) da Pga, o que resultou em baixos valores de Pdi, comparados aos do grupo controle. Este padrão se acentua proporcionalmente ao aumento do esforço, apresentando mesma resposta comparada à manobra de sniff, em que os valores negativos de Pga podem estar associados à sucção do hemidiafragma para dentro da caixa torácica. Hart et al. (11) descreveram este padrão patológico ao repouso e correlacionou com a pior performance desses pacientes durante o exercício. Nós observamos o padrão paradoxal da Pga em 75% dos pacientes em repouso, com aumento para 94% em 20 watts e 100% nas demais cargas e pico do exercício.

Em condição de iso-carga, os pacientes com PDU apresentaram maior porcentagem de ativação dos músculos escaleno e esternocleidomastoideo. Este resultado mostra que, em condições submáximas de exercício, os pacientes conseguem manter condições ventilatórias similares aos indivíduos saudáveis às custas de maior ativação dos músculos inspiratórios não diafragmáticos. Tal

constatação concorda com informações prévias de que frente a uma disfunção diafragmática, a função inspiratória é parcialmente compensada por outros músculos inspiratórios que não o diafragma (73). Além disso, a maior ativação desses músculos explica a maior geração de Pes, comparado ao grupo controle, já que esta medida, durante a hiperpneia, é resultante não somente da contração diafragmática, mas também dos outros músculos inspiratórios. O maior recrutamento destes músculos provavelmente contribui para a maior sensação de dispneia durante o exercício, mesmo que em intensidades leves.

Resumidamente, os pacientes com PDU apresentaram, para uma mesma carga ou ventilação similar, aumento do esforço muscular inspiratório associado à redução no volume corrente gerado e aumento na frequência respiratória. Isso reflete a incompatibilidade entre o *drive* respiratório e as respostas mecânicas, ou seja, dissociação neuromecânica, resultando em aumento da dispneia (74). Apesar de ser um mecanismo de adaptação a fim de alcançar maior condição ventilatória, a consequência é a sobrecarga dos músculos inspiratórios não diafragmáticos e maior dispneia.

Embora a função muscular respiratória seja bem descrita em pacientes com PDU (4, 5, 7, 9, 62, 71, 75), somente dois estudos (11, 12) descreveram a influência da função muscular inspiratória sobre a capacidade ao exercício nesses pacientes. Porém, ambos não utilizaram medidas de avaliação da musculatura ventilatória durante o exercício.

Os dados referentes ao TECP foram recentemente aceitos para publicação (APÊNDICE C).

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A maioria dos pacientes relataram a presença de sintomas aproximadamente um ano antes de se detectar a elevação do hemidiafragma através do exame de imagem. Portanto, não foi possível determinar exatamente o momento de início da disfunção. Considerando que alguns pacientes com PDU podem apresentar recuperação espontânea dependendo da causa da paralisia (76, 77), alguns pacientes avaliados podem ter apresentado algum grau de recuperação, mas não resolução, desde o início dos sintomas.

Outro fator limitante foi o fato de não ter sido quantificado a porcentagem de pacientes que relataram dispneia na posição supina, já que este é um sintoma comum nesses pacientes.

Por fim, através do ultrassom foi possível identificar o movimento paradoxal do hemidiafragma paralisado durante a manobra de Sniff. Durante o exercício, nós detectamos que este padrão se agrava. Porém, foi uma medida estimada através do comportamento da Pga e não uma medida direta, como seria possibilitada pelo ultrassom. Entretanto, o esforço é uma condição relacionada a uma maior dificuldade técnica para esta medida.

8. CONCLUSÕES

Os pacientes com PDU apresentam fraqueza inspiratória importante comparado ao GC, identificada não somente pela diminuição na geração de força pelo hemidiafragma acometido como também no hemidiafragma contralateral, além de diminuição da distribuição da ventilação pulmonar no pulmão correspondente ao hemidiafragma paralisado, assincronia entre os hemitórax e diminuição na

mobilidade e espessura do hemidiafragma paralisado. Tais condições repercutem clinicamente com diminuição da qualidade de vida, do desempenho durante o exercício e aumento da dispneia.

Durante o esforço, em vista do mecanismo patológicos de contração diafragmática, representados pelo movimento paradoxal do diafragma (P_{ga} negativa), ocorre recrutamento excessivo dos músculos inspiratórios não diafragmáticos, porém com geração de volume corrente menor, maior frequência respiratória e dispneia, ilustrando uma condição de dissociação neuromecânica.

9. REFERÊNCIAS

1. Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *Radiographics*. 2012;32(2):E51-70.
2. Como JJ, Cohen-Kashi KJ, Alhindawi R. Posttraumatic diaphragmatic eventration. *J Trauma*. 2004;56(5):1149-51.
3. McNamara JJ, Paulson DL, Urschel HC, Jr., Razzuk MA. Eventration of the diaphragm. *Surgery*. 1968;64(6):1013-21.
4. Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax*. 1988;43(3):170-4.
5. Lisboa C, Pare PD, Pertuze J, Contreras G, Moreno R, Guillemi S, et al. Inspiratory muscle function in unilateral diaphragmatic paralysis. *The American review of respiratory disease*. 1986;134(3):488-92.
6. Mead J. Functional significance of the area of apposition of diaphragm to rib cage [proceedings]. *The American review of respiratory disease*. 1979;119(2 Pt 2):31-2.
7. McCool FD, Manzoor K, Minami T. Disorders of the Diaphragm. *Clinics in chest medicine*. 2018;39(2):345-60.
8. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *The European respiratory journal*. 2019;53(6).
9. Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, Wragg S, Polkey MI, Moxham J, et al. Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves in bilateral diaphragm paralysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(5):1565-9.
10. Wiegel M, Hammermuller S, Wrigge H, Reske AW. Electrical Impedance Tomography Visualizes Impaired Ventilation Due to Hemidiaphragmatic Paresis after Interscalene Brachial Plexus Block. *Anesthesiology*. 2016;125(4):807.
11. Hart N, Nickol AH, Cramer D, Ward SP, Lofaso F, Pride NB, et al. Effect of severe isolated unilateral and bilateral diaphragm weakness on exercise performance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(9):1265-70.

12. Bonnevie T, Gravier FE, Ducrocq A, Debeaumont D, Viacroze C, Cuvelier A, et al. Exercise testing in patients with diaphragm paresis. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2018;248:31-5.
13. Teitelbaum J, Borel CO, Magder S, Traystman RJ, Hussain SN. Effect of selective diaphragmatic paralysis on the inspiratory motor drive. *Journal of applied physiology*. 1993;74(5):2261-8.
14. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580-6.
15. 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. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2008;34(12):1008-18.
16. Tisiologia SBdPe. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2002;28(suppl 3).
17. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2007;33(4):397-406.
18. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1999;32(6):703-17.
19. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1999;32(6):729-37.
20. Ciconelli RM FM, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
21. Frerichs I, Dudykevych T, Hinz J, Bodenstein M, Hahn G, Hellige G. Gravity effects on regional lung ventilation determined by functional EIT during parabolic flights. *Journal of applied physiology*. 2001;91(1):39-50.

22. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Current opinion in critical care*. 2009;15(1):18-24.
23. Costa EL, Chaves CN, Gomes S, Beraldo MA, Volpe MS, Tucci MR, et al. Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography. *Critical care medicine*. 2008;36(4):1230-8.
24. Agostoni E, Mognoni P. Deformation of the chest wall during breathing efforts. *J Appl Physiol*. 1966;21(6):1827-32.
25. Priori R, Aliverti A, Albuquerque AL, Quaranta M, Albert P, Calverley PM. The effect of posture on asynchronous chest wall movement in COPD. *Journal of applied physiology*. 2013;114(8):1066-75.
26. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(4):518-624.
27. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2015;41(2):110-23.
28. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *The American review of respiratory disease*. 1969;99(5):696-702.
29. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1999;32(6):719-27.
30. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respiratory care*. 2005;50(1):68-75; discussion -7.
31. 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.
32. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *Journal of applied physiology*. 1985;58(5):1469-76.

33. Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(6 Pt 1):1678-83.
34. Koulouris N, Vianna LG, Mulvey DA, Green M, Moxham J. Maximal relaxation rates of esophageal, nose, and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *The American review of respiratory disease*. 1989;139(5):1213-7.
35. Araujo PR, Resqueti VR, Nascimento Junior J, Carvalho Lde A, Cavalcanti AG, Silva VC, et al. Reference values for sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects in Brazil: a multicenter study. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2012;38(6):700-7.
36. Man WD, Moxham J, Polkey MI. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *The European respiratory journal*. 2004;24(5):846-60.
37. Polkey MI, Luo Y, Guleria R, Hamnegard CH, Green M, Moxham J. Functional magnetic stimulation of the abdominal muscles in humans. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(2):513-22.
38. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *Journal of applied physiology*. 1989;67(4):1311-8.
39. Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Hamnegard CH, Koulouris N, Green M, et al. Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *Journal of applied physiology*. 1996;81(4):1477-83.
40. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(5):1696-9.
41. Suzuki J, Tanaka R, Yan S, Chen R, Macklem PT, Kayser B. Assessment of abdominal muscle contractility, strength, and fatigue. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(4 Pt 1):1052-60.
42. Brennan NJ, Morris AJ, Green M. Thoracoabdominal mechanics during tidal breathing in normal subjects and in emphysema and fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1983;38(1):62-6.

43. Chihara K, Kenyon CM, Macklem PT. Human rib cage distortability. *Journal of applied physiology*. 1996;81(1):437-47.
44. Hammer J, Newth CJ, Deakers TW. Validation of the phase angle technique as an objective measure of upper airway obstruction. *Pediatric pulmonology*. 1995;19(3):167-73.
45. Willis BC, Graham AS, Wetzel R, CJ LN. Respiratory inductance plethysmography used to diagnose bilateral diaphragmatic paralysis: a case report. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2004;5(4):399-402.
46. Aliverti A, Quaranta M, Chakrabarti B, Albuquerque AL, Calverley PM. Paradoxical movement of the lower ribcage at rest and during exercise in COPD patients. *The European respiratory journal*. 2009;33(1):49-60.
47. Bruni GI, Gigliotti F, Binazzi B, Romagnoli I, Duranti R, Scano G. Dyspnea, chest wall hyperinflation, and rib cage distortion in exercising patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012;44(6):1049-56.
48. Maarsingh EJ, van Eykern LA, Sprickelman AB, Hoekstra MO, van Aalderen WM. Respiratory muscle activity measured with a noninvasive EMG technique: technical aspects and reproducibility. *Journal of applied physiology*. 2000;88(6):1955-61.
49. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400.
50. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(6):597-604.
51. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):44-52.
52. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle & nerve*. 2013;47(3):319-29.

53. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50(11):1157-61.
54. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(2):211-77.
55. 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.
56. 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.
57. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81.
58. 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.
59. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(5):770-7.
60. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2019;28(154).
61. Neder JA NL. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol* 2002;28:S166-S206.
62. Laveneziana P, Nierat MC, LoMauro A, Aliverti A. A case of unexplained dyspnoea: when lung function testing matters! *Breathe*. 2018;14(4):325-32.
63. Koo P, Oyieng'o DO, Gartman EJ, Sethi JM, Eaton CB, McCool FD. The Maximal Expiratory-to-Inspiratory Pressure Ratio and Supine Vital Capacity as Screening Tests for Diaphragm Dysfunction. *Lung*. 2017;195(1):29-35.
64. Groth SS, Rueth NM, Kast T, D'Cunha J, Kelly RF, Maddaus MA, et al. Laparoscopic diaphragmatic plication for diaphragmatic paralysis and eventration: an

objective evaluation of short-term and midterm results. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(6):1452-6.

65. Declerck S, Testelmans D, Nafteux P, Coosemans W, Belge C, Decramer M, et al. Diaphragm plication for unilateral diaphragm paralysis: a case report and review of the literature. *Acta clinica Belgica*. 2013;68(4):311-5.

66. Riedel T, Richards T, Schibler A. The value of electrical impedance tomography in assessing the effect of body position and positive airway pressures on regional lung ventilation in spontaneously breathing subjects. *Intensive care medicine*. 2005;31(11):1522-8.

67. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, et al. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *Journal of applied physiology*. 2002;93(2):660-6.

68. Tsuzaki K, Hales CA, Strieder DJ, Venegas JG. Regional lung mechanics and gas transport in lungs with inhomogeneous compliance. *Journal of applied physiology*. 1993;75(1):206-16.

69. Alves SH, Amato MB, Terra RM, Vargas FS, Caruso P. Lung reaeration and reventilation after aspiration of pleural effusions. A study using electrical impedance tomography. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(2):186-91.

70. Miller JM, Moxham J, Green M. The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. *Clinical science*. 1985;69(1):91-6.

71. Caleffi-Pereira M, Pletsch-Assuncao R, Cardenas LZ, Santana PV, Ferreira JG, Iamonti VC, et al. Unilateral diaphragm paralysis: a dysfunction restricted not just to one hemidiaphragm. *BMC pulmonary medicine*. 2018;18(1):126.

72. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle & nerve*. 2013;47(6):884-9.

73. Xu Y, Rui J, Zhao X, Xiao C, Bao Q, Li J, et al. Effect of isolated unilateral diaphragmatic paralysis on ventilation and exercise performance in rats. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2014;196:25-32.

74. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *The New England journal of medicine*. 1995;333(23):1547-53.

75. Dube BP, Dres M. Diaphragm Dysfunction: Diagnostic Approaches and Management Strategies. *J Clin Med*. 2016;5(12).
76. Gayan-Ramirez G, Gosselin N, Troosters T, Bruyninckx F, Gosselink R, Decramer M. Functional recovery of diaphragm paralysis: a long-term follow-up study. *Respiratory medicine*. 2008;102(5):690-8.
77. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *The New England journal of medicine*. 2012;366(10):932-42.

APÊNDICE A

7/26/2020 Lung function in seated and supine positions to predict diaphragm weakness in diaphragmatic paralysis | European Respiratory Soc...



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS



Lung function in seated and supine positions to predict diaphragm weakness in diaphragmatic paralysis

Mayra Caleffi Pereira, Jeferson George Ferreira, Vinícius Carlos Lamonti, Letícia Cardenas, Renata Pletsch, Pauliane Vieira Santana, Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, Pedro Caruso, André Luis Pereira de Albuquerque, Patrícia Trevizan

European Respiratory Journal 2017 50: PA2197; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2197

[Article](#)

[Figures & Data](#)

[Info & Metrics](#)

Abstract

Introduction: A decrease more than 15% in FEV_1 ($\Delta FEV_{1>15\%}$) and FVC ($\Delta FVC_{>15\%}$) from sitting to supine position is suggestive of diaphragmatic weakness (DW).

Objective: To evaluate the sensitivity (Sen) and specificity (Spec) to diagnose DW ($MIP > -70 \text{ cmH}_2\text{O}$) in patients with diaphragm paralysis (DP).

Methods: 21 patients with DP (10 males, 14 left paralysis), $56 \pm 12.4 \text{ yr}$, $BMI 28.3 \pm 3.7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, $FEV_1 1.7 \pm 0.7 \text{ L}$ ($58 \pm 15.7 \%$ pred); $FVC 2.2 \pm 0.8 \text{ L}$ ($61 \pm 13.8 \%$ pred), $MIP -63 \pm 28.2 \text{ cmH}_2\text{O}$, performed spirometry test (forced maneuver) on sitting and supine positions.

Results: The change from sitting to supine was $-11.4 \pm 11\%$ for FEV_1 and $-6.4 \pm 9.5\%$ for FVC [Fig 1]. 16 patients had DW, of which only 4 had $\Delta FEV_{1>15\%}$ (Sen 25%, Spec 40%), and 1 with $\Delta FVC_{>15\%}$ (Sen 6.3%, Spec 40%) [Fig 2]. There was no difference related to side of paralysis, although $\Delta FEV_{1>15\%}$ was most prevalent in right paralysis (42.9%) than left (28.6%).

Conclusion: $\Delta FEV_{1>15\%}$ and $\Delta FVC_{>15\%}$ from seated to supine were not good predictors of DW in DP.

https://erj.ersjournals.com/content/50/suppl_61/PA2197

APÊNDICE B

Caleffi-Pereira et al. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:126
<https://doi.org/10.1186/s12890-018-0698-1>

BMC Pulmonary Medicine

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Unilateral diaphragm paralysis: a dysfunction restricted not just to one hemidiaphragm

Mayra Caleffi-Pereira¹, Renata Pletsch-Assunção¹, Letícia Zumpano Cardenas¹, Pauliane Vieira Santana¹, Jeferson George Ferreira¹, Vinicius Carlos Lamonti¹, Pedro Caruso¹, Angelo Fernandez², Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho¹ and André Luís Pereira Albuquerque^{1,3*}

Abstract

Background: Most patients with unilateral diaphragm paralysis (UDP) have unexplained dyspnea, exercise limitations, and reduction in inspiratory muscle capacity. We aimed to evaluate the generation of pressure in each hemidiaphragm separately and its contribution to overall inspiratory strength.

Methods: Twenty-seven patients, 9 in right paralysis group (RP) and 18 in left paralysis group (LP), with forced vital capacity (FVC) < 80% pred, and 20 healthy controls (CG), with forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) > 80% pred and FVC > 80% pred, were evaluated for lung function, maximal inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressure measurements, diaphragm ultrasound, and transdiaphragmatic pressure during magnetic phrenic nerve stimulation (Pdi_{TW}).

Results: RP and LP had significant inspiratory muscle weakness compared to controls, detected by MIP (−57.4 ± 16.9 for RP; −67.1 ± 28.5 for LP and −103.1 ± 30.4 cmH₂O for CG) and also by Pdi_{TW} (5.7 ± 4 for RP; 4.8 ± 2.3 for LP and 15.3 ± 5.7 cmH₂O for CG). The Pdi_{TW} was reduced even when the non-paralyzed hemidiaphragm was stimulated, mainly due to the low contribution of gastric pressure (around 30%), regardless of whether the paralysis was in the right or left hemidiaphragm. On the other hand, in CG, esophageic and gastric pressures had similar contribution to the overall Pdi (around 50%). Comparing both paralyzed and non-paralyzed hemidiaphragms, the mobility during quiet and deep breathing, and thickness at functional residual capacity (FRC) and total lung capacity (TLC), were significantly reduced in paralyzed hemidiaphragm. In addition, thickness fraction was extremely diminished when contrasted with the non-paralyzed hemidiaphragm.

Conclusions: In symptomatic patients with UDP, global inspiratory strength is reduced not only due to weakness in the paralyzed hemidiaphragm but also to impairment in the pressure generated by the non-paralyzed hemidiaphragm.

Keywords: Diaphragm paralysis, Diaphragm strength, Diaphragm dysfunction, Electromagnetic phrenic nerve stimulation

* Correspondence: dean.albuquerque@gmail.com

¹Pulmonary Division, Heart Institute (Incor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, n°44, Cerqueira César, São Paulo 05408-900, Brazil

³Sírio-Libanês Teaching and Research Institute, São Paulo, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

APÊNDICE C

7/26/2020

Gmail - Copyright Transfer for your manuscript, ERJOR-00357-2019.R3



Mayra Caleffi Pereira <mcp.fisio@gmail.com>

Copyright Transfer for your manuscript, ERJOR-00357-2019.R3

11 mensagens

ERJ Open Research <onbehalf@manuscriptcentral.com>

30 de maio de 2020 23:08

Responder a: caroline.ashford-bentley@ersnet.org

Para: mcp.fisio@gmail.com

31-May-2020

ERJOR-00357-2019.R3

Unilateral diaphragmatic paralysis: inspiratory muscles, breathlessness, and exercise capacity
 Caleffi Pereira, Mayra ; Cardenas, Leticia; Ferreira, Jeferson; Iamonti, Vinicius; SANTANA, PAULIANE; Apanavicius, Andre; Caruso, Pedro; Fernandez, Angelo; CARVALHO, CARLOS; Langer, Daniel; Albuquerque, Andre

Dear Mrs. Caleffi Pereira,

I am pleased to see your manuscript, 'Unilateral diaphragmatic paralysis: inspiratory muscles, breathlessness, and exercise capacity', has been accepted for publication in ERJ Open Research today.

At this stage, we require all authors to complete a copyright transfer. This is to be completed online via the ScholarOne manuscripts system. Your manuscript cannot be published until all authors have complete their copyright transfers and so we would be grateful if you can complete the transfer as soon as possible. Information regarding copyright transfer can be found on our website here: <https://openres.ersjournals.com/authors/instructions#copyright>

To complete the e-form, please go to <https://mc.manuscriptcentral.com/erjor> and log into your account.

Your User ID is: mcp.fisio@gmail.com

If you have not yet logged into your account or you do not know the password please use the "Reset Password" link on the log in page (above the password field). If you have duplicate accounts please contact me detailing your accounts and which is your preferred account and I will consolidate them.

When logged in please browse to "Author" via the link towards the top left of the site.

If you are the submitting author, click on the "Manuscript With Decisions" link, then find your manuscript ERJOR-00357-2019.R3 listed. Click the blue "Copyright Form" link and follow the instructions to complete your YES or NO answer to the copyright question and click SUBMIT.

If you are a co-author, click on the "Manuscripts I Have Co-Authored" link, then find your manuscript ERJOR-00357-2019.R3 listed. Click the blue "Copyright Form" link and follow the instructions to complete your YES or NO answer to the copyright question and click SUBMIT.

****PLEASE NOTE:** If you answer NO please be sure to follow the additional instruction.

The manuscript cannot be published until all copyright transfers have been completed.

If you have any queries or concerns, please do not hesitate to contact me.

Kind regards,

Caroline Ashford-Bentley
 ERJOR Editorial Office
caroline.ashford-bentley@ersnet.org
 Tel: +44 (0) 114 2672865