

MARCELO GENEVIVA MACCHIONE

**Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória na doença
pulmonar obstrutiva crônica leve e grave comparada aos
indivíduos saudáveis**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. André Luis Pereira
de Albuquerque

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Macchione, Marcelo Ceneviva

Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória na doença pulmonar obstrutiva crônica leve e grave comparada aos indivíduos saudáveis / Marcelo Ceneviva Macchione. -- São Paulo, 2016.

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

Programa de Pneumologia.

Orientador: André Luis Pereira de Albuquerque.

Descritores: 1.Doença pulmonar obstrutiva crônica 2.Trabalho respiratório 3.Dispneia 4.Tolerância ao exercício 5.Teste de esforço 6.Força muscular 7.Músculos respiratórios

USP/FM/DBD-061/16

*Às minhas filhas, Nina e Sofia, minhas fontes inesgotáveis de
inspiração e de energia.*

*À minha esposa Renata, amor de uma vida eterna, pelo carinho,
pela compreensão e pelo apoio nos momentos mais difíceis. Sem
você ao meu lado jamais teria chegado até aqui*

*Aos meus pais, Pedro e Silvia, os orientadores da minha vida,
pela confiança e por acreditarem nos meus sonhos*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. André Luis Pereira de Albuquerque: pela amizade, pela confiança e por estar sempre presente em todos os momentos, apoiando e incentivando cada nova conquista.

Ao meu coorientador, Dr. Pedro Caruso: exemplo de um verdadeiro professor, dotado de um conhecimento técnico invejável, fundamental para a realização deste e dos outros trabalhos do grupo.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho: pela cordialidade e gentileza, e que me recebeu mesmo não sendo “da casa” e por acreditar que, de alguma forma, eu poderia contribuir com a formação deste grupo.

Ao Dr. João Marcos Salge: por abrir as portas do Laboratório de Função Pulmonar, pela amizade ao longo dos últimos anos e pela grande contribuição técnica.

À Faculdade de Medicina da USP e à Disciplina de Pneumologia: poder andar por esses corredores históricos ao longo destes últimos 4 anos foi, sem dúvida, a realização de um grande sonho.

Aos demais Professores da Pneumologia: pelos inúmeros ensinamentos que foram muito além das doenças respiratórias.

À minha banca de qualificação, Professores Alberto Cukier, João Marcos Salge, Oliver Augusto Nascimento: pelas críticas e sugestões que enriqueceram este trabalho.

Aos amigos do Grupo, Renata Pletsch, Letícia Zumpano Cardenas, Pauliane Vieira Santana, Mayra Caleffi Pereira, Patrícia Fernandes Trevisan, Jeferson George Ferreira, Vinicius Iamonti: pela convivência semanal ao longo destes últimos 4 anos, pela colaboração indispensável nas coletas e análises, e, principalmente, pela amizade que, com certeza, permanecerá independente da conclusão deste trabalho.

À equipe do Laboratório de Função Pulmonar: pela prontidão no agendamento e realização dos exames.

Aos membros do Grupo de Doenças Pulmonares Obstrutivas, Dr. Alberto Cukier, Dr. Rafael Stelmach e Dra. Regina Maria de Carvalho Pinto: por permitirem a minha participação no Ambulatório.

Aos coordenadores da Pós-Graduação da Pneumologia, Dr. Mário Terra e Dr. Rogério de Souza: por colocar a Pós-Graduação da Pneumologia neste nível de excelência internacionalmente reconhecida.

À equipe da Pós-Graduação e da Administração da Disciplina de Pneumologia, Luciana, Alessandra, André e Carmem: pela disponibilidade e cordialidade para me ajudar com os problemas burocráticos.

À equipe do Setor de Pesquisa Clínica do Incor: pela atenção e pela paciência nos momentos críticos do projeto.

Às Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA): pelo incentivo, pela confiança e pelo apoio ao longo destes últimos 3 anos.

Ao Prof. Dr. Jorge Luis dos Santos Valiatti: por ter sido um dos grandes incentivadores da minha carreira acadêmica.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ): pelo fomento que tornou possível a conclusão deste projeto.

À equipe do Instituto Macchione: pela paciência neste último mês.

À minha família materna, especialmente ao Tio Ruy e à Tia Angélica: pela acolhida sempre calorosa em São Paulo amenizando, assim, a minha saudade de casa.

À minha família paterna: impossível descrever a participação de cada um de vocês ao longo desta jornada. O vosso apoio irrestrito e a vossa torcida foram fundamentais para o seu sucesso.

Aos meus sogros, Renato (*in memoriam*) e Eliana: este trabalho também é para vocês.

Aos meus cunhados, Tatiana, Maurício e Jan: sempre presentes.

Aos meus irmãos, Gustavo e Ana Carolina: torcedores fiéis, companheiros de uma vida. Um mais reservado, a outra, fonte inesgotável de energia. Muito obrigado por fazerem parte desta história.

Aos meus pais, Pedro e Silvia: por estarem sempre presentes e por terem guiado pelos caminhos da vida com amor, respeito e sabedoria. Pai, eu “Vim, Vi, Venci”.

À minha amada esposa, Renata: pelo amor, pelo carinho e por todas as palavras de incentivo em todos os momentos. Muito obrigado por estar ao meu lado, pela compreensão e por ter cuidado das nossas filhas quando eu estava ausente.

Às minhas filhas Nina e Sofia: que, embora ainda não saibam o que tudo isso significa, sofreram com a minha ausência às segundas-feiras. Um dia vocês saberão...

Aos pacientes, razão pela qual cheguei até aqui: apesar de todas as limitações estavam sempre disponíveis, cheios de esperança e com um sorriso estampado no rosto. Sem a vossa participação nada disso faria sentido. Muito obrigado!

“Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes”.
Isaac Newton

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).....	2
1.1.1 Considerações iniciais	2
1.1.2 Epidemiologia	2
1.1.3 Fisiopatologia.....	3
1.1.3.1 Alterações fisiológicas na DPOC leve.....	4
1.1.3.2 Alterações fisiológicas na DPOC moderada/grave	5
1.1.4 Mecanismos fisiológicos da dispneia na DPOC.....	6
1.2 Os músculos respiratórios na DPOC	8
1.3 A cinemática ventilatória.....	9
1.3.1 Cinemática ventilatória em indivíduos normais.....	9
1.3.2 Cinemática ventilatória na DPOC	12
1.4 Racional do estudo	14
2 HIPÓTESES DO ESTUDO	17
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo primário	19
3.2 Objetivos secundários.....	19
4 METODOLOGIA.....	21
4.1 Desenho do estudo.....	21
4.2 População.....	21
4.3 Critérios de inclusão	21
4.4 Critérios de exclusão.....	22
4.5 Cálculo amostral	22
4.6 Aprovação da pesquisa.....	22

4.7 Delineamento do estudo	23
4.8 Avaliações	24
4.8.1 Avaliação clínica	24
4.8.2 Avaliação e classificação da dispneia	24
4.8.3 Avaliação da qualidade de vida	24
4.9 Prova de função pulmonar completa	25
4.9.1 Espirometria.....	25
4.9.2 Pletismografia de corpo inteiro.....	26
4.9.3 Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL _{CO}).....	27
4.10 Avaliação das pressões respiratórias máximas estáticas	27
4.10.1 Métodos volitivos para medida das pressões respiratórias máximas estáticas	27
4.10.1.1 Pressão inspiratória máxima (PI _{max}).....	27
4.10.1.2 Pressão expiratória máxima (PE _{max})	28
4.10.1.3 Pressão inspiratória nasal durante o fungar (SNIP)	28
4.10.1.4 Passagem dos balões gástrico e esofágico	30
4.10.1.5 Pressão esofágica (P _{es}), gástrica (P _{ga}) e transdiafragmática (P _{di})	32
4.11.2 Métodos não volitivos para medida das pressões respiratórias máximas estáticas	33
4.11.2.1 Estimulação magnética do nervo frênico	33
4.12 Avaliação da sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal	35
4.13 Avaliação da musculatura ventilatória acessória	37
4.13.1 Eletromiografia de superfície	37
4.14 Avaliação do trabalho respiratório	38
4.15 Teste de exercício cardiopulmonar incremental máximo em cicloergômetro	40
4.16 Análise estatística.....	43
5 RESULTADOS	45
5.1 Casuística e características gerais	45
5.2 Avaliação funcional ao repouso	48
5.3 Avaliação dinâmica ao esforço.....	51
5.3.1 Teste de exercício cardiopulmonar máximo incremental em cicloergômetro	51

5.3.2 Comportamento do trabalho ventilatório (elástico, resistivo, expiratório e total) durante o TECP incremental nos grupos-controle, DPOC leve e grave	59
5.3.3 Comportamento da dispneia durante o TECP incremental.....	61
5.3.4 Fadiga da musculatura respiratória após o esforço	62
6 DISCUSSÃO.....	65
6.1 Força máxima ins e expiratória estática	66
6.2 Comportamento da força ins e expiratória durante o exercício	67
6.3 Trabalho da musculatura ventilatória ao esforço	70
6.4 Relações entre dispneia e força ventilatória	72
6.5 Fadiga diafragmática induzida pelo esforço	73
6.6 Limitações	74
6.7 Considerações finais.....	75
7 CONCLUSÕES.....	77
8 ANEXOS.....	80
8.1 ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido	80
8.2 ANEXO B - Escala de dispneia do <i>Medical Research Council</i> modificada.....	84
8.3 ANEXO C - Questionário de Qualidade de Vida do <i>Saint George</i> (SGRQ).....	85
8.4 ANEXO D - Escala de Dispneia de Borg.....	91
9 REFERÊNCIAS	93

LISTA DE SIGLAS

Ab	abdomen
BD	broncodilatador
Borg D	escore de Borg para dispneia
Borg P	escore de Borg para cansaço nas pernas
C ₃	terceira vértebra cervical
C ₅	quinta vértebra cervical
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CI	capacidade inspiratória
CI	corticoide inalatório
CPT	capacidade pulmonar total
CRF	capacidade residual funcional
CVF	capacidade vital forçada
CVL	capacidade vital lenta
CW	caixa torácica
DLCO	difusão de monóxido de carbono
DP	desvio padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECG	eletrocardiograma
ECM	músculo esternocleidomastoide
EMG	eletromiografia
ESC	músculo escaleno
FC	frequência cardíaca
FEF _{25-75%}	fluxo expiratório forçado mesoexpiratório
F _R	frequência respiratória
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HD	hiperinsuflação dinâmica
IMC	índice de massa corpórea
INCOR	Instituto do Coração
IQ	interquartil
IS	músculo intercostal superior
LABA	broncodilatador de longa duração
LAMA	anticolinérgico de longa duração
LFE	limitação ao fluxo expiratório
mMRC	escala de dispneia do <i>Medical Research Council</i> modificada
MyHC-I	miosina de cadeia pesada tipo I
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O ₂	oxigênio
OE	músculo oblíquo externo
PA	pressão arterial
P _a O ₂	pressão arterial de oxigênio
P _{boca}	pressão de boca
P _{di}	pressão transdiafragmática
PEEP	pressão expiratória positiva
PE _{max}	pressão expiratória máxima
P _{es}	pressão esofágica
PET _{CO2}	pressão expiratória final de dióxido de carbono
PFP	prova de função pulmonar
P _{ga}	pressão gástrica
PI _{max}	pressão inspiratória máxima
PLATINO	Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar
P _{pl}	pressão pleural
Raw	resistência de vias aéreas
RC _{ab}	compartimento toracoabdominal
RC _p	compartimento toracopulmonar
RER	quociente respiratório

RMS	<i>root mean square</i> (valor quadrático médio)
SGRQ	<i>St. George Respiratory Questionnaire</i>
SNIP	<i>sniff nasal inspiratory pressure</i>
SpO ₂	saturação periférica de oxigênio
sRaw	resistência específica de vias aéreas
T ₁₀	décima vértebra torácica
TC	tomografia computadorizada
TECP	teste de exercício cardiopulmonar
TGV	volume de gás torácico
V/Q	ventilação-perfusão
VCO ₂	produção de gás carbônico
V _E	ventilação-minuto
VE	ventrículo esquerdo
VE/VCO ₂	equivalente ventilatório para o gás carbônico
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO ₂	consumo de oxigênio
VO ₂ /FC	pulso de oxigênio
VPFE	volume pulmonar ao final da expiração
VPFI	volume pulmonar ao final da inspiração
VR	volume residual
VRI	volume de reserva inspiratória
V _t	volume corrente
VVM	ventilação voluntária máxima

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor
>	maior
±	mais ou menos
Δ	variação
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
°	graus
bpm	batimentos por minuto
cmH ₂ O	centímetro de água
cmH ₂ O.L/s	centímetro de água por litro por segundo
ex	exemplo
Hz	hertz
ipm	respirações por minuto
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
L	litros
L/min	litros por minuto
m	metro
m/s	metro por segundo
mcg	micrograma
min	minutos
ml	mililitros
ml/bat/min	mililitros por batimento por minuto
ml/kg/min	mililitros por quilo por minuto
ml/min	mililitros por minuto
ml/mmHg/min	mililitro por milímetro de mercúrio por minuto

mm	milímetros
mmHg	milímetro de mercúrio
n	número
s	segundos
vs	<i>versus</i>
W	watts
α	alfa
β_2	beta 2-agonista
μV	microvolt

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Na condição a, está representado um paciente com DPOC com limitação ao fluxo expiratório (área em vermelho), com baixa demanda ventilatória ao esforço, conseguindo, assim, se manter na porção linear da curva pressão-volume. Na condição b, está representado o mesmo paciente, mas agora em alta demanda ventilatória e um maior deslocamento da capacidade residual funcional (CRF) em direção à CPT (hiperinsuflação dinâmica). Nota-se que ele já não permanece totalmente na porção linear da curva pressão-volume e, apesar de gerar maior gradiente de pressão, obtém um baixo ganho de volume³³7
- Figura 2** Modelo compartimental toracoabdominal ilustrando a inspiração (a): (i) a ação da musculatura acessória movimentando o segmento toracopulmonar (RC_p) para cima e anteriormente por meio da pressão negativa intrapleural nesta região; (ii) diafragma puxando o segmento toracoabdominal (RC_{ab}) para baixo e, anteriormente, devido à pressão gerada localmente (P_{plap}); (iii) abdômen (Ab) que recebe ação da P_{plap} e expande anteriormente, possibilitando, assim, a expansão do RC_{ab} caudalmente. (b) Visão anterior dos respectivos compartimentos ventilatórios: RC_p e RC_{ab} são delimitados ao nível do processo xifoide; RC_{ab} e Ab são delimitados pela margem inferior do último arco costal. Adaptado de Ward *et al.*⁴⁵ 11
- Figura 3** Variação de volume dos diversos compartimentos ventilatórios ao repouso. Notar que, nos controles, os dois compartimentos torácicos (RC_p e RC_{ab}) aumentam sincronicamente seus volumes na inspiração (delimitada pelas linhas tracejadas verticais). No paciente com DPOC grave ($VEF1 < 40\%$ previsto), no entanto, o volume do RC_{ab} diminui, caracterizando a assincronia inspiratória com o RC_p . Ab: abdômen, CW: caixa torácica, CW: ($RC_p + RC_{ab} + Ab$). Adaptado de Aliverti *et al.*⁵³ 14
- Figura 4** Fluxograma de avaliação dos pacientes com DPOC.....23
- Figura 5** Imagem ilustrativa de um dos pacientes com DPOC leve realizando a pletismografia.26

Figura 6	Imagem ilustrativa do posicionamento do plugue nasal para realização das manobras de SNIP.	29
Figura 7	Ilustração demonstrando o posicionamento dos cateteres esofágico e gástrico.	31
Figura 8	Exemplo do registro das pressões esofágica e gástrica durante a inspiração.	32
Figura 9	Exemplo do registro das pressões esofágica (em azul), gástrica (em vermelho) e transdiafragmática (em marrom) durante as manobras de sniff (setas). P_{es} : pressão esofágica; P_{ga} : pressão gástrica; P_{di} : pressão transdiafragmática.	33
Figura 10	Foto ilustrativa demonstrando o equipamento utilizado e o posicionamento das bobinas para estimulação magnética bilateral dos nervos frênicos.	34
Figura 11	Exemplo do registro das pressões esofágica (em azul), gástrica (em vermelho) e transdiafragmática (em marrom) durante a estimulação magnética do nervo frênico (A) e em T10 (B). A: Nota-se a deflexão negativa da P_{es} e positiva da P_{ga} e da P_{di} (setas). B: Tanto a P_{es} quanto a P_{ga} e a P_{di} apresentam deflexão positiva (setas). P_{es} : pressão esofágica; P_{ga} : pressão gástrica; P_{di} : pressão transdiafragmática.	35
Figura 12	Cálculo do ângulo de fase através do método de Lissajous. A: Faixas torácica e abdominal, e os sensores de indutância. B: A alça é criada plotando a variação bidimensional da caixa torácica sobre a do abdome. O ângulo de fase (θ) é calculado pela fórmula ($\theta = \text{sen}^{-1}(m/s)$) em que 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.	36
Figura 13	Imagem ilustrativa mostrando o posicionamento dos eletrodos de superfície para realização da eletromiografia.....	38
Figura 14	Imagem ilustrativa do Diagrama de Campbell de um dos pacientes no repouso. O trabalho elástico está representado pela área azul claro, o trabalho resistivo em azul escuro e o trabalho expiratório em cor-de-rosa.....	39

Figura 15	Imagem ilustrativa de um dos pacientes mostrando a monitorização completa para obtenção de todos os parâmetros citados, durante a realização do TECP. TECP: teste de exercício cardiopulmonar.....	40
Figura 16	Organograma dos pacientes e voluntários sadios incluídos no estudo.....	45
Figura 17	Comportamento das variáveis metabólicas e ventilatórias durante o teste de exercício incremental nos grupos-controle, DPOC leve e DPOC grave. a) VO_{2max} (L/min), b) F_R (respirações/min); c) V_E/VCO_2 ; d) V_t (L); V_E (L/min); e) SpO_2 (%). Valores expressos em média \pm erro padrão. * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.	54
Figura 18	Comportamento dos volumes pulmonares operantes (VPEF e VPIF) durante o TECP incremental máximo nos 2 subgrupos de pacientes, DPOC leve e DPOC grave. A) VPEF e VPIF (% CPT); b) VPEF e VPIF (L) no grupo DPOC leve; c) VPEF e VPIF (L) no grupo DPOC grave; d) VRI (L). Valores expressos em média \pm erro padrão. † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.....	55
Figura 19	Comportamento das pressões esofágica (P_{es}), gástrica (P_{ga}) e transdiafragmática (P_{di}) durante o TECP incremental máximo nos 3 grupos. A, B, C: valores absolutos; D, E, F: valores expressos em % do basal. P_{es} : pressão esofágica; P_{ga} : pressão gástrica; P_{di} : pressão transdiafragmática. * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.....	56
Figura 20	Eficiência mecânica nos 3 grupos estudados. A: Comportamento do volume-minuto (V_E) em relação à P_{di} ; B: comportamento do volume-corrente (V_t) em relação à P_{di} . V_E : volume minuto; V_t : volume corrente; P_{di} : pressão transdiafragmática. * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.....	57
Figura 21	Recrutamento muscular durante o TECP, e relação ao valor basal. A: esternocleidomastoide; B: escaleno; C: oblíquo externo. RMS: <i>root mean square</i> . * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave; ANOVA two-way: } Controle x DPOC Leve $P < 0,05$;] Controle x DPOC Grave $P < 0,05$	59

Figura 22	Comportamento do trabalho dos músculos inspiratórios e expiratórios durante o TECP. A: trabalho elástico; B: trabalho resistivo; C: trabalho expiratório; D: trabalho inspiratório total. * P< 0,05 Controle x DPOC Leve; † P< 0,05 Controle x DPOC Grave; ‡ P< 0,05 DPOC Leve x DPOC Grave.....	60
Figura 23	Imagens ilustrativas do trabalho ventilatório no pico do esforço nos 3 grupos estudados. O trabalho resistivo está em azul escuro, o trabalho elástico em azul claro e o trabalho expiratório em cor-de-rosa.....	61
Figura 24	Comportamento da dispneia durante o TECP em relação à carga (A), V _E (B) e P _{di} (C). * P< 0,05 Controle x DPOC Leve; † P< 0,05 Controle x DPOC Grave; ‡ P< 0,05 DPOC Leve x DPOC Grave.....	62
Figura 25	Pressão transdiafragmática evocada por estímulo magnético cervical bilateral em repouso e após o teste de exercício incremental máximo. Valores expressos em média ± DP. *p<0,05.....	63
Figura 26	Principais alterações fisiopatológicas observadas nos 2 grupos de pacientes com DPOC estudados. T _{exp} = trabalho expiratório.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados clínicos, demográficos e antropométricos dos pacientes com DPOC e dos voluntários saudáveis	46
Tabela 2	Comparação da classificação funcional, avaliação de risco futuro, dispnéia e qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes com DPOC leve e grave	47
Tabela 3	Comparação das variáveis funcionais basais entre os pacientes com DPOC e os voluntários saudáveis incluídos no estudo	48
Tabela 4	Comparação das pressões ventilatórias estáticas (volitivas e não volitivas) entre os pacientes com DPOC e os voluntários saudáveis incluídos no estudo.....	50
Tabela 5	Comparação do ângulo de fase no repouso e no pico do exercício entre os pacientes com DPOC e os indivíduos do grupo-controle incluídos no estudo	51
Tabela 6	Comparação dos dados obtidos no pico do esforço no TECP incremental entre os grupos-controle, DPOC leve e DPOC grave	52
Tabela 7	Comparação do recrutamento dos músculos ventilatórios inspiratórios e expiratórios no pico do exercício em relação ao basal, entre os pacientes com DPOC e os indivíduos do grupo-controle incluídos no estudo.....	58

RESUMO

Macchione MC. *Avaliação da musculatura inspiratória e expiratória na doença pulmonar obstrutiva crônica leve e grave comparada aos indivíduos saudáveis* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2016.

Introdução: A DPOC é uma doença respiratória prevenível e tratável, caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo, hiperinsuflação e aprisionamento aéreo. A dispneia e a intolerância aos esforços, decorrentes destas alterações fisiopatológicas sofre influência de vários fatores. Dentre estes, o recrutamento e a sobrecarga imposta aos músculos inspiratórios e expiratórios são de fundamental importância, porém a participação destes ainda não foi completamente elucidada em diferentes gravidades da doença.

Objetivos: O objetivo principal deste estudo foi avaliar a mecânica ventilatória, e o grau de recrutamento da musculatura inspiratória e expiratória na DPOC leve e grave, na condição de repouso e durante um teste máximo de exercício, comparado a um grupo de indivíduos saudáveis.

Metodologia: Trata-se de um estudo transversal envolvendo 36 indivíduos, sendo 24 pacientes portadores de DPOC e 12 voluntários saudáveis. As avaliações foram divididas em 2 visitas. No D1, foram realizadas uma avaliação clínica, avaliação de dispneia (mMRC) e de qualidade de vida (SGRQ), além da prova de função pulmonar completa. Na 2ª visita, realizada com intervalo de 1 semana, foram avaliadas: as pressões respiratórias máximas estáticas por meio de métodos volitivos (P_{lmax}, P_Emax, SNIP, Pes sniff, P_{ga} sniff e P_{di} sniff) e não volitivos (*Twitch* cervical bilateral e T10); avaliação da sincronia toracoabdominal por pletismografia de indutância; avaliação do recrutamento dos músculos inspiratórios e expiratórios ao repouso pela eletromiografia de superfície; e, posteriormente, um teste de exercício cardiopulmonar incremental para estudo de todas essas variáveis no esforço. **Resultados:** Foram avaliados 24 pacientes (12 leves e 12 graves) e 12 indivíduos saudáveis da mesma faixa etária. A maioria dos pacientes apresentava comprometimento significativo da qualidade de vida e os pacientes do grupo grave eram mais sintomáticos. A função pulmonar encontrava-se alterada na maioria dos pacientes. Destes, 79,2% apresentavam aprisionamento aéreo e 70,8% tinham redução da DLCO. Tais alterações foram semelhantes nos 2 grupos de pacientes. A força muscular estática medida por métodos volitivos e não volitivos estava reduzida nos 2 grupos e mostrou relação com o VEF₁. No exercício, a dispneia foi o principal motivo para interrupção do teste em 70% dos pacientes. A HD esteve presente em 87,5% dos pacientes. O comportamento das pressões respiratórias foi significativamente diferente entre os 3 grupos. Os pacientes com DPOC apresentaram maior atividade diafragmática (P_{di}) comparado aos controles e a participação da

musculatura expiratória também foi maior neste grupo, principalmente nos graves. Apesar disso, os pacientes com DPOC apresentaram uma eficiência mecânica reduzida, ou seja, esse incremento da força muscular foi insuficiente para manter uma ventilação adequada para uma determinada carga. Com o aumento da demanda ventilatória, houve recrutamento precoce e progressivo dos músculos inspiratórios e expiratórios durante o exercício. O trabalho resistivo e o expiratório foram significativamente diferentes entre os controles e os pacientes com DPOC desde o início do exercício. Como consequência destas alterações, a intensidade da dispneia durante o TECP foi maior nos pacientes com DPOC (leve e grave) para a mesma carga e mesma ventilação-minuto (V_E), quando comparada aos indivíduos do grupo-controle. **Conclusões:** O conjunto destes achados demonstra que o comprometimento dos músculos inspiratórios e expiratórios contribuiu significativamente para a dispneia e a intolerância ao exercício tanto no DPOC leve quanto no DPOC grave. E que este comprometimento pode não ser detectado com os testes máximos de força ao repouso.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Trabalho respiratório; Dispneia; Tolerância ao exercício; Teste de esforço; Força muscular; Músculos respiratórios.

ABSTRACT

Macchione MC. *Evaluation of the inspiratory and expiratory muscles in mild and severe chronic obstructive pulmonary disease stages compared to healthy individuals* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable respiratory disease characterized by persistent airflow limitation, lung hyperinflation and air trapping. Dyspnea and effort intolerance resulting from these pathophysiological changes are influenced by several factors. Among these, the recruitment and burden to the inspiratory and expiratory muscles are of fundamental importance but their participation has not been fully elucidated in different severities of disease.

Objectives: The main objective of this study was to evaluate the mechanics of ventilation and the grade of recruitment of inspiratory and expiratory muscles in patients with mild and severe COPD, at rest and during maximum exercise, compared to a group of healthy individuals. **Methods:** Cross-sectional study involving 36 subjects, 24 patients with COPD and 12 healthy volunteers. The evaluations were performed in two visits. In the first visit, participants underwent a clinical evaluation, dyspnea (modified Medical Research Council) and quality of life (Saint George Respiratory Questionnaire) assessments, and complete pulmonary function test. In the second visit, which was one week later, the following evaluations were performed: maximum static respiratory pressures through volitional (MIP, MEP, SNIP, sniff Pes, sniff Pga and sniff Pdi) and non-volitional methods (cervical twitch and T10); evaluation of thoraco-abdominal synchrony by inductance plethysmography; evaluation of recruitment of the inspiratory and expiratory muscles at rest by surface electromyography; and then an incremental cardiopulmonary exercise testing to assess all of these variables under exercise conditions. **Results:** We evaluated 24 patients (12 with mild and 12 with severe COPD) and 12 healthy individuals of the same age group. Most patients had significant impairment of quality of life and those with severe COPD were more symptomatic. The lung function was abnormal in the majority of patients. Among them, 79.2% had air trapping and 70.8% had reduced diffusing lung capacity for carbon monoxide (DLCO). These changes were similar in the 2 patients' groups. Static muscle strength measured by volitional and non-volitional methods was reduced in both patients' groups and showed a relationship with forced expiratory volume 1 (FEV₁). During exercise, dyspnea was the main reason for interrupting the test in 70% of patients. Dynamic hyperinflation (DH) was present in 87.5% of patients. The behavior of the respiratory pressure was significantly different between the three groups. Patients with COPD had higher diaphragmatic activity (P_{di}) compared to controls and the participation of expiratory muscles

was also higher in this group, especially in patients with severe COPD. Nevertheless, patients with COPD had reduced mechanical efficiency, i.e., the increase of muscle strength was insufficient to maintain adequate ventilation for a given load. With the increase in ventilatory demand, there was an early and progressive recruitment of inspiratory and expiratory muscles during exercise. The resistive and expiratory work were significantly different between controls and patients with COPD since the beginning of the exercise. As a result, the intensity of dyspnea during the cardiopulmonary exercise test CPET was higher in patients with COPD (mild and severe) for the same charge and minute ventilation (V_E), when compared to controls.

Conclusions: Taken together, these findings demonstrated that inspiratory and expiratory muscles are compromised in patients with mild and severe COPD and this compromise contributed significantly to dyspnea and exercise intolerance. Furthermore, these alterations could not be properly detected with the simple maximal tests commonly used.

Descriptors: Pulmonary disease; Chronic obstructive; Work of breathing; Dyspnea; Exercise tolerance; Exercise test; Muscle strength; Respiratory muscles.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

1.1.1 Considerações iniciais

A DPOC é uma doença respiratória prevenível e tratável, caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo, que, geralmente, é progressiva e está associada a uma resposta inflamatória crônica do parênquima pulmonar, e das vias aéreas a partículas e gases nocivos. As exacerbações e as comorbidades contribuem de forma significativa para a sua gravidade¹.

1.1.2 Epidemiologia

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, com impacto socioeconômico significativo. A prevalência da DPOC varia de 6 a 25% dependendo do critério utilizado para o seu diagnóstico¹. Estimativas globais apontam que, aproximadamente, 210 milhões de pessoas têm a doença². Atualmente, sabe-se que a prevalência é maior nos indivíduos tabagistas e ex-tabagistas, acima de 40 anos e do sexo masculino. No Brasil, segundo o estudo PLATINO, a prevalência de DPOC é de 18% no sexo masculino e 14% no sexo feminino³.

Os dados de morbidade no Brasil mostram que, na última década, a DPOC foi uma das cinco principais causas de internação no sistema público de saúde gerando um gasto estimado de, aproximadamente, 72 milhões de reais em 2003⁴.

Apesar de ainda ser uma doença subdiagnosticada, a DPOC é uma das principais causas de mortalidade dentre as doenças crônicas. Na década de 1990, ela foi a sexta causa de morte no mundo, projetando-se

como a terceira causa em 2020 e a quarta em 2030, em decorrência do aumento na prevalência de tabagismo, da redução de mortalidade por outras causas e do envelhecimento populacional⁴.

O diagnóstico clínico sempre deve ser confirmado pela espirometria, que confirmará a presença da limitação ao fluxo expiratório. Segundo o PLATINO, somente 20% dos indivíduos pesquisados já haviam realizado espirometria³.

1.1.3 Fisiopatologia

A DPOC é uma doença inflamatória que afeta as vias aéreas, os alvéolos e a circulação pulmonar. O resultado final desta inflamação crônica é o espessamento da parede brônquica, hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucoides, destruição dos espaços alveolares com perda da arquitetura pulmonar.

As consequências fisiológicas decorrentes destas alterações são bastante heterogêneas e estão presentes desde as fases iniciais da doença. A limitação ao fluxo aéreo é, sem dúvida, a principal e resulta da combinação de dois fatores: estreitamento das vias aéreas (edema, muco, remodelamento e fibrose) e diminuição do recolhimento elástico do parênquima pulmonar (enfisema), que favorece o colapso dinâmico das vias aéreas⁵.

Diante do exposto, podemos concluir que, para que os músculos respiratórios desempenhem adequadamente a sua função, faz-se necessário manter um delicado equilíbrio entre fatores citados acima. Qualquer evento que modifique esse cenário, como, por exemplo, uma exacerbação pode levar até à insuficiência respiratória⁶.

1.1.3.1 Alterações fisiológicas na DPOC leve

Os portadores de DPOC leve e com $VEF_1 > 80\%$ do previsto representam de 6,9% a 8,1% dos casos^{7,8}. Embora muitos destes pacientes sejam assintomáticos, sabe-se que, comparados aos não fumantes, eles apresentam maior mortalidade (doenças cardiovasculares e câncer)⁹, mais hospitalizações, maior comprometimento da qualidade de vida⁽¹⁰⁾, atividade física reduzida¹¹ mais dispneia aos esforços e mais intolerância ao exercício¹².

As alterações fisiológicas nos pacientes com VEF_1 preservado, em repouso, são bastante heterogêneas. As pequenas vias aéreas (<2 mm) são extensamente acometidas pelo processo inflamatório, causando aumento significativo da resistência¹³. O uso das técnicas de oscilação forçada e lavagem de nitrogênio confirmam estes achados, e demonstram redução da reatância (aumento da elastância) e fechamento precoce. Os testes convencionais demonstram a presença de aprisionamento aéreo com aumento do VR e VR/CPT^{14,15}. O aumento da complacência pulmonar também foi demonstrado e este achado correlaciona-se com a redução da pressão de recolhimento elástico¹⁶. A combinação destes 2 fatores resulta na limitação ao fluxo expiratório (LFE), característica fisiológica marcante da DPOC.

As alterações nos pacientes com DPOC leve não se restringem somente às vias aéreas e ao parênquima pulmonar, e acometem também a circulação pulmonar, principalmente as arteríolas musculares. A DL_{CO} pode estar reduzida em alguns pacientes e pode haver desequilíbrio V/Q significativo resultando em aumento do gradiente alvéolo-arterial de O_2 ^{17,18}.

Nos últimos anos, a relação entre estas alterações fisiopatológicas, dispneia e intolerância ao exercício ficaram mais evidentes neste grupo de pacientes com espirometria relativamente normal. O'Donnell *et al.*¹ demonstrou que, mesmo nestes pacientes, o aumento da demanda

¹ Guenette JA, Chin RC, Cheng S, Dominelli PB, Raghavan N, Webb KA, et al. Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. *Eur Respir J.* 2014; Nov;44(5):1177-87.

ventilatória durante o exercício incremental máximo associado à limitação ao fluxo aéreo impede o completo esvaziamento alveolar e o retorno do volume pulmonar expiratório final (VPEF) à sua condição de repouso, gerando hiperinsuflação dinâmica (HD). A restrição mecânica imposta ao aumento do volume-corrente (V_t) é um dos determinantes da redução da capacidade de exercício (VO_{2max}) e da V_E obtidos no pico do exercício^{12,19-22}. Outros achados que merecem destaque são: elevação anormal da relação V_E/VCO_2 , um indicador da ineficiência ventilatória e S_pO_2 relativamente preservada (queda <5%).

1.1.3.2 Alterações fisiológicas na DPOC moderada/grave

A história natural da doença caracteriza-se não só pelo declínio do VEF_1 , mas também de todas as complexas alterações fisiológicas no DPOC leve. Com a progressão da doença para fases mais avançadas, a limitação ao fluxo aéreo torna-se mais evidente, com aumento progressivo dos volumes pulmonares (CPT, CRF e VR) e redução significativa da capacidade inspiratória (CI)²³. A hiperinsuflação estática desloca o volume corrente para a porção não linear da curva pressão-volume em que a complacência é menor e a sobrecarga inspiratória é maior (auto-PEEP). Além destas alterações nos volumes pulmonares, nestes pacientes, também há um comprometimento significativo da troca gasosa. Os pacientes com predomínio de enfisema apresentam relação V/Q elevada enquanto nos com predomínio de bronquite crônica prevalecem as áreas com baixa V/Q^{24,25}. Cronicamente, tais anormalidades levam a uma série de adaptações compensatórias que mantêm a oxigenação tecidual crítica e o equilíbrio ácido-base.

Tal como nos pacientes com DPOC leve, a limitação ao exercício nas fases mais avançadas também é multifatorial. A demanda ventilatória aumenta progressivamente com o avanço das alterações fisiológicas descritas acima, refletindo a piora da troca gasosa neste grupo.

As alterações estáticas determinam o comportamento durante o exercício. Quanto menor a CI, menor o volume-corrente e, conseqüentemente, menor a V_E durante o exercício²⁶⁻³⁰. Com a evolução do exercício, a HD reduz ainda mais a CI. Quando o volume-corrente atinge, aproximadamente, 70% da CI (ou VPIF atinge, aproximadamente, 90% da CPT) ou o limite do volume de reserva inspiratória, há um ponto de inflexão na relação V_t/V_E . Este ponto crítico representa o limite mecânico do sistema ventilatório, a partir do qual é impossível aumentar a V_E e a única estratégia para suprir a demanda ventilatória é o aumento da frequência respiratória, responsável por uma série de conseqüências energéticas e sensoriais negativas que provocam a interrupção do exercício²⁹. Estas alterações tendem a ocorrer mais precocemente ao esforço na DPOC grave, quando comparado ao leve.

1.1.4 Mecanismos fisiológicos da dispneia na DPOC

A maioria dos pacientes apresenta dispneia durante as atividades da vida diária, mesmo aqueles com VEF_1 relativamente preservado^{12,31}. Por definição, dispneia é uma “experiência subjetiva de desconforto respiratório que consiste em sensações qualitativamente distintas que variam em intensidade”³².

No pico do exercício, os indivíduos normais e os pacientes com DPOC relatam sensações qualitativamente distintas de desconforto respiratório. Tais diferenças se devem ao comportamento mecânico durante o exercício. Nos indivíduos normais, o controle preciso dos volumes operantes (VPIF e VPEF) mantém o aumento do volume corrente na porção linear da curva pressão-volume, preservando a relação entre a demanda ventilatória (esforço) e a resposta mecânica (expansão do V_t), ou seja, há um acoplamento neuromecânico. Na DPOC, a HD, presente em 80-85% dos casos, desloca a expansão do V_t durante o exercício para a porção não

linear da curva pressão-volume, aumentando significativamente o esforço necessário para manter a ventilação (Figura 1).

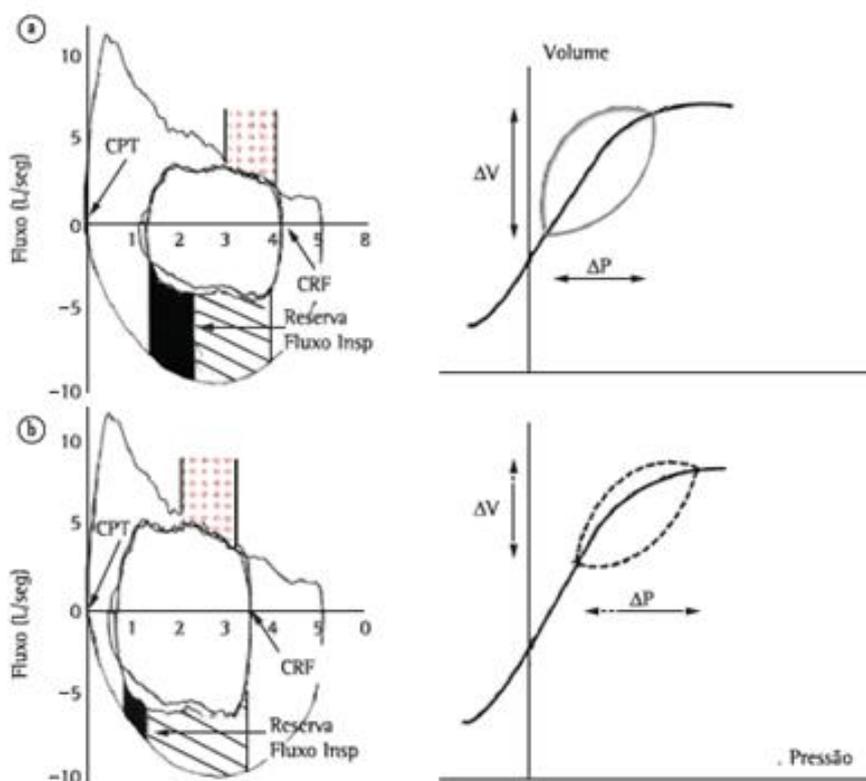


Figura 1 – Na condição **a**, está representado um paciente com DPOC com limitação ao fluxo expiratório (área em vermelho), com baixa demanda ventilatória ao esforço, conseguindo, assim, se manter na porção linear da curva pressão-volume. Na condição **b**, está representado o mesmo paciente, mas agora em alta demanda ventilatória e um maior deslocamento da capacidade residual funcional (CRF) em direção à CPT (hiperinsuflação dinâmica). Nota-se que ele já não permanece totalmente na porção linear da curva pressão-volume e, apesar de gerar maior gradiente de pressão, obtém um baixo ganho de volume³³.

Do ponto de vista qualitativo, até esse ponto, os pacientes descrevem uma sensação de “esforço ou trabalho” aumentado. Ao atingir o ponto de inflexão crítico, apesar deste aumento, o V_t está limitado e essa disparidade entre o esforço respiratório e a ventilação é um dos principais determinantes da dispneia e intolerância ao exercício na DPOC. Nesse ponto, o termo “inspiração insatisfatória” é o principal descritor da dispneia²⁹.

1.2 Os músculos respiratórios na DPOC

A estrutura e a função dos músculos respiratórios e periféricos são, frequentemente, comprometidas nos pacientes com DPOC em virtude da inflamação sistêmica característica desta doença⁶.

A presença de disfunção muscular reduz a qualidade e a expectativa de vida destes pacientes³⁴. Define-se disfunção muscular como a perda de, pelo menos, uma das duas principais propriedades de um músculo: força, que é a capacidade de desenvolver uma contração máxima rápida, e resistência, que é a capacidade de manter um uma sobrecarga por um período mais longo³⁵. A força de um músculo respiratório pode ser facilmente determinada por meio da medida das pressões respiratórias máximas (volitiva) ou pela estimulação elétrica ou magnética (não volitiva). A resistência é mais difícil, mas pode ser medida utilizando-se testes incrementais máximos ou submáximos com carga constante. O conceito de disfunção inclui a presença de, pelo menos, uma das seguintes condições: fraqueza, resistência diminuída ou fadiga. As duas primeiras são facilmente identificáveis, e podem ser revertidas com treinamento e aporte nutricional adequado³⁶. Em contrapartida, a fadiga, ou perda temporária da capacidade contrátil, pode ser central ou periférica, aguda ou crônica e requer repouso para sua reversão³⁷. Na DPOC, todas essas condições podem estar presentes e a disfunção é resultado de uma complexa interação de fatores.

O diafragma é o principal músculo da inspiração, porém, em situações de maior demanda ventilatória, como, por exemplo, nas doenças respiratórias ou no exercício, outros músculos (escaleno, esternocleidomastoide e intercostais) o auxiliam nesta função. Embora a expiração seja um processo passivo, a contração dos músculos da parede abdominal tem grande importância.

Na DPOC, o comprometimento dos músculos respiratórios pode contribuir para o aparecimento de hipercapnia, e limitação ao exercício³⁸, além de estar associado a maior risco de hospitalização e à mortalidade precoce³⁹. A disfunção destes músculos é causada por diversos fatores

locais e sistêmicos. Dentre os fatores locais, as alterações da mecânica respiratória decorrentes da hiperinsuflação pulmonar estática e dinâmica aumentam substancialmente o trabalho e a sobrecarga impostos a esses músculos^{37,40}. Tais alterações modificam a geometria da caixa torácica e, principalmente, do diafragma, comprometendo a sua geração de força. Inúmeros fatores sistêmicos (tabagismo, uso crônico de corticoides, exacerbações, estado nutricional) contribuem para esse cenário adverso e induzem uma série de alterações celulares e moleculares que afetam negativamente a estrutura e função destes músculos na DPOC.

Apesar deste comprometimento funcional, o diafragma dos pacientes com DPOC adapta-se a esta situação desfavorável. Quando a força é medida na condição basal (CRF), a força gerada pelos pacientes é menor que aquela gerada nos indivíduos saudáveis. Quando estes indivíduos são forçados a aumentar o volume pulmonar mesmos níveis dos pacientes, o cenário é totalmente diferente, ou seja, o diafragma dos pacientes gera mais força que nos indivíduos do grupo-controle⁽⁴¹⁾. Acredita-se que a sobrecarga muscular ao longo da história natural da doença funcione como um treinamento e induza uma série de alterações celulares e moleculares, incluindo encurtamento dos sarcômeros, aumento na proporção de fibras de miosina de cadeia pesada I (MyHC-I), fibras tipo I, rede de capilares e na densidade de mitocôndrias⁴²⁻⁴⁴.

1.3 A cinemática ventilatória

1.3.1 Cinemática ventilatória em indivíduos normais

A elucidação da cinemática ventilatória teve importante progresso com os estudos das décadas de 70 e 80⁴⁵⁻⁴⁷. Na época, do ponto de vista fisiológico, identificou-se que a variação de volume na caixa torácica durante os ciclos respiratórios, na verdade, dependia amplamente da atuação e da sincronia entre o compartimento torácico e abdominal, caracterizando,

assim, a teoria bicompartimental⁴⁵. Neste contexto, dois grupos musculares ganharam especial destaque na mecânica ventilatória: o diafragma, como principal responsável pelo ciclo inspiratório, e a musculatura da parede abdominal atuando mais na expiração.

Posteriormente, entretanto, verificou-se que a contração isolada diafragmática não era suficiente para insuflar completamente o compartimento torácico, principalmente nas situações de maior demanda ventilatória, como, por exemplo, no exercício físico^{48,49}. Desse modo, a atuação da musculatura inspiratória acessória (escaleno, intercostais, paraesternais e esternocleidomastoideo) ganhou relevante papel, mesmo em indivíduos normais.

Anos mais tarde, um novo modelo mecânico subdividiu a caixa torácica em dois subcompartimentos: toracopulmonar (RC_p) e toracoabdominal, (RC_{ab}). De acordo com este modelo, os músculos inspiratórios acessórios atuariam no subcompartimento torácico superior (RC_p) e o diafragma, em contato o gradeado torácico lateral, geraria uma variação de pressão intrapleural no segmento inferior (RC_{ab}) (Figura 2). A cinemática entre os subcompartimentos (RC_p e RC_{ab}) não é independente, pois estes são interligados anatomicamente. Sendo assim, o deslocamento de um influencia, obrigatoriamente, na pressão pleural gerada no outro e, como resultado, na variação de volume.

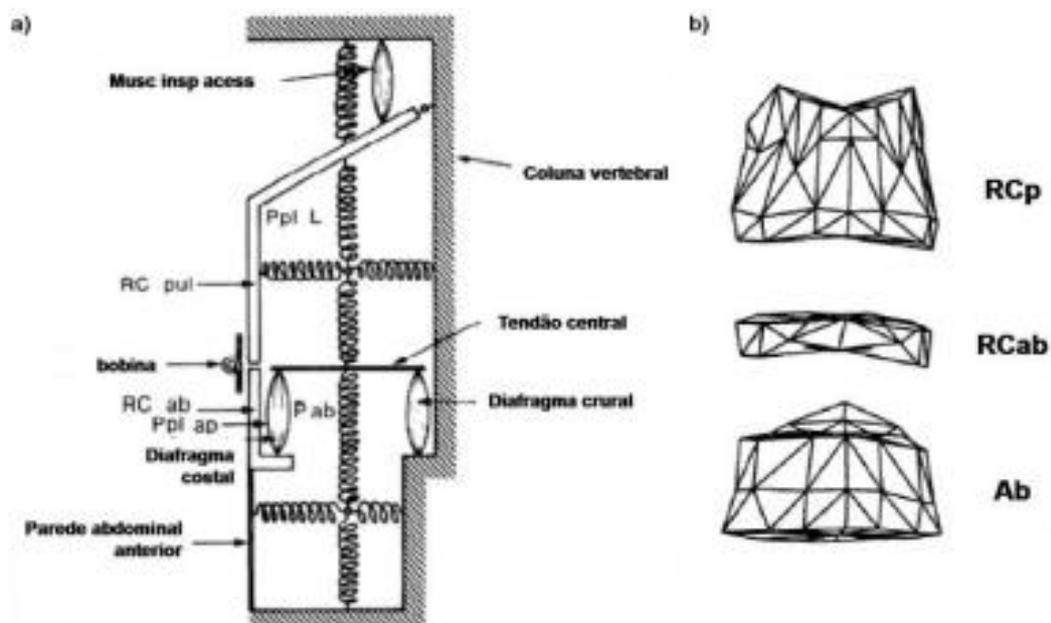


Figura 2 – Modelo compartimental toracoabdominal ilustrando a inspiração (a): (i) a ação da musculatura acessória movimentando o segmento toracopulmonar (RC_p) para cima e anteriormente por meio da pressão negativa intrapleural nesta região; (ii) diafragma puxando o segmento toracoabdominal (RC_{ab}) para baixo e, anteriormente, devido à pressão gerada localmente (P_{plap}); (iii) abdômen (Ab) que recebe ação da P_{plap} e expande anteriormente, possibilitando, assim, a expansão do RC_{ab} caudalmente. (b) Visão anterior dos respectivos compartimentos ventilatórios: RC_p e RC_{ab} são delimitados ao nível do processo xifoide; RC_{ab} e Ab são delimitados pela margem inferior do último arco costal. Adaptado de Ward *et al.*⁴⁵.

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

Como relatado anteriormente, no repouso, o diafragma é o principal responsável pela insuflação da caixa torácica. Entretanto, mesmo nas atividades leves, o bom desempenho e a sincronia entre RC_p e RC_{ab}, e também em relação ao compartimento abdominal, é de fundamental relevância para manutenção um padrão ventilatório eficaz e com baixo custo energético. Com a progressão do exercício, o maior recrutamento da musculatura inspiratória acessória expandindo o RC_p e a ação da musculatura abdominal na expiração mantém uma suficiente área de

inserção diafragmática no gradeado costal (zona de aposição), proporcionando uma menor sobrecarga e maior otimização do trabalho diafragmático^{50,51}. Em indivíduos normais, demonstrou-se que a dispneia é menor quando o trabalho ventilatório é distribuído entre os diferentes músculos respiratórios⁵². Quando houve recrutamento exclusivo do diafragma, a dispneia foi maior. Conclui-se, portanto, que a divisão do trabalho ventilatório maximiza a capacidade do diafragma de gerar força sem fadiga precoce.

Tais achados foram descritos em indivíduos normais, os quais podem ter um comportamento distinto dos pacientes com doenças respiratórias. Nas doenças respiratórias, entre elas na DPOC, este recrutamento muscular é mais precoce e em alguns casos em assincronia com o diafragma. Como resultado, estes pacientes referem mais dispneia e interrompem o exercício precocemente⁵³.

1.3.2 Cinemática ventilatória na DPOC

As alterações fisiológicas presentes na DPOC comprometem significativamente a mecânica ventilatória. A hiperinsuflação e o aprisionamento aéreo deslocam o ponto de equilíbrio do sistema respiratório (CRF) para a porção não linear da curva pressão-volume. Neste ponto, o trabalho elástico é maior e, conseqüentemente, a sobrecarga imposta aos músculos inspiratórios. Além disso, a hiperinsuflação pulmonar altera significativamente a conformação das fibras diafragmáticas e diminui a zona de aposição sobre o gradeado costal, o que, conseqüentemente, reduz a pressão positiva (de dentro para fora) gerada sobre os arcos costais laterais durante a contração diafragmática⁵¹. Em outros termos, a ação inspiratória do diafragma é reduzida pela hiperinsuflação pulmonar, mesmo ao repouso. Na prática, isso foi confirmado pela redução da PI_{max} nestes pacientes⁴⁹.

Durante o exercício, em decorrência da HD, a musculatura inspiratória, que já estava sobrecarregada no repouso, tem que superar um elevado gradiente pressórico (auto-PEEP) para deflagrar um novo ciclo respiratório. Diante deste novo cenário, muitos pacientes com DPOC recrutam mais amplamente a musculatura inspiratória acessória, com relevantes repercussões sobre a sensação de dispneia⁵². Diferentemente das respostas sensoriais em indivíduos normais, nos quais o recrutamento da musculatura acessória auxilia na manutenção de um padrão ventilatório eficaz e com baixo custo energético, na DPOC grave, quanto menor o recrutamento da musculatura inspiratória acessória, menos desconforto respiratório eles relatavam⁵⁴. Provavelmente, a dispneia na DPOC não é consequência somente do recrutamento dos músculos acessórios, mas sim do equilíbrio entre a participação destes e do diafragma.

Uma vez que todos os compartimentos ventilatórios (RC_p , RC_{ab} e abdômen) estão interligados, pode haver assincronia em suas cinemáticas. Um dos sinais semiológicos presente nos pacientes com DPOC reflete justamente a assincronia entre o segmento superior torácico, que se expande, e a região lateral inferior torácica, a qual contrariamente reduz seu diâmetro lateral durante a inspiração⁵⁵. Este sinal clínico é denominado sinal de Hoover e está associado à gravidade funcional da DPOC. Estudos da cinemática do compartimento torácico e seus subcompartimentos utilizando pletismografia optoeletrônica confirmam a assincronia entre o segmento superior (RC_p) e inferior (RC_{ab})^{53,56} (Figura 3).

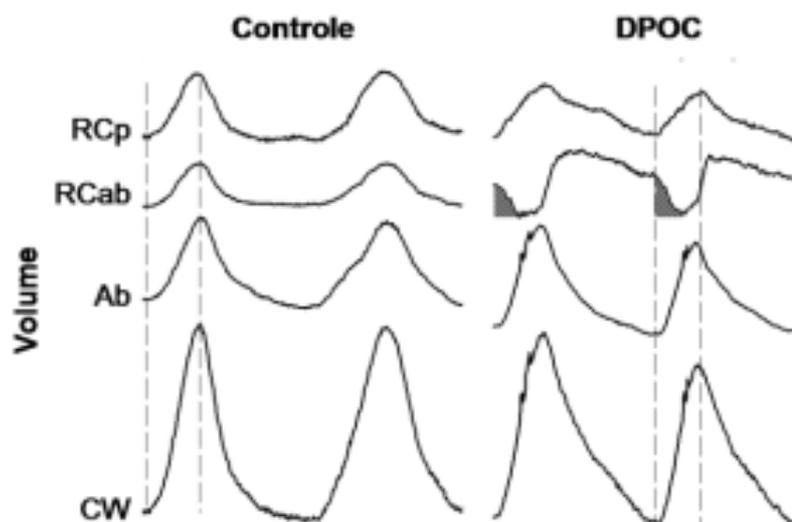


Figura 3 - Variação de volume dos diversos compartimentos ventilatórios ao repouso. Notar que, nos controles, os dois compartimentos torácicos (RC_p e RC_{ab}) aumentam sincronicamente seus volumes na inspiração (delimitada pelas linhas tracejadas verticais). No paciente com DPOC grave ($VEF_1 < 40\%$ previsto), no entanto, o volume do RC_{ab} diminui, caracterizando a assincronia inspiratória com o RC_p . Ab: abdômen, CW: caixa torácica, CW: ($RC_p + RC_{ab} + Ab$). Adaptado de Aliverti *et al.*⁵³

Do ponto de vista mecânico, portanto, tanto a dispneia quanto a assincronia, presente em alguns pacientes com DPOC grave, parecem resultar de um desequilíbrio no grau de recrutamento diafragmático e da musculatura inspiratória acessória.

1.4 Racional do estudo

Embora as investigações prévias tenham contribuído significativamente para a compreensão da cinemática e força ventilatória na DPOC, na maioria deles, as avaliações foram realizadas somente em repouso. Baseado nisso, é lógico supor que, durante o exercício, sob uma maior demanda ventilatória, a assincronia também se faça presente, e interfira ainda mais na mecânica ventilatória e na dispneia.

Adicionalmente, tais estudos envolveram somente pacientes com DPOC grave, impossibilitando, portanto, a inferência de tais achados para os pacientes leves ($VEF_1 > 50\%$ previsto). Nestes pacientes, uma menor hiperinsuflação em repouso propiciaria uma maior eficácia diafragmática e, por conseguinte, um menor grau de recrutamento da musculatura inspiratória acessória e menos dispneia. Durante a atividade física, o recrutamento da musculatura inspiratória (diafragma e músculos acessórios), o desconforto respiratório e a intolerância ao esforço seriam potencialmente diferentes na DPOC leve e grave.

O estudo da cinemática ventilatória e do recrutamento dinâmico da musculatura ventilatória, ao repouso e ao exercício, e suas repercussões nos diferentes graus da DPOC têm como primordial implicação prática um melhor entendimento dos possíveis mecanismos envolvidos no desconforto respiratório e na limitação para atividades diárias.

2 Hipóteses do Estudo

2 HIPÓTESES DO ESTUDO

A hipótese do estudo é que o recrutamento dos principais músculos inspiratórios (diafragma e inspiratórios acessórios) e expiratórios, além da assincronia do compartimento toracoabdominal, sejam dependentes do comprometimento funcional da DPOC.

Durante o exercício, haveria diferenças entre os pacientes leves e graves não somente em relação à intensidade da HD, como também no padrão de recrutamento da musculatura inspiratória e expiratória, com repercussões sobre o grau de dispneia e tolerância ao esforço.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar a mecânica ventilatória e o grau de recrutamento da musculatura inspiratória (diafragma e acessórios) e expiratória (abdominal) na DPOC leve e grave, na condição de repouso e durante um teste máximo de exercício, comparado a um grupo de indivíduos saudáveis.

3.2 Objetivos secundários

Correlacionar o recrutamento dos músculos inspiratórios (diafragma e acessórios) e expiratórios na DPOC leve e grave, e nos indivíduos saudáveis, com outras variáveis medidas no estudo:

- desempenho ao esforço;
- assincronia toracoabdominal;
- trabalho ventilatório;
- dispneia.

4 Metodologia

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal envolvendo 36 indivíduos, sendo 24 pacientes portadores de DPOC e 12 voluntários saudáveis.

4.2 População

Todos os pacientes recrutados estavam em acompanhamento no Ambulatório de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a classificação de gravidade funcional proposta pelo GOLD: grupo leve (GOLD I e II) e grupo grave (GOLD III e IV). Os voluntários saudáveis eram participantes do outro subprojeto deste Projeto Temático intitulado “Avaliação da musculatura ventilatória ins e expiratória em voluntários saudáveis”. Foram incluídos no estudo todos os pacientes e voluntários que preencheram os critérios abaixo detalhados.

4.3 Critérios de inclusão

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

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo (Anexo A).

4.4 Critérios de exclusão

- Diagnóstico de asma ou bronquiectasia;
- Deficiência de α 1-antitripsina;
- Uso de oxigenioterapia domiciliar ($P_aO_2 < 55$ mmHg ou SpO_2 de repouso $< 88\%$);
- Alterações musculoesqueléticas ou cognitivas que impedissem a realização do TECP;
- Cardiopatia moderada/grave (classe funcional > 2 NYHA) e/ou descompensada;
- Obesidade grau III (IMC > 40 kg/m²).

4.5 Cálculo amostral

A estimativa da amostra total baseou-se no fato deste ser um estudo fisiológico observacional com medidas invasivas e, com isso, estudos prévios similares com 12 a 16 indivíduos foram suficientes para detectar diferenças significativas entre os grupos⁵⁷⁻⁵⁹. Para a análise dos comportamentos fisiológicos dos sistemas envolvidos, tal amostra parece ser adequada.

4.6 Aprovação da pesquisa

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (número do protocolo: 0835/11). Todos os pacientes e

voluntários foram previamente informados sobre os objetivos do estudo e dos procedimentos a serem realizados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e, a seguir, foram incluídos no estudo.

4.7 Delineamento do estudo

A avaliação foi dividida em duas visitas, sendo que a realização de todos os testes tem duração aproximada de 2 horas na 1ª visita (D_1) e, no máximo, três horas na 2ª visita (D_2) conforme fluxograma abaixo. Entre as visitas 1 e 2, houve o intervalo de uma semana, período durante o qual os pacientes mantiveram suas atividades normais e uso da medicação de rotina (Figura 4).

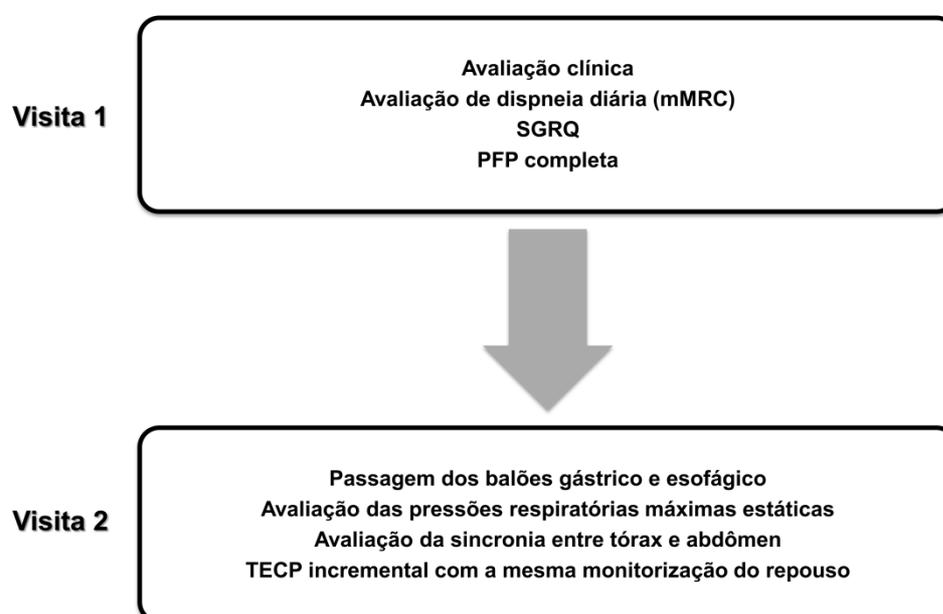


Figura 4 - Fluxograma de avaliação dos pacientes com DPOC

4.8 Avaliações

4.8.1 Avaliação clínica

Foram avaliados:

- Idade;
- Sexo;
- Índice de massa corpórea (IMC);
- Tabagismo prévio ou atual;
- Medicações de uso regular.

4.8.2 Avaliação e classificação da dispneia

A avaliação da dispneia foi feita utilizando-se a escala do *Medical Research Council* modificada (mMRC) (Anexo B) cuja pontuação varia de 0 a 4, sendo “0” a presença de dispneia aos esforços extenuantes e “4” a presença de dispneia para trocar de roupa, tomar banho ou que impede o paciente de sair de casa⁶⁰. Esta escala foi escolhida, pois se correlaciona bem com outras medidas de qualidade de vida e mortalidade⁶¹.

4.8.3 Avaliação da qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida foi feita por meio do *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) traduzido e validado para o Português (Anexo C). Este questionário é específico para os pacientes portadores de doenças respiratórias crônicas e aborda aspectos relacionados a três domínios: sintomas (24 itens), atividade (16 itens) e impacto (36 itens). Cada um dos domínios tem uma pontuação máxima possível (662,5; 1.209,1; 2.117,8 pontos respectivamente). Para cada domínio, os pontos são

somados e o resultado é expresso em percentual do máximo (de 0 a 100%), estando os menores valores relacionados a menor comprometimento naquele domínio. Além disso, um escore total é calculado baseado na pontuação de cada domínio^{62,63}. Quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida. Alterações iguais ou maiores que 4 unidades após uma intervenção, em qualquer domínio ou na soma total dos pontos, indicam uma mudança significativa na qualidade de vida dos pacientes¹⁰.

4.9 Prova de função pulmonar completa

4.9.1 Espirometria

As medidas espirométricas foram realizadas no sistema 1085 ELITE Dx™ (*MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St. Paul, MN. USA*) para obtenção dos seguintes parâmetros, em valores absolutos e em porcentagem do previsto: capacidade vital forçada (CVF, L); o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁); a relação VEF₁/CVF, o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}), capacidade vital lenta (CVL) e capacidade inspiratória (CI). Foram realizadas, pelo menos, três manobras expiratórias forçadas e lentas aceitáveis e reprodutíveis de acordo com os critérios preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁶⁴. Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos por Pereira e colaboradores^{65,66}. A presença de distúrbio obstrutivo foi considerada quando havia uma relação VEF₁/CVF abaixo de 0,70¹.

Para avaliar a resposta broncodilatadora, os pacientes receberam 400mcg de salbutamol por meio de nebulizador pressurizado com espaçador e repetiram as manobras após 15 a 20 minutos. Considerou-se a presença de resposta significativa tanto para a CVF quanto para o VEF₁, o aumento de 200 ml em valores absolutos e 7% em relação ao previsto, e para a CI o aumento de 300 ml em relação ao basal⁶⁷.

4.9.2 Pletismografia de corpo inteiro

A pletismografia de corpo inteiro foi realizada no sistema 1085 ELITE Dx™ (MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St. Paul, MN. USA) para obtenção dos volumes pulmonares estáticos e medida da resistência das vias aéreas (Figura 5). Foram obtidos os seguintes parâmetros: volume de gás torácico (TGV) que corresponde à capacidade residual funcional (CRF), volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT), relação VR/CPT, resistência total (Raw) e específica (sRaw) das vias aéreas, em valores absolutos e em porcentagem do previsto. Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos por Neder e colaboradores⁶⁸.



Figura 5 - Imagem ilustrativa de um dos pacientes com DPOC leve realizando a pletismografia.

Valores de VR acima de 140% do previsto e da relação VR/CPT acima de 0,45 foram utilizados para caracterização de aprisionamento aéreo, enquanto valores de CPT acima de 120% do previsto foram utilizados para

definição de hiperinsuflação⁶⁴. A relação CI/CPT ou “fração inspiratória” é um preditor independente da capacidade de exercício nos pacientes com DPOC. Valores abaixo de 0,28 estão associados à redução no VO_2 de pico⁶⁹.

4.9.3 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 Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St. Paul, MN. USA*). Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos por Neder e colaboradores⁽⁷⁰⁾. Valores entre 60% e 75% do previsto foram considerados levemente reduzidos; entre 40% e 60% moderadamente reduzidos; e abaixo de 40% acentuadamente reduzidos⁶⁴.

4.10 Avaliação das pressões respiratórias máximas estáticas

4.10.1 Métodos volitivos para medida das pressões respiratórias máximas estáticas

4.10.1.1 Pressão inspiratória máxima (PI_{max})

A PI_{max} é o método mais usado para medir a força inspiratória⁷¹. Baseia-se na medida da pressão nas vias aéreas superiores durante uma inspiração máxima. A pressão medida é uma composição da pressão gerada pelos músculos inspiratórios com a pressão de recolhimento elástico do pulmão e caixa torácica. Utiliza-se equipamento simples e de menor custo, a manobra é simples, rápida e não invasiva. A principal desvantagem

é que, por tratar-se de uma manobra não intuitiva, depende de colaboração do paciente, e, portanto, um valor baixo pode não significar fraqueza, mas falta de colaboração⁷²⁻⁷⁴. No estudo, utilizamos o manovacuômetro digital MicroRPM™ (*Care Fusion*) e as medidas foram feitas com os pacientes sentados, com clipe nasal. Os pacientes foram orientados a expirar até o VR, depois fazer uma inspiração máxima (manobra de Mueller) e mantê-la por pelo menos 1 a 2 segundos. As manobras foram repetidas de 3 a 8 vezes, desde que não houvesse mais aumento, e o valor considerado foi o maior obtido. Os valores de referência usados foram os obtidos em uma população nacional⁷².

4.10.1.2 Pressão expiratória máxima (PE_{max})

Assim como a medida da PI_{max} , também depende de colaboração do paciente (volitivo), e da coordenação entre o paciente e o examinador. No estudo, utilizamos o manovacuômetro digital MicroRPM™ (*Care Fusion*) e as medidas foram feitas com os pacientes sentados e com clipe nasal. Os pacientes foram orientados a inspirar até a CPT, depois fazer uma expiração máxima (manobra de Valsalva) e mantê-la por no mínimo 1 a 2 segundos⁶⁴. As manobras foram repetidas de 3 a 8 vezes e o valor considerado foi o maior obtido, desde que estes não estivessem aumentando. Os valores de referência usados foram os obtidos em uma população nacional⁷².

4.10.1.3 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 invasiva⁷⁵⁻⁷⁷. O SNIP ganhou mais notoriedade devido a sua fácil aplicação, reprodutibilidade, baixo desconforto para o voluntário, e alta correlação com a pressão esofágica durante o *sniff*. No entanto, a correlação entre a pressão esofágica e nasal diminui quando há grande obstrução ao fluxo de ar nas vias aéreas.

As medidas foram feitas com o aparelho MicroRPM™ (*Care Fusion*) (Figura 6).



Figura 6 - Imagem ilustrativa do posicionamento do plugue nasal para realização das manobras de SNIP.

Embora a manobra possa ser realizada em qualquer posição corporal, no estudo, foi realizada com o indivíduo sentado. Uma narina foi totalmente ocluída pelo plugue nasal, evitando escape de pressão, e a outra permaneceu absolutamente pérvia.

Após um período de respiração basal, a manobra foi realizada ao final de uma expiração tranquila (CRF) e com a boca fechada. As manobras deveriam ser curtas (≤ 500 ms) e explosivas. Foram realizadas dez manobras (com intervalo de 30 segundos) ou mais, caso fosse observado um incremento considerável dos valores obtidos nas últimas manobras. O valor considerado é o maior obtido. Estudos populacionais demonstraram que os valores de SNIP ($SNIP_{m\acute{a}x}$) são inversamente proporcionais à idade do indivíduo e são significativamente maiores em homens do que em mulheres⁷⁵. Os valores de referência utilizados foram os obtidos em diferentes populações (70 cmH₂O para homens e 60 cmH₂O para mulheres)⁷⁸⁻⁸².

4.10.1.4 Passagem dos balões gástrico e esofágico

Para o completo estudo da mecânica do sistema respiratório, é essencial a medida das pressões esofágica e gástrica. A primeira, embora seja uma medida indireta, expressa a pressão gerada no espaço pleural (P_{pl}), e traduz a força da musculatura diafragmática e inspiratória acessória. A pressão gástrica (P_{ga}) indica, por sua vez, as forças atuantes sobre o compartimento abdominal (diafragma e músculos expiratórios abdominais). Para expressar a força gerada especificamente pelo diafragma, o melhor parâmetro é a pressão transdiafragmática (P_{di}), dada pela diferença entre a P_{ga} e a P_{pl} ($P_{di} = P_{ga} - P_{es}$)⁸³.

A medida destas pressões foi feita de modo invasivo, através da passagem por via nasal de 2 cateteres de silicone com sensores de pressão (Coopersurgical Inc, Trumbull, CT, USA). Um foi posicionado no 1/3 distal do esôfago e o outro no estômago conforme demonstrado na Figura 7, refletindo as mudanças na pressão pleural e abdominal, respectivamente⁸⁴. O balão esofágico foi insuflado com 0,5 ml e o gástrico, com 1,0 ml de ar. Ambos foram conectados a um transdutor de pressão (Lynx, SP, Brasil - 0 a 60 cmH₂O) e os sinais analógicos foram digitalizados por meio de uma placa

de conversão analógica/digital. Os sinais digitais processados no *software* AqDados[®] 7.2 (Lynx, São Paulo, Brasil), o que possibilitou a análise dinâmica e instantânea das pressões geradas.

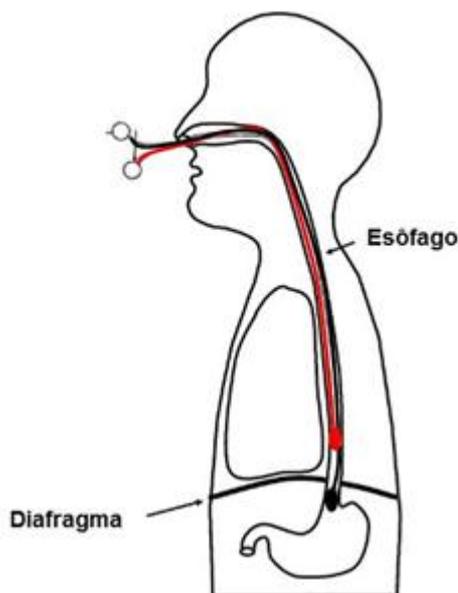


Figura 7 - Ilustração demonstrando o posicionamento dos cateteres esofágico e gástrico.

Para garantir que estivessem na posição correta, foram observadas as curvas da pressão gástrica e esofágica, já que, durante a inspiração, a pressão esofágica é negativa e a gástrica positiva (Figura 8). A manobra final para assegurar-se que o cateter esofágico estivesse na posição correta foi comparar a pressão esofágica com a da via aérea proximal ocluída (P_{boca}). Se a variação da pressão esofágica fosse, pelo menos, 80% da variação da pressão da via aérea proximal, o cateter esofágico estava bem alocado, ou seja, refletindo acuradamente a pressão pleural. Este teste confirmatório é conhecido como este de Baydur⁸⁵, e é validado para diferentes volumes pulmonares e posições posturais^{83,85}.

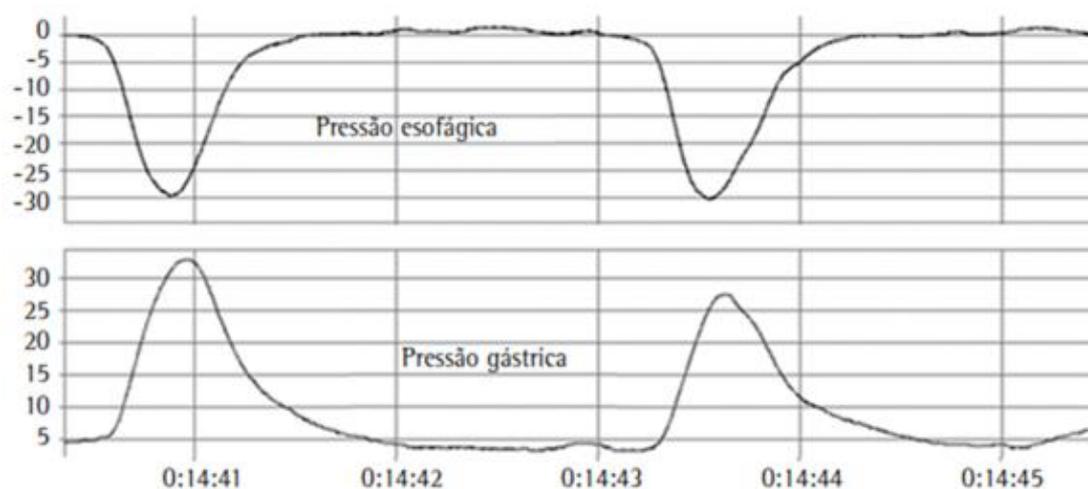


Figura 8 – Exemplo do registro das pressões esofágica e gástrica durante a inspiração. Nota-se que a pressão esofágica fica negativa e a pressão gástrica fica positiva⁸³.

As desvantagens deste método são a sua pouca disponibilidade na maioria dos hospitais assistenciais e a dependência da experiência do examinador para a correta locação dos cateteres⁸³.

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

Como mencionado anteriormente, P_{di} representa a força gerada especificamente pelo diafragma. A P_{di} pode ser medida durante a respiração normal ou com manobras inspiratórias máximas, como a da P_{imax} ou de “sniff”. No estudo, com os pacientes sentados, foram realizadas 10 manobras máximas de “sniff” nasal, a qual consiste em um esforço inspiratório máximo e instantâneo após uma expiração normal (Figura 9). Durante a manobra, e já com os balões esofágico e gástrico posicionados, obtêm-se os valores máximos da P_{pi} (esofágica), P_{ga} e também da P_{di} . Com o critério de reprodutibilidade, os valores máximos devem diferir menos do que 5%⁸³.

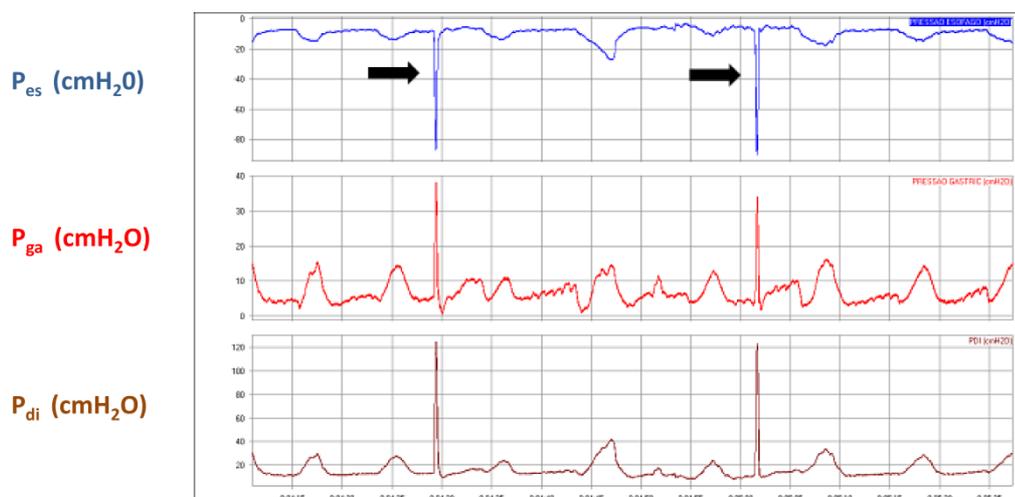


Figura 9 – Exemplo do registro das pressões esofágica (em azul), gástrica (em vermelho) e transdiafragmática (em marrom) durante as manobras de sniff (setas). P_{es} : pressão esofágica; P_{ga} : pressão gástrica; P_{di} : pressão transdiafragmática.

4.11.2 Métodos não volitivos para medida das pressões respiratórias máximas estáticas

4.11.2.1 Estimulação magnética do nervo frênico

O estímulo magnético (*twitch*) consiste na criação de um campo magnético justa feixe neural e, como consequência, 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 magnéticos⁸⁶. Cada hemidiafragma é estimulado pelo nervo frênico que se origina de C3 a C5. A estimulação magnética do frênico causa um mínimo desconforto, que é tolerado por praticamente todos pacientes⁸³. Seu princípio é a criação de um campo magnético que é descarregado na região cervical, na borda posterior do músculo esternocleidomastoideo e no mesmo nível da cartilagem cricoide, através de pequenas bobinas. A estimulação magnética atravessa tecidos moles e ossos, atingindo, preferencialmente, as fibras neurais mais largas e não as fibras mais curtas que são responsáveis pelos estímulos dolorosos⁸⁷.

Há valores internacionais bem definidos de pressão esofágica, gástrica e transdiafragmática após estímulos magnéticos cervicais bilaterais⁸⁶.

O aparelho utilizado (MagPro CompactTM - MagVenture, Denmark) consiste em uma base com um capacitor ligado a uma bobina que é posicionada sobre o local a ser estimulado. Neste protocolo, utilizamos dois aparelhos que são sincronizados para o momento do disparo dos estímulos. As medidas foram obtidas com os pacientes na posição sentada, com clipe nasal, boca fechada e respirando normalmente. Ao final de uma expiração tranquila (CRF), foram disparados os estímulos magnéticos bilateralmente, através de duas bobinas de 45 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture), sincronizadas e posicionadas de acordo com a Figura 10.



Figura 10 – Foto ilustrativa demonstrando o equipamento utilizado e o posicionamento das bobinas para estimulação magnética bilateral dos nervos frênicos.

A força dos músculos expiratórios também pode ser obtida de forma involuntária, medindo-se a pressão gástrica após a estimulação magnética dos músculos da parede anterior do abdome^{71,88,89}. O estímulo magnético é feito colocando-se a bobina na região dorsal sobre a décima vértebra torácica (T10). Há somente um estudo (com número pequeno de indivíduos) que descreveu os valores de referência e, portanto, estes não foram utilizados.

As medidas foram obtidas com os pacientes na posição sentada, com clipe nasal, boca fechada e respirando normalmente (Figura 11). Ao final de uma expiração tranquila (CRF), foram disparados os estímulos magnéticos

através de uma bobina de 90 mm (MC-B35, MagPro, MagVenture), posicionada na altura da décima vértebra torácica. Foram realizadas, aproximadamente, cinco medidas, com intervalos mínimos de 30 segundos para evitar a potencialização muscular.

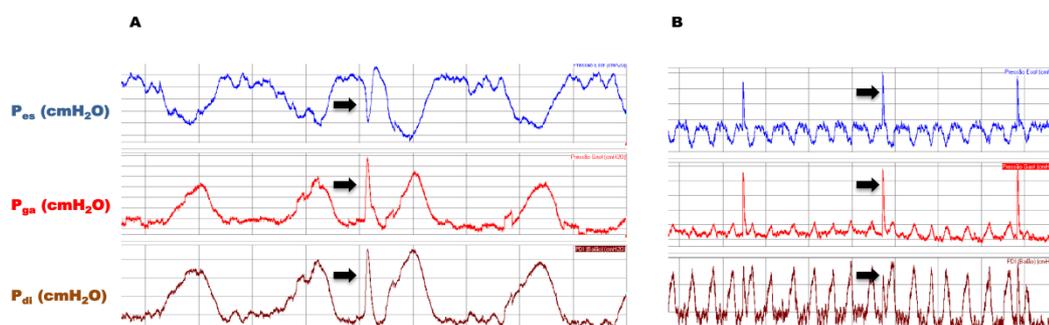


Figura 11 – Exemplo do registro das pressões esofágica (em azul), gástrica (em vermelho) e transdiafragmática (em marrom) durante a estimulação magnética do nervo frênico (A) e em T10 (B). A: Nota-se a deflexão negativa da P_{es} e positiva da P_{ga} e da P_{di} (setas). B: Tanto a P_{es} quanto a P_{ga} e a P_{di} apresentam deflexão positiva (setas). P_{es} : pressão esofágica; P_{ga} : pressão gástrica; P_{di} : pressão transdiafragmática.

Ao final do exercício, após um descanso de 10 minutos, foram repetidas as medidas de P_{es} , P_{ga} , P_{di} e P_{ga} T10 para avaliação de fadiga da musculatura respiratória. Os estímulos magnéticos foram aplicados com a mesma técnica descrita acima. Queda > 15% na resposta evocada após o esforço foi usada como indicador de fadiga significativa².

4.12 Avaliação da sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal

A pletismografia de indutância tem como objetivo mensurar continuamente a variação bidimensional do compartimento torácico e abdominal durante os ciclos respiratórios. Os sensores presentes nas faixas torácica e abdominal quantificam as variações do perímetro destes

² Saey D, Michaud A, Couillard A, Côté CH, Mador MJ, LeBlanc P, et al. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1109-15.

compartimentos.⁹⁰ O objetivo de tal método é avaliar a sincronia toracoabdominal durante os ciclos respiratórios, e também verificar a ocorrência de assincronia durante a inspiração⁹¹. A pletismografia de indutância é um método amplamente empregado, com elevada acurácia em relação às variações bidimensionais do compartimento torácico e abdominal, não somente em repouso^{92,93}. Adicionalmente, é de fácil manuseio e há a possibilidade de 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, New York - USA*), durante a inspiração, em repouso e no exercício incremental máximo. Foram colocadas duas cintas contendo os sensores, uma torácica, localizada na altura do apêndice xifoide; e uma abdominal, localizada na altura da cicatriz umbilical. O grau de assincronia foi medido pelo ângulo de fase obtido por meio do método de Lissajous ($\theta = \text{sen}^{-1}(m/s)$)^{94,95} no *software* Labview (*National Instruments, Austin, TX, USA*) (Figura 12).

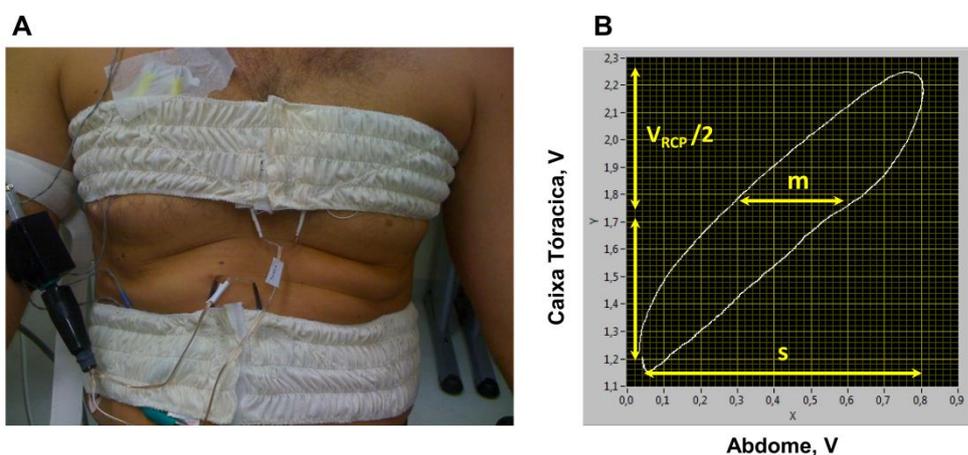


Figura 12 – Cálculo do ângulo de fase através do método de Lissajous. A: Faixas torácica e abdominal, e os sensores de indutância. B: A alça é criada plotando a variação bidimensional da caixa torácica sobre a do abdome. O ângulo de fase (θ) é calculado pela fórmula ($\theta = \text{sen}^{-1}(m/s)$) em que 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.

Um ângulo de fase igual a zero indica sincronia perfeita entre os 2 compartimentos (tórax e abdômen), enquanto um de 180°, assincronia perfeita. Um ângulo positivo (sentido horário) indica que a movimentação da caixa torácica precede a do abdômen e os ângulos negativos (anti-horário), indica o oposto, ou seja, a expansão do abdômen precede a do tórax^{96,97}.

4.13 Avaliação da musculatura ventilatória acessória

4.13.1 Eletromiografia de superfície

Para o estudo da atividade muscular, utilizamos a eletromiografia de superfície que consiste na análise da atividade elétrica gerada durante uma contração voluntária ou estimulada. A EMG da musculatura respiratória foi usada para acessar a intensidade e padrão de ativação dos músculos inspiratórios acessórios e expiratórios, além da respectiva eficácia de cada músculo, em repouso e em condições de maior sobrecarga, como, por exemplo, na hiperventilação durante o exercício^{71,98}. A atividade eletromiográfica foi obtida por meio de pares de eletrodos descartáveis contendo Ag-AgCl colados sobre a superfície dos músculos estudados. Os eletrodos foram posicionados da seguinte maneira: um par sobre escaleno direito; um par posicionado 2 cm acima da inserção clavicular do esternocleidomastoide; um par no 2º. espaço intercostal direito e a 3 cm do esterno; e um par no hipocôndrio direito (oblíquo externo) (Figura 13)⁹⁹.

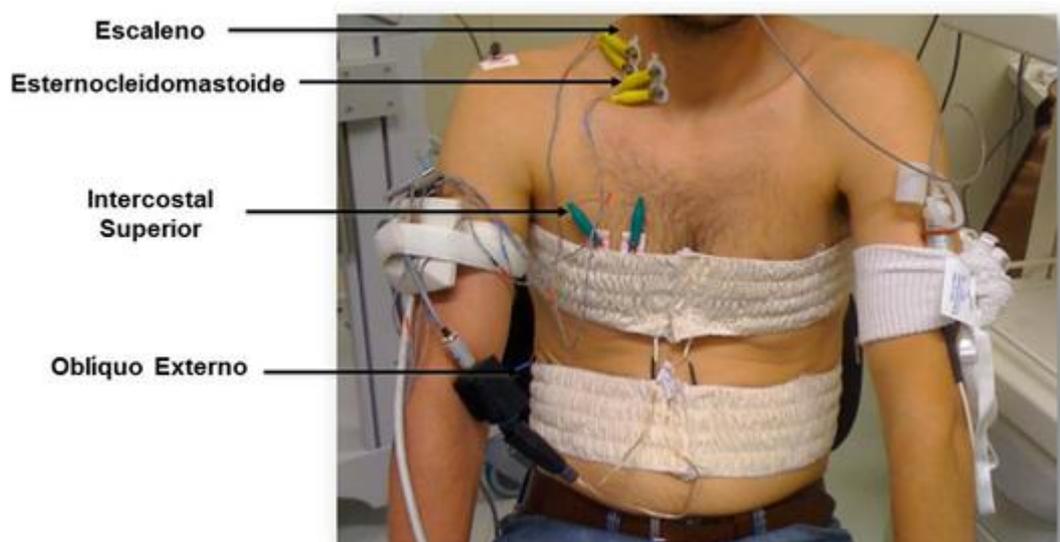


Figura 13 – Imagem ilustrativa mostrando o posicionamento dos eletrodos de superfície para realização da eletromiografia.

Os sinais foram captados com uma frequência de 1000Hz, convertidos por uma placa de conversão A/D (Lynx® BIO EMG 1000, São Paulo, Brasil) e, posteriormente, filtrados com filtro passa-banda de 10-500 Hz. A avaliação do recrutamento muscular foi feita por meio dos valores quadráticos médios (RMS) de cada trecho do exercício.

Esta técnica de EMG de superfície mostrou boa reprodutibilidade e sensibilidade para avaliar a atividade elétrica dos músculos inspiratórios e expiratórios em indivíduos saudáveis e pacientes com DPOC, tanto em repouso quanto no exercício⁹⁹.

4.14 Avaliação do trabalho respiratório

Para avaliarmos o trabalho do sistema respiratório e seus componentes elástico e resistivo, o trabalho dos músculos expiratórios e o trabalho total (inspiratório + expiratório), utilizamos o gráfico de pressão-volume descrito por E.M.J. Campbell, popularmente chamado de diagrama de Campbell (Figura 14)¹⁰⁰.

O eixo vertical mostra o volume pulmonar (e o volume correspondente da caixa torácica) e o eixo horizontal mostra a pressão pleural estimada pela medida da pressão esofágica. A pressão de boca (P_{boca}) foi utilizada como estimativa da pressão atmosférica.

O trabalho elástico do pulmão, durante a inspiração, é dado pela área em azul claro, o trabalho resistivo, em azul escuro, e o trabalho dos músculos expiratórios, em rosa. A linha vertical rosa corresponde à complacência da caixa torácica e foi padronizado o valor de 200 ml/cmH₂O, baseado em trabalhos prévios³. A linha azul (que separa o componente resistivo do elástico) representa a complacência pulmonar.

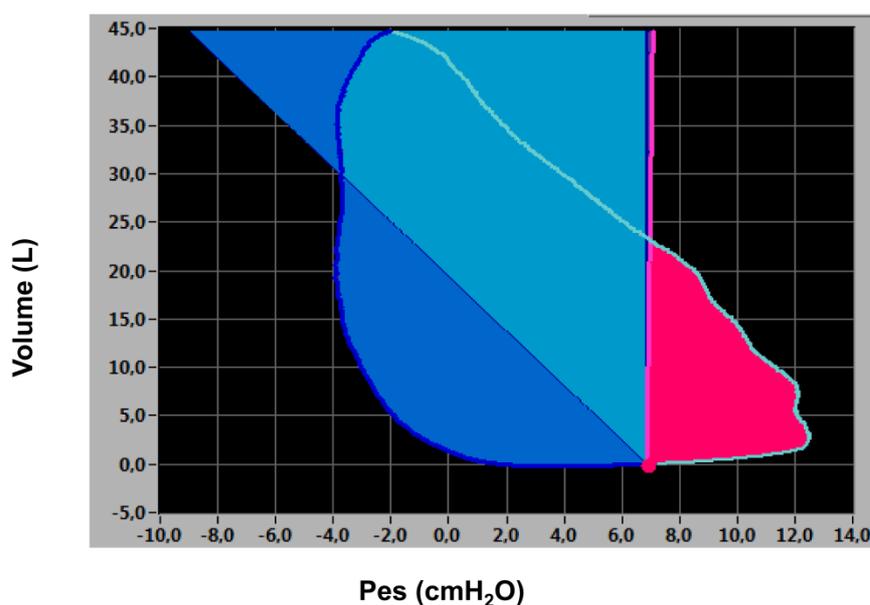


Figura 14 – Imagem ilustrativa do Diagrama de Campbell de um dos pacientes no repouso. O trabalho elástico está representado pela área azul claro, o trabalho resistivo em azul escuro e o trabalho expiratório em cor-de-rosa.

Para cada um dos participantes do estudo, construímos o diagrama de Campbell no repouso, no aquecimento, e, a cada 20 W até o pico do exercício, com o auxílio do programa LabVIEWTM (*National Instruments Corporation, Austin, TX, USA*).

³ Deal C, Osborn JJ, Ellis E, Gerbode F. Chest wall compliance. *Ann Surg.* 1968 Jan; 167(1):73-77

4.15 Teste de exercício cardiopulmonar incremental máximo em cicloergômetro

Na visita 2, após a realização de todas as medidas descritas acima, os pacientes foram submetidos a um TECP incremental tipo rampa em cicloergômetro (VIASprint™ 150P – Ergoline GmbH, Germany) conforme demonstrado na Figura 15. Eles mantiveram uma frequência de 50 a 60 rotações por minuto, até o limite de tolerância ou até o aparecimento de alterações que determinassem a interrupção do teste (PA sistólica acima de 250 mmHg e/ou PA diastólica acima de 120 mmHg e/ou queda da PA sistólica acima de 20mmHg; arritmias ventriculares graves; bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, bloqueio de ramo esquerdo; alterações do segmento ST compatíveis com isquemia coronariana aguda com ou sem dor precordial; tontura e/ou síncope; cianose e/ou dessaturação de oxihemoglobina abaixo de 80%; claudicação sintomática ou solicitação do paciente)¹⁰¹.



Figura 15 – Imagem ilustrativa de um dos pacientes mostrando a monitorização completa para obtenção de todos os parâmetros citados, durante a realização do TECP. TECP: teste de exercício cardiopulmonar.

O incremento da carga a cada minuto foi determinado de acordo com o grau de limitação ao fluxo aéreo, idade e, principalmente, grau de aptidão física dos pacientes. A taxa de incremento mínima foi de 10 watts por minuto e a máxima de 20 watts por minuto. O TECP foi dividido em quatro etapas: 2 minutos sem pedalar (repouso), 2 minutos pedalando sem carga (*warmup*), 8 a 12 minutos de rampa (exercício), 2 minutos sem pedalar ao final do teste (recuperação). O sistema metabólico utilizado foi o $V_{\max} 29^{\text{TM}}$ (Viasys Healthcare, Yorba Linda, Califórnia, USA), 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 (CardiosoftTM – GE) e a S_pO_2 por meio do oxímetro de pulso Nonin Onyx Model 9500TM (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA), ambos acoplados ao carro metabólico. Durante o TECP, todos os parâmetros foram mensurados respiração a respiração, e foi utilizada a média dos últimos 30 segundos a cada minuto e no pico do exercício das seguintes variáveis^{101,102}:

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

O limiar anaeróbio ou limiar I foi determinado pela perda de linearidade entre o VCO_2 e VO_2 (método do V-slope), e/ou pela identificação do menor valor do equivalente ventilatório de oxigênio (V_E/VO_2) antes da sua elevação contínua (método dos equivalentes ventilatórios)¹⁰³;

A reserva ventilatória foi determinada pela razão entre a V_E medida no pico do exercício e a VVM estimada ($VEF_1 \times 37,5$). O ponto de corte máximo utilizado para definirmos esgotamento foi 0,85 para homens e 0,75 para mulheres¹⁰³.

As respostas sensoriais, cansaço nos membros inferiores e dispneia, foram avaliados no repouso, a cada 2 minutos e no final do teste por meio da escala de Borg modificada¹⁰⁴ (Anexo D).

O comportamento dos volumes pulmonares operantes foi determinado pela realização de duas medidas reprodutíveis da CI (diferença entre elas menor que 150ml) em repouso, no aquecimento, a cada 2 minutos durante o incremento de carga e na fase de recuperação¹⁰⁵. Como a CPT não altera significativamente durante o esforço, os volumes pulmonares operantes foram calculados da seguinte maneira: volume pulmonar operante no final da expiração ($VPEF=CPT-CI$), volume pulmonar no final da inspiração ($VPFI=VPFE + V_t$) e o volume de reserva inspiratória ($VRI=CPT-VPFI$)^{28,106}. Hiperinsuflação dinâmica (HD) foi definida como uma queda da CI de, no mínimo, 10% em relação aos valores iniciais de repouso¹⁰⁵.

O teste foi considerado máximo quando atingiu qualquer um dos critérios a seguir, na presença de Borg dispneia ou de pernas ≥ 5 :^{64,103}

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

Os valores de referência utilizados foram os propostos por Neder, e colaboradores na população brasileira adulta e sedentária¹⁰⁷.

4.16 Análise estatística

De acordo com a natureza da distribuição das variáveis, os dados foram apresentados como média e o desvio padrão (DP) para aquelas paramétricas, que foram definidas pelo teste de Shapiro-Wilk e pela curva de normalidade do histograma, e como mediana e intervalos interquartis (IQ) para as variáveis não paramétricas. Para a comparação das variáveis paramétricas entre os três grupos de pacientes, foi utilizada a análise de variância (ANOVA), enquanto que, para a comparação das variáveis não paramétricas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney ou o teste de Kruskal-Wallis (amostras independentes). As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas utilizando-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

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

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

A diferença com significância estatística foi assumida para valores de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas SPSS[®] 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) e SigmaStat[®] 12.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Casuística e características gerais

Foram incluídos 24 pacientes, no período de março de 2013 a novembro de 2015, sendo 12 no grupo leve ($VEF_1 > 50\%$ previsto) e 12 no grupo grave ($VEF_1 < 50\%$ previsto), além dos 12 voluntários sadios integrantes do subprojeto da cinemática ventilatória em indivíduos normais. Todos os pacientes incluídos completaram o protocolo. Os detalhes referentes à formação dos grupos estão demonstrados na Figura 16.

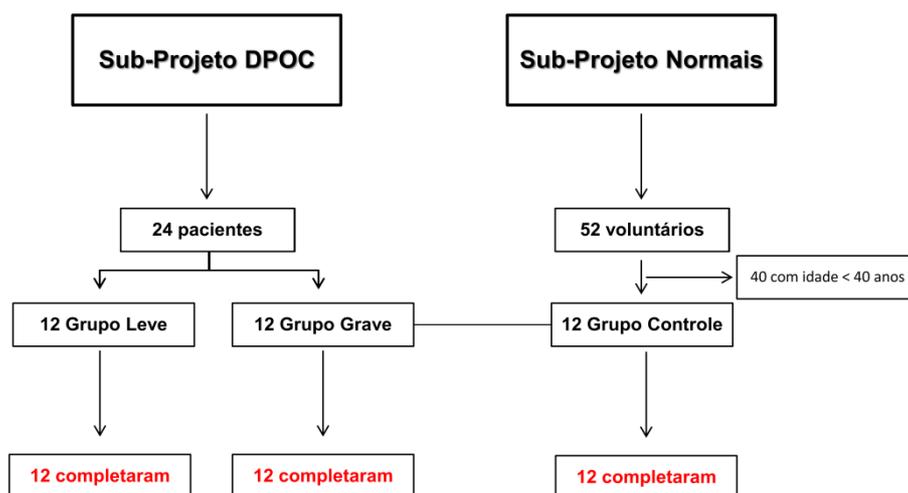


Figura 16 – Organograma dos pacientes e voluntários sadios incluídos no estudo.

As características clínicas, demográficas e antropométricas dos pacientes e dos voluntários sadios estão apresentadas na Tabela 1. A distribuição de homens e mulheres nos 3 grupos estudados foi idêntica. Os voluntários do grupo-controle eram mais novos que os pacientes com DPOC leve. Como esperado, todos os pacientes estudados tinham história prévia de tabagismo. Não houve diferença significativa entre os grupos leve e grave no que concerne às características antropométricas. Em relação ao

esquema terapêutico atual, a associação LAMA + LABA foi mais frequente nos pacientes leves, enquanto nos graves eram mais frequente estas duas medicações associadas ao corticoide inalatório. Nenhum dos pacientes avaliados havia usado corticosteróide sistêmico nos últimos 2 meses.

Tabela 1 - Dados clínicos, demográficos e antropométricos dos pacientes com DPOC e dos voluntários sadios

	CONTROLE (n = 12)	DPOC	
		LEVE (n = 12)	GRAVE (n = 12)
Dados Demográficos			
Masculino: Feminino, n	6:6	6:6	6:6
Idade, anos	55,0 ± 7,6*	63,1 ± 6,3	59,4 ± 5,4
Peso, kg	77,5 ± 13,0	67,2 ± 18,7	67,5 ± 20,0
Altura, m	1,66 ± 0,18	1,62 ± 0,12	1,60 ± 0,10
IMC, kg/m ²	27,1 ± 3,2	25,0 ± 4,2	26,2 ± 5,3
Dados Clínicos			
Tabagismo prévio, %	0 (0)	12 (100)	12 (100)
Tratamento Atual			
LABA + LAMA + CI		6 (50,0)	10 (83,3)
LABA + CI		3 (25,0)	2 (16,7)
LABA + LAMA		2 (16,7)	0 (0)
LAMA		1 (8,3)	0 (0)

LABA: long acting β 2-agonists; LAMA: long acting anti-muscarinic agonists; CI: corticoide inalatório. Valores expressos em número e porcentagem n(%) e média \pm DP. * P < 0,05 Controle x DPOC Leve; † P < 0,05 Controle x DPOC Grave; ‡ P < 0,05 DPOC Leve x DPOC Grave.

A avaliação do impacto da DPOC nos pacientes depende da combinação de dados clínicos, funcionais e/ou risco de exacerbações. De acordo com esta classificação, proposta mais recente do GOLD¹, 8 pacientes do grupo leve foram classificados como A (poucos sintomas e baixo risco de exacerbações) e 4 como B (muitos sintomas e baixo risco de exacerbações). No grupo grave, apenas 1 paciente foi classificado como B. Dos outros onze pacientes deste grupo, 7 foram classificados como D (muitos sintomas e alto risco de exacerbações). O restante foi classificado como C (poucos sintomas e alto risco de exacerbações).

A presença de dispneia somente aos grandes esforços, correspondendo a mMRC 1, foi mais prevalente no grupo leve (58,3% vs 16,7%, $p=0,034$ entre o grupo leve e grave, respectivamente). Além disso, a intensidade de dispneia na vida diária foi maior no grupo grave, com mMRC mais elevado.

Todos os pacientes, exceto um do grupo leve, apresentavam comprometimento significativo da qualidade de vida relacionada à saúde em todos os domínios e na soma total do SGRQ, quando comparados aos valores esperados em indivíduos saudáveis¹⁰⁸. O domínio com pior score foi o de atividades e o melhor foi o de impacto, em ambos os grupos de pacientes, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação da classificação funcional, avaliação de risco futuro, dispneia e qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes com DPOC leve e grave

	DPOC	
	LEVE (n = 12)	GRAVE (n = 12)
Classificação Funcional		
Grau I	0 (0)	0 (0)
Grau II	12 (100)‡	0 (0)
Grau III	0 (0)‡	9 (75)
Grau IV	0 (0)‡	3 (25)
Avaliação do risco futuro		
GOLD A	8 (66,7)‡	0 (0)
GOLD B	4 (33,3)‡	1 (8,3)
GOLD C	0 (0)‡	4 (33,3)
GOLD D	0 (0)‡	7 (58,3)
Dispneia		
MRC modificado, 0-4	1,0 (1,0 – 2,0)‡	3,0 (2,0 – 4,0)
Qualidade de vida relacionada à saúde		
SGRQ sintomas	43,3 ± 24,0	41,2 ± 20,8
SGRQ impacto	31,4 ± 22,4	41,4 ± 19,0
SGRQ atividade	53,0 ± 24,0	64,2 ± 21,8
SGRQ total	39,9 ± 22,3	48,4 ± 17,3

VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; MRC: Medical Research Council; SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire. Valores expressos em número e porcentagem n(%), média ± DP e em mediana (intervalo interquartis 25 e 75). * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.

5.2 Avaliação funcional ao repouso

Os pacientes com DPOC se caracterizaram por obstrução ao fluxo aéreo, com 41,7% dos pacientes do grupo leve apresentando distúrbio ventilatório obstrutivo leve ($VEF_1 > 60\%$ previsto). O aprisionamento aéreo foi identificado em 79,2% deles (91,7% leves vs 66,7% graves, $p= 0,31$), $CI/CPT < 0,28$ em 29,2% (8,3% leves vs 50% graves, $p= 0,02$), hiperinsuflação pulmonar (50% em ambos os grupos, $p= 1,0$) e redução da DL_{CO} em 70,8% (91,7% leves vs 50% graves, $p= 0,06$). Resposta do VEF_1 ao BD foi identificada em apenas 12,5%, todos do grupo leve (3 pacientes, $p= 0,03$), enquanto a resposta da CVF foi semelhante nos 2 grupos (25% leves vs 25% graves).

A redução da VVM no grupo de pacientes com DPOC foi significativa quando comparada aos indivíduos do grupo-controle. Não houve diferença entre os grupos no que concerne às demais variáveis da função pulmonar, conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3 - Comparação das variáveis funcionais basais entre os pacientes com DPOC e os voluntários sadios incluídos no estudo

	CONTROLE (n = 12)	DPOC	
		LEVE (n = 12)	GRAVE (n =12)
VEF_1 , L	$2,79 \pm 0,66^{*†}$	$1,62 \pm 0,68‡$	$1,04 \pm 0,35$
(% previsto)	$(90 \pm 9^{*†})$	$(61 \pm 11‡)$	(38 ± 8)
ΔVEF_1 , ml		140 ± 100	90 ± 8
(% basal)		(6 ± 3)	(3 ± 3)
CVF, L	$3,38 \pm 0,89$	$3,09 \pm 0,97$	$2,61 \pm 0,91$
(% previsto)	(87 ± 10)	$(92 \pm 18†)$	(73 ± 14)
ΔCVF , ml		160 ± 310	100 ± 180
(% basal)		(4 ± 8)	(3 ± 5)
VEF_1/CVF , %	$83 \pm 5^{*†}$	$49 \pm 13‡$	38 ± 9
CVL, L		$3,16 \pm 1,02$	$2,71 \pm 0,95$
(% previsto)		(94 ± 18)	(76 ± 14)
CI, L	$2,51 \pm 0,65†$	$2,17 \pm 0,57$	$1,78 \pm 0,49$
(% previsto)	(79 ± 18)	$(85 \pm 13‡)$	(70 ± 6)
CPT, L		$6,30 \pm 1,31$	$6,52 \pm 1,44$
(% previsto)		(118 ± 25)	(122 ± 13)

continua

		conclusão	
		DPOC	
	CONTROLE (n = 12)	LEVE (n = 12)	GRAVE (n =12)
VR, L (% previsto)		3,02 ± 0,81 (159 ± 52)	3,69 ± 0,83 (199 ± 46)
CI/CPT		0,34 ± 0,05‡	0,27 ± 0,04
VR/CPT		0,48 ± 0,10‡	0,57 ± 0,10
VVM, L/min	104,7 ± 25,1*†	56,0 ± 23,5	37,2 ± 12,3
R _{aw} , cmH ₂ O.L/s (% previsto)		2,78 ± 1 (166 ± 53)	2,99 ± 1,09 (176 ± 78)
DL _{CO} , ml/mmHg/min (% previsto)		20,1 ± 13,2‡ (78 ± 36‡)	9,1 ± 4,9 (36 ± 15)

VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; CVL: capacidade vital lenta; CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; VVM: ventilação voluntária máxima; R_{aw}: resistência específica de vias aéreas; DL_{CO}: capacidade de difusão de monóxido de carbono (CO). Valores expressos em média ± DP (média ± DP % do previsto). * P < 0,05 Controle x DPOC Leve; † P < 0,05 Controle x DPOC Grave; ‡ P < 0,05 DPOC Leve x DPOC Grave.

As medidas de força gerada pelos músculos inspiratórios e expiratórios foram feitas por meio de testes volitivos e não volitivos. Dentre as medidas volitivas não invasivas, as alterações mais frequentemente encontradas neste grupo foram: redução da PI_{max} em 30% dos pacientes (33,3% leves vs 27,3% graves, p= 1,00) e redução do SNIP em 50% (41,7% leves vs 58,3% graves, p= 0,68). A única que mostrou diferença estatisticamente significativa foi o SNIP, entre os controles e o grupo grave. Ainda na manobra de sniff, a medida invasiva da Pdi também mostrou diferença entre na comparação entre os controles com os dois grupos de DPOC (Tabela 4).

Dentre as medidas não volitivas obtidas por estimulação magnética do nervo frênico, os valores foram similares entre os 3 grupos, exceto a P_{ga} T10 que foi maior nos pacientes com DPOC grave, mesmo quando comparado aos pacientes leves (14,7 vs 29,1 cmH₂O, respectivamente ; p= 0,03) (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação das pressões ventilatórias estáticas (volitivas e não volitivas) entre os pacientes com DPOC e os voluntários sadios incluídos no estudo

	CONTROLE (n= 12)	DPOC	
		LEVE (n= 12)	GRAVE (n= 12)
Medidas volitivas			
PI _{max} , cmH ₂ O	85,5 ± 30,6	62,6 ± 21,3	67,6 ± 12,6
PE _{max} , cmH ₂ O	110,1 ± 37,8	80,3 ± 25,8	84,7 ± 24,2
SNIP, cmH ₂ O	88 ± 25†	70 ± 19	63 ± 20
P _{es sniff} , cmH ₂ O	- 50,6 ± 26,4	- 35,7 ± 19,3	- 30,1 ± 18,9
P _{ga sniff} , cmH ₂ O	30,9 ± 15,3	16,4 ± 17,1	18,6 ± 12,0
P _{Dl sniff} , cmH ₂ O	81,6 ± 21,8*†	57,1 ± 27,6	50,1 ± 19,3
P _{ga tosse} , cmH ₂ O	61,9 ± 27,8	54,7 ± 17,9	47,1 ± 12,0
Medidas não volitivas			
P _{es tw} , cmH ₂ O	- 8,1 ± 3,9	- 11,8 ± 19,6	- 4,3 ± 2,0
P _{ga tw} , cmH ₂ O	10,2 ± 7,3	6,3 ± 4,9	6,3 ± 3,4
P _{Dl tw} , cmH ₂ O	18,8 ± 9,3	17,6 ± 20,6	10,6 ± 4,5
P _{ga T10} , cmH ₂ O	21,1 ± 16,1	14,7 ± 7,6‡	29,1 ± 14,0

PI_{max}: pressão inspiratória máxima; PE_{max}: pressão expiratória máxima; SNIP: sniff nasal inspiratory pressure; P_{es}: pressão esofágica; P_{ga}: pressão gástrica; P_{di}: pressão diafragmática. Valores expressos em média ± DP (média ± DP % do previsto). *P < 0,05 Controle x DPOC Leve; † P < 0,05 Controle x DPOC Grave; ‡ P < 0,05 DPOC Leve x DPOC Grave. Adaptado de Caruso *et al.*⁸³

A sincronia entre os compartimentos torácico superior e abdominal foi definida pelo ângulo de fase. Em repouso, no grupo-controle, a maioria dos indivíduos (63,6%) apresentava ângulo positivo (Tabela 5), o que representa uma respiração com predomínio mais torácico. No grupo DPOC, 63,1% dos pacientes apresentavam ângulo negativo (55,6% dos leves vs 70% dos graves, p= 0,29), refletindo uma respiração mais abdominal mesmo ao repouso. No pico do esforço, os 3 grupos tenderam mais para o predomínio abdominal (p= 0,53). Entretanto, quando analisados os valores do ângulo de fase, estes não foram diferentes mesmo entre DPOCs e controles.

Tabela 5 - Comparação do ângulo de fase no repouso e no pico do exercício entre os pacientes com DPOC e os indivíduos do grupo-controle incluídos no estudo

	CONTROLE (n= 12)	DPOC	
		LEVE (n= 12)	GRAVE (n= 12)
Repouso, ° (graus)	2,27±8,67	-4,33±16,87	0,84±20,82
Pico do exercício, ° (graus)	-5,72±9,03	-11,07±21,01	-3,21±8,18
Δ , ° (graus)	-7,98±15,94	-6,46±16,79	-0,30±20,26

Valores expressos em média \pm DP. * P < 0,05 Controle x DPOC Leve; † P < 0,05 Controle x DPOC Grave; ‡ P < 0,05 DPOC Leve x DPOC Grave.

5.3 Avaliação dinâmica ao esforço

5.3.1 Teste de exercício cardiopulmonar máximo incremental em cicloergômetro

O grupo-controle foi capaz de atingir uma maior demanda metabólica, com maiores valores de RER. Nos controles, o motivo mais frequente para a interrupção do teste foi cansaço nos membros inferiores (75% vs 43% no grupo DPOC, p= 0,02). Em contrapartida, os pacientes com DPOC tiveram maiores valores de VE/VVM e a dispneia foi referida como principal razão para interrupção do teste em 3 (25%) dos indivíduos do grupo-controle contra 8 (66,7%) dos pacientes com DPOC leve e 9 (75%) dos graves (p= 0,03).

O desempenho foi significativamente diferente entre os grupos, com carga máxima abaixo de 80% do previsto em 16,7% dos controles vs 91,7% dos pacientes com DPOC (11 pacientes em cada um dos subgrupos), p <0,01. O VO_2 de pico também estava reduzido somente em 2 (16,7%) indivíduos no grupo controle, mas em 15 (88,2%) pacientes com DPOC (41,7% dos leves vs 83,3% dos graves, p= 0,04) (Tabela 6).

Além de apresentar menor reserva ventilatória, os pacientes com DPOC tiveram um padrão ventilatório caracterizado por aumento da frequência respiratória e redução do volume corrente, sendo isto mais evidente no grupo grave. O VRI abaixo de 500 ml foi frequente nos

pacientes, ocorrendo em 9 do grupo leve (75%) e 10 (83,3%) do grave. A HD esteve presente em 87,5% dos DPOCs (83,3% nos leves vs 91,7% nos graves, $p=0,50$). A queda da CI (em %) foi semelhante entre os grupos leve e grave. A relação V_E/V_{CO_2} no limiar de lactato estava elevada em 19 (90,4%) pacientes com DPOC (75% dos leves e 91,7% dos graves) e em apenas 1 (8,3%) indivíduo do grupo-controle. Nenhum indivíduo do grupo-controle apresentou dessaturação significativa de oxi-hemoglobina (>4% do basal). Em contrapartida, esta ocorreu em 90,4% dos pacientes com DPOC (41,7% nos leves vs 75% nos graves, $p < 0,01$).

As respostas cardiovasculares foram semelhantes nos três grupos exceto pela FC no pico do exercício, a qual foi maior no grupo _controle. Somente 1 paciente do grupo leve apresentou taquiarritmia na fase de recuperação (taquicardia supraventricular com QRS alargado), revertida espontaneamente após o término deste período. Não houve diferença entre os grupos no que concerne às demais variáveis do exercício, conforme demonstra a Tabela 6.

Tabela 6 - Comparação dos dados obtidos no pico do esforço no TECP incremental entre os grupos-controle, DPOC leve e DPOC grave

	CONTROLE (n= 12)	DPOC	
		LEVE (n=12)	GRAVE (n=12)
Desempenho			
Carga, watts (% previsto)	140 ± 55*† (104 ± 29*†)	67 ± 41 (42 ± 28)	31 ± 12 (48 ± 29)
Metabólicas			
VO ₂ , L/min (% previsto)	1,67 ± 0,57*† (96 ± 17†)	1,12 ± 0,63 (78 ± 28)	0,89 ± 0,29 (63 ± 26)
VO ₂ , ml/kg/min	21,4 ± 6,4†	15,8 ± 6,2	13,6 ± 4,9
RER	1,12 ± 0,10*†	0,95 ± 0,09	0,92 ± 0,12
Ventilatórias e Troca Gasosa			
V _t , L	1,85 ± 0,49*†	1,25 ± 0,49	1,03 ± 0,21
V _f /CI, %	70 ± 9†	75 ± 11	84 ± 15
VE, L/min	64,8 ± 21,5*†	39,4 ± 17,8	31,6 ± 7,3
FR, rpm	34 ± 7	31 ± 6	32 ± 6

continua

	conclusão		
	CONTROLE (n= 12)	DPOC	
		LEVE (n=12)	GRAVE (n=12)
VE/VVM	0,62 ± 0,15†	0,70 ± 0,20‡	0,88 ± 0,15
CI _{pico} , L	2,64 ± 0,62*†	1,66 ± 0,60	1,27 ± 0,33
ΔCI, L	0,16 ± 0,32*†	-0,50 ± 0,25	-0,51 ± 0,35
(% basal)	-6 ± 12*†	-24 ± 11	-26 ± 15
VRI, L		0,41 ± 0,21	0,22 ± 0,24
VPFE, % CPT		74 ± 7‡	81 ± 4
VPFI, % CPT		93 ± 3‡	97 ± 4
VE/VCO ₂ AT	34,2 ± 3,6*†	49,6 ± 16,9	46,7 ± 7,8
PetCO ₂ , mmHg	34,3 ± 3,7	32,6 ± 5,9	33,6 ± 5,5
SpO ₂ , %	95 ± 1*†	91 ± 4	88 ± 3
Cardiovascular			
FC, bpm	141 ± 22†	131 ± 24	118 ± 14
(% previsto)	(85 ± 13†)	(84 ± 14)	(73 ± 8)
Pulso O ₂ , ml/bpm	11,71 ± 4,59	9,63 ± 4,52	7,73 ± 2,54
(% previsto)	(108 ± 24)	(98 ± 30)	(84 ± 36)
Sintomas			
Borg D final	4,0 (4-8)	5,5 (5-7)	7,0 (5-7)
Borg P final	7,0 (4-9)*	4,0 (3-6)	5,0 (3-6)

Borg D: escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de cansaço nas pernas; CI: capacidade inspiratória; VO₂: consumo máximo de O₂; RER: respiratory exchange ratio; Vt: volume corrente; VE: volume-minuto; FR: frequência respiratória; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; VRI: volume de reserva inspiratória; VPFE: volume pulmonar no final da expiração; VPFI: volume pulmonar no final da inspiração; PetCO₂: pressão parcial de CO₂ no final da expiração; SpO₂: saturação periférica de oxihemoglobina; FC: frequência cardíaca. Valores expressos em média ± DP (média ± DP % do previsto) e em mediana (intervalo interquartis 25 e 75). * P < 0,05 Controle x DPOC Leve; † P < 0,05 Controle x DPOC Grave; ‡ P < 0,05 DPOC Leve x DPOC Grave.

O comportamento dinâmico das variáveis metabólicas, ventilatórias e de troca gasosa ao longo do TECP incremental está ilustrado na Figura 17. Para algumas intensidades submáximas, os pacientes com DPOC leve tiveram maior consumo de oxigênio em relação aos controles, não havendo diferença entre os grupos leve e grave. A hiperventilação foi característica nos pacientes com DPOC, e mais às custas de frequência respiratória, com diferença mesmo entre os leves e graves. Desde o início do teste, os pacientes com DPOC apresentavam SpO₂ mais baixa que os indivíduos do grupo-controle, atingindo valores estatisticamente significantes no pico do exercício (Figura 17F).

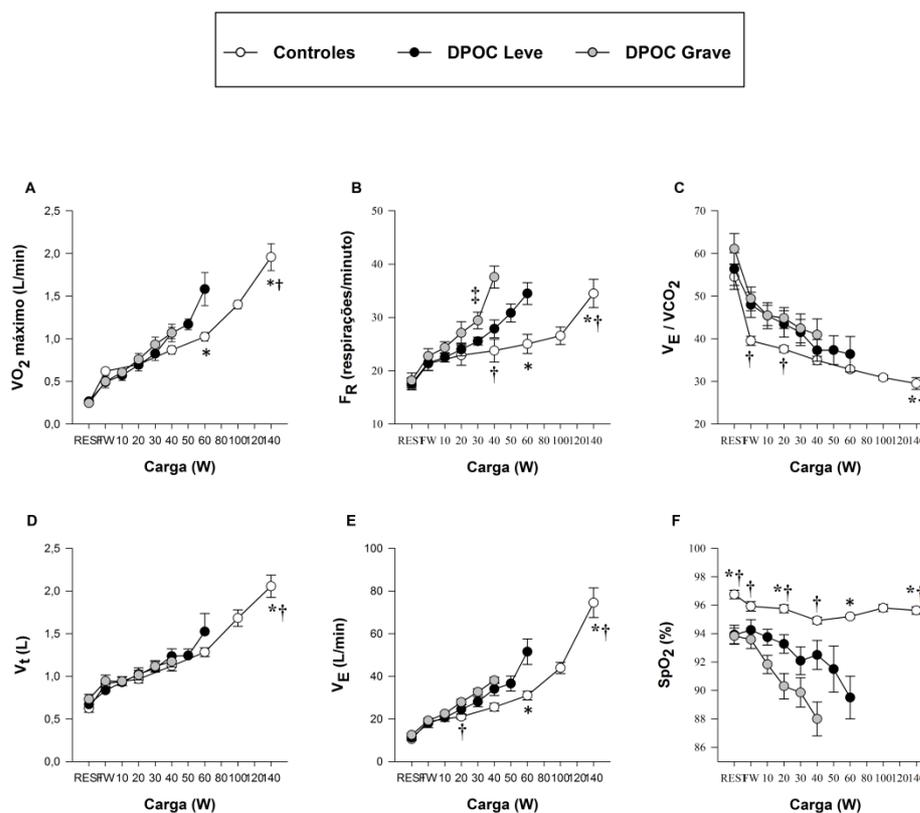


Figura 17 – Comportamento das variáveis metabólicas e ventilatórias durante o teste de exercício incremental nos grupos-controle, DPOC leve e DPOC grave. a) $VO_{2\max}$ (L/min), b) F_R (respirações/min); c) V_E/VCO_2 ; d) V_t (L); V_E (L/min); e) SpO_2 (%). Valores expressos em média \pm erro padrão. * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.

Em relação aos volumes pulmonares operantes, o aumento do VPEF em decorrência da HD ocorreu precocemente em ambos os grupos de pacientes, resultando na redução da CI no pico do esforço (Figura 18). Tanto os pacientes do grupo leve quanto os do grupo grave atingiram valores críticos de VRI no pico (Figura 18D).

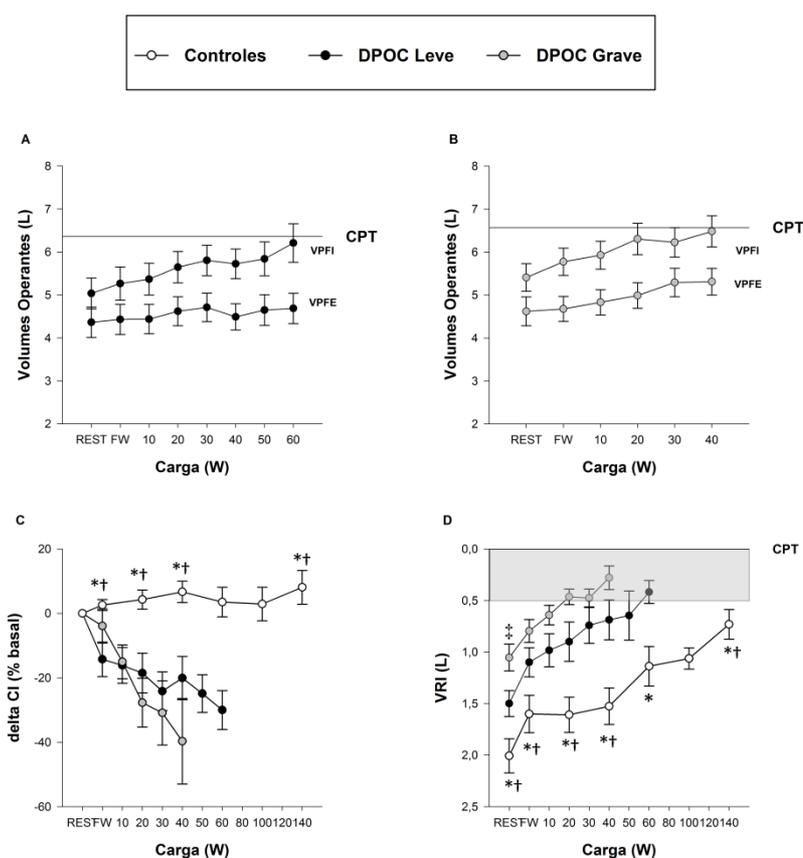


Figura 18 – Comportamento dos volumes pulmonares operantes (VPEF e VPIF) durante o TECP incremental máximo nos 2 subgrupos de pacientes, DPOC leve e DPOC grave. A) VPEF e VPIF (% CPT); b) VPEF e VPIF (L) no grupo DPOC leve; c) VPEF e VPIF (L) no grupo DPOC grave; d) VRI (L). Valores expressos em média \pm erro padrão. † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.

O comportamento das pressões respiratórias durante o TECP incremental máximo foi significativamente diferente entre os 3 grupos (Figura 19). A P_{es} tendeu a ser mais negativa em ambos os grupos de pacientes com DPOC quando comparados aos indivíduos do grupo controle, mesmo para intensidades leves, alcançando diferença estatística para esforços maiores (Figura 19A). A participação dos músculos expiratórios também foi maior nos pacientes com DPOC (leve e grave) demonstrada pela elevação precoce da P_{ga} (Figura 19B), sendo mais pronunciada nos graves. Os pacientes com DPOC também demonstraram maior atividade diafragmática com maior maior P_{di} quando comparados aos indivíduos do grupo-controle (Figura 19C). Interessantemente, quando avaliada a porcentagem de

incremento das pressões ao longo do esforço, somente a P_{ga} se mostrou com incremento mais precoce nos grupos com DPOC (Figuras 19E).

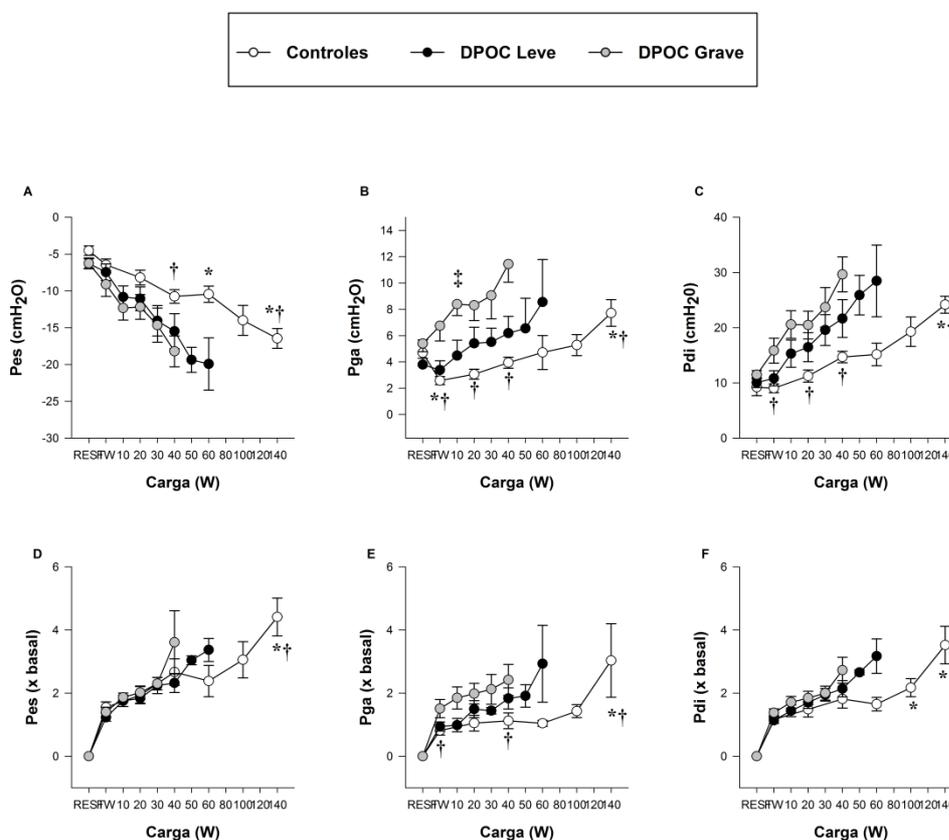


Figura 19 – Comportamento das pressões esofágica (P_{es}), gástrica (P_{ga}) e transdiafragmática (P_{di}) durante o TECP incremental máximo nos 3 grupos. A, B, C: valores absolutos; D, E, F: valores expressos em % do basal. P_{es} : pressão esofágica; P_{ga} : pressão gástrica; P_{di} : pressão transdiafragmática. * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.

Quando avaliada a força diafragmática e a demanda ventilatória, os pacientes se caracterizaram por terem maior P_{di} para uma mesma ventilação do grupo-controle (Figura 20A), sendo que o ganho de volume corrente é bem inferior, apesar de poderem gerar a mesma força do grupo saudável (Figura 20B).

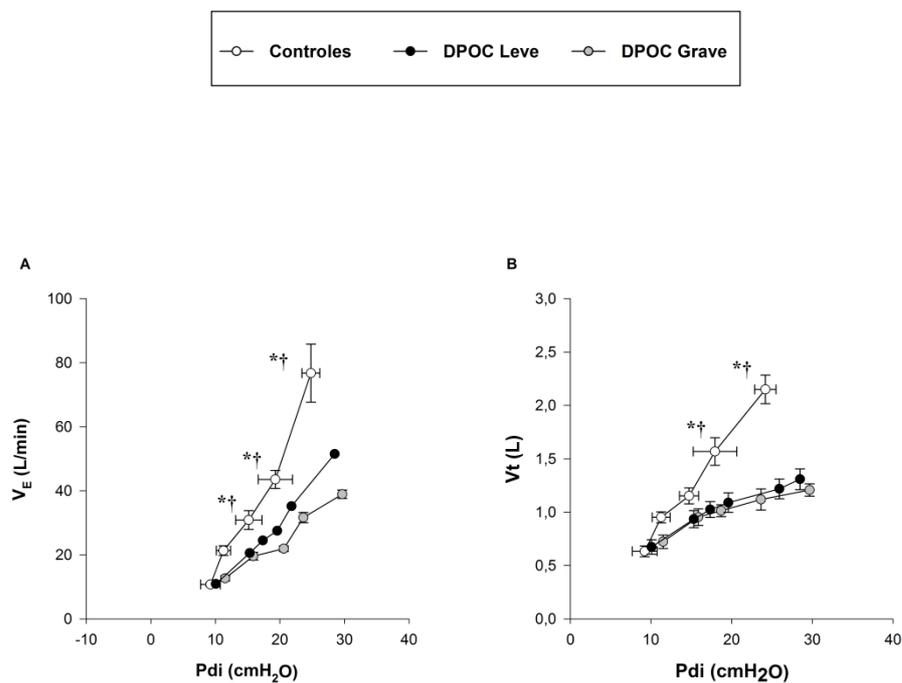


Figura 20 – Eficiência mecânica nos 3 grupos estudados. A: Comportamento do volume-minuto (V_E) em relação à P_{di} ; B: comportamento do volume-corrente (V_t) em relação à P_{di} . V_E : volume minuto; V_t : volume corrente; P_{di} : pressão transdiafragmática. * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.

No pico do exercício, os indivíduos do grupo-controle recrutaram mais os músculos expiratórios do abdome, em relação ao basal, quando comparados aos pacientes com DPOC ($p = 0,02$). O grau de recrutamento dos demais músculos inspiratórios acessórios não apresentou diferença significativa entre os grupos, nesta intensidade de esforço (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação do recrutamento dos músculos ventilatórios inspiratórios e expiratórios no pico do exercício em relação ao basal, entre os pacientes com DPOC e os indivíduos do grupo-controle incluídos no estudo

	CONTROLE (n= 12)	DPOC	
		LEVE (n=12)	GRAVE (n=12)
RMS ESC, μ V (% basal)	52,89 \pm 37,16 (78 \pm 17)	42,35 \pm 16,70 (65 \pm 20)	41,74 \pm 22,58 (58,24)
RMS ECM, μ V (% basal)	35,02 \pm 18,89 (70 \pm 20)	24,65 \pm 11,59 (52 \pm 17)	21,74 \pm 11,37 (48 \pm 29)
RMS IS, μ V (% basal)	27,62 \pm 17,33 (57 \pm 21)	40,66 \pm 25,20* (62 \pm 18)	20,35 \pm 17,11 (48 \pm 14)
RMS OE, μ V (% basal)	33,10 \pm 18,18 (76 \pm 9*†)	20,81 \pm 10,27 (51 \pm 28)	28,00 \pm 16,90 (59 \pm 18)

RMS: *root mean square*; ESC: escaleno; ECM: esternocleidomastoide; IS: intercostal superior; OE: oblíquo externo. Valores expressos em média \pm DP (média \pm DP % do basal).
* P < 0,05 Controle x DPOC Leve; † P < 0,05 Controle x DPOC Grave; ‡ P < 0,05 DPOC Leve x DPOC Grave.

O comportamento dinâmico dos músculos inspiratórios acessórios e expiratórios durante o TECP incremental máximo está ilustrado na Figura 21. Com o aumento da demanda ventilatória, principalmente nos pacientes com DPOC grave, houve recrutamento precoce e progressivo de todos os músculos inspiratórios acessórios (escaleno e esternocleidomastoide) e expiratórios, representados pelo oblíquo externo.

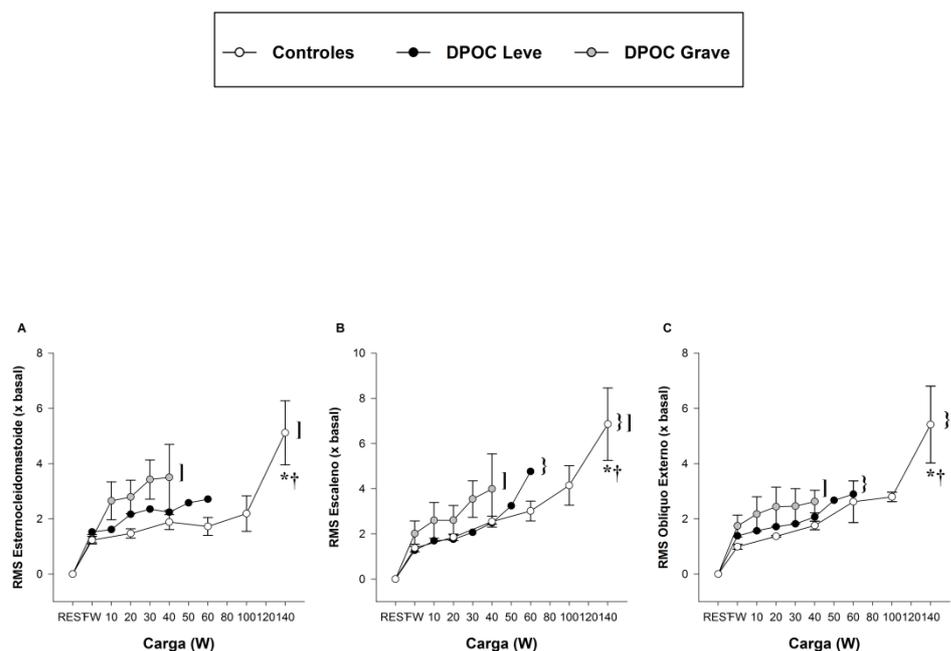


Figura 21 – Recrutamento muscular durante o TECP, e relação ao valor basal. A: esternocleidomastoide; B: escaleno; C: oblíquo externo. RMS: *root mean square*. * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave; ANOVA two-way: } Controle x DPOC Leve $P < 0,05$;] Controle x DPOC Grave $P < 0,05$.

5.3.2 Comportamento do trabalho ventilatório (elástico, resistivo, expiratório e total) durante o TECP incremental nos grupos- controle, DPOC leve e grave

O comportamento do trabalho inspiratório total, dos seus componentes (elástico e resistivo) e do trabalho expiratório, durante o exercício, está demonstrado na Figura 22. O trabalho elástico teve comportamento semelhante nas fases iniciais do esforço nos 3 grupos estudados. Somente a partir dos 30 W, ficou evidente seu aumento nos pacientes com DPOC. Em contrapartida, o trabalho resistivo mostrou-se significativamente diferente entre os controles e os pacientes com DPOC desde o início do exercício. No exercício submáximo e no pico do esforço, entre os pacientes

com DPOC, o trabalho resistivo diferiu significativamente mesmo entre os leves e graves. Outro achado que merece destaque foi o comportamento do trabalho dos músculos expiratórios que se mostrou elevado nos pacientes comparado aos controles, desde o repouso até o final do exercício. Como o trabalho inspiratório total resulta da soma dos componentes elástico e resistivo, podemos observar que este também foi maior no grupo DPOC comparado ao grupo-controle.

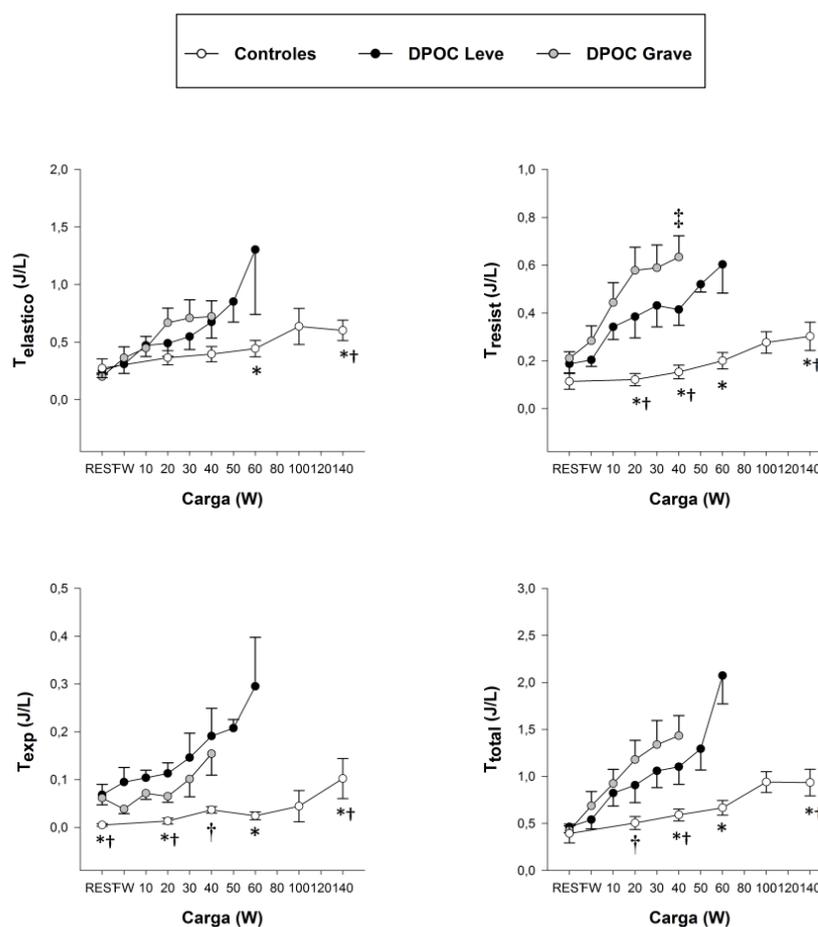


Figura 22 – Comportamento do trabalho dos músculos inspiratórios e expiratórios durante o TECP. A: trabalho elástico; B: trabalho resistivo; C: trabalho expiratório; D: trabalho inspiratório total. * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.

As alterações descritas acima ficam mais evidentes quando construímos o diagrama de Campbell para os pacientes com DPOC e os indivíduos do grupo-controle (Figura 23).

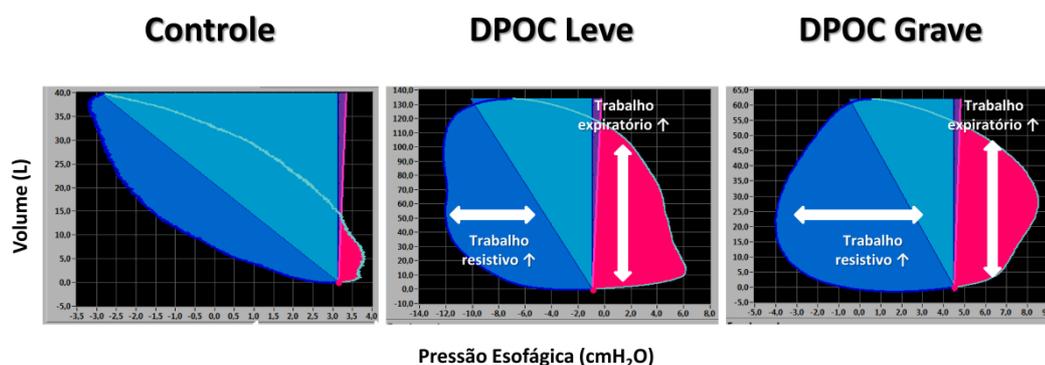


Figura 23 – Imagens ilustrativas do trabalho ventilatório no pico do esforço nos 3 grupos estudados. O trabalho resistivo está em azul escuro, o trabalho elástico em azul claro e o trabalho expiratório em cor-de-rosa.

5.3.3 Comportamento da dispneia durante o TECP incremental

A intensidade da dispneia, avaliada por meio da escala de Borg, durante o TECP, foi maior nos pacientes com DPOC (leve e grave) para a mesma carga e mesmo quando corrigida para a mesma ventilação-minuto (V_E), quando comparada aos indivíduos do grupo-controle (Figura 24). Entretanto, quando relacionada à P_{di} , a intensidade da dispneia foi semelhante nos três grupos estudados (Figura 24C).

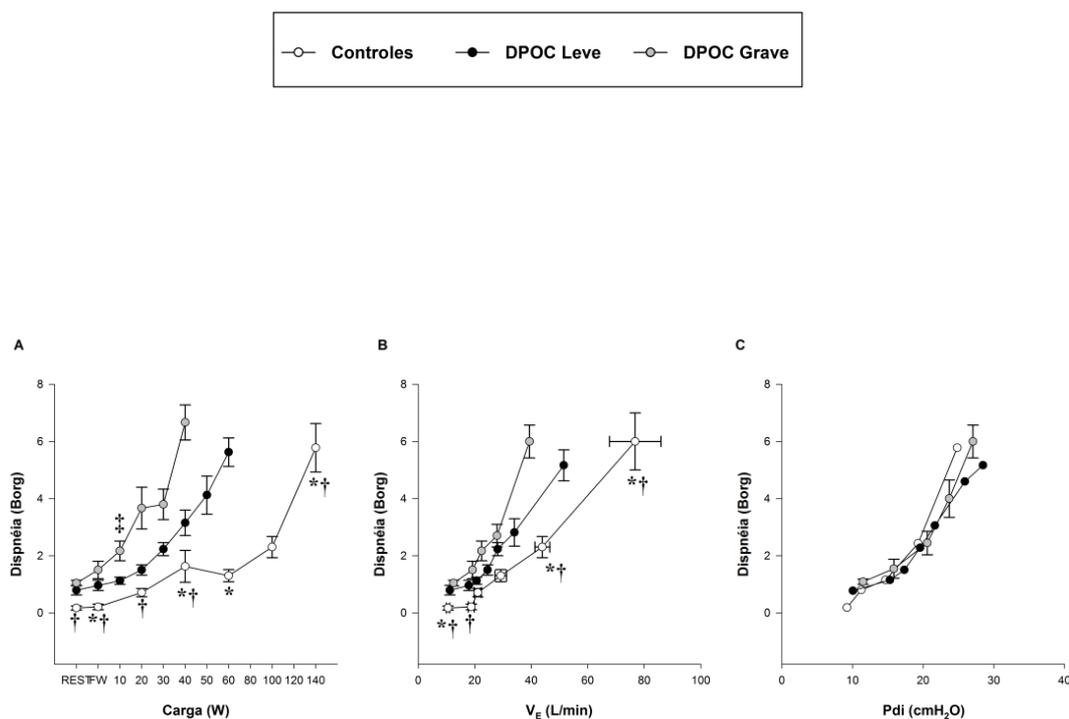


Figura 24 – Comportamento da dispneia durante o TECP em relação à carga (A), V_E (B) e P_{di} (C). * $P < 0,05$ Controle x DPOC Leve; † $P < 0,05$ Controle x DPOC Grave; ‡ $P < 0,05$ DPOC Leve x DPOC Grave.

5.3.4 Fadiga da musculatura respiratória após o esforço

A P_{di} em repouso e após o esforço está ilustrado na Figura 25. Imediatamente após o término do exercício houve redução significativa da P_{di} nos 3 grupos estudados ($-38 \pm 28\%$ nos controles, $-41 \pm 53\%$ no DPOC leve e $-30 \pm 33\%$ no DPOC grave; $p=1,0$). Redução acima de 15% foi observada em 9 (42,9%) indivíduos do grupo controle, 5 (23,8%) e 7 (33,3%) nos pacientes com DPOC leve e grave respectivamente.

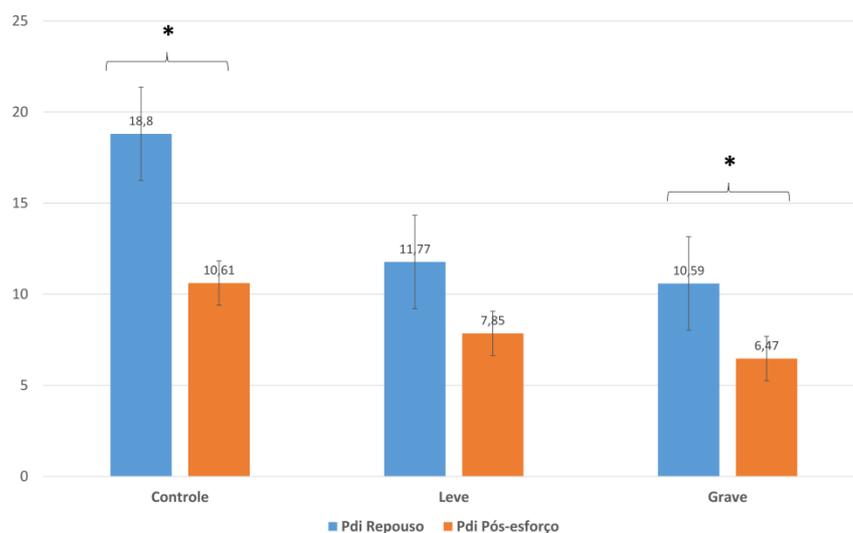


Figura 25 – Pressão transdiafragmática evocada por estímulo magnético cervical bilateral em repouso e após o teste de exercício incremental máximo. Valores expressos em média ± DP. * $p < 0,05$.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

O presente estudo foi inovador, pois avaliou de forma integrada os volumes pulmonares operantes, sincronia toracoabdominal, força, trabalho e recrutamento dos músculos respiratórios inspiratórios e expiratórios, de forma estática e dinâmica, e suas relações com a dispneia e intolerância ao exercício em 2 grupos funcionalmente distintos de pacientes com DPOC, além de um grupo-controle. Os principais achados são: 1) a maioria dos pacientes com DPOC, independente da gravidade funcional, ainda apresenta a capacidade de gerar força máxima estática ins e expiratória dentro da normalidade; 2) já ao exercício, mesmo os DPOCs leves têm pior desempenho e acabam gerando altos valores de força ins e expiratória, além de um recrutamento mais precoce dos músculos inspiratórios acessórios, mas sem ganho significativo de volume; 3) o trabalho inspiratório total (principalmente o resistivo) e o trabalho expiratório são maiores na DPOC, sendo que ambos são dependentes da gravidade da doença; 4) a dispneia ao esforço teve importante relação com a força ventilatória ao esforço, não somente na DPOC, mas também em indivíduos saudáveis.

Na DPOC, a dispneia é o principal motivo de procura por assistência médica e esteve presente na maioria dos pacientes estudados, sendo que os do grupo leve eram menos sintomáticos que os do grupo grave. Estudos recentes demonstram que as atividades de vida diária que requerem um gasto moderado de energia são reduzidas nos pacientes com DPOC, mesmo aqueles classificados como leves^{11,109}. A qualidade de vida relacionada à saúde, medida pelo SGRQ, foi comprometida de forma semelhante nos 2 grupos, o que corrobora os achados da literatura que mostram que a correlação entre VEF₁ e qualidade de vida é fraca, ou seja, mesmo os pacientes com comprometimento funcional leve podem ter uma pontuação baixa no SGRQ¹⁰.

Os DPOCs com comprometimento funcional leve são pouco estudados, pois muitos deles são oligossintomáticos. No nosso estudo, os pacientes do grupo leve apresentavam aprisionamento aéreo e resistência de vias aéreas elevada, sendo que alguns, até hiperinsuflação pulmonar de repouso. Estes achados são concordantes com alguns estudos que mostraram que os indicadores de hiperinsuflação (CRF e CPT) e aprisionamento aéreo (VR e VR/CPT), achado bastante frequente nos nossos pacientes, aumentaram exponencialmente a medida que a obstrução piorava⁽¹¹⁰⁾. Além disso, nestes pacientes com VEF₁ preservado e sem alterações estruturais na tomografia computadorizada, a DL_{CO} esteve abaixo de 80% do previsto em 35% dos pacientes¹¹⁰. Esta redução da DL_{CO} também foi frequente nos nossos pacientes, pois esteve presente em mais de 90% dos pacientes do grupo leve, indicando a presença de doença microvascular e comprometimento da área de troca gasosa.

6.1 Força máxima ins e expiratória estática

Uma das principais consequências negativas da hiperinsuflação pulmonar é a sobrecarga imposta aos músculos respiratórios, principalmente o diafragma, que, diante disso, têm que gerar maior pressão pleural (P_{pl}) para insuflar os pulmões. Apesar dos nossos pacientes já apresentarem aprisionamento aéreo e alguns até aumento do volume pulmonar ao repouso, de maneira geral houve pouca diferença entre as medidas volitivas de força muscular entre os 3 grupos, exceto pelas medidas de SNIP que foram significativamente menores nos pacientes com DPOC grave (63 ± 20 cmH₂O). Moore *et al.* mostraram que este teste simples e não invasivo é um preditor importante de mortalidade, superior à relação CI/CPT¹¹⁴. Quando avaliada a máxima força estática por meio de métodos não volitivos, a P_{di} foi semelhante entre os controles e os pacientes com DPOC leve.

Similowski *et al.*⁴¹ demonstraram que a redução da capacidade de gerar força dos músculos estava relacionada à hiperinsuflação e que, quando medida no mesmo volume pulmonar, esta era semelhante aos valores dos normais. Nossos resultados mostram que, apesar da alteração no volume pulmonar, os pacientes, no geral, ainda têm força máxima ventilatória preservada. É importante destacar, entretanto, que estes testes avaliam somente a capacidade de gerar força pontual, e não do quanto é capaz de sustentar esta geração de força por períodos maiores, como durante alguns esforços. Outro ponto importante é que outros fatores relacionados à maior prevalência de fraqueza ventilatória (desnutrição, uso de corticosteroides) não estavam presentes em nossa amostra.

6.2 Comportamento da força ins e expiratória durante o exercício

Nos nossos pacientes, o comportamento durante o exercício foi significativamente diferente entre os grupos. Em relação ao desempenho máximo, medido pelo VO_2 e pela carga atingidos no pico do esforço, os pacientes com DPOC apresentaram redução significativa em relação ao grupo-controle. Mesmo os pacientes do grupo leve apresentaram desempenho reduzido ao exercício dinâmico. Estes achados são semelhantes aos da literatura e demonstram que o desempenho ao esforço na DPOC é reduzido mesmo nos pacientes com VEF_1 relativamente preservado (GOLD Grau I)^{12,20,22,59,115,116}. A intensidade da dispneia nos pacientes com DPOC, mesmo nos leves, sempre foi maior que nos controles para uma determinada carga, resultado semelhante ao de um estudo prévio¹². Uma das possíveis explicações para essa maior intensidade da dispneia é o aumento da demanda ventilatória. A V_E , tanto no grupo leve quanto no grupo grave, foi 30% maior que nos controles, desde as fases iniciais do exercício. O aumento do VE/VCO_2 reflete a incapacidade destes indivíduos de reduzir o espaço morto fisiológico durante o esforço e pode ser um dos fatores responsáveis pelo aumento na ventilação. Independente do

mecanismo, este aumento da demanda ventilatória contribuiu significativamente para a interrupção do exercício. Esta ineficiência ventilatória esteve presente mesmo nos pacientes do grupo leve, o que está em acordo com Ofir *et al.*¹², em que 61,9% dos DPOCs leves tinham baixa reserva ventilatória ao final de um teste máximo.

Na DPOC, a hiperventilação ao esforço é diretamente relacionada à ocorrência de hiperinsuflação dinâmica, que é um evento potencialmente presente em todo o espectro de gravidade da DPOC, sendo mais relevante nos pacientes mais graves ($VEF_1 < 30\%$ - Grau IV)²⁷. No nosso estudo, a HD esteve presente em 87,5% dos pacientes, e em 83,3% dos pacientes do grupo leve. O VPEF aumentou, em média, 0,33L no grupo leve e 0,62L no grupo grave, achados semelhantes ao de outro estudo com pacientes com DPOC grau II, que mostrou aumento de 0,42L¹⁹.

A sobrecarga imposta pela HD aos músculos inspiratórios é um dos motivos que contribui para a intolerância ao exercício nos pacientes com DPOC. Como descrito acima, no repouso, os valores de P_{es} , P_{ga} e P_{di} foram semelhantes mesmo entre DPOCs e saudáveis. Durante o exercício, em contrapartida, o esforço inspiratório foi maior nos pacientes com DPOC quando comparado ao grupo-controle, desde as fases iniciais até o pico do exercício. Ao contrário de outros estudos¹¹⁷, o aumento da P_{di} foi progressivo até o final, nos 3 grupos, sendo maior no grupo grave. Este comportamento corrobora com a capacidade de geração de força inspiratória na DPOC, mesmo nos graves. Entretanto, é evidente a ineficiência mecânica nos dois grupos (Figura 20), em que mesmo os DPOCs leves têm um volume corrente reduzido, apesar de gerarem maior força inspiratória.

Em relação à resposta na pressão gástrica, os pacientes com DPOC tiveram um padrão de incremento distinto dos controles saudáveis. Enquanto nos pacientes, o aumento foi precoce e linear, nos controles, a P_{ga} cai nas intensidades leves de esforço e só vai ficar superior ao valor de repouso com esforços moderados. Interessante que, mesmo ao final do teste, os valores de P_{ga} dos controles é inferior aos atingidos pelos DPOCs, apesar de menor carga máxima nos pacientes. Em indivíduos normais, a

contração dos músculos abdominais durante o exercício auxilia o diafragma durante a inspiração. Na DPOC, acredita-se que esta maior participação dos músculos expiratórios ajude a manter o diafragma na sua melhor relação tensão-comprimento para a inspiração subsequente, minimizando o trabalho ventilatório, e, conseqüentemente, a sensação de dispneia no exercício¹¹⁸. Em contrapartida, alguns estudos relatam que a contração excessiva da musculatura abdominal pode aumentar a sensação de dispneia^{53,119}. O aumento da pressão abdominal não atenuou os efeitos negativos do aumento do VPFE nem da restrição ao aumento do Vt¹²⁰. Apesar deste maior esforço expiratório, principalmente durante o exercício intenso, dificuldade expiratória raramente foi um descritor de sintoma relatado pelos pacientes com DPOC grave como motivo principal para a interrupção do exercício¹²². Nesta linha, intervenções visando à melhora da função expiratória neste grupo de pacientes parecem ser menos efetivas que as voltadas aos músculos inspiratórios¹²⁰.

A maioria dos estudos investigou somente a ação do diafragma e pouco se sabe sobre o recrutamento concomitante dos demais músculos inspiratórios¹²¹. Utilizando a eletromiografia de superfície, nosso estudo foi um dos pioneiros na avaliação conjunta do recrutamento dos inspiratórios acessórios e expiratório abdominal na DPOC durante o exercício incremental. O recrutamento do esternocleidomastoide (ECM), principalmente, foi precoce e progressivo, indicando um maior estímulo neural durante o exercício e isso foi mais relevante nos pacientes do grupo grave. Nos indivíduos do grupo-controle, é interessante notar que também há um recrutamento da musculatura inspiratória acessória, mesmo para leves esforços, mas o padrão de incremento não é tão íngreme como na DPOC grave. Esses achados podem ser explicados pelo maior drive ventilatório já com uma maior atividade diafragmática nestes pacientes. Em repouso, o *drive* ventilatório dos pacientes com DPOC é três vezes maior que nos indivíduos normais e está inversamente relacionado à gravidade da obstrução¹²²⁻¹²⁴. Nos pacientes classificados como graves, a frequência média de descarga elétrica do diafragma é, aproximadamente, 70% maior

que nos indivíduos normais enquanto do escaleno e dos intercostais, é somente 33% e 34%, respectivamente¹²⁵.

6.3 Trabalho da musculatura ventilatória ao esforço

O trabalho ventilatório ao esforço, em indivíduos saudáveis e não competitivos, normalmente, não tem um aumento muito significativo. Isto ocorre justamente para que não haja um roubo de parte do débito cardíaco, em detrimento de uma menor oferta para a musculatura esquelética sob demanda¹²⁶. Para isto, a capacidade de manter o VPEF ao esforço é fundamental, mantendo, assim, na porção linear da curva pressão-volume e, como resultado, um baixo trabalho elástico. Apesar da hiperventilação ao esforço aumentar a resistência de vias aéreas por ter agora um fluxo turbulento, o maior recrutamento de áreas pulmonares com a expansão do volume corrente atenua significativamente o trabalho resistivo. Nossos resultados confirmam que o trabalho total e seus componentes, nos indivíduos saudáveis, se comportam harmonicamente, com um padrão similar de incremento e sem atingir valores elevados.

Nossos pacientes com DPOC se caracterizaram por um incremento do trabalho ventilatório mais íngreme e com valores finais superiores aos atingidos pelo grupo-controle. Os principais determinantes foram o maior trabalho resistivo e o expiratório. É interessante notar que mesmo os DPOCs leves já têm incrementos muito superiores do trabalho resistivo e expiratório, já nos esforços leves, quando comparados aos controles. Nos DPOCs graves, este aumento se intensifica mais ainda. Os dois grupos de pacientes têm, como consequência, um maior trabalho elástico, mas chama a atenção que os DPOCs graves atingem um platô deste componente mais precocemente e interrompe o exercício. Este achado está relacionado diretamente ao maior grau de hiperinsuflação dinâmica neste grupo, e ineficiência mecânica (menor ganho de volume) mesmo para esforços menores.

Em relação ao trabalho resistivo ao esforço, achados prévios mostram que, nos indivíduos normais, na condição de repouso, o trabalho resistivo é pequeno e aumenta, aproximadamente, 10 vezes nos pacientes com DPOC¹⁰⁰. Nos nossos resultados, chama atenção os valores maiores de trabalho resistivo atingidos pelos DPOCs leves, quando comparados aos graves. Acreditamos que tal diferença entre os pacientes ocorreu, principalmente, em função dos graves terem um incremento muito acentuado do trabalho resistivo, com aumento do PEEP intrínseco e todas as suas repercussões sobre o componente elásticos (maior aprisionamento) com maior sobrecarga da musculatura inspiratória, interrompendo o exercício precocemente. Nos DPOCs leves, em contrapartida, o incremento do trabalho resistivo é menor do que nos graves, o que possibilita eles tolerarem mais esforço e atingirem maiores valores de trabalho expiratório ao final do teste (Figura 25).

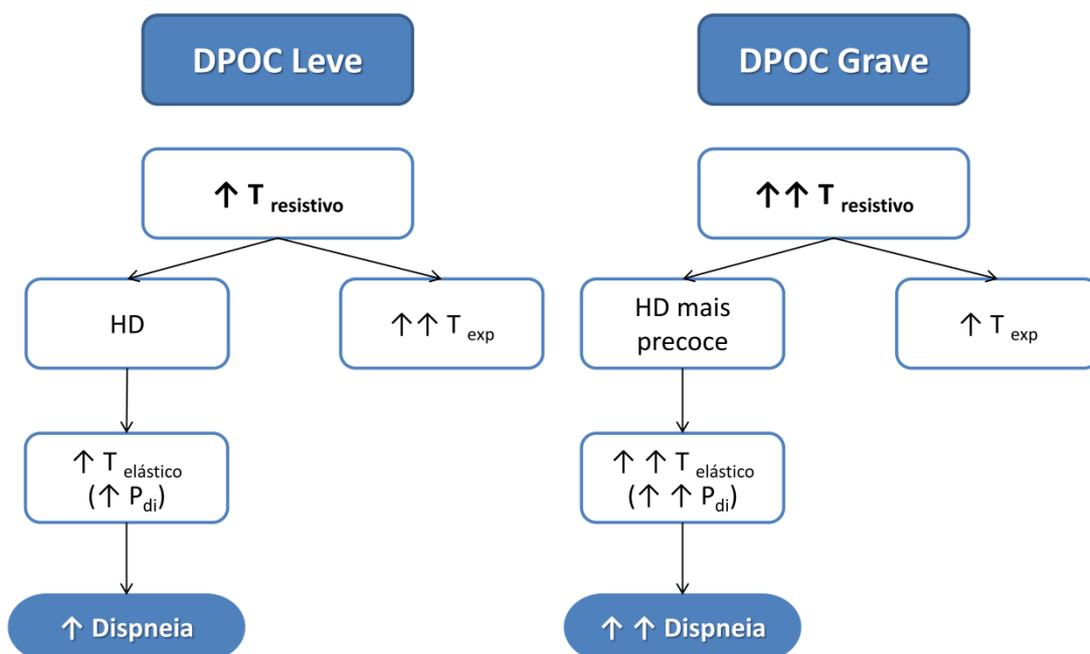


Figura 26 – Principais alterações fisiopatológicas observadas nos 2 grupos de pacientes com DPOC estudados. T_{exp} = trabalho expiratório.

Laveneziana *et al.* já tinham encontrado valores superiores de força expiratória ao esforço na DPOC, justamente para vencer o maior aumento na resistência, mas não contrastou pacientes com diferentes gravidades funcionais¹²⁰.

6.4 Relações entre dispneia e força ventilatória

A dispneia foi o motivo para interrupção do exercício em 70,5% dos nossos pacientes, sendo mais intensa nos pacientes do grupo grave. Em primeiro lugar, merece destaque a participação do aumento da demanda ventilatória e das limitações mecânicas impostas pela HD. Foi evidente que tanto os pacientes com DPOC leve quanto os graves apresentam uma maior demanda ventilatória ($\uparrow V_E$, $\uparrow V_E/V_{CO_2}$, $\downarrow PETCO_2$) desde as fases iniciais do exercício, comparada aos indivíduos do grupo-controle¹². Podemos dizer que este aumento foi um dos responsáveis pela limitação ao exercício já que, aproximadamente, 60% dos nossos pacientes apresentaram redução da reserva ventilatória ($V_E/V_{VM} > 0,85$) no pico do esforço. Além disso, 66,7% dos nossos pacientes apresentavam redução da CI ($< 80\%$) em repouso e isso já foi demonstrado ser um preditor importante de intolerância ao exercício¹²⁷. Durante o esforço, a HD esteve presente em ambos os grupos limitando a expansão do V_t , sendo que 79,2% dos nossos pacientes atingiram níveis críticos do VRI ($< 500ml$). Em segundo lugar, a sobrecarga imposta pela HD aos músculos inspiratórios contribuiu significativamente para a dispneia. Neste aspecto, é de se destacar que, mesmo corrigindo para a mesma demanda ventilatória, os DPOCs têm dispneia mais intensa, e mais interessante é que este comportamento parece ser gravidade dependente (mais acentuada nos mais graves).

Em decorrência de todas as alterações destacadas acima, o aumento da Pdi teve uma forte relação com a intensidade da dispneia, tantos nos controles quanto nos pacientes com DPOC. Tal achado corrobora os dados da literatura que mostram que, em indivíduos normais, o alívio da

sobrecarga por meio de respiração proporcional assistida (PAV) reduz significativamente a intensidade da dispneia e do cansaço dos membros inferiores¹²⁸. Em terceiro lugar, o recrutamento dos músculos inspiratórios acessórios, escaleno e esternocleidomastoide, desde as fases iniciais do exercício, pode ter contribuído com a dispneia nos pacientes com DPOC. A associação entre atividade EMG dos músculos inspiratórios acessórios e dispneia já foi demonstrada em indivíduos normais⁴⁷. Em suma, a sobrecarga da musculatura ventilatória teve alta relação com a sensação de dispneia ao esforço, não somente nos dois grupos de DPOCs, como também nos indivíduos saudáveis.

6.5 Fadiga diafragmática induzida pelo esforço

A redução significativa da P_{di} ao final do teste de exercício incremental máximo indica a presença de fadiga diafragmática nos 3 grupos. Estudos prévios demonstraram redução de aproximadamente 15-20% em indivíduos normais submetidos a um teste de exercício com carga-constante^{129,130}. Nos DPOCs os resultados contrastam com os estudos de Mador *et al.* que demonstraram não haver fadiga diafragmática após exercício intenso em pacientes moderados e graves. Neste grupo, a $P_{di,tw}$ não diferiu dos valores basais em nenhum momento após o exercício máximo (19,9±1,6cmH₂O basal e 19,6±2,0cmH₂O após 10 minutos)¹³¹. Assim como nos estudos citados, nós aguardamos um intervalo de 10 minutos após o término do teste para evitar o efeito de potencialização.

Uma série de fatores pode interferir na medida da $P_{di,tw}$. No nosso estudo, os indivíduos do grupo controle foram capazes de atingir uma intensidade bem maior que a dos DPOCs. Durante o exercício, a presença de hiperinsuflação dinâmica foi marcante nos pacientes, ao contrário do estudo citado anteriormente que não avaliou o comportamento dos volumes pulmonares operantes. A HD pode ser um dos fatores que justifica a presença de fadiga diafragmática nos pacientes graves. Além disso, naquele

estudo não foram avaliados pacientes com DPOC leve. Neste grupo, em virtude da limitação ventilatória, o desempenho durante o teste foi inferior (42 ± 28 watts) o que indica que estes indivíduos talvez não tenham atingido o esforço máximo necessário para induzir fadiga diafragmática.

6.6 Limitações

Os estudos fisiológicos são sempre sujeitos a uma série de limitações pela complexidade das medidas obtidas e pelo tamanho da amostra estudada. Uma limitação importante foi a baixa prevalência de assincronia entre tórax superior e abdômen. Apesar de estudos mais antigos terem relatado tal achado mesmo com medidas bidimensionais⁵⁵, os pacientes eram possivelmente mais graves do que os da nossa amostra. Os estudos mais recentes^{53,132} acabam se focando mais na assincronia entre tórax superior e inferior, a qual parece ser mais frequente, e usando medida tridimensional (pletismografia optoeletrônica - POE). Esta abordagem ficava inviável no nosso protocolo com o uso da pletismografia de indutância. Entretanto, dados ainda não publicados do nosso grupo confirma que há alta concordância entre POE e pletismografia de indutância para avaliar tórax superior e abdômen.

Outra limitação do nosso estudo foi a ausência de avaliação do diafragma por meio de ultrassonografia (USG). Nos últimos anos, com o maior interesse na avaliação do diafragma pela USG, a literatura demonstrou que este é um método simples, prático e útil para avaliação de mobilidade e espessura diafragmática¹³³⁻¹³⁵. Até o momento, vários métodos ultrassonográficos para avaliar a disfunção diafragmática foram descritos: espessura na zona de aposição durante a inspiração^{136,137}, deslocamento caudal da veia porta na inspiração^{138,139}, visualização direta do diafragma usando o fígado ou o baço como janela¹⁴⁰. Na DPOC, a redução da mobilidade diafragmática na USG mostrou-se um preditor importante de mortalidade¹³⁸. Ainda neste contexto, a quantificação de enfisema pela TC

poderia nos fornecer mais dados para correlacionar com os achados do estudo.

6.7 Considerações finais

No nosso entendimento, levando em consideração a relevância do papel dos músculos respiratórios na DPOC, esperamos que os resultados encontrados contribuam substancialmente para o melhor entendimento da influência destes sobre a mecânica respiratória e, principalmente, sobre a origem da dispneia e da intolerância ao esforço, que comprometem significativamente a qualidade de vida destes pacientes. Vale destacar que tais alterações não foram avaliadas somente ao repouso como também durante o exercício, o que foi um grande diferencial no melhor entendimento fisiopatológico desta doença, principalmente nos casos leves. Adicionalmente, as medidas diretas de força e da atividade elétrica dos principais músculos ventilatórios, a medida de pressão gástrica e esofágica, além da eletromiografia, serão fundamentais para uma evolução quanto aos desafios científicos a serem esclarecidos. O emprego de novas técnicas diagnósticas, como a estimulação magnética com o *twitch*, possibilitará, indubitavelmente, um avanço científico e tecnológico para o nosso grupo.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

As principais conclusões obtidas neste estudo, que avaliou o comportamento da musculatura ventilatória em repouso e no exercício, na DPOC leve e grave e comparado a um grupo-controle são as seguintes:

- Na DPOC, a capacidade de gerar força máxima em repouso esteve preservada.
 - Houve pouca diferença entre os grupos nas medidas volitivas estáticas;
 - As medidas não volitivas foram semelhantes nos 3 grupos, exceto pelos maiores valores de Pga nos pacientes com DPOC grave.
- Durante o exercício:
 - Os pacientes com DPOC geraram maior força e isto parece ser inversamente proporcional ao VEF_1 ;
 - Apesar deste aumento, eles apresentaram ineficiência mecânica, e isso ocorreu mesmo no grupo leve;
 - O recrutamento dos músculos inspiratórios acessórios (escaleno e esternocleidomastoide) e expiratório (oblíquo externo) foi precoce nos pacientes;
 - O trabalho ventilatório total foi maior na DPOC quando comparado ao grupo-controle, tendo destaque para o resistivo e expiratório;
 - Os pacientes com DPOC apresentaram maior dispneia nas isocargas e na mesma demanda ventilatório que os normais, sendo mais intensa quanto mais grave é a doença;
 - Independente da doença, a dispneia teve uma forte relação com a Pdi.

O conjunto destes achados demonstra que o comprometimento dos músculos inspiratórios e expiratórios contribuiu significativamente para a dispneia e a intolerância ao exercício tanto no DPOC leve quanto no DPOC grave. E que este comprometimento pode não ser detectado com os testes máximos de força ao repouso.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido

1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: . M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

I. 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Cinemática ventilatória na DPOC**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho
 CARGO/FUNÇÃO: Diretor Técnico de Serviço da Saúde..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 31143
 UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Pneumologia.....

PESQUISADOR EXECUTANTE: Dr. Marcelo Ceneviva Macchione
 CARGO/FUNÇÃO: Médico Pesquisador..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 113.484
 UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Pneumologia.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 04 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

- Desenho do estudo e objetivo(s) – essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar o comportamento do seu pulmão e da musculatura ventilatória na sua doença (DPOC).
- Durante o estudo o Sr (a) será submetido às seguintes avaliações respiratórias:
 - Teste de função pulmonar: será medido o fluxo de ar que o Sr (a) consegue gerar, como também os volumes pulmonares. Estas medidas são feitas ao repouso e o Sr (a) estará respirando por um bocal, com o nariz tampado por um clipe de plástico. Serão feitas inspirações e expirações segundo as orientações verbais de um técnico especializado. Este exame não envolve riscos e desconfortos, sendo feito de rotina em nosso serviço.
 - coleta de gasometria arterial (exame de sangue): um médico irá puncionar sua arterial radial (localizada no punho), com uma agulha fina para retirada de 2 ml de sangue. O exame pode levar uma dor leve na punção, mas não acarreta riscos maiores, sendo também feito de rotina em nosso serviço.
 - o médico responsável pelo estudo passará dois cateteres de silicone, um de cada vez, para medir a pressão gerada pela musculatura ins e expiratória. O primeiro será passado através da narina, com uso de anestésico nasal e oral (na garganta), e a sua ponta distal (com o sensor de pressão) será introduzida até o seu estômago, o que será confirmado pelo médico através do valor de pressão obtido. O segundo cateter é introduzido após um intervalo de 3 a 5 minutos e após nova aplicação local de anestésico. O procedimento é o mesmo, mas agora a ponta distal será introduzida até o seu esôfago. Estas medidas podem gerar um desconforto, principalmente náusea, além de um possível mal estar. Entretanto, eles não são relacionados a riscos maiores e são minimizados com o uso prévio de anestésico local e também com a experiência e cuidado do médico. O nosso grupo tem ampla experiência com estas medidas.
 - para avaliar a contração dos músculos serão colocados sobre sua pele, especificamente no pescoço e na barriga, eletrodos de superfície similares aos usados para a realização de eletrocardiograma. São indolores e não acarretam riscos ou desconfortos. Em alguns casos podem ser usadas finas agulhas como as de acupuntura inseridas superficialmente na pele. A inserção de agulhas para a avaliação da contração muscular (chamado de eletromiografia) é uma prática comum e mesmo para pessoas sensíveis a dor, quando há dor ela é mínima. Com isso, alguns fios serão conectados a estes eletrodos ou agulhas, justamente para transmitir o sinal elétrico ao computador.
 - serão colocadas duas cintas, uma no tórax e outra na barriga, com a função de medir a movimentação destas regiões durante as suas respirações. Elas não geram riscos ou desconfortos.
 - após um período de repouso, o Sr (a) fará um teste de esforço em bicicleta ergométrica. Neste, será monitorada sua frequência cardíaca (com eletrodos de superfície) e sua respiração através do bocal semelhante ao usado na prova de função pulmonar. Todo o teste será acompanhado pelo médico responsável, com duração aproximada de

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

8 a 12 minutos. Após um período de repouso, o Sr (a) será instruído a pedalar em uma frequência específica (60 rotações/minuto) e sustentar o aumento gradual de carga na bicicleta, até o momento que não agüenta mais. Com isso, o teste era interrompido e haverá mais cinco minutos de descanso na bicicleta, sem pedalar. Este teste é feito de rotina no nosso grupo. Os riscos envolvidos são os mesmo de um teste ergométrico (dor torácica, arritmia, mal estar), mas na ocorrência de qualquer intercorrência maior (dor no peito, mal estar, arritmia maligna), o esforço será interrompido. Adicionalmente, temos em nosso laboratório toda a estrutura para tratamento destes problemas, que são muito raros. O desconforto, em questão, é apresentar certo grau de cansaço, o qual recupera com o repouso.

- por último, o Sr (a) fará, em outro dia, um teste de caminhada em um corredor de 30 metros, no qual mediremos a distância total, a pressão arterial, a oxigenação sanguínea (oximetria de pulso, um sensor digital) e o grau de cansaço através de uma escala padronizada. Este teste não envolve risco, e o possível desconforto é um grau de cansaço.

- Benefícios para o participante: Não há benefício direto para o Sr (a), como participar de um novo tratamento. Entretanto, os resultados obtidos com esta investigação buscam um melhor entendimento da sua doença e, com isso, poderá beneficiá-lo e também pacientes futuros com terapias específicas a estes achados.
- Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, o Sr (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho que pode ser encontrado no endereço Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas e no telefone(s) 26615802 ou 26615695. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-5802 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br
- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;
- Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

"Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: Cinemática ventilatória na DPOC.

4

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Eu discuti com o Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

8.2 ANEXO B - Escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada**ESCALA DE DISPNEIA DO MRC MODIFICADA**

0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso
1	Tenho falta de ar quando apresso meu passo, ou subo escadas ou ladeiras.
2	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas da minha idade.
3	Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100m, ou poucos minutos de caminhada no plano.
4	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

8.3 ANEXO C - Questionário de Qualidade de Vida do *Saint George* (SGRQ)

ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE BRAZIL - PORTUGUESE

QUESTIONÁRIO DO HOSPITAL ST GEORGE SOBRE DOENÇA RESPIRATÓRIA (SGRQ)

Este questionário nos ajuda a compreender melhor como sua doença respiratória o/a perturba e afeta sua vida. Nós o utilizamos para descobrir quais os aspectos da sua doença que lhe causam mais problemas. Estamos interessados em saber sua opinião e não o que os médicos, enfermeiras e fisioterapeutas pensam.

Por favor, leia as instruções com bastante atenção e peça ajuda caso tenha dúvidas. Não perca muito tempo nas suas respostas.

Antes de preencher as próximas páginas do questionário:

Marque com um "X" a resposta que melhor descreve seu estado de saúde:

Muito Bom Bom Razoável Ruim Muito Ruim

Copyright reserved

P.W. Jones, PhD FRCP
Professor of Respiratory Medicine,
St. George's University of London,
Jenner Wing,
Cranmer Terrace,
London SW17 0RE, UK.

Tel. +44 (0) 20 8725 5371
Fax +44 (0) 20 8725 5955

Brazil/ Brazilian Portuguese version

1

continuação...

Questionário Do Hospital St George sobre Doença Respiratória PARTE 1

Perguntas sobre a freqüência com que você teve problemas respiratórios nas últimas 4 semanas.

Marque um "X" em apenas um quadrado por pergunta.

	na maioria dos dias da semana	vários dias na semana	alguns dias no mês	só quando tive infecções respiratórias	ne- nhuma vez
1. Durante as últimas 4 semanas eu tossi:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Durante as últimas 4 semanas eu tive catarro:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Durante as últimas 4 semanas eu tive falta de ar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Durante as últimas 4 semanas eu tive "chiado no peito":	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes você teve crises respiratórias graves ou desagradáveis?	Marque um "X" em apenas um quadrado.				
	mais de 3 <input type="checkbox"/>				
	3 <input type="checkbox"/>				
	2 <input type="checkbox"/>				
	1 <input type="checkbox"/>				
	nenhuma <input type="checkbox"/>				
6. Quanto tempo durou a pior dessas crises? (Passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)	Marque um "X" em apenas um quadrado.				
	1 semana ou mais <input type="checkbox"/>				
	3 dias ou mais <input type="checkbox"/>				
	1 ou 2 dias <input type="checkbox"/>				
	menos de 1 dia <input type="checkbox"/>				
7. Durante as últimas 4 semanas, em uma semana normal, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve?	Marque um "X" em apenas um quadrado.				
	nenhum dia <input type="checkbox"/>				
	1 ou 2 dias <input type="checkbox"/>				
	3 ou 4 dias <input type="checkbox"/>				
	quase todos os dias <input type="checkbox"/>				
	todos os dias <input type="checkbox"/>				
8. Se você tem "chiado no peito", ele é pior de manhã, logo após se levantar?	Marque um "X" em apenas um quadrado.				
	Não <input type="checkbox"/>				
	Sim <input type="checkbox"/>				

Questionário do Hospital St George sobre Doença Respiratória PARTE 2

Seção 1

Como você descreveria sua doença respiratória:

Marque um "X" em *apenas um quadrado*.

- É o meu maior problema
- Me causa muitos problemas
- Me causa alguns problemas
- Não me causa nenhum problema

Se você já teve um trabalho pago:

Marque um "X" em *apenas um quadrado*.

- Minha doença respiratória obrigou-me a parar de trabalhar
- Minha doença respiratória interfere no meu trabalho
ou já me obrigou a mudar de trabalho
- Minha doença respiratória não afeta o meu trabalho

Seção 2

Perguntas sobre as atividades que normalmente lhe têm provocado falta de ar nos últimos dias.

Marque com um "X" o **quadrado** que se aplica ao seu caso **nos últimos dias**:

- | | Verdadeiro | Falso |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Ficar sentado/a ou deitado/a | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tomar banho ou se vestir | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Caminhar dentro de casa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Caminhar em terreno plano | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Subir um lance de escada | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Subir ladeira | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Praticar esportes ou jogos que necessitem
esforço físico | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Questionário do Hospital St George sobre Doença Respiratória PARTE 2

Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias.

Marque com um "X" **o quadrado** que se aplica ao seu caso **nos últimos dias**:

	Verdadeiro	Falso
Minha tosse me causa dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha tosse me cansa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenho falta de ar quando falo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenho falta de ar quando me inclino para frente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha tosse ou falta de ar perturbam meu sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fico exausto/a com facilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos que sua doença respiratória pode ter lhe causado nos últimos dias.

Marque com um "X" **o quadrado** que se aplica ao seu caso **nos últimos dias**:

	Verdadeiro	Falso
Minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha doença respiratória incomoda minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha doença respiratória me tornou uma pessoa dependente ou inválida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer exercício é arriscado para mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tudo o que faço parece ser um esforço muito grande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 5

Perguntas sobre sua medicação. Caso não use medicação, passe para a Seção 6.

Marque com um "X" **o quadrado** que se aplica ao seu caso **nos últimos dias**:

	Verdadeiro	Falso
Minha medicação não está me ajudando muito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha medicação interfere muito na minha vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questionário do Hospital St George sobre Doença Respiratória PARTE 2

Seção 6

As próximas perguntas são sobre como certas atividades podem ser afetadas pela sua doença respiratória.

Marque com um "X" o **quadrado** que se aplica ao seu caso **por causa de sua doença respiratória**:

	Verdadeiro	Falso
Levo muito tempo para me lavar ou me vestir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou de banheira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ando mais devagar do que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demoro muito tempo para realizar tarefas como o trabalho da casa, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quando subo um lance de escada, tenho que subir devagar, ou parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se estou apressado/a ou se caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa de minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: subir ladeira, carregar objetos subindo escadas, dançar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa de minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: carregar peso, fazer "cooper", andar rápido (8 km/h) ou nadar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa de minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar rápido ou praticar esportes muito cansativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 7

Nós gostaríamos de saber como sua doença respiratória, habitualmente afeta seu dia a dia.

Marque com um "X" o **quadrado** que se aplica ao seu caso **por causa de sua doença respiratória**:

	Verdadeiro	Falso
Não dou conta de praticar esportes ou jogos ao ar livre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não dou conta de sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não dou conta de sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não dou conta de fazer o trabalho da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não dou conta de sair da cama ou da cadeira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questionário do Hospital St George sobre Doença Respiratória

A lista abaixo descreve uma série de outras atividades que a sua doença respiratória pode impedir você de realizar. (Você não tem que marcar nenhuma dessas atividades, queremos apenas lembrá-lo/la das atividades que podem ser afetadas pela sua falta de ar):

- Passear a pé ou passear com o seu cachorro
- Fazer coisas em casa ou no jardim
- Ter relações sexuais
- Ir à igreja, ao bar ou a locais de diversão
- Sair com tempo ruim ou permanecer em locais com fumaça de cigarro
- Visitar a família e os amigos ou brincar com crianças

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer:

.....

.....

.....

.....

Marque com um "X" somente a resposta que melhor descreve a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

- Não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer
- Me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer
- Me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer
- Me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer

Obrigado por responder este questionário. Antes de terminá-lo, você poderia verificar se respondeu todas as perguntas?

8.4 ANEXO D - Escala de Dispneia de Borg

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltaev N, et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J*. 2010;36(5):995-1001.
3. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
4. Jardim JRB, Oliveira JCA, Nascimento OA. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):S1-S40.
5. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):51-69.
6. Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. 2013;114(9):1222-34.
7. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. *Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000*. Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, DC : 2002). 2002;51(6):1-16.
8. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-50.
9. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003;58(5):388-93.
10. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(11):880-7.

11. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med.* 2010;104(7):1005-11.
12. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(6):622-9.
13. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *New Engl J Med.* 1968;278(25):1355-60.
14. Coe CI, Watson A, Joyce H, Pride NB. Effects of smoking on changes in respiratory resistance with increasing age. *Clin Sci.* 1989;76(5):487-94.
15. Crim C, Celli B, Edwards LD, Wouters E, Coxson HO, Tal-Singer R, et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med.* 2011;105(7):1069-78.
16. Corbin RP, Loveland M, Martin RR, Macklem PT. A four-year follow-up study of lung mechanics in smokers. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(2):293-304.
17. Barbera JA, Ramirez J, Roca J, Wagner PD, Sanchez-Lloret J, Rodriguez-Roisin R. Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(4 Pt 1):895-901.
18. Barbera JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):423-9.
19. Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol.* 1991;70(1):223-30.
20. Guenette JA, Jensen D, Webb KA, Ofir D, Raghavan N, O'Donnell DE. Sex differences in exertional dyspnea in patients with mild COPD: physiological mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;177(3):218-27.
21. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax.* 2009;64(3):216-23.

22. Chin RC, Guenette JA, Cheng S, Raghavan N, Amornputtisathaporn N, Cortes-Telles A, et al. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(12):1315-23.
23. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med.* 2006;119(10 Suppl 1):21-31.
24. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol.* 2009;106(6):1902-8.
25. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 59(2):203-16.
26. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol.* 2006;101(4):1025-35.
27. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest.* 2012;141(3):753-62.
28. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic Hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-7.
29. Laveneziana P, Webb KA, Ora J, Wadell K, O'Donnell DE. Evolution of Dyspnea during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1367-73.
30. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J.* 2012;40(2):322-9.
31. Laveneziana P, Parker CM, O'Donnell DE. Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(6):1225-38.
32. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):321-40.
33. Albuquerque ALP, Baldi BG. Hiperinsuflação dinâmica no esforço: ainda muito a ser esclarecido. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):1-2.

34. Manguiera NM, Viega IL, Manguiera Mde A, Pinheiro AN, Costa Mdo R. Correlation between clinical parameters and health-related quality of life in women with COPD. *J Bras Pneumol*. 2009;35(3):248-55.
35. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the "compartments" theory. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(3):214-24.
36. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(supplement_1):S2-S40.
37. Epstein SK. An overview of respiratory muscle function. *Clin Chest Med*. 1994;15(4):619-39.
38. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(2P2):151-4.
39. Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens JM, Mendoza T, Alvarez M, Sánchez-Cayado N, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med*. 2010;104(12):1896-902.
40. Rochester DF, Braun NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(1):42-7.
41. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *New Engl J Med*. 1991;325(13):917-23.
42. Doucet M, Debigaré R, Joanisse DR, Côté C, LeBlanc P, Grégoire J, et al. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *Eur Respir J*. 2004;24(6):971-9.
43. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med*. 1997;337(25):1799-806.
44. Orozco-Levi M, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Lloreta J, Martínez-Llorens J, Galdiz JB, et al. Injury of peripheral muscles in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Ultrastruct Pathol*. 2012;36(4):228-38.
45. Ward ME, Ward JW, Macklem PT. Analysis of human chest wall motion using a two-compartment rib cage model. *J Appl Physiol*. 1992;72(4):1338-47.

46. Macklem PT, Zocchi L, Agostoni E. Pleural pressure between diaphragm and rib cage during inspiratory muscle activity. *J Appl Physiol.* 1988;65(3):1286-95.
47. Ward ME, Eidelman D, Stubbing DG, Bellemare F, Macklem PT. Respiratory sensation and pattern of respiratory muscle activation during diaphragm fatigue. *J Appl Physiol.* 1988;65(5):2181-9.
48. De Troyer A, Sampson MG. Activation of the parasternal intercostals during breathing efforts in human subjects. *J Appl Physiol.* 1982;52(3):524-9.
49. Sampson MG, De Troyer A. Role of intercostal muscles in the rib cage distortions produced by inspiratory loads. *J Appl Physiol.* 1982;52(3):517-23.
50. Konno K, Mead J. Static volume-pressure characteristics of the rib cage and abdomen. *J Appl Physiol.* 1968;24(4):544-8.
51. Agostoni E, Mognoni P. Deformation of the chest wall during breathing efforts. *J Appl Physiol.* 1966;21(6):1827-32.
52. Stubbing DG, Ramsdale EH, Killian KJ, Campbell EJ. Psychophysics of inspiratory muscle force. *J Appl Physiol.* 1983;54(5):1216-21.
53. Aliverti A, Quaranta M, Chakrabarti B, Albuquerque AL, Calverley PM. Paradoxical movement of the lower ribcage at rest and during exercise in COPD patients. *Eur Respir J.* 2009;33(1):49-60.
54. Sharp JT, Goldberg NB, Druz WS, Fishman HC, Danon J. Thoracoabdominal motion in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115(1):47-56.
55. Hoover C. The diagnostic significance of inspiratory movements of the costal margins. *Am J Med Sci.* 1920;159:633-46.
56. Ashutosh K, Gilbert R, Auchincloss JH Jr., Peppi D. Asynchronous breathing movements in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1975;67(5):553-7.
57. O'Donnell DE, Chau LKL, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *J Appl Physiol.* 1998;84(6):2000-9.
58. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):109-15.

59. Guenette JA, Chin RC, Cheng S, Dominelli PB, Raghavan N, Webb KA, et al. Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. *Eur Respir J*. 2014 Nov;44(5):1177-87.
60. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):1-120.
61. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18.
62. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321-7.
63. Sousa TCD, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol*. 2000;26:119-28.
64. Pereira C, Neder J. Diretrizes para teste de função pulmonar. *Pneumologia*. 2002. p. S3-S238.
65. CAC P, Sato. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):ISSN 1806-3756.
66. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):527-35.
67. Soares ALP, Pereira CAdC, Rodrigues SC. Alterações espirométricas em doenças obstrutivas: afinal, o quanto é relevante? *J Bras Pneumol*. 2013;39:56-62.
68. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17.
69. Albuquerque AL, Nery LE, Villaca DS, Machado TY, Oliveira CC, Paes AT, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J*. 2006;28(5):939-44.

70. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729-37.
71. American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):518-624.
72. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27.
73. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99(5):696-702.
74. Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis.* 1971;103(5):641-50.
75. Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1678-83.
76. Mulvey DA, Elliott MW, Koulouris NG, Carroll MP, Moxham J, Green M. Sniff esophageal and nasopharyngeal pressures and maximal relaxation rates in patients with respiratory dysfunction. *Am Rev Resp Dis.* 1991;143(5 Pt 1):950-3.
77. 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. *Am Rev Resp Dis.* 1989;139(5):1213-7.
78. Uldry C, Janssens JP, de Muralto B, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997;10(6):1292-6.
79. Polkey MI, Moxham J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest.* 2001;119(3):926-39.
80. Araujo PR, Resqueti VR, Nascimento Jr 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. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):700-7.
81. Chaudri MB, Liu C, Watson L, Jefferson D, Kinnear WJ. Sniff nasal inspiratory pressure as a marker of respiratory function in motor neuron disease. *Eur Respir J.* 2000;15(3):539-42.

82. Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P, Chaussain M, Fitting JW. Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1507-11.
83. Caruso P, Albuquerque ALPd, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol.* 2015;41(2):110-23.
84. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care.* 2005;50(1):68-75; discussion -7.
85. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(5):788-91.
86. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol.* 1989;67(4):1311-8.
87. Man WD, Moxham J, Polkey MI. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J.* 2004;24(5):846-60.
88. Kyroussis D, Polkey MI, Mills GH, Hughes PD, Moxham J, Green M. Simulation of cough in man by magnetic stimulation of the thoracic nerve roots. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1696-9.
89. Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Hamnegard CH, Koulouris N, Green M, et al. Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *J Appl Physiol.* 1996;81(4):1477-83.
90. 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.
91. Chihara K, Kenyon CM, Macklem PT. Human rib cage distortability. *J Appl Physiol.* 1996;81(1):437-47.
92. Hammer J, Newth CJ, Deakers TW. Validation of the phase angle technique as an objective measure of upper airway obstruction. *Pediatr Pulmonol.* 1995;19(3):167-73.
93. Willis BC, Graham AS, Wetzel R, L Newth CJ. Respiratory inductance plethysmography used to diagnose bilateral diaphragmatic paralysis: a case report. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5(4):399-402.

94. Allen JL, Wolfson MR, McDowell K, Shaffer TH. Thoracoabdominal asynchrony in infants with airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(2):337-42.
95. Strömberg NO, Nelson N. Thoracoabdominal asynchrony in small children with lung disease-methodological aspects and the relationship to lung mechanics. *Clin Physiol.* 1998;18(5):447-56.
96. Hammer J, Newth CJL. Assessment of thoraco-abdominal asynchrony. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(2):75-80.
97. Priori R, Aliverti A, Albuquerque AL, Quaranta M, Albert P, Calverley PM. The effect of posture on asynchronous chest wall movement in COPD. *J Appl Physiol (1985).* 2013;114(8):1066-75.
98. Maarsingh EJ, van Eykern LA, Sprickelman AB, Hoekstra MO, van Aalderen WM. Respiratory muscle activity measured with a noninvasive EMG technique: technical aspects and reproducibility. *J Appl Physiol.* 2000;88(6):1955-61.
99. Duiverman ML, van Eykern LA, Vennik PW, Koëter GH, Maarsingh EJW, Wijkstra PJ. Reproducibility and responsiveness of a noninvasive EMG technique of the respiratory muscles in COPD patients and in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 2004;96(5):1723-9.
100. Loring SH, Garcia-Jacques M, Malhotra A. Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing. *J Appl Physiol.* 2009;107(1):309-14.
101. Society AT, Physicians ACoC. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
102. O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, He Z, Lam Y-M, Hamilton A, et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(4):866-74.
103. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Supl 1):S166-S206.
104. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
105. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1980;49(3):511-5.

106. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. *Pulm Med.* 2013;2013:956081.
107. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1304-13.
108. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J.* 2002;19(3):405-13.
109. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):972-7.
110. Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, Lam YM, Ofir D, Jensen D, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD.* 2010;7(6):428-37.
111. Kim MJ, Druz WS, Danon J, Machnach W, Sharp JT. Mechanics of the canine diaphragm. *J Appl Physiol.* 1976;41(3):369-82.
112. Road J, Newman S, Derenne JP, Grassino A. In vivo length-force relationship of canine diaphragm. *J Appl Physiol.* 1986;60(1):63-70.
113. Sharp JT, Danon J, Druz WS, Goldberg NB, Fishman H, Machnach W. Respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: its relationship to disability and to respiratory therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110(6 Pt 2):154-68.
114. Moore AJ, Soler RS, Cetti EJ, Amanda Sathyapala S, Hopkinson NS, Roughton M, et al. Sniff nasal inspiratory pressure versus IC/TLC ratio as predictors of mortality in COPD. *Respir Med.* 2010;104(9):1319-25.
115. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(12):1384-94.
116. Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, Yang L, Webb KA, Neder JA, et al. Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD. *Chest.* 2015;147(5):1235-45.

117. Kyroussis D, Polkey MI, Hamnegård CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Respiratory muscle activity in patients with COPD walking to exhaustion with and without pressure support. *Eur Respir J*. 2000;15(4):649-55.
118. Dodd DS, Brancatisano T, Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(1):33-8.
119. Aliverti A. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2004;59(3):210-6.
120. Laveneziana P, Webb KA, Wadell K, Neder JA, O'Donnell DE. Does expiratory muscle activity influence dynamic hyperinflation and exertional dyspnea in COPD? *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;199:24-33.
121. Duiverman ML, de Boer EW, van Eykern LA, de Greef MH, Jansen DF, Wempe JB, et al. Respiratory muscle activity and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(2):195-200.
122. Druz WS, Sharp JT. Electrical and mechanical activity of the diaphragm accompanying body position in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis*. 1982;125(3):275-80.
123. Jolley CJ, Luo Y-M, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(2):289-97.
124. Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol*. 1998;85(6):2146-58.
125. Gandevia SC, Leeper JB, McKenzie DK, De Troyer A. Discharge frequencies of parasternal intercostal and scalene motor units during breathing in normal and COPD subjects. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996;153(2):622-8.
126. Dempsey JA. Is the healthy respiratory system (always) built for exercise? *J Physiol*. 2006;576(Pt 2):339-40.
127. Tantucci C, Donati P, Nicosia F, Bertella E, Redolfi S, De Vecchi M, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102(4):613-9.

128. Romer LM, Miller JD, Haverkamp HC, Pegelow DF, Dempsey JA. Inspiratory muscles do not limit maximal incremental exercise performance in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;156(3):353-61.
129. Johnson BD, Babcock MA, Suman OE, Dempsey JA. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol.* 1993;460:385-405.
130. Mador MJ, Magalang UJ, Rodis A, Kufel TJ. Diaphragmatic fatigue after exercise in healthy human subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1993; Dec;148(6 Pt 1):1571-5.
131. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):118-23.
132. Priori R, Aliverti A, Albuquerque AL, Quaranta M, Albert P, Calverley PMA. The effect of posture on asynchronous chest wall movement in COPD. *J Appl Physiol.* 2013;114(8):1066-75.
133. Lerolle N, Diehl JL. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic function. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2760-1.
134. Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol.* 1995;50(2):95-8.
135. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):801-10.
136. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax.* 1995;50(11):1157-61.
137. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(5):1570-4.
138. Yamaguti WP, Paulin E, Salge JM, Chammas MC, Cukier A, Carvalho CR. Diaphragmatic dysfunction and mortality in patients with COPD. *J Brasil Pneumol.* 2009;35(12):1174-81.
139. Toledo NSG, Kodaira SK, Massarollo PCB, Pereira OI, Mies S. Right hemidiaphragmatic mobility: assessment with US measurement of craniocaudal displacement of left branches of portal vein. *Radiology.* 2003;228(2):389-94.

-
140. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400.