

**LETÍCIA ZUMPARO CARDENAS**

**A musculatura ventilatória em indivíduos saudáveis:  
influência do gênero, da faixa etária, da posição  
corpórea e do exercício – um estudo transversal**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr André Luis Pereira de  
Albuquerque

**São Paulo**

**2016**

**LETÍCIA ZUMPARO CARDENAS**

**A musculatura ventilatória em indivíduos saudáveis:  
influência do gênero, da faixa etária, da posição  
corpórea e do exercício – um estudo transversal**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr André Luis Pereira de  
Albuquerque

**São Paulo**

**2016**

## **Dedicatória**

À minha família, que construiu uma base sólida, me deu todas as condições para que eu conseguisse realizar este e tantos outros sonhos.

## **Agradecimentos**

Apesar da tese de doutorado ser um produto de responsabilidade individual, sem o apoio incondicional da família e a contribuição dos amigos, esta jornada seria muito mais difícil. A todos eles registro minha mais profunda gratidão.

Agradeço em especial aos meus pais, Francisco e Elaine pelo amor incondicional, pelo exemplo de generosidade e por me fornecerem a base sólida para a realização deste e de tantos outros sonhos. À minha irmã, Luíza pela parceria e pela amizade. Aos meus avós Maria, Celso e Dinorah aos meus tios Tânia e Fernando, fundamentais na construção do meu caráter. Obrigada por aceitarem minha ausência em muitos momentos dos últimos cinco anos, mesmo sem conseguirem dimensionar os motivos. À minha segunda mãe, Genyr (em memória), uma índia a quem devo muitos dos meus valores e de quem eu sinto muita saudade.

À disciplina Pneumologia, muito bem representada pelo Professor Doutor Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho. Sou muito grata pela oportunidade e por todo o aprendizado.

Ao meu orientador, Doutor André Luis Pereira de Albuquerque, pelo acolhimento, pela contribuição em todas as etapas da execução deste trabalho. Obrigada por acreditar na minha capacidade de realizar este projeto, pela competência técnica, pelo otimismo, paciência e amizade.

Ao meu coorientador Doutor Pedro Caruso, por ter me apresentado ao grupo, pela competência técnica, pela contribuição direta com o trabalho e por sua praticidade.

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.

À Doutora Juliana Carvalho Ferreira por despertar meu interesse pela pesquisa e por me abrir portas na disciplina de pneumologia.

Ao Doutor João Marcos Salge, por acompanhar e estimular o grupo desde o seu início, sempre colocando seu conhecimento à nossa disposição com humildade e generosidade.

Aos demais membros de banca de qualificação, Doutora Simone DalCorso e Doutor Bruno Guedes Baldi pelas colocações e sugestões que certamente aprimoraram o trabalho.

Aos demais membros do grupo de músculo ventilatório, meus colegas e companheiros de uma jornada de cinco anos: Pauliane Vieira Santana, Jeferson Ferreira, Vinícius Iamonti, Mayra Caleffi Pereira, Renata Pletsch, Ozires Ramos e Marcelo Macchione. Obrigada pela parceria, pela ajuda, pela paciência e, pela compreensão e principalmente pela amizade. Agradeço especialmente à Pauliane Vieira Santana que esteve presente e me ajudou em todas as etapas do trabalho.

Às pesquisadoras colaboradoras do grupo: Elena Prina e Patrícia Trevizan. Agradeço pela troca de conhecimento e pela parceria.

Aos engenheiros que adequaram os sistemas de análise e aquisição de dados para as necessidades do nosso grupo de pesquisa: Erick León, Jaime Ono, Talles Rattis e Carolina Kajiyama.

Ao Aristides Tadeu Correia do departamento de Cirurgia Torácica pela consultoria sobre a análise estatística.

A toda a equipe da Pneumologia, especialmente Carmem Nazareth, André Luis Ribeiro e Patrícia Vendramini por estarem sempre dispostos a ajudar.

Aos voluntários que participaram da pesquisa, que concordaram em participar de um protocolo longo e invasivo embora não tivessem nenhuma doença e, portanto, não tinham outra motivação que não fosse colaborar com a pesquisa.

À equipe da Casa das Teses, principalmente ao Sergio pelo profissionalismo, cordialidade e pela qualidade do produto final do manuscrito (impressão e encadernação).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por financiar o projeto e permitir que sua execução fosse possível. Agradeço também por custear as despesas referentes à participação em congressos internacionais, que permitiram a apresentação e discussão dos nossos dados preliminares.

**Cardenas LZ. *A musculatura ventilatória em indivíduos sadios: influência do gênero, da faixa etária, da posição corpórea e do exercício - um estudo transversal* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2016**

## **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Considerando que a literatura aponta para diferença de força relacionada ao gênero e ao envelhecimento, hipotetizamos que as mulheres e os idosos tivessem diferentes comportamentos da musculatura ventilatória ao repouso e ao exercício. Como há uma correlação entre a área de secção transversa dos músculos esqueléticos e a força muscular, e que esta é maior em homens, acreditamos que a espessura do diafragma ao ultrassom pudesse refletir as alterações de força relacionadas ao gênero. Por fim, como os músculos ventilatórios também estão envolvidos em outras funções, como a manutenção da postura, acreditamos que as mudanças de posição corpórea pudessem alterar o grau de sincronia entre os compartimentos (tórax e abdome) e a capacidade de geração de força da musculatura ventilatória.

**OBJETIVO PRIMÁRIO:** Comparar o comportamento da musculatura ventilatória em indivíduos sadios categorizados por gênero e faixas etárias, ao repouso, em diferentes posições corpóreas e ao exercício.

**OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:** Caracterizar a mobilidade, a espessura e a capacidade de espessamento do diafragma ao ultrassom; Correlacionar a mobilidade, a espessura e a capacidade de espessamento do diafragma ao ultrassom com a força muscular ventilatória.

**MÉTODOS:** Foi realizado um estudo transversal com 60 voluntários sadios de ambos os gêneros, divididos em três faixas etárias: 20-39, 40-59 e 60-80 anos. Os voluntários realizaram espirometria, medidas de PI e PEmáx e SNIP. Foram monitorizados com cateteres para medidas de pressão esofágica, gástrica e transdiaphragmática.. Para avaliação de força não volitiva, realizamos estímulo magnético (Twitch) inspiratório e expiratório. Monitorizamos o escaleno, o esternocleidomastóideo, o intercostal paraesternal e o oblíquo externo com eletromiografia de superfície. Para avaliar a sincronia toracoabdominal utilizamos a pletismografia de indutância. Os voluntários eram monitorizados em diferentes posições e durante um teste de esforço cardiopulmonar. Após o teste de esforço, o *Twitch* era repetido para avaliação de fadiga. Por fim, em um subgrupo realizamos USG do diafragma para avaliar espessura e mobilidade.

**RESULTADOS:** As mulheres apresentam menor força ao repouso e pior acoplamento neuromecânico ao exercício. No pico do exercício, elas têm menor contribuição diafragmática e utilizam um maior percentual da força abdominal máxima. Quanto à sincronia toracoabdominal e fadiga, as mulheres têm valores similares aos dos homens, porém estes valores são atingidos em cargas significativamente mais baixas. Embora mais fracos ao repouso, os idosos não tiveram pior acoplamento neuromecânico ao exercício. Quanto ao recrutamento muscular, sincronia toracoabdominal, trabalho ventilatório e fadiga, os idosos têm valores similares aos mais jovens, porém estes valores são atingidos em cargas significativamente mais baixas. Ao US, as mulheres têm mobilidade diafragmática na respiração profunda, espessura na CPT e fração de

espessamento significativamente menores que os homens. A mobilidade do diafragma na respiração profunda, a espessura diafragmática na CPT e a fração de espessamento correlacionaram-se com a função pulmonar e a força muscular ventilatória em indivíduos saudáveis. A posição supino altera a sincronia entre os compartimentos (tórax e abdome) e a capacidade de geração de força da musculatura ventilatória. **CONCLUSÕES:** O gênero, a idade, as mudanças de posição corpórea e o exercício têm influência sobre a musculatura ventilatória. Ao US, as mulheres têm mobilidade diafragmática na respiração profunda, espessura na CPT e fração de espessamento significativamente menores. A força muscular ventilatória tem correlação com as medidas do ultrassom em indivíduos saudáveis.

**Descritores:** Músculos respiratórios; Exercício; Mecânica Respiratória; Gênero; Grupos etários; Postura; Estudos transversais

Cardenas LZ. Ventilatory muscles in healthy subjects: influence of gender, age, body position and exercise – a cross-sectional study [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Since the literature points to lower ventilatory muscle strength in female and elderly, we hypothesized that in female and the elderly, ventilatory muscles behave differently at rest and during exercise. Considering that males are stronger, and that muscle strength correlates to muscular cross-sectional area, we interrogated if the thickness of the diaphragm evaluated by ultrasound could reflect the strength differences related to gender. Finally, as the ventilatory muscles are also involved in other functions, such as maintaining posture, we believe that different body positions could influence thoracoabdominal synchrony and the strength of the ventilatory muscles.

**PRIMARY OBJECTIVE:** To compare the behavior of ventilatory muscles in healthy subjects categorized by gender and age range, at rest, in different body positions and during exercise. **SECONDARY OBJECTIVES:** To characterize mobility, thickness and thickness fraction of the diaphragm evaluated by ultrasound; Correlate mobility, thickness and thickness fraction with ventilatory muscle strength. **METHODS:** In a cross-sectional study, 60 healthy volunteers of both genders were divided into three age range groups: 20-39, 40-59 and 60-80 years. The volunteers performed spirometry, MIP, MEP and SNIP. They were monitored with balloon catheters for measurement of esophageal, gastric and transdiaphragmatic pressure. In order to evaluate non volitional inspiratory and expiratory strength, we performed magnetic stimulation (Twitch) of phrenic and 10<sup>th</sup> dorsal roots respectively. We monitored muscle recruitment of scalene, sternocleidomastoid, parasternal intercostal and external oblique with surface electromyography. To assess thoracoabdominal synchrony, we used respiratory inductance plethysmography. Volunteers were evaluated in different positions and during a cardiopulmonary exercise test. After the exercise test, the Twitch was repeated to assess fatigue. In a subgroup we performed ultrasound to evaluate the diaphragm thickness, thickening fraction and mobility. **RESULTS:** Women are weaker at rest and have worse neuromechanical coupling during exercise. In the end of exercise, women have lower diaphragmatic contribution and use a higher percentage of the maximum abdominal strength. Although women have values of thoracoabdominal synchrony and fatigue similar to those of men, women have completed the exercise at significantly lower workload. Although weaker at rest, the elderly had similar neuromechanical coupling to youngers during exercise. Regarding to ventilatory muscle recruitment, thoracoabdominal synchrony, work of breathing and fatigue, the elderly have similar values to younger group, but again, these values are achieved at significantly lower workloads. Concerning to ultrasound of diaphragm, women have significantly lower diaphragmatic mobility during deep breathing, thickness in the TLC and thickening fraction than men. The mobility of the diaphragm during deep breathing, the diaphragmatic thickness in TLC and the thickening fraction correlates to lung function and respiratory muscle strength. Supine

position modifies thoracoabdominal synchrony and ventilatory muscle strength.  
**CONCLUSIONS:** Gender, age, body position and exercise influence the behavior of ventilatory muscles. Women have significantly lower diaphragmatic mobility during deep breathing, thickness in the TLC and thickening fraction. The ventilatory muscle strength correlates to ultrasound measurements in healthy subjects.

**Descriptors:** Respiratory muscles; Exercise; Respiratory mechanics; Gender; Age groups; Posture; cross-sectional studies

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Ação da musculatura ventilatória e modelo dos subcompartimentos envolvidos na ventilação.....	4
<b>Figura 2</b> - Cálculo amostral.....	22
<b>Figura 3</b> - Fluxograma do protocolo de avaliação muscular ventilatória.....	25
<b>Figura 4</b> - Ultrassom do diafragma para avaliação da mobilidade pela técnica subcostal.....	27
<b>Figura 5</b> -Ultrassom do diafragma para avaliação do espessamento.....	28
<b>Figura 6</b> - Representação esquemática do posicionamento dos balões esofágico e gástrico e das pressões avaliadas.....	30
<b>Figura 7</b> - Inserção dos cateteres via nasal.....	31
<b>Figura 8</b> - Concordância dos valores de Pes e Pmo durante a manobra de oclusão.....	31
<b>Figura 9</b> - Imagem em espelho das pressões esofágica e gástrica durante a manobra de inspiração profunda para verificação do posicionamento dos cateteres.....	32
<b>Figura 10</b> - Estímulo magnético cervical para medida da pressão esofágica e gástrica através dos cateteres inseridos via nasal.....	33
<b>Figura 11</b> - estímulo magnético aplicado na altura da décima vértebra torácica.....	34

<b>Figura 12</b> - Voluntário com o plugue nasal posicionado para realizar a manobra de SNIP. Diferentes tamanhos de plugue para conexão ao manovacuômetro.....	35
<b>Figura 13</b> - Deflexão negativa da Pes e positiva da Pga durante a manobra de Sniff.....	36
<b>Figura 14</b> - Avaliação dos voluntários monitorizados em diferentes posições.....	37
<b>Figura 15</b> - Sinal da EMG de superfície dos músculos monitorizados em nosso estudo.....	39
<b>Figura 16</b> - Curvas da Pga e da EMG de superfície do músculo oblíquo externo durante a manobra de tosse.....	40
<b>Figura 17 a</b> - Posicionamento das faixas da pletismografia de indutância. 17 b - Variação de área dos compartimentos torácico, abdominal e ângulo de fase obtido.....	41
<b>Figura 18</b> - Diferentes ângulos de fase obtidos a partir da equação $\text{sen } \Theta = m/s$ .....	42
<b>Figura 19</b> - Teste de esforço cardiopulmonar, com a monitorização contínua da musculatura ventilatória.....	46
<b>Figura 20</b> - Detecção do ciclo a partir do sinal de fluxo.....	49
<b>Figura 21</b> - obtenção da pressão gástrica a partir do ciclo médio gerado.....	49
<b>Figura 22</b> - Ângulo de fase obtido a partir do ciclo médio.....	50

<b>Figura 23</b> - Obtenção do valor de RMS do músculo escaleno a partir do ciclo médio .....	50
<b>Figura 24</b> - Extração dos valores de volume corrente, volume minuto e frequência respiratória do ciclo médio.....	50
<b>Figura 25</b> - Fluxograma de inclusão e exclusão dos voluntários.....	53
<b>Figura 26</b> - Comportamento das pressões e ângulo de fase em diferentes posições.....	60
<b>Figura 27</b> - Comportamento do recrutamento muscular avaliado pela eletromiografia de superfície em diferentes posições.....	61
<b>Figura 28</b> - Comparação por gênero das variáveis ventilatórias, Borg dispneia e cansaço em membros inferiores durante o TECP.....	64
<b>Figura 29</b> - Comparação por gênero do comportamento das pressões e ângulo de fase com a progressão do exercício.....	65
<b>Figura 30</b> - Comparação por gêneros da relação Pes/VC.....	66
<b>Figura 31</b> - Comparação por gênero do comportamento dos músculos escaleno, esternocleidomastóideo, intercostal paraesternal e oblíquo externo com a progressão do exercício.....	67
<b>Figura 32</b> - Comparação por faixas etárias do comportamento das variáveis ventilatórias e BORG durante o TECP.....	69
<b>Figura 33</b> - Comparação por faixas etárias do comportamento das pressões e ângulo de fase com a progressão do exercício.....	71

**Figura 34** - Comparação por faixa etária do comportamento da EMG de superfície dos músculos escaleno, esternocleidomastóideo, intercostal e oblíquo externo com a progressão do exercício.....72

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características antropométricas e funcionais.....	54
<b>Tabela 2</b> - Força muscular ventilatória volitiva não invasiva.....	56
<b>Tabela 3</b> -Força muscular ventilatória invasiva volitiva e não volitiva.....	57
<b>Tabela 4</b> - Pressões geradas durante a respiração tranquila e sincronia toracoabdominal em repouso.....	59
<b>Tabela 5</b> - Variáveis obtidas no pico do TECP.....	62
<b>Tabela 6</b> – Correlações das medidas de força com as variáveis do exercício nas mulheres.....	75
<b>Tabela 7</b> - Correlações das medidas de força com as variáveis do exercício nos idosos.....	76
<b>Tabela 8</b> - Caraterísticas antropométricas e função pulmonar de todos os voluntários que participaram da avaliação com US.....	78
<b>Tabela 9</b> – Força muscular ventilatória volitiva não invasiva de todos os voluntários que participaram da avaliação com US.....	79
<b>Tabela 10</b> – Mobilidade diafragmática, espessamento e fração de espessamento.....	79
<b>Tabela 11</b> – Correlações (R) entre os parâmetros do US, função pulmonar e força muscular ventilatória não invasiva volitiva para toda a amostra.....	80

**Tabela 12** - Correlações (R) entre os parâmetros do US, função pulmonar e força muscular ventilatória não invasiva volitiva para toda a amostra com os indivíduos divididos por gênero.....81

## SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Fisiologia da musculatura ventilatória .....	1
1.2 Perspectiva histórica .....	2
1.3 Influência da posição corpórea, do gênero e da idade.....	5
1.3.1 Posição corpórea .....	5
1.3.2 Gênero .....	7
1.3.3 Idade .....	9
1.4 A musculatura ventilatória durante o exercício .....	12
1.5 Fadiga muscular ventilatória .....	15
1.6 Mobilidade e espessamento diafragmático .....	16
1.7 Racional do estudo .....	17
1.8 Hipótese principal.....	18
1.9 Hipóteses secundárias .....	19
1.10 OBJETIVOS.....	20
1.10.1 Objetivo primário:.....	20

1.10.2 Objetivos secundários:.....	20
1.11 Implicações clínicas .....	20
2. MATERIAIS E MÉTODOS .....	21
2.1 Desenho do estudo .....	21
2.2 Aprovação da pesquisa.....	21
2.3 Cálculo amostral .....	22
2.4 População .....	22
2.5 Critérios de inclusão.....	23
2.6 Critérios de exclusão.....	23
2.7 Visita .....	24
2.7.1 Espirometria.....	25
2.7.2 Ultrassom diafragmático (US).....	26
2.7.3 Pressão inspiratória e Pressão expiratória máxima .....	28
2.7.4 Cateteres com balão esofágico e gástrico .....	29
2.7.5 Estimulação neural magnética ( <i>Twitch</i> ) .....	32
2.7.6 SNIP .....	34
2.7.7 Manobra de <i>Sniff</i> .....	36
2.7.8 Avaliação de repouso .....	36
2.7.9 Eletromiografia de superfície .....	37
2.7.10 Tosse .....	39
2.7.11 Pletismografia de indutância.....	40

2.7.12 Teste de esforço cardiopulmonar (TECP).....	43
2.7.13 Trabalho respiratório.....	47
2.7.14 Twitch pós-exercício .....	47
2.8 Sistemas de aquisição e análise de dados .....	48
2.9 Análise dos resultados.....	51
3. RESULTADOS .....	53
3.1 Características antropométricas e funcionais .....	54
3.2 Força muscular ventilatória volitiva não invasiva .....	55
3.3 Força muscular ventilatória invasiva volitiva e não volitiva .....	56
3.4 Pressões, sincronia e recrutamento muscular na ventilação em repouso .....	58
3.5 Influência das posições corpóreas.....	59
3.6 Avaliação dinâmica durante teste de exercício cardiopulmonar .....	61
3.7 Comparação das variáveis em isocarga .....	62
3.7.1 Influência do gênero .....	63
3.7.2 Influência da faixa etária.....	67
3.8 Índice de esforço muscular ventilatório.....	72
3.9 Contribuição do diafragma .....	73
3.10 Trabalho respiratório .....	73
3.11 Correlações das variáveis de força com as variáveis do exercício .....	74
3.12 Avaliação da força muscular ventilatória não volitiva após o TECP.....	76

3.13 Ultrassom diafragmático .....	77
3.13.1 Correlações das medidas de US com a função pulmonar e força volitiva não invasiva .....	80
3.13.2 Correlações (R) das medidas de US com medidas invasivas .....	81
4. DISCUSSÃO.....	83
4.1 Gênero .....	83
4.2 Idade .....	86
4.3 Posição corpórea .....	91
4.4 Ultrassom .....	91
4.5 Limitações do estudo .....	98
5. CONCLUSÕES.....	99
7. REFERÊNCIAS .....	101

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Fisiologia da musculatura ventilatória

Os músculos ventilatórios são os geradores de força do sistema respiratório (1). Eles contraem e relaxam cerca de 30.000 vezes ao dia, portanto milhares de vezes ao longo da vida. Devido a esta demanda, eles têm particularidades que os diferenciam dos outros músculos esqueléticos. O diafragma humano, por exemplo, é composto por aproximadamente 50% de fibras do tipo I. A proporção destas fibras é maior (60%) nos músculos escaleno e intercostal, e para o músculo esternocleidomastóideo, há controvérsias (com dados que variam de 35 a 50%). Exceto para o intercostal interno, onde as fibras do tipo II b são ausentes, todos os músculos respiratórios contêm a mesma proporção de fibras tipo II (2).

Considerado como o principal músculo ventilatório, o diafragma é responsável por aproximadamente 70% do volume corrente durante a respiração tranquila (3). Embora o diafragma seja o principal músculo ventilatório, os movimentos da caixa torácica dependem também da ação integrada de outros músculos inspiratórios: o intercostal externo, o intercostal paraesternal e o músculo escaleno. Durante a inspiração tranquila, os intercostais paraesternais, os intercostais externos e os escalenos contraem de maneira coordenada para elevar as costelas e expandir a porção superior da caixa torácica. O principal músculo inspiratório acessório é o esternocleidomastóideo, que atua na inspiração forçada e situações de maior

demanda ventilatória (4). O relaxamento destes músculos ao final da inspiração permite que o sistema respiratório retorne à condição de repouso através das suas propriedades elásticas (2).

Os músculos expiratórios incluem o intercostal interno e os músculos abdominais. Durante sua contração, o intercostal interno aproxima as costelas, promovendo uma ação deflacionária sobre a caixa torácica. Quatro músculos abdominais são importantes para a ventilação: oblíquo interno, oblíquo externo, transverso e reto abdominal (1, 3). Em geral, quando esses músculos contraem, a parede abdominal é deslocada para dentro, provocando um aumento da pressão intra-abdominal, e um deslocamento cranial do diafragma. Além disso, as costelas inferiores são puxadas para baixo e medialmente. O efeito destas ações é a expiração ativa (5), fenômeno de maior importância durante situações de maiores demandas, como o exercício.

## **1.2 Perspectiva histórica**

A participação da musculatura ventilatória na expansão da caixa torácica era desconhecida no passado. Acreditava-se que a caixa torácica expandia a partir da expansão ativa dos pulmões. Foi Galen (150 DC) quem descobriu que a expansão da caixa torácica era responsável pela expansão pulmonar. Posteriormente, Carson, realizou o primeiro registro científico das propriedades elásticas pulmonares ao conectar um manômetro à traqueia de um animal. Ele notou um aumento da pressão traqueal quando o tórax foi aberto (6). Donders repetiu os experimentos com seres humanos(7).

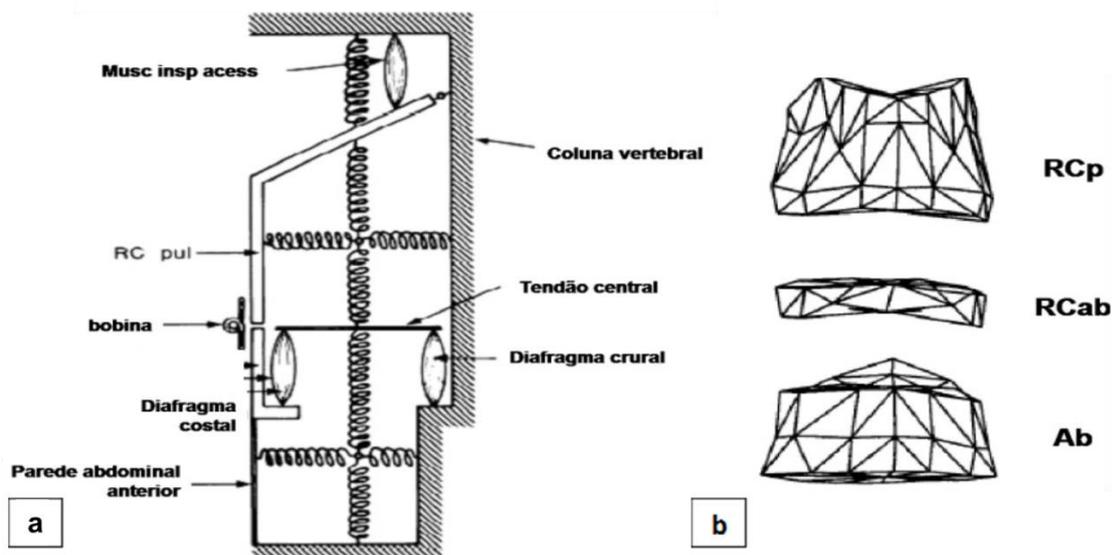
A primeira medida da pressão pleural (Ppl) é atribuída à Ludwig que, em 1847, fez registros utilizando um balão de água. O balão foi introduzido no espaço pleural de um animal (8). Aron realizou medidas de pressão pleural em humanos utilizando um dreno de tórax (9). Durante as décadas de 1950 e 1960 foram realizados experimentos in vivo, além de descrições claras das ações dos músculos respiratórios (10).

O interesse pelo estudo da musculatura ventilatória vem aumentando ao longo dos últimos trinta e cinco anos. O número de publicações sobre o assunto vem crescendo consideravelmente. A função muscular ventilatória vem ganhando espaço em diversas áreas como a terapia intensiva, medicina do sono, pediatria, medicina esportiva, neurologia, reabilitação e pneumologia (11).

A elucidação da cinemática ventilatória teve importante progresso com os estudos das décadas de 70 e 80 (12, 13). Identificou-se que a variação de volume na caixa torácica durante os ciclos respiratórios dependia da atuação e da sincronia entre os compartimentos torácico e abdominal, caracterizando assim a teoria bicompartimental (13). 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 principalmente na expiração. Posteriormente, entretanto, verificou-se que a contração isolada diafragmática não era suficiente para insuflar completamente o compartimento torácico, principalmente nas situações de maiores demandas ventilatórias como no exercício (3, 14). A atuação dos

músculos escaleno, intercostais paraesternais e esternocleidomastóideo, ganhou destaque mesmo em indivíduos saudáveis.

Ward e colaboradores (13) em 1992 elaboraram um novo modelo de estudo da mecânica respiratória, enfatizando que a variação global de volume torácico dependia da ação de dois subcompartimentos. A musculatura diafragmática, em contato o gradeado torácico lateral, gera uma variação de pressão intrapleural no segmento inferior (denominado toracoabdominal, RCab) e os músculos inspiratórios acessórios atuam no subcompartimento torácico superior (toracopulmonar, RCp) (Figura 1).



**Figura 1-** Ação da musculatura ventilatória e modelo dos subcompartimentos envolvidos na ventilação **(a)**: (i) a ação da musculatura acessória movimentando o tórax superior (RCp) para cima e anteriormente através da pressão negativa intrapleural nesta região; (ii) diafragma puxando o segmento toracoabdominal (RCab) para baixo e anteriormente devido à pressão gerada localmente; (iii) abdome (Ab) que recebe ação da Ppl e expande anteriormente, possibilitando assim a expansão do RCab caudalmente; Adaptado de Ward et al (13). **(b)** Visão anterior dos compartimentos ventilatórios: RCp e RCab são delimitados ao nível do processo xifóide; RCab e Ab são delimitados pela margem inferior do último arco costal (15).

A cinemática entre o subcompartimento RCp e o RCab não é independente, pois estes são interligados anatomicamente. Sendo assim, o deslocamento de um influenciará na pressão gerada no outro segmento, e, como resultado, na variação de volume. A magnitude da pressão pleural gerada em todo o tórax dependerá, portanto, (i) do grau de distorção torácica em relação à adotada na sua condição de equilíbrio (capacidade residual funcional – CRF), e (ii) da sincronia e inter-relação entre seus subcompartimentos (RCp e RCab) (16, 17).

### **1.3 Influência da posição corpórea, do gênero e da idade**

#### **1.3.1 Posição corpórea**

A literatura é controversa quanto à influência da posição corporal sobre a cinemática ventilatória, força muscular ventilatória e sobre o padrão respiratório.

Apesar de os músculos ventilatórios possuírem como função primária a geração de força para o sistema ventilatório, muitos deles também estão envolvidos em outras atividades, como a manutenção da postura (2).

Estudos prévios demonstraram que o diafragma pode ser recrutado durante atividades não respiratórias (18, 19) e que sua atividade postural pode ser controlada voluntariamente (20). A ação ventilatória do diafragma e de outros músculos respiratórios normalmente acontece de forma coordenada com outras funções, como o controle postural durante a movimentação dos

membros (19). Mesmo o músculo intercostal paraesternal tem função postural, pois sua atividade elétrica foi detectada durante a rotação do tronco (21). Os músculos abdominais, além da função ventilatória, também têm uma função antigravitacional e auxiliam na estabilização do tronco (22).

A capacidade de uma fibra gerar força depende do seu comprimento inicial determinado pela relação tensão-comprimento muscular (23). As mudanças de posição do corpo podem alterar o comprimento dos músculos ventilatórios, especialmente do diafragma, e isso influencia sua capacidade de gerar força (24).

Estudos prévios (25-30) demonstraram que o padrão ventilatório é influenciado pela posição corpórea. Durante a respiração tranquila, o padrão ventilatório é predominantemente torácico com o tronco ereto e predominantemente abdominal na posição supino (31).

Graças ao efeito da gravidade sobre o conteúdo e sobre a parede abdominal, a mudança da posição sentada para supino está relacionada com um aumento da complacência abdominal (32). Conseqüentemente, a resistência oferecida pelo conteúdo abdominal para a descida do diafragma é menos efetiva nesta postura (2).

A posição supino altera as pressões pleural e abdominal e pode reduzir a atividade da musculatura inspiratória (33-35).

Um estudo recente (36) demonstrou que a atividade coordenada dos músculos respiratórios se adapta às mudanças de posição, mas cada músculo responde de maneira diferente.

Em relação à geração de força muscular, foi demonstrado que, em indivíduos saudáveis, a posição corpórea não tem qualquer influência (37). Outros autores demonstraram que na posição sentada há maior geração de força que em decúbito dorsal ou com o tronco semi-elevado (24). Em parte, os achados controversos da literatura estão relacionados ao método de avaliação da força muscular ventilatória. Nos estudos mais antigos, os autores empregaram principalmente métodos volitivos de avaliação de força ventilatória, enquanto mais recentemente, a força ventilatória vem sendo mais

### **1.3.2 Gênero**

Alguns autores acreditam que compreender as diferenças fisiológicas entre gêneros seja fundamental tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes (38). A influência do gênero sobre o padrão ventilatório (39) pode ser atribuída às diferenças hormonais masculinas e femininas (40), estatura, tamanho do tronco e postura (30). A influência do gênero também foi documentada em relação à resposta ventilatória e sensorial durante o exercício progressivo em voluntários sadios (41).

Já foi demonstrado que os homens e mulheres têm características diferentes quanto à força muscular e a resistência à fadiga. Estas características são inatas e a maior força dos músculos esqueléticos encontrada na população masculina deve-se principalmente ao maior tamanho das fibras musculares. A principal diferença foi encontrada nos músculos da

porção superior do tronco, possivelmente porque é a região onde as mulheres concentram menos massa magra (42).

Especificamente em relação à força muscular ventilatória a grande maioria dos estudos aponta para redução da força muscular nas mulheres. Quando comparadas aos homens da mesma idade, e quando corrigido pela altura, as mulheres têm pulmões menores, vias aéreas mais estreitas e sua musculatura ventilatória gera menos força (43-49). O gênero é considerado para o cálculo de valores preditos de pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>), pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>) (50) e também para os valores preditos da *Sniff nasal inspiratory pressure* (SNIP) (51) na população brasileira, com fórmulas diferentes para o sexo feminino e masculino.

Tem sido descrito que a força muscular ventilatória é menor em mulheres quando avaliada tanto por métodos volitivos (47, 52, 53), quanto não volitivos (54).

Esta redução de força no sexo feminino pode ser atribuída em parte à sarcopenia relacionada ao déficit de estrógeno da menopausa (55). Deste modo, as mulheres podem apresentar alterações da cinemática ventilatória mais significativas que os homens, principalmente em situações de sobrecarga ventilatória (56).

Em relação ao comportamento da musculatura ventilatória no exercício, alguns autores tem demonstrado que, para a mesma ventilação, as mulheres têm maior trabalho respiratório que os homens. Como o trabalho está diretamente ligado ao consumo de oxigênio, as mulheres têm maior custo

energético respiratório. Isso indica que uma maior fração do consumo de oxigênio total é dirigida para os músculos respiratórios, o que pode influenciar a distribuição do fluxo sanguíneo durante o exercício (57).

O sistema respiratório feminino está em desvantagem mecânica durante o exercício intenso quando comparado ao sistema respiratório masculino. As mulheres apresentam várias características anatômicas e fisiológicas que explicam esta desvantagem. No sexo feminino, observa-se: menor capacidade vital e menor fluxo expiratório, menor diâmetro das vias aéreas e menor superfície de troca que nos homens da mesma idade. O estrógeno e a progesterona podem influenciar a ventilação, o metabolismo, a termorregulação e a função pulmonar durante o exercício. Ao exercício intenso, as mulheres apresentam maior limitação do fluxo expiratório e pior troca gasosa, o que resulta em maior trabalho respiratório e maior hipoxemia arterial. Este conjunto de alterações tem como consequência a redução da capacidade aeróbica e da tolerância ao exercício em mulheres (58). As mulheres têm de mecanismos adaptativos para compensar estas desvantagens, mas estes mecanismos ainda não foram completamente compreendidos (59).

### **1.3.3 Idade**

Nos seres humanos, a redução da massa e força muscular esquelética começa a ocorrer por volta dos 30 anos de idade (60). A progressão desta perda varia de meio a um por cento ao ano e o maior declínio acontece após os 65 anos de idade (61).

A musculatura ventilatória não é poupada. Indivíduos idosos podem cursar com sarcopenia diafragmática relacionada ao envelhecimento, atrofia muscular e conseqüente redução da capacidade de geração de força (60).

As alterações musculoesqueléticas relacionadas ao envelhecimento ocorrem simultaneamente com as alterações na função pulmonar. Alguns autores sugerem que a redução da força muscular pode ser responsável pelas alterações da função pulmonar relacionadas ao envelhecimento (62).

O diâmetro ântero-posterior do tórax e a cifose torácica se intensificam com o envelhecimento, diminuindo, desse modo, a curvatura do diafragma e, conseqüentemente, sua capacidade de gerar força (63). Adicionalmente, como conseqüência da calcificação das cartilagens costocodrais e das articulações, os espaços intercostais ficam reduzidos, diminuindo a complacência da caixa torácica (64). Além da redução da complacência da caixa, o envelhecimento leva à redução da força e da resistência à fadiga dos músculos ventilatórios (65, 66).

Alguns estudos já demonstraram que a força muscular ventilatória avaliada de maneira não volitiva diminui com a idade (67-70) (71). O mesmo acontece em relação à resistência à fadiga (71). O fator idade é considerado para o cálculo de valores preditos de  $P_{Imáx}$ ,  $P_{Emáx}$  (50) e também para os valores preditos de SNIP (51) na população brasileira.

A força diafragmática é menor em indivíduos idosos sadios quando comparada aos jovens. Esta diminuição relacionada com a idade é relativamente pequena (25%), o que provavelmente não afeta a ventilação

tranquila, já que apenas uma pequena parte da força muscular diafragmática (5%) é utilizada. Já em condições de sobrecarga ventilatória, como por exemplo, durante o exercício intenso, tal redução pode predispor os idosos à fadiga diafragmática (72).

Embora a maior parte dos estudos demonstre redução de força muscular ventilatória relacionada ao envelhecimento (52, 73-75), um estudo (76) não encontrou correlação entre a idade e a força ventilatória estática.

Outro aspecto relevante da cinemática ventilatória já observado em idosos foi uma pior sincronia toracoabdominal, com maiores valores de ângulo de fase para indivíduos mais velhos (39).

A fraqueza muscular relacionada ao envelhecimento pode levar à hipoventilação, a um padrão de respiração mais superficial e menor tolerância ao exercício. A relevância clínica de tais achados é que a fraqueza muscular relacionada ao envelhecimento é mais importante em situações de sobrecarga do sistema respiratório, como a insuficiência cardíaca e a pneumonia. Se a fraqueza muscular for muito significativa, ela pode por si só levar à insuficiência respiratória (77).

Não é completamente estabelecido como o envelhecimento afeta a cinemática ventilatória e quais são os mecanismos adotados pela população idosa para compensar essas modificações estruturais (56).

#### **1.4 A musculatura ventilatória durante o exercício**

Ao repouso, o diafragma é o principal músculo responsável pela insuflação torácica. Entretanto, mesmo em atividades físicas de leve intensidade, o bom desempenho e a sincronia toracoabdominal, são fundamentais para que se mantenha um padrão ventilatório eficaz e com baixo custo energético. Com a progressão do exercício, o maior recrutamento da musculatura inspiratória acessória, insuflando o RCp, e a ação da musculatura abdominal na expiração (mantendo uma área de inserção diafragmática suficiente no gradeado costal - zona de aposição), proporcionam menor sobrecarga e otimização do trabalho diafragmático (16, 17).

Stubbing e colaboradores (78) demonstraram que, durante o exercício em indivíduos saudáveis, a sensação de desconforto é reduzida quando o trabalho ventilatório é distribuído entre os diferentes grupos musculares ventilatórios. No recrutamento, quase que exclusivamente diafragmático, o grau de desconforto foi maior quando comparado à condição onde o mesmo trabalho ventilatório foi compartilhado entre o diafragma e a musculatura inspiratória acessória. Não somente o trabalho total foi distribuído entre os diferentes compartimentos respiratórios, mas tal padrão também maximizou a capacidade do diafragma de gerar força sem fadiga precoce.

Não só os músculos inspiratórios têm papel fundamental na mecânica ventilatória, mas também os expiratórios. Para que, no final de uma expiração, o diafragma esteja em uma conformação posicional favorável sobre o gradeado intercostal, é essencial que os músculos abdominais tenham gerado uma

expiração eficaz previamente. Caso contrário, haverá um aprisionamento aéreo progressivo e os músculos inspiratórios terão de realizar um trabalho cada vez maior durante os ciclos inspiratórios, o que não é vantajoso para qualquer indivíduo ao esforço (2).

A ação dos músculos abdominais permite que o diafragma desenvolva ações essenciais, principalmente nas situações de maior demanda ventilatória, como ocorre no exercício. O diafragma contrai-se de forma quase isotônica (através da redução da pressão abdominal em paralelo com a redução da pressão pleural). Os músculos abdominais atuam produzindo uma deflação no subcompartimento inferior, prevenindo distorções da caixa torácica. O relaxamento gradual da musculatura abdominal durante a inspiração permite que a caixa torácica expanda, e que a pressão transdiafragmática reduza. E função da ação da musculatura abdominal, a sobrecarga sobre o diafragma é menor e o incremento do *drive* central para o diafragma, com a progressão do exercício, é convertido preferencialmente em velocidade de encurtamento e não geração de pressão (79)

No exercício, a contração ativa dos músculos abdominais na expiração reduz o volume pulmonar ao fim da expiração (VPFE), favorecendo a relação tensão-comprimento do diafragma. Além disso, a contração dos músculos abdominais na expiração desloca o conteúdo abdominal cranialmente e a caixa torácica para fora. Ao relaxarem, na inspiração que se segue, há uma redução abrupta da pressão abdominal, que favorece o fluxo e aumenta o recuo da caixa torácica, favorecendo a inspiração (80).

Em indivíduos saudáveis, durante o exercício, há uma combinação precisa entre o incremento da demanda metabólica e a ventilação. Há um aumento progressivo da ventilação minuto (VE), mas simultaneamente, ocorre uma minimização do trabalho mecânico realizado pelos músculos respiratórios. O aumento do VE é realizado por incrementos proporcionais do volume corrente (VC) e da frequência respiratória ( $f$ ) em exercício de baixa a moderada intensidade. Em cargas mais elevadas, o VC atinge um platô, e aumentos subsequentes de VE são alcançados por incrementos da  $f$ , mas com reduções proporcionais no tempo ins e expiratório. Os ciclos inspiratórios reduzidos encurtam o tempo de contração diafragmática e reduzem a susceptibilidade do diafragma à fadiga (79).

O sistema respiratório normalmente não é o fator limitante do fornecimento de oxigênio para os músculos durante o esforço máximo em indivíduos sadios (81). A vasoconstrição periférica e o esgotamento de produção de energia na musculatura periférica constituem, habitualmente, os fatores limitantes mais importantes (82).

A idade avançada, o sexo feminino e a falta de treinamento físico estão associados à menor capacidade de exercício (83). Ainda não foi completamente descrito, no entanto, o papel da musculatura ventilatória na menor tolerância ao exercício nestes indivíduos.

## 1.5 Fadiga muscular ventilatória

Define-se fadiga muscular como a perda da capacidade de gerar força e/ou velocidade resultante de atividade muscular sob carga, que é reversível com o repouso (84). Alguns estudos já demonstraram que a fadiga muscular ventilatória pode contribuir para a insuficiência respiratória (1). Pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem cursar com fadiga muscular ventilatória (85), bem como os portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA)(86). O mesmo pode ocorrer com indivíduos saudáveis em situações de aumento do trabalho respiratório, como no exercício intenso (87).

Em um primeiro momento, o termo fadiga pode permanecer incoerente quando abordado em indivíduos saudáveis, no entanto estudos da década de 90 (88) já demonstravam que a fadiga pode ocorrer nestes indivíduos, sem que venha acompanhada de sinais ou sintomas insuficiência respiratória. Mas os estudos iniciais avaliaram apenas medidas volitivas.

Mais recentemente, a estimulação neural tem fornecido evidências objetivas de que o diafragma e músculos abdominais são susceptíveis à fadiga com o exercício intenso sustentado. A fadiga está relacionada a níveis elevados de trabalho muscular respiratório, combinado com um aumento da competição pelo fluxo de sangue com músculos locomotores. O metaborreflexo respiratório reduz o fluxo de sangue na periferia e aumenta a fadiga muscular dos membros inferiores ao exercício (87).

Não somente no exercício intenso, mas em outras situações de hiperventilação, como por exemplo, uma manobra de hiperventilação voluntária, a contratilidade diafragmática diminuiu após dois minutos (89, 90).

Usualmente, comparam-se os valores de pressão esofágica (Pes), pressão gástrica (Pga) e pressão transdiafragmática (Pdi) basais obtidos com o *Twitch* (Tw) com os obtidos ao final do exercício para detectar a fadiga muscular ventilatória (91). O diagnóstico de fadiga muscular ventilatória é usualmente considerado quando se observa uma queda de 10% nos valores pressóricos basais (92, 93).

Já foi demonstrado que em indivíduos saudáveis, a fadiga não acontece durante, mas após o exercício (89).

## **1.6 Mobilidade e espessamento diafragmático**

O uso do Ultrassom (US) para avaliação do diafragma tem sido explorado na literatura mais recentemente. A padronização da técnica do US foi aprimorada, permitindo a mensuração da mobilidade e espessura do diafragma de forma reprodutível e acurada (94-98).

A avaliação do diafragma com US foi empregada em doenças respiratórias como a asma crônica (99), fibrose cística (100, 101), DPOC (102, 103), paralisia diafragmática (104), na insuficiência respiratória aguda e desmame da ventilação mecânica (105-108).

Considerando-se que a força muscular é maior no sexo masculino do que no sexo feminino (47, 109-112) e que a força de um músculo depende em parte da sua área de secção transversa (113-115) o gênero pode representar um fator chave para examinar a relação entre a espessura do diafragma e força inspiratória. Contudo, poucos estudos (97, 116-118) correlacionaram os achados do US com medidas de força em indivíduos saudáveis, resultando em achados controversos. As controvérsias entre estes estudos podem ser parcialmente atribuídas às questões metodológicas, como pequenas amostras de indivíduos que não foram divididos uniformemente quanto ao gênero. Estes resultados conflitantes aparecem tanto nos estudos com indivíduos saudáveis (107, 116, 117, 119) quanto em doentes (120, 121).

Ademais, não há até o momento referências nacionais de mobilidade e espessamento diafragmático avaliado pelo US.

Assim, a compreensão das correlações entre as variáveis avaliadas ao US do diafragma e a força ventilatória em indivíduos saudáveis é fundamental, uma vez que o US do diafragma pode ser uma ferramenta útil na avaliação das doenças respiratórias.

## **1.7 Racional do estudo**

Este é o primeiro estudo que faz uma abordagem integrativa do assunto. Avaliamos o comportamento da musculatura ventilatória em diferentes posições. Além disso, fizemos avaliações ao repouso (mensuração de força estática e avaliação do diafragma ao US), ao exercício (medidas dinâmicas de

força, padrão de recrutamento muscular e sincronia toracoabdominal) e após o exercício (avaliação de fadiga ventilatória) em indivíduos saudáveis de ambos os gêneros e diferentes faixas etárias. A maioria dos estudos anteriores fragmentou a compreensão do assunto.

Não é de nosso conhecimento que existam estudos na literatura que tenham avaliado a influência de todas estas variáveis sobre a musculatura ventilatória.

Também não há referências nacionais de mobilidade e espessamento diafragmático avaliados pelo US, bem como a correlação destas variáveis com a força muscular ventilatória em indivíduos saudáveis.

## **1.8 Hipótese principal**

Considerando que a literatura aponta para uma redução de força estática relacionada ao gênero e ao envelhecimento, hipotetizamos que, comparados aos outros grupos, mulheres e idosos submetidos à sobrecarga ventilatória do exercício, desenvolvam diferentes comportamentos da musculatura ventilatória:

- Pior acoplamento neuromecânico;
- Maior assincronia toracoabdominal;
- Recrutamento mais precoce da musculatura acessória;
- “Ineficiência ventilatória” traduzida por maior custo energético (trabalho);
- Maior proporção de fadiga inspiratória e expiratória após o exercício.

### **1.9 Hipóteses secundárias**

Considerando que existe uma correlação entre a área de secção cruzada (espessura) dos músculos esqueléticos e a força muscular, e que esta é maior em homens, hipotetizamos que a espessura do diafragma ao ultrassom possa refletir as alterações de força relacionadas ao gênero.

Por fim, acreditamos que as mudanças de posição corpórea possam alterar o grau de sincronia toracoabdominal e a capacidade de geração de força da musculatura ventilatória.

## **1.10 OBJETIVOS**

### **1.10.1 Objetivo primário:**

- Comparar o comportamento da musculatura ventilatória em indivíduos saudáveis categorizados por gênero e faixas etárias, ao repouso e ao exercício.

### **1.10.2 Objetivos secundários:**

- Caracterizar a mobilidade, a espessura e a capacidade de espessamento do diafragma ao ultrassom em homens e mulheres;
- Correlacionar a mobilidade, a espessura e a capacidade de espessamento do diafragma ao ultrassom com a força muscular ventilatória;
- Comparar o comportamento da musculatura ventilatória em indivíduos saudáveis em diferentes posições corporais.

## **1.11 Implicações clínicas**

O estudo da muscular ventilatória em saudáveis permitirá o aprimoramento do conhecimento sobre a fisiologia e poderá guiar intervenções futuras. Além disso, os achados do presente estudo serão comparados aos valores das mesmas variáveis em doenças respiratórias e neuromusculares em trabalhos futuros.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo transversal, com uma amostra de 60 voluntários sadios de ambos os sexos, divididos em três grupos de acordo com a faixa etária (20 a 39 anos, 40 a 59 anos e 60 a 80 anos). Esta divisão baseou-se em estudo prévio (122) que avaliou a influência da idade e do sexo sobre o padrão respiratório e movimento toracoabdominal em indivíduos saudáveis.

### **2.2 Aprovação da pesquisa**

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

## 2.3 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no OpenEpi versão 3 com Teste t de Student. Foram comparadas as médias da variável de desfecho primário (Pdi) da respiração tranquila em dois grupos diferentes quanto ao gênero e faixa etária, extraídos das nossas coletas preliminares. Para um intervalo de confiança de 95%, com um poder de 80%, cada grupo precisaria conter 10 indivíduos, totalizando uma amostra de 60 (Figura 2).

Tamanho da amostra para comparar duas médias			
Intervalo de confiança % (bilateral)	95	<i>Informe um valor entre 0 e 100, geralmente 95%</i>	
Poder	80	<i>Informe um valor entre 0 e 100, geralmente 80%</i>	
Razão do tamanho da amostra (Grupo 2/Grupo 1)	1		
	Grupo 1		Grupo 2
		e	
Média	13,2		8,7
Desv. Pad.	5,4		2,6
Variância			
			<i>Informe as médias OU as diferenças na próxima linha ou Diferença</i>
			<i>Entre o Desv. Padrão OU Variância de cada grupo</i>

Tamanho da amostra para comparar duas médias			
Dados de entrada			
Intervalo de confiança (bilateral)	95%		
Poder	80%		
Razão do tamanho da amostra (Grupo2/Grupo 1)	1		
	Grupo 1	Grupo 2	Diferença*
Média	13	8	5
Desvio padrão	5	2	
Variância	25	4	
Tamanho da amostra do grupo 1	10		
Tamanho da amostra do grupo 2	10		
Tamanho total da amostra	20		

\*Diferença entre as médias

Figura 2 - Cálculo amostral

## 2.4 População

Esta amostra de voluntários sadios contemplava: acompanhantes de pacientes de outros protocolos, membros de laboratórios de pesquisa ou funcionários da instituição (InCor / Hospital das Clínicas / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), além de voluntários indicados por indivíduos que já haviam participado da pesquisa.

Os voluntários eram abordados pela pesquisadora, informados sobre a pesquisa e, uma vez demonstrados interesse em participar do protocolo, era verificado se preenchiam os critérios do estudo.

## **2.5 Critérios de inclusão**

O estudo utilizou uma amostra de adultos saudáveis recrutados no período de 11/2012 a 09/2016, definidos por:

- Idade > 18 anos;
- CVF > 80% do predito (123);
- VEF1 > 80% do predito (123);
- VEF1/CVF > 0,7 (124);
- IMC: 18,5 a 30 kg/m<sup>2</sup>

## **2.6 Critérios de exclusão**

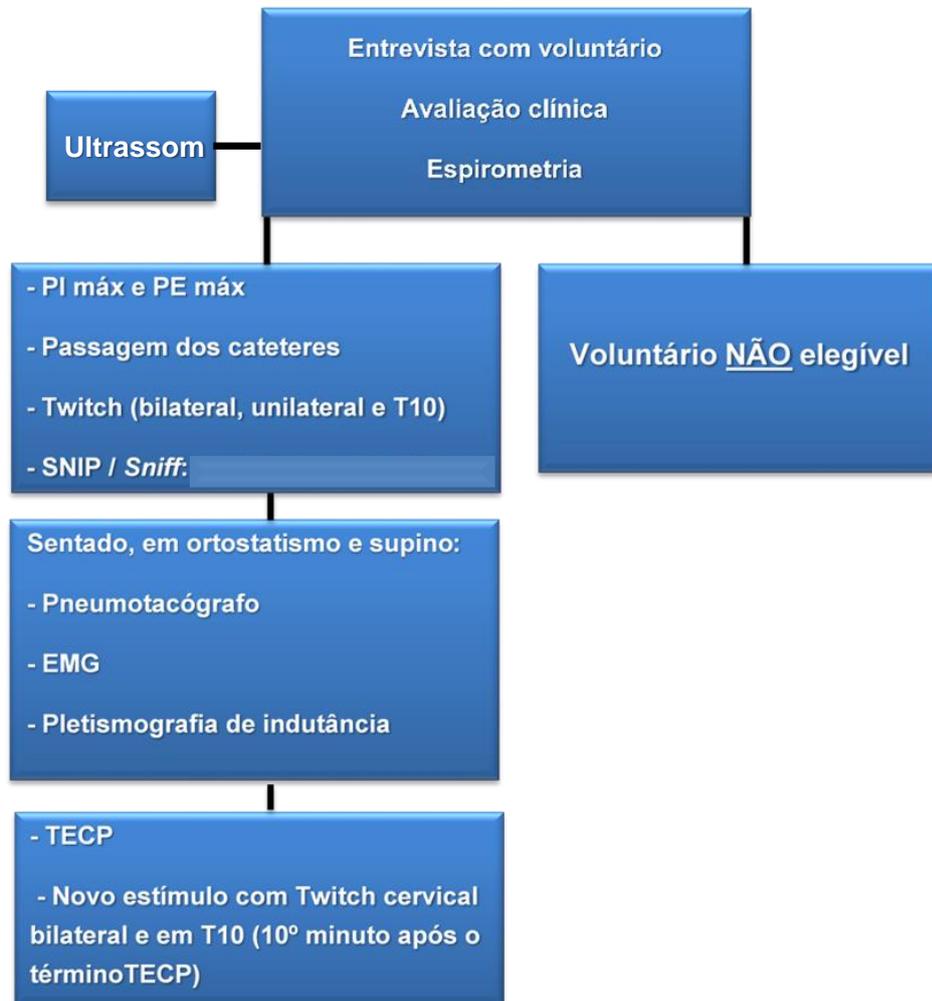
- Presença de doenças cardiovasculares ou musculoesqueléticas que pudessem limitar o exercício;
- Presença de sintomas gripais nos últimos 7 dias;
- Indivíduos com obstrução nasal (desvio de septo, pólipos ou congestão nasal) que pudesse dificultar ou impedir a realização de algumas medidas, como o SNIP e o *Sniff*;

- Gestantes;
- Indivíduos com alterações cognitivas, que pudessem limitar a compreensão e/ou execução das medidas;
- Tabagistas;
- Ex-tabagistas com carga tabágica >20 anos / maço;
- Indivíduos previamente submetidos a procedimentos cirúrgicos que pudessem comprometer as medidas, como por exemplo abdominoplastia, cirurgia bariátrica ou cirurgia torácica;
- Atletas com prática de atividade  $\geq 3$  vezes por semana e duração  $\geq 30$  min, nos últimos 3 anos (125);
- Indivíduos submetidos a treinamento muscular ventilatório.

## **2.7 Visita**

Cada voluntário compareceu uma vez ao laboratório de avaliação muscular ventilatória (Figura 3). Inicialmente era apresentado o TCLE. Possíveis dúvidas eram esclarecidas e, após a assinatura do termo, a avaliação era iniciada por uma anamnese clínica.

A realização de todos os testes teve duração aproximada de três horas. Todos os métodos diagnósticos serão detalhadamente descritos a seguir.



**Figura 3** - fluxograma do protocolo de avaliação muscular ventilatória

### 2.7.1 Espirometria

As medidas espirométricas foram realizadas no sistema Vmax (*CareFusion, San Diego, CA*). Pelo menos três manobras expiratórias forçadas aceitáveis e reproduzíveis de acordo com os critérios da *American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS) 2005* (126). As principais

variáveis analisadas foram: a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no 1º segundo ( $VEF_1$ ) em valor absoluto e percentual do predito (127), além da relação  $VEF_1/CVF$ . Se a espirometria não tivesse alterações, os demais testes eram realizados. Caso contrário, o voluntário era excluído do estudo e as etapas seguintes não eram realizadas.

### **2.7.2 Ultrassom diafragmático (US)**

O US foi adicionado ao estudo com o intuito de complementar a avaliação muscular ventilatória por ser uma técnica com inúmeras vantagens: é não-invasivo, pode ser realizada a beira leito, não utiliza radiação ionizante, é acessível e reproduzível.

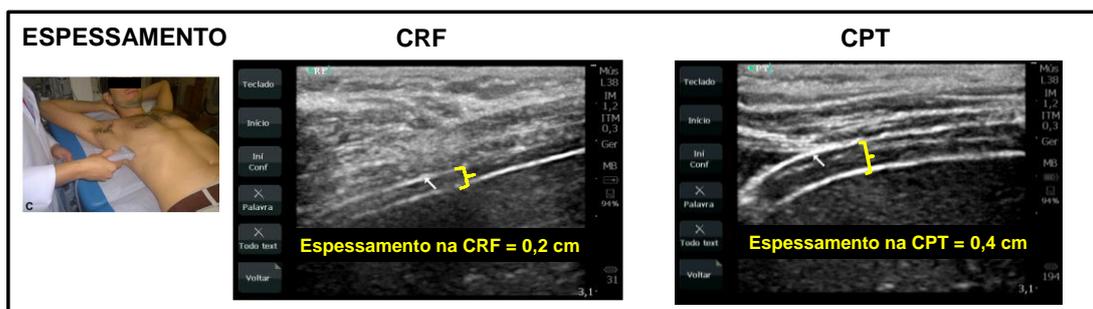
Quarenta voluntários da amostra original foram submetidos ao exame do US (como ele foi a última ferramenta incorporada ao protocolo, nem todos os voluntários têm estas medidas). Avaliamos o hemidiafragma direito utilizando o equipamento Nanomaxx (*Sonosite, Bothell, WA, EUA*). A avaliação do diafragma ao US foi realizada com os indivíduos na posição supino, com a cabeceira elevada a 30 graus.

Avaliamos a mobilidade do diafragma (Figura 4) na respiração tranquila e profunda. A espessura do diafragma foi observada em dois momentos: na capacidade residual funcional (CRF) e após uma manobra de inspiração profunda e sustentada, na capacidade pulmonar total (CPT).

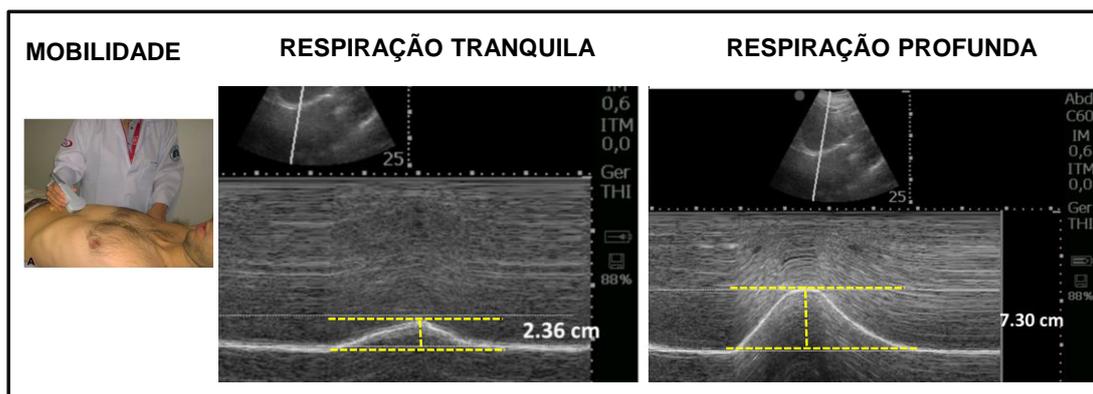
Para avaliação da mobilidade diafragmática, utilizamos um transdutor convexo (2-5 MHz) através da técnica subcostal (94-96) posicionando o

transdutor na região subcostal anterior entre as linhas médio-clavicular e axilar anterior. No modo bidimensional (modo B), o transdutor foi apontado medial e anteriormente, de modo que o feixe do US atingisse o terço posterior do hemidiafragma direito. Em seguida, com o modo M, medimos a amplitude da excursão craniocaudal diafragmática durante a respiração tranquila e numa manobra de inspiração profunda.

A espessura diafragmática (Figura 5) foi medida com um transdutor linear (6-13 MHz). O transdutor era posicionado sobre a zona de aposição do diafragma, próximo ao ângulo costofrênico (97) entre a linha axilar anterior e média, no décimo espaço intercostal. No modo B do US, utilizamos marcadores para mensurar a espessura do diafragma. Demarcamos os limites a partir da porção média da linha hiperecótica (linha pleural) mais superficial para a porção média da linha hiperecótica mais profunda (linha peritoneal). A média de três aferições foi registrada. A espessura do diafragma ao fim de uma expiração tranquila, na CRF, foi denominada de espessura mínima ( $E_{min}$ ) e ao fim de uma inspiração máxima até a CPT, de espessura máxima ( $E_{máx}$ ). Em seguida, calculamos a fração de espessamento (FE) do diafragma expressa pela seguinte relação:  $FE = [(E_{máx} - E_{min}) / E_{min}] * 100$



**Figura 4** - Ultrassom do diafragma para avaliação da mobilidade pela técnica subcostal



**Figura 5** - ultrassom do diafragma para avaliação do espessamento

### 2.7.3 Pressão inspiratória e Pressão expiratória máxima

Antes da monitorização invasiva, eram realizadas medidas das pressões inspiratórias e expiratórias máximas (PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>). Em nosso estudo, as medidas foram realizadas utilizando-se o sistema de manovacuumetria digital Micro RPM (*CareFusion, San Diego, CA*). A medida da PI<sub>máx</sub> foi feita com o voluntário sentado, com um clipe nasal. Solicitávamos que o indivíduo expirasse até o volume residual (VR), e em seguida realizasse uma inspiração máxima, mantida por 1 a 2 segundos. Para evitar que o fechamento da glote e a pressão gerada pelos músculos da boca superestimasse a medida, havia uma abertura de 2 mm de diâmetro no bucal (128). A manobra foi repetida de 3 a 8 vezes, até que não houvesse mais incremento, e o valor considerado foi o maior obtido. A reprodutibilidade da medida da PI<sub>máx</sub> é de 10%(129).

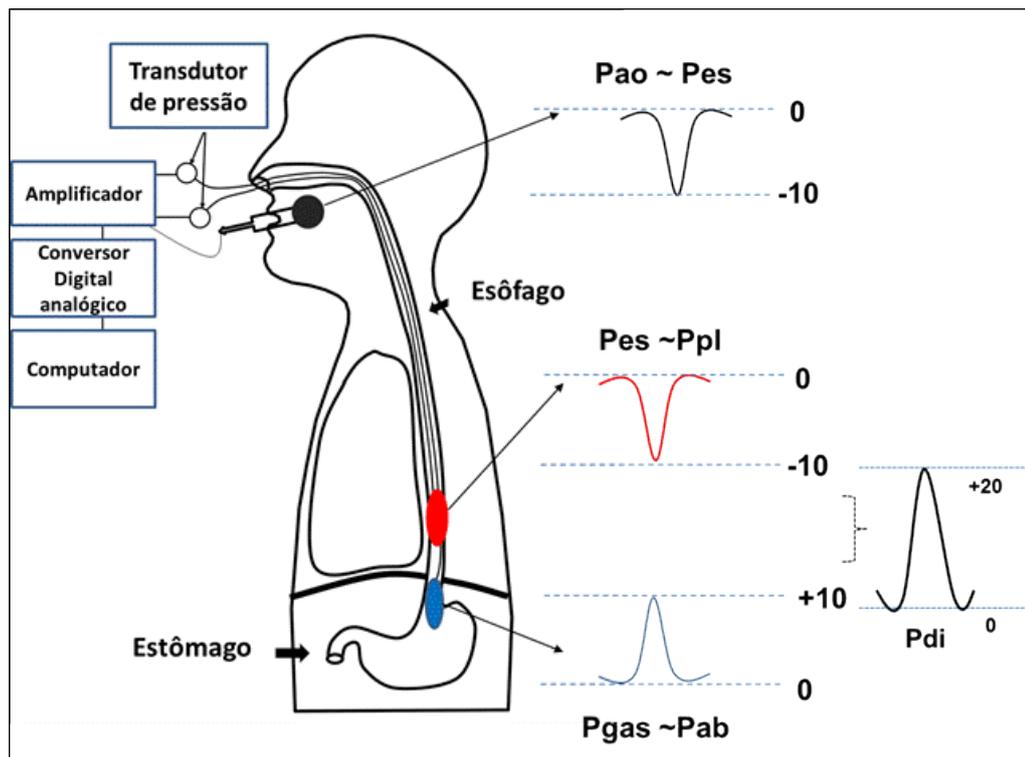
Para a medida da PE<sub>máx</sub>, solicitávamos que o indivíduo inspirasse até a CPT, e em seguida realizasse uma expiração máxima, mantida por 1 a 2 segundos. A manobra era repetida de 3 a 8 vezes, até que não houvesse mais

incremento. O valor considerado foi o maior obtido, com 10% de reprodutibilidade.

#### **2.7.4 Cateteres com balão esofágico e gástrico**

Em seguida eram passados os cateteres com balões (esofágico e gástrico). As medidas das pressões esofágica (Pes), gástrica (Pga) e transdiafragmática (Pdi) foram obtidas através do uso de um cateter de silicone com sensores de pressão em seu terço distal, envoltos por um balão de plástico estéril (*Esophagealballoon cateter set, adult size, CooperSurgicalCompany, Germany*). Como foram necessárias as mensurações da Pes e Pga simultaneamente, foram alocados dois cateteres.

Para o estudo completo da mecânica do sistema respiratório é necessário mensurar a Pes e Pga. A Pes representa uma medida indireta, mas acurada da pressão pleural (Ppl), que reflete a ação da musculatura diafragmática e inspiratória acessória. A Pga indica, por sua vez, a ação do diafragma na inspiração e da musculatura abdominal durante a fase expiratória. Especificamente sobre a ação isolada do diafragma, o melhor índice é o cálculo da pressão transdiafragmática representada pela diferença entre a Pga e a Pes [ $Pdi = Pga - Pes$ ] (11). A Pdi representa a força específica do diafragma, principal músculo inspiratório por ser responsável por 60 a 70% do volume corrente da respiração tranquila (130) (Figura 6).



**Figura 6** - representação esquemática do posicionamento dos balões esofágico e gástrico – adaptado de (11) e das pressões avaliadas

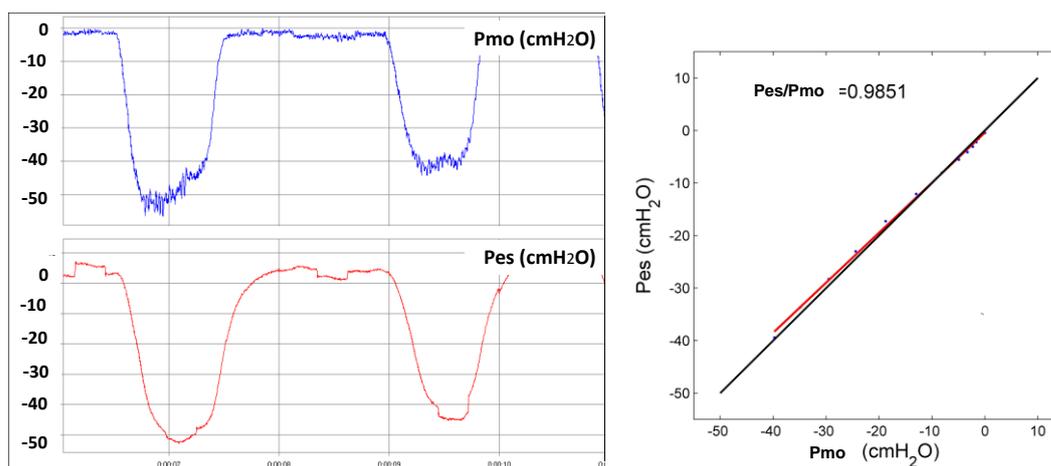
Os sensores de pressão eram calibrados antes de cada coleta, utilizando valores de pressões conhecidos (cmH<sub>2</sub>O) em uma coluna com água (10).

A passagem dos cateteres (Figura 7) era feita na posição sentada, após o uso de anestésico nasal e na orofaringe.



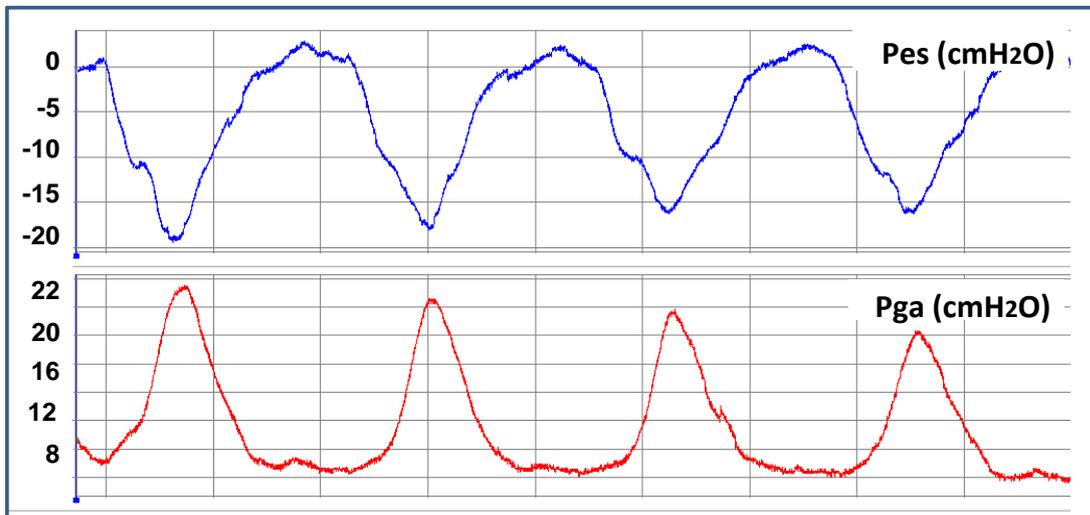
**Figura 7** - inserção dos cateteres via nasal

Para verificação do correto posicionamento do cateter esofágico, eram realizadas manobras de oclusão bucal, durante as quais os valores de pressão gerados na boca ( $P_{mo}$ ) também eram obtidos. A concordância entre as duas medidas ( $P_{es}$  e  $P_{mo}$ ) deveria ser de pelo menos 80% (131) (Figura 8).



**Figura 8** - Concordância dos valores de  $P_{es}$  e  $P_{mo}$  durante a manobra de oclusão

Quando o cateter gástrico estava corretamente posicionado, observava-se uma deflexão positiva da curva na tela do sistema de aquisição (Figura 9).



**Figura 9** - imagem em espelho das pressões esofágica e gástrica durante a manobra de inspiração profunda para verificação do posicionamento dos cateteres

### 2.7.5 Estimulação neural magnética (*Twitch*)

Na sequência, eram realizadas as medidas de Pes, Pga e Pdi após um estímulo magnético (*Twitch*) do nervo frênico.

O *Twitch* consiste na criação de um campo magnético justa feixe neural, seguido por uma despolarização e um estímulo sobre o músculo correspondente, o que gera uma contração muscular involuntária ou esforço independente. Pode-se atingir a contração máxima de acordo com o aumento da intensidade dos estímulos magnéticos (132). Outras vantagens da estimulação magnética: [1] é indolor, pois age somente nas fibras neurais mais largas, e não nas fibras sensitivas de menor tamanho; [2] seu campo de

estímulo não necessita isolar o feixe neural (diferente do estímulo elétrico), o que facilita tecnicamente sua aplicação clínica.

Como cada hemidiafragma é inervado pelo frênico correspondente, que se origina na altura das vértebras C3-C5, a estimulação magnética de superfície foi realizada na região cervical, na borda posterior do músculo esternocleidomastóideo, ao nível da cartilagem cricóide (132).

O voluntário permanecia na posição sentada, com clipe nasal e respirando normalmente utilizando um bucal. Ao final de uma expiração tranquila (na CRF) era disparado o estímulo magnético supramáximo pelo equipamento MagProCompact (*MagVenture, Denmark*) utilizando da bobina em 8 (*MC-B35, MagPro, MagVenture*) na região cervical descrita acima (Figura 10).



**Figura 10** - Estímulo magnético cervical para medida da pressão esofágica e gástrica através dos cateteres inseridos via nasal

Em função da necessidade de se aplicar um estímulo sobre os nervos frênicos bilateralmente, foi necessário o uso sincronizado de dois geradores e

duas bobinas. Tanto para os estímulos unilaterais quanto bilaterais, foram realizadas cinco repetições. Registrávamos o maior valor das medidas desde que obedecidos critérios de reprodutibilidade.

Para a medida da maior força expiratória não volitiva, foram estimuladas as raízes nervosas na altura da décima vértebra torácica (T10) com bobina circular (Figura 11). A Pga obtida forneceu a medida da força expiratória abdominal. Após se atingir um estímulo supramáximo, confirmado pelo gráfico da Pga (11), foi considerado o maior valor gerado.



**Figura 11** - estímulo magnético aplicado na altura da décima vértebra torácica

#### **2.7.6 SNIP**

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 ao fungar (“*sniff*” no inglês). A SNIP mede a ação conjunta do diafragma e dos outros músculos inspiratórios e reflete

acuradamente a pressão esofágica (Pes), com a vantagem de ser não invasiva (133, 134).

Uma narina permanecia totalmente ocluída com um plugue nasal, evitando-se o escape de pressão, enquanto a outra permanecia pérvia. Após um período de respiração tranquila, a manobra iniciava-se com uma inspiração profunda e rápida a partir da CRF e com a boca fechada. Foi necessário comando verbal vigoroso, uma vez que a manobra deveria ser curta ( $\leq 500$  ms) e explosiva, de tal forma que provocasse o colapso da narina contralateral. Foram realizadas dez repetições, exceto que fosse observado um incremento considerável dos valores obtidos nas últimas manobras. Neste caso eram repetidas (135). O valor considerado foi o maior obtido e o critério de reprodutibilidade também foi de 10%.

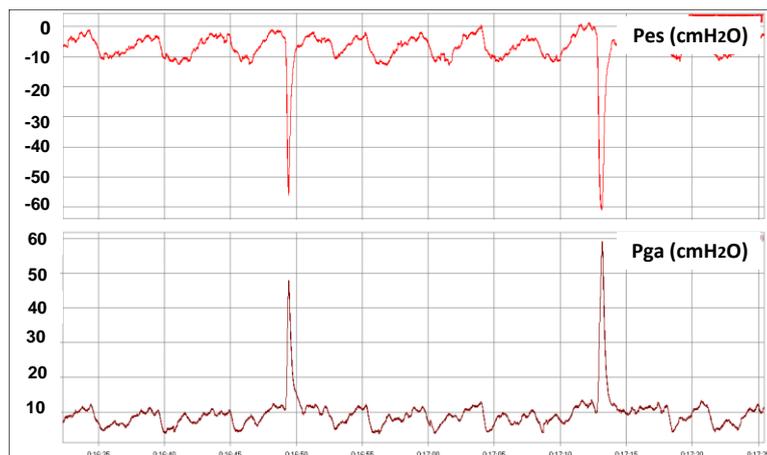
A medida do SNIP foi realizada utilizando-se o sistema de manovacuometria digital Micro RPM (*CareFusion, San Diego, CA*) (Figura 12). Os voluntários realizaram as manobras com intervalo de 30 segundos entre elas.



**Figura 12** - Voluntário com o plugue nasal posicionado para realizar a manobra de SNIP. Diferentes tamanhos de plugue para conexão ao manovacômetro

### 2.7.7 Manobra de *Sniff*

Simultaneamente, já com os sensores esofágico e gástrico posicionados, eram obtidos os valores de Pes, Pga e Pdi durante a manobra de *Sniff* que consiste em um esforço inspiratório máximo e instantâneo após uma expiração tranquila. As imagens da Pes e da Pga durante a manobra de *Sniff* aparecem na Figura 13. Foram realizadas pelo menos dez manobras máximas. Como critério de reprodutibilidade, os valores máximos devem diferir menos do que 5%(136).



**Figura 13** - deflexão negativa da Pes e positiva da Pga durante a manobra de *Sniff*

### 2.7.8 Avaliação de repouso

Após a obtenção das forças estáticas máximas, volitivas e não volitivas, os pacientes foram monitorados por 3 minutos de respiração tranquila nas

diferentes posições corpóreas (sentado, em pé e supino com a cabeceira elevada a 30 graus) (Figura 14)..



**Figura 14** - avaliação dos voluntários monitorizados em diferentes posições

Para a captação do fluxo e consequente obtenção do volume corrente, utilizamos um pneumotacógrafo (*Rudolph linear pneumotach 4830, Hans Rodolph, USA*), previamente calibrado. Em seguida, foram instalados eletrodos de superfície para a eletromiografia e também a colocação das faixas do pletismógrafo de indutância.

### **2.7.9 Eletromiografia de superfície**

A eletromiografia (EMG) consiste na captação de alterações elétricas da fibra muscular durante sua excitação e posterior contração. Os sinais são

captados por eletrodos de superfície para então serem amplificados, filtrados e digitalizados para uma tela. A EMG da musculatura ventilatória é usada também para acessar suas intensidades e padrões de ativação, além da respectiva eficácia de cada músculo quando na condição de maiores sobrecargas, como na hiperventilação ao esforço (11, 137).

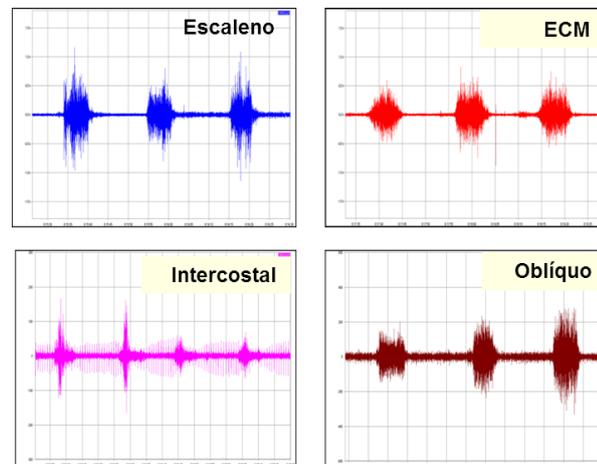
Em nosso protocolo, optamos por utilizar a EMG de superfície (11, 12, 137, 138) ao invés da EMG por agulha, por se tratar de um método sensível na captação da contração da musculatura ventilatória (139), não invasivo, e, portanto, mais seguro para a monitorização em diferentes posições corpóreas e diferentes intensidades de exercício.

Os eletrodos de superfície (*Norotrode 20, Myotronics, WA, USA*) foram colados sobre a pele após a região ser bem limpa para melhorar a transmissão do sinal elétrico (140).

Foram monitorizados os seguintes grupos musculares durante as avaliações de repouso e durante o teste de exercício cardiopulmonar (Figura 15):

- escaleno (Sca): um eletrodo no triângulo cervical, lateralmente à borda clavicular do esternocleidomastóideo;
- esternocleidomastóideo (ECM): em seu ramo esternal, dois centímetros acima da sua inserção no esterno;
- intercostal paraesternal (IC): no segundo espaço intercostal direito;

- oblíquo externo (Obex), dois centímetros acima da espinha ílíaca anterossuperior, na linha média entre a cicatriz umbilical e a espinha ílíaca anterossuperior (36).



**Figura 15** - sinal da EMG de superfície dos músculos monitorizados em nosso estudo

O sinal da EMG pode ser interpretado visualmente através de seus componentes de amplitude e duração ou através de um valor numérico que é obtido com a elevação ao quadrado da amplitude do sinal, seguida da extração da raiz quadrada desse número (“*RMS*”, do inglês “*root mean square*”) (129).

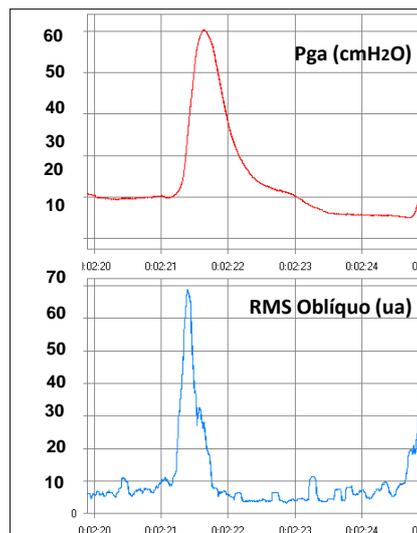
### 2.7.10 Tosse

A Pga medida durante a tosse é um teste complementar na investigação da fraqueza muscular expiratória, uma vez que a musculatura abdominal é a principal responsável pelo fluxo expiratório (129). O indivíduo na posição sentada foi instruído a inspirar até a CPT e então tossir com força

máxima, repetindo a manobra com intervalo de 30 segundos até que o valor não aumentasse mais. Normalmente, eram necessárias até seis manobras (141).

Na prática clínica, a medida da Pga durante a tosse é útil para pacientes que não conseguem realizar a medida de PEmáx para avaliação da força muscular expiratória (54).

Durante a manobra de tosse obtínhamos também os valores da eletromiografia de superfície da musculatura abdominal (Figura 16).



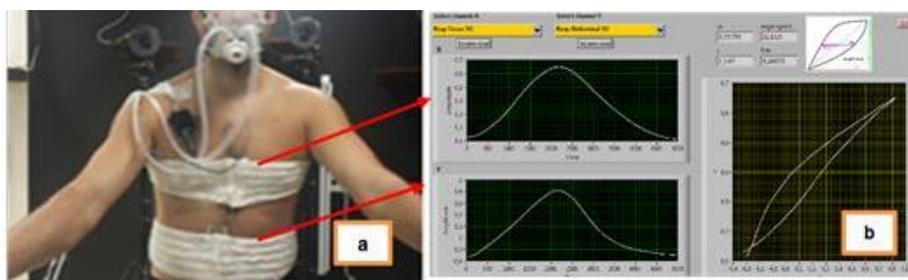
**Figura 16** - Curvas da Pga e da EMG de superfície do músculo oblíquo externo durante a manobra de tosse

### 2.7.11 Pletismografia de indutância

A pletismografia de indutância é um método amplamente empregado. Tem alta acurácia em relação às variações bidimensionais do compartimento torácico e abdominal, não somente ao repouso (142, 143). 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 pletismografia de indutância respiratória (*Basic Inductotracer System, Ambulatory Monitoring, NewYork- USA*) tem como objetivo mensurar continuamente a variação bidimensional do compartimento torácico e abdominal durante os ciclos respiratórios. Para isto, foram colocadas duas cintas (uma no terceiro espaço intercostal e outra acima da cicatriz umbilical) com os sensores de indutância que quantificaram as variações de diâmetro nestes compartimentos (144) (Figura 17 a). O objetivo de tal método foi verificar a ocorrência de assincronia toracoabdominal (ATA) (145) (Figura 17 b) em diferentes posições corpóreas e diferentes intensidades de exercício.



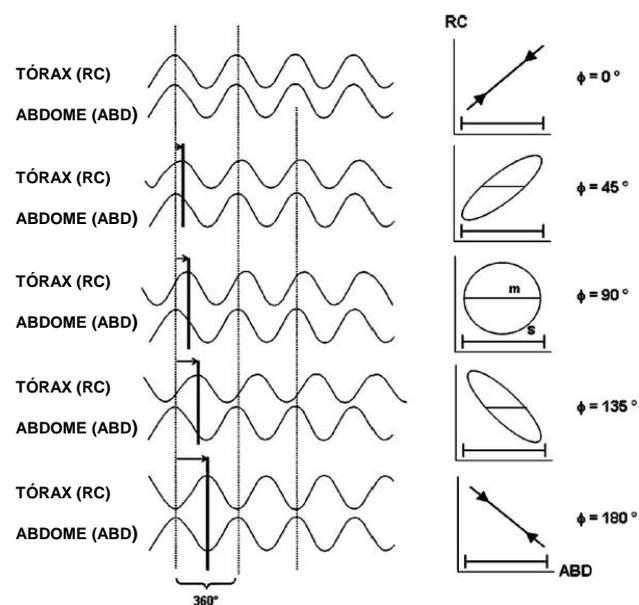
**Figura 17 a-** posicionamento das faixas da pletismografia de indutância. **Figura 17 b** - variação de área dos compartimentos torácico, abdominal e ângulo de fase obtido

A assincronia toracoabdominal se refere ao movimento não simultâneo entre o tórax e o abdome. Ela já foi descrita em algumas doenças respiratórias e neuromusculares, e está associada a maior grau de dispneia (146, 147) , mas também pode ser observada em indivíduos sadios (148).

A ATA pode ser facilmente detectada, quantificada e monitorizada através da análise do ângulo de fase entre o tórax e o abdome. Tradicionalmente utiliza-se a figura de Lissajous e o método de Agostini e Mognoi (17).

O ângulo de fase foi obtido pela equação  $\sin \Theta = m/s$ , onde  $m$  é a linha paralela à abscissa do gráfico Tórax X Abdome, traçada no ponto médio de excursão da caixa torácica e  $s$  é uma linha com o comprimento que descreve a excursão abdominal (142).

Quando os dois compartimentos se movimentam de maneira totalmente sincrônica, o valor do ângulo de fase é zero. O extremo da assincronia ocorre quando o tórax e o abdome movimentam-se em direções opostas, no movimento conhecido como paradoxal, cujo ângulo de fase é de  $180^\circ$  (Figura 18)(148).



**Figura 18** - diferentes ângulos de fase obtidos a partir da equação  $\sin \Theta = m/s$  (148)

Utilizamos a convenção dos sinais reportada por Priori et al. (149). A convenção dos sinais é essencial na análise da ATA porque indica qual compartimento está liderando o movimento. Quando o sinal é positivo, indica que o compartimento torácico está liderando o movimento, com atraso do compartimento abdominal. Quando o sinal é negativo, significa que o compartimento abdominal lidera o movimento, com atraso do compartimento torácico.

#### **2.7.12 Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)**

Mantida a monitorização, o voluntário era então submetido a um teste de exercício cardiopulmonar (Figura 19), com mensuração contínua das variáveis cardíacas, metabólicas e ventilatórias.

Foi realizado um TECP incremental limitado por sintomas, em cicloergômetro (*VIASprint™ 150P – Ergoline GmbH, Germany*).

Os voluntários eram orientados a manter 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, alterações do segmento ST compatíveis com isquemia coronariana aguda com ou sem dor precordial; tontura e/ou síncope; cianose e/ou dessaturação de oxi-

hemoglobina abaixo de 80%; claudicação sintomática ou solicitação do voluntário (150).

O incremento da carga a cada minuto foi determinado de acordo com o gênero, faixa etária e grau de aptidão física. 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: dois minutos de repouso, dois minutos pedalando sem carga (*warmup*), oito a doze minutos de incremento (exercício), dois minutos sem pedalar ao final do teste (recuperação).

O sistema metabólico utilizado foi o Vmax 29TM (*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 SpO<sub>2</sub> 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 (150, 151):

- Metabólicas: carga (watts); consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>); produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>); quociente respiratório (RER);

- Respiratórias: volume corrente (VC); ventilação minuto (VE); frequência respiratória (*f*); equivalente ventilatório para o O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (VE/VO<sub>2</sub> e VE/VCO<sub>2</sub>); pressão parcial final de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (PETO<sub>2</sub> e PETCO<sub>2</sub>);

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

A reserva ventilatória foi determinada pela razão entre a VE 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 mulheres (152).

As respostas sensoriais (cansaço nos membros inferiores e dispneia) foram avaliadas no repouso, a cada dois minutos e no final do teste por meio da escala de Borg modificada (153).

O comportamento dos volumes pulmonares operantes foi determinado pela realização seriada de manobras de capacidade inspiratória (CI) e registro de alças fluxo-volume corrente, no repouso e a cada dois minutos durante o exercício (154, 155). Como a CPT não altera significativamente durante o esforço (78), a CI fornece indiretamente o valor do volume pulmonar expiratório final ( $VPEF = CPT - CI$ ), que aumenta com o aprisionamento aéreo dinâmico (156). Para a medida da CI, o voluntário era instruído, ao final de uma expiração normal, a realizar uma inspiração máxima. As manobras foram realizadas buscando-se técnica satisfatória e adequada reprodutibilidade (variação máxima de 10%). Caso o esforço fosse submáximo, ou seja, a CPT não fosse atingida, ou tivesse ocorrido alteração no padrão ventilatório previamente à manobra, esta não era considerada.

Os valores de referência utilizados foram os propostos por Neder, e colaboradores na população brasileira adulta e sedentária (157).

Para comparação em isocarga, foram avaliados seis pontos diferentes do TECP: repouso, aquecimento, 20W, 40W, 60W e o pico do exercício.



**Figura 19** - teste de esforço cardiopulmonar, com a monitorização contínua da musculatura ventilatória

### **2.7.13 Trabalho respiratório**

O trabalho respiratório (*Work of breathing - WOB*) é definido como o produto da pressão necessária para promover o deslocamento de volume no sistema respiratório. Fisiologicamente, o trabalho reflete a energia dispendida pelos músculos respiratórios para executar o deslocamento do volume (158).

Para avaliarmos o trabalho dos músculos respiratórios utilizamos o gráfico de pressão-volume descrito por Campbell, conhecido como diagrama de Campbell. Neste diagrama, a pressão pleural projetada contra os volumes pulmonares revela as características passivas dos pulmões e da caixa torácica, as pressões geradas e o trabalho desenvolvido pelos músculos respiratórios durante a respiração.

### **2.7.14 Twitch pós-exercício**

Dez minutos após o término do teste máximo, os estímulos magnéticos cervicais bilaterais e em T10 eram repetidos. Este critério de tempo foi baseado em um estudo (89), que observou que o maior declínio da força muscular ventilatória ocorre neste momento, permitindo a melhor caracterização da fadiga muscular ventilatória.

O diagnóstico de fadiga muscular ventilatória foi considerado quando ocorreu queda  $\geq 10\%$  nos valores pressóricos pré-exercício (92, 93).

## 2.8 Sistemas de aquisição e análise de dados

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

Das variáveis que extraímos valores máximos, os sinais foram processados no software AqAnalysis versão 7 (Lynx Tecnologia, São Paulo, Brasil). As variáveis que foram analisadas a partir de um ciclo médio, os sinais foram processados no LabVIEW versão 7.3.5 (USA).

Os ciclos médios foram gerados da seguinte maneira:

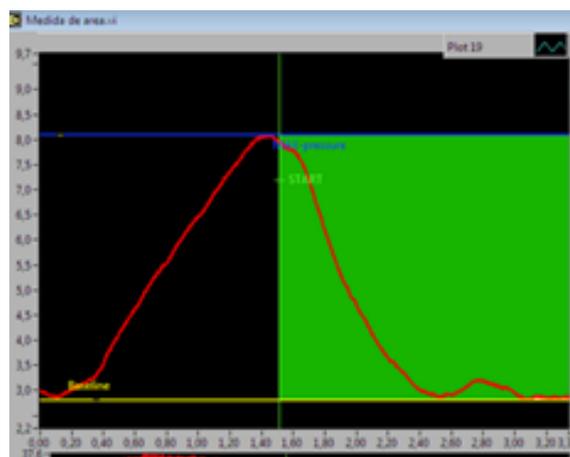
- Seleção de trecho estável (sem artefatos visíveis) nos últimos 30 segundos de cada momento a ser analisado.

- O início do ciclo era determinado a partir do sinal do fluxo. Todos os sinais eram verificados para a seleção dos ciclos que gerariam o ciclo médio. Ciclos com artefatos eram descartados. (Figura 20).

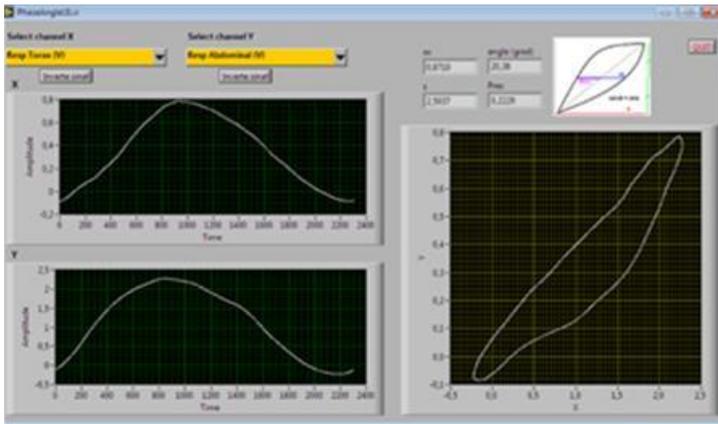


**Figura 20** - início do ciclo detectado a partir do sinal do fluxo. Na segunda linha está o sinal da Pes (com deflexões negativas) e na última linha o sinal da Pga (com deflexões positivas durante a inspiração). Nota-se uma deflexão positiva da Pes por volta do tempo 5:30. Trata-se de um ciclo com artefato que foi descartado.

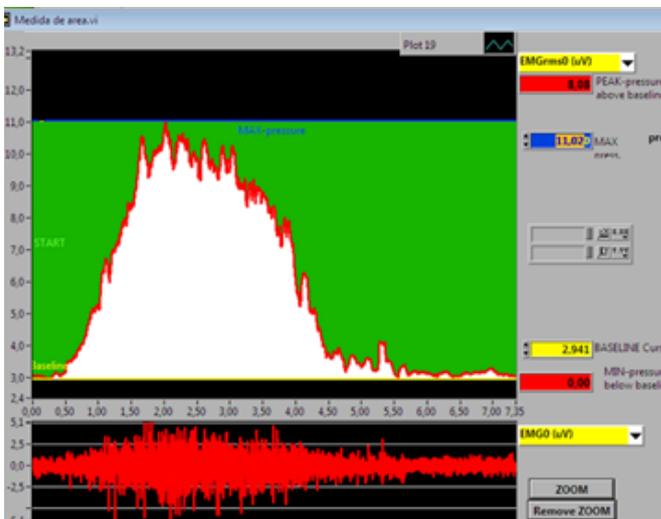
Uma vez gerado o ciclo médio, os valores eram extraídos (Figuras 21 a 24):



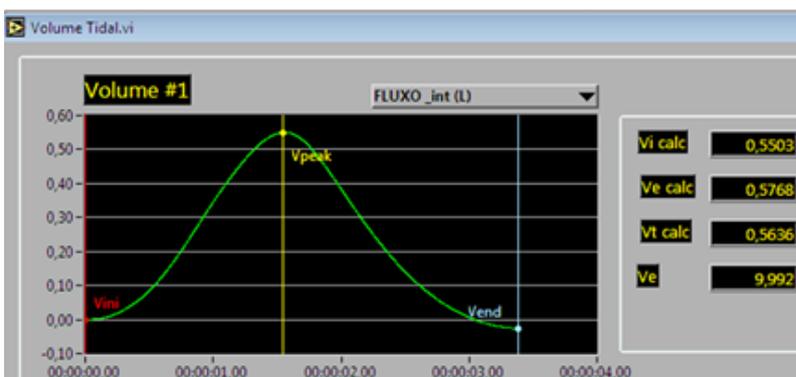
**Figura 21** - obtenção da pressão gástrica a partir do ciclo médio gerado



**Figura 22** - ângulo de fase obtido a partir do ciclo médio



**Figura 23** - Obtenção do valor de RMS do músculo escaleno a partir do ciclo médio



**Figura 24** - extração dos valores de volume corrente, volume minuto e frequência respiratória do ciclo médio

## 2.9 Análise dos resultados

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão 21.0 e SigmaPlot para Windows versão 12.3.

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

As variáveis categóricas são apresentadas em valores absolutos e percentuais e foram comparadas pelo teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado.

Para comparar os grupos quanto ao gênero e a faixa etária, foi realizada a análise de variância (ANOVA) de duplo fator para os dados de distribuição normal. O teste Bonferroni foi utilizado para comparações múltiplas. Os dados não paramétricos foram comparados com o teste de Mann-Whitney (2 variáveis) ou Kruskal-Wallis (3 variáveis) e, na presença de diferença estatisticamente significativa, utilizamos o teste de Dunn.

Quando comparamos os grupos quanto ao gênero, faixa etária e um terceiro fator (posição corpórea ou exercício), para os dados de distribuição normal, utilizamos a análise de variância (ANOVA) fatorial de medidas repetidas para um único fator. Foi realizado o teste de Bonferroni para comparações múltiplas. Os dados não paramétricos foram comparados com ANOVA de Friedman e, quando necessário, utilizamos o teste de Dunn.

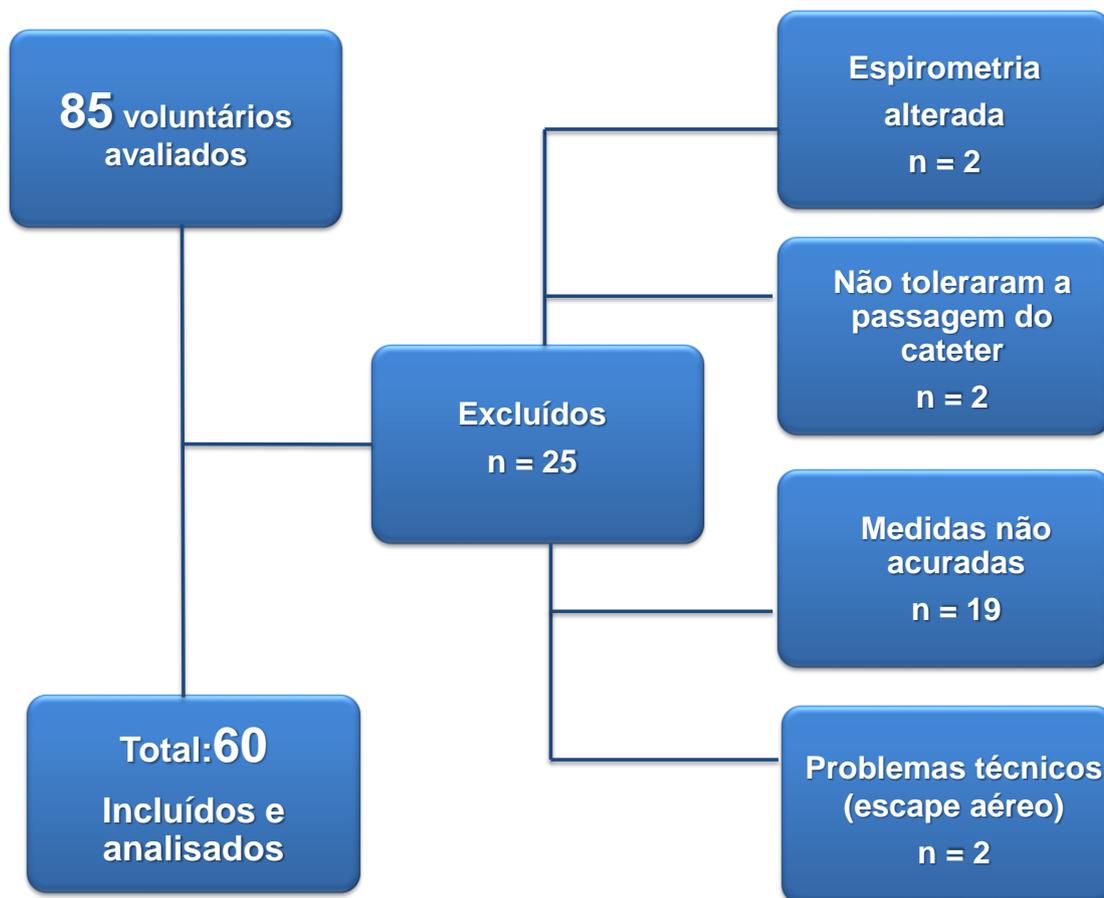
Os coeficientes de correlação de Pearson (para as variáveis de distribuição normal) ou Spearman (para os dados de distribuição não normal) foram utilizados para avaliar a correlação entre variáveis.

Para a análise do ultrassom, como categorizamos apenas em dois grupos (mulheres e homens) a comparação foi realizada pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a sua distribuição.

A diferença com significância estatística foi assumida para valores de p menores que 0,05.

### 3. RESULTADOS

Foram avaliados 85 voluntários, dos quais 25 foram excluídos pelos motivos apresentados no fluxograma (Figura 25):



**Figura 25** - fluxograma seleção dos voluntários

Os 25 indivíduos excluídos tinham idade de  $36,6 \pm 11,7$  anos, IMC:  $23,9 \pm 3,0$  Kg/m<sup>2</sup>, VEF<sub>1</sub>:  $85,7 \pm 11,6$  % do predito, CVF:  $85,6 \pm 12,4$  % do predito e VEF<sub>1</sub> / CVF:  $83,1 \pm 4,3$ .

Os resultados apresentados a seguir referem-se aos 60 indivíduos.

### 3.1 Características antropométricas e funcionais

Os dados de função pulmonar e características antropométricas serão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1 - Características antropométricas e funcionais**

Faixa etária (anos)	20 a 39		40 a 59		60 a 80		
Gênero	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	p
<b>Caraterísticas antropométricas</b>							
<b>Idade (anos)</b>	29,9 ± 4	31,8 ± 6	49,9* ± 7	49,7* ± 6	68,0** ± 6	68,0** ± 7	0,73
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,2 ± 3,8	25,8 ± 2,8	28,9 ± 1,1*	26,9 ± 2,3	25,7 ± 3,7*	24,9 ± 2,8	0,57
<b>Função pulmonar</b>							
<b>VEF<sub>1</sub> (L)</b>	2,88 ± 0,46	4,29 ± 0,82	2,51* ± 0,28	3,33* ± 0,24	1,90** ± 0,33	2,90** ± 0,39	<0,01
<b>VEF<sub>1</sub> (% predito)</b>	95,20 ± 13,54	98,00 ± 14,07	94,10 ± 7,20	89,25 ± 9,73	88,88 ± 10,34	90,30 ± 12,13	0,94
<b>CVF (L)</b>	3,41 ± 0,73	5,25 ± 0,89	3,05* ± 0,41	4,11 ± 0,28	2,38* ± 0,45	3,81* ± 0,49	<0,01
<b>CVF (% predito)</b>	93,50 ± 10,63	99,33 ± 11,28	92,70 ± 9,71	90,25 ± 5,82	88,44 ± 12,00	91,80 ± 13,81	0,44
<b>VEF<sub>1</sub> / CVF</b>	83,32 ± 4,53	82,81 ± 4,37	82,92 ± 4,67	79,51 ± 5,77	80,11 ± 5,38	76,36* ± 5,21	0,06

Os valores estão expressos em média e DP. O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os gêneros. As diferenças entre as faixas etárias foram representadas pelos símbolos: Diferença em relação à faixa etária 20-39 = \*; Diferença em relação à faixa etária 40-59 = \*\*. FEM = feminino; MASC = masculino; IMC = índice

de massa corpórea; Kg = quilogramas, m<sup>2</sup> = metros quadrados; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo; L= litros; % = percentual; CVF = capacidade vital forçada.

Em relação à frequência da prática de atividade física, não houve diferença entre os grupos. Os voluntários praticavam atividade física em média duas vezes por semana.

Quanto ao tabagismo, nenhum voluntário era tabagista atual e 17 eram ex-tabagistas. O grupo masculino 60-80 concentrou maior número de ex-tabagistas (onze), o que resultou em uma carga tabágica maior para esse grupo (7,57 a 16) quando comparada ao grupo 20-39 com (0,36 a 2 anos/maço) (p=0,05). É importante salientar que os voluntários não tinham sintomas respiratórios, nenhum tipo de limitação para as atividades de vida diária e valores funcionais normais.

### **3.2 Força muscular ventilatória volitiva não invasiva**

Os valores de força muscular ventilatória volitiva não invasiva (avaliada pela PImáx, PEmáx e SNIP) aparecem na Tabela 2. Todas as variáveis sofreram influência do gênero, com maiores valores para os homens. A PI máx e o SNIP sofreram também influência da idade.

**Tabela 2 - força muscular ventilatória volitiva não invasiva**

Idade (anos)	20 a 39		40 a 59		60 a 80		
Gênero	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	p
<b>PI<sub>máx</sub></b> <b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	94,6 ± 11,9	105,2 ± 29,4	82,7 ± 14,3	109,1 ± 24,0	66,9* ± 17,4	94,3* <sup>‡</sup> ± 23,9	<0,01
<b>PI<sub>máx</sub></b> <b>(%predito)</b>	94,8 ± 13,1	105,2 ± 29,4	95,5 ± 14,6	109,1 ± 24,0	65,9* <sup>‡</sup> ± 16,0	94,4 ± 23,9	<0,01
<b>PE<sub>máx</sub></b> <b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	97,8 ± 18,5	123,8 ± 28,4	102,3 ± 35,4	139,4 ± 40,5	77,0 ± 24,0	119,8 ± 24,7	<0,01
<b>PE<sub>máx</sub></b> <b>(%predito)</b>	100,8 ± 19,4	89,3 ± 19,8	105,4 ± 38,5	111,3 ± 34,8	103,7 ± 32,2	108,3 ± 20,3	0,96
<b>SNIP</b> <b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	89,5 ± 12,7	111,2 ± 24,0	85,12 ± 13,8	106,6 ± 20,1	70,7* ± 16,7	96,3* ± 15,7	<0,01
<b>SNIP</b> <b>(%predito)</b>	90,3 ± 13,1	91,3 ± 18,5	85,6 ± 13,8	95,2 ± 19,2	71,1 ± 16,9	92,7 ± 13,4	0,02

Os valores estão expressos em média e desvio padrão. Os valores preditos da PI<sub>máx</sub> e da PE<sub>máx</sub> foram baseados em um estudo que avaliou a população nacional (50). Os valores preditos de SNIP também foram comparados aos valores de referência de um estudo multicêntrico brasileiro (51). O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os gêneros. As diferenças entre as faixas etárias foram representadas pelos símbolos: Diferença em relação à faixa etária 20-39 = \*; Diferença em relação à faixa etária 40-59 = <sup>‡</sup>. FEM = feminino; MASC = masculino; PI<sub>máx</sub> = pressão inspiratória máxima; cmH<sub>2</sub>O = centímetros de água; % = percentual; PE<sub>máx</sub> = pressão expiratória máxima; SNIP = *sniff nasal inspiratory pressure*.

### 3.3 Força muscular ventilatória invasiva volitiva e não volitiva

As medidas de força invasiva das manobras volitivas forçadas aparecem na Tabela 3.

Entre as medidas de força invasiva das manobras volitivas forçadas, não houve diferença entre os gêneros. Somente a P<sub>ga</sub> da manobra de Sniff foi

menor no grupo masculino idoso quando comparado ao grupo masculino 20-39. A Pga da manobra de tosse foi influenciada pelo gênero e foi maior entre os homens.

Já em relação às medidas não volitivas obtidas com o estímulo magnético, não houve influência do gênero. A Pdi Tw foi menor nos idosos. A Pga Tw T10 teve diferença marginal entre os gêneros, e também foi menor nos idosos.

**Tabela 3** - força muscular ventilatória invasiva volitiva e não volitiva

Idade (anos)	20 a 39		40 a 59		60 a 80		p
	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	
<b>VOLITIVA</b>							
<b>Pes sniff</b>	-39,6	-33,4	-31,4	-42,3	-35,3	-35,2	0,10
<b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	(-48,0; -22,9)	(-46,4; -16,5)	(-41,3; -26,3)	(-67,1; -33,2)	(-40,2; -14,3)	(-56,2; -25,8)	
<b>Pga sniff</b>	27,3	28,1	28,9	13,9	21,1	21,8*	0,77
<b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	(18,5; 34,2)	(13,8; 51,4)	(22,7; 36,8)	(11,0; 45,5)	(13,8; 26,9)	(13,3; 28,1)	
<b>Pdi sniff</b>	63,4	62,2	59,4	75,8	60,8	62,4	0,51
<b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	(45,2; 81,3)	(42,9; 88,7)	(53,3; 74,8)	(54,6; 88,7)	(28,7; 65,8)	(43,0; 83,1)	
<b>Pga tosse</b>	38,7	60,1	47,0	69,2	44,1	57,1	0,01
<b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	(20,7; 50,8)	(41,6; 78,0)	(34,3; 62,3)	(54,9; 83,7)	(40,7; 60,0)	(44,4; 68,3)	
<b>NÃO VOLITIVA</b>							
<b>Pes Tw</b>	-5,6	-4,9	-7,1	-5,8	-3,6	-4,1	0,85
<b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	(-7,1; -4,5)	(-8,5; -2,9)	(-9,5; -4,7)	(-7,7; -4,6)	(-5,1; -3,0)	(-5,5; -3,1)	
<b>Pga Tw</b>	7,1	6,9	5,4	7,5	3,8	2,7	0,73
<b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	(3,4; 10,3)	(4,0; 8,3)	(4,1; 12,5)	(5,0; 9,2)	(3,0; 6,1)	(2,1; 3,9)	
<b>Pdi Tw</b>	11,3	11,5	13,9	14,5	7,9* <sup>¥</sup>	7,3* <sup>¥</sup>	0,91
<b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	(9,4; 15,7)	(9,5; 14,6)	(10,3; 21,6)	(10,9; 17,6)	(6,5; 9,8)	(5,6; 8,2)	
<b>PgaTwT10</b>	16,9	21,7	13,7	25,7	9,5* <sup>¥</sup>	7,7* <sup>¥</sup>	0,06
<b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	(14,6; 28,9)	(16,4; 40,0)	(10,7; 20,0)	(11,9; 33,3)	(6,6; 17,5)	(5,8; 23,4)	

Os valores estão expressos em mediana e intervalo interquartil. O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os gêneros. As diferenças entre as faixas etárias foram representadas pelos símbolos: Diferença em relação à faixa etária 20-39 = \*; Diferença em relação à faixa etária 40-59 = †. FEM = feminino; MASC = masculino; Pes = pressão esofágica; Pga = pressão gástrica; Pdi = pressão transdiafragmática; cmH<sub>2</sub>O = centímetros de água; Tw = twitch; T10 = décima vértebra torácica.

A Pdi do TW unilateral direito e esquerdo sofreu influência da idade. A Pdi do Tw unilateral D teve média de  $6,23 \pm 3,1$  e foi menor nos idosos ( $7,12 \pm 2,7$ ) quando comparados ao grupo 40-59 ( $3,16 \pm 0,7$ ;  $p=0,05$ ). A Pdi do Tw unilateral E teve média de  $7,15 \pm 3,6$  também foi menor nos idosos ( $7,13 \pm 3,5$ ) quando comparados ao grupo 20-39 ( $4,86 \pm 3,1$ ;  $p<0,01$ ).

### **3.4 Pressões, sincronia e recrutamento muscular na ventilação em repouso**

Os valores referentes às pressões geradas durante a ventilação tranquila e a sincronia toracoabdominal serão apresentados da Tabela 4.

Durante a respiração tranquila, a Pga e a Pdi foram influenciadas pelo gênero. As mulheres tiveram menores valores de Pga e Pdi, com menores valores de volume corrente e volume minuto.

O ângulo de fase não foi diferente entre os grupos, assim como o recrutamento muscular avaliado pela EMG de superfície.

**Tabela 4** - Pressões geradas durante a respiração tranquila e sincronia toracoabdominal em repouso

	20 a 39		40 a 59		60 a 80		p
	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	
<b>Pes (cmH<sub>2</sub>O)</b>	-5,5 ± 2,8	-5,8 ± 3,5	-4,1 ± 1,8	-5,6 ± 2,6	-5,3 ± 2,4	-5,6 ± 2,4	0,32
<b>Pga (cmH<sub>2</sub>O)</b>	3,6 ± 1,4	7,8 ± 2,9	4,5 ± 2,1	5,2 ± 2,0	5,0 ± 1,9	7,0 ± 3,3	<0,01
<b>Pdi (cmH<sub>2</sub>O)</b>	9,1 ± 3,2	14,0 ± 5,5	8,3 ± 2,1	10,8 ± 3,6	10,3 ± 2,7	12,6 ± 5,3	<0,01
<b>VC (L)</b>	0,583 ± 0,17	0,810 ± 0,14	0,618 ± 0,22	0,696 ± 0,26	0,519 ± 0,14	0,820 ± 0,37	<0,01
<b>VE (L/min)</b>	10,7 ± 2,6	14,6 ± 4,1	10,6 ± 2,4	11,6 ± 2,9	8,7 ± 2,5	13,5 ± 4,8	0,01
<b>Ângulo de fase (°)</b>	2,7 ± 5,2	-0,3 ± 9,4	3,1 ± 9,1	0,8 ± 8,2	1,5 ± 7,2	0,3 ± 4,9	0,96

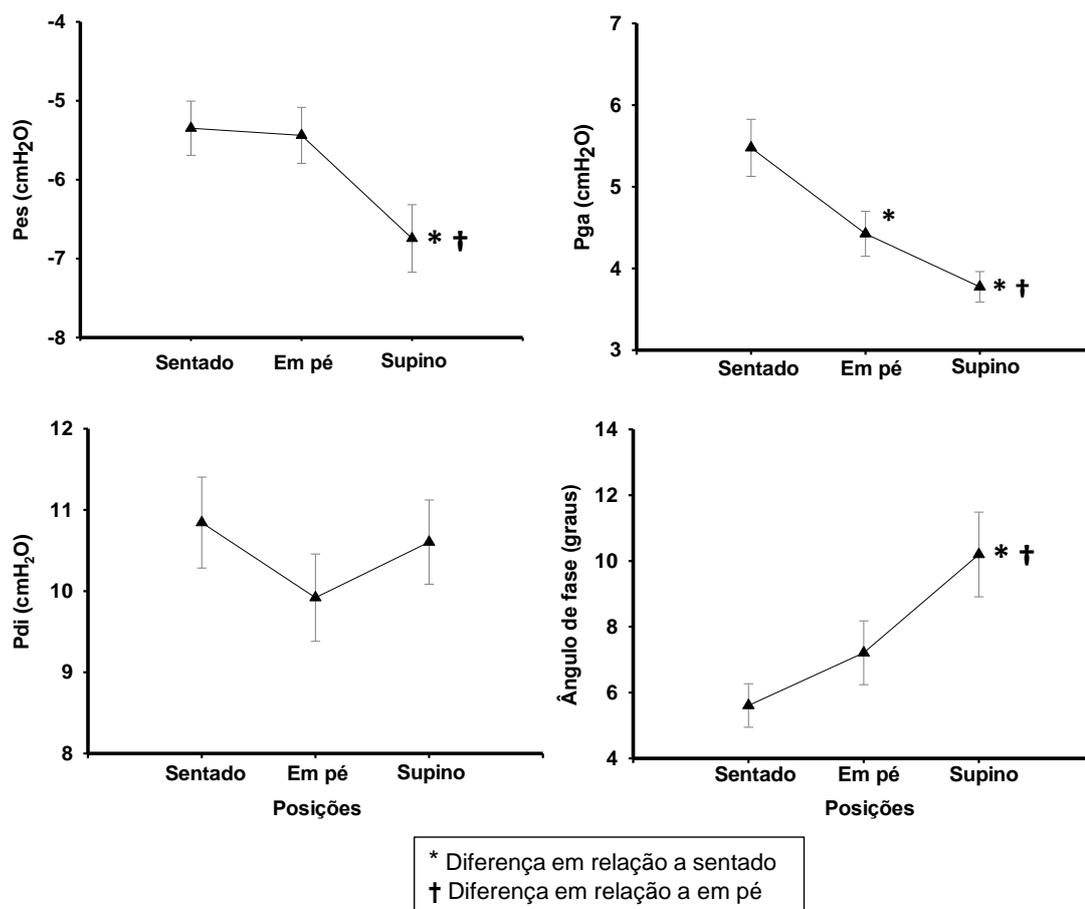
Os dados estão expressos em média DP. O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os gêneros. As diferenças entre as faixas etárias foram representadas pelos símbolos: Diferença em relação à faixa etária 20-39 = \*; Diferença em relação à faixa etária 40-59 = †. FEM = feminino; MASC = masculino; Pes = pressão esofágica; Pga = pressão gástrica; Pdi = pressão transdiafragmática; cmH<sub>2</sub>O = centímetros de água; VC = volume corrente; VE = ventilação minuto; L = litros; min = minuto; ° = graus.

### 3.5 Influência das posições corpóreas

A posição supino resultou em maiores valores de Pes (mais negativos), menores valores de Pga e maiores valores de ângulo de fase (Figura 26).

Os valores dos ângulos de fase estão apresentados em módulo, portanto na representação gráfica todos aparecem positivos. Houve predomínio de movimento torácico em todas as posições.

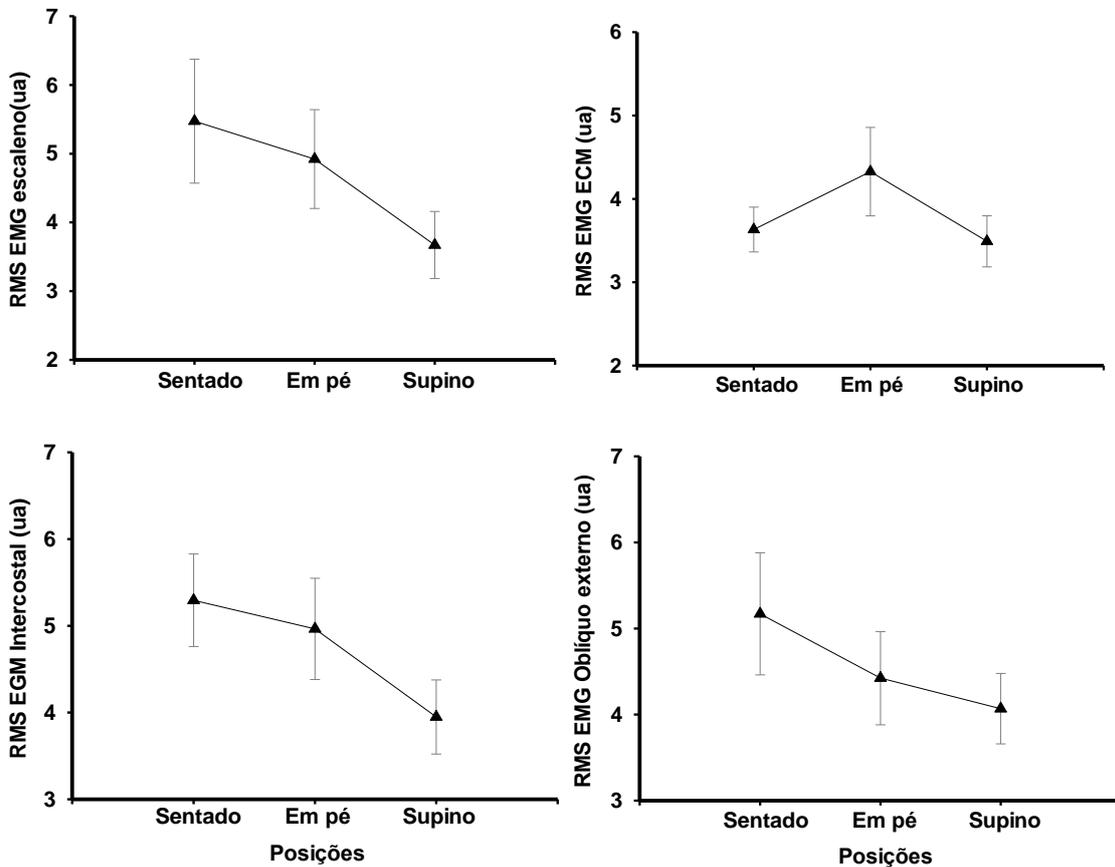
Não houve influência do gênero e da faixa etária para nenhuma das variáveis avaliadas em diferentes posturas, motivo pelo qual os gráficos demonstram somente o efeito da posição corpórea de toda a amostra (sem a divisão por grupos).



**Figura 26** - Comportamento das pressões e ângulo de fase em diferentes posições

O músculo escaleno tende a ser menos recrutado na posição supino quando comparado à posição sentado ( $p=0,06$ ). O intercostal parasternal e o oblíquo externo também têm um comportamento semelhante e tendem a ser menos recrutados em supino, porém não houve diferença estatística. O

recrutamento do esternocleidomastóideo não sofreu influência da posição corpórea (Figura 27).



**Figura 27** - comportamento do recrutamento muscular avaliado pela eletromiografia de superfície em diferentes posições

### 3.6 Avaliação dinâmica durante teste de exercício cardiopulmonar

Todos voluntários interromperam o teste exclusivamente por sintomas. A Tabela 5 exhibe as médias das variáveis obtidas no pico do TECP.

As mulheres toleraram menores cargas, atingiram menores  $VO_2$  e apresentavam maior reserva ventilatória. Os idosos de ambos os gêneros

toleraram menores cargas e atingiram menores  $VO_2$  que os grupos mais jovens.

**Tabela 5** - variáveis obtidas no pico do TECP

Faixa etária (anos)	20 a 39		40 a 59		60 a 80		
Gênero	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	p
$VO_2$ (L/min)	1,82 ± 0,42	2,99 ± 0,62	1,53 ± 0,25	2,38 ± 0,60*	1,14 ± 0,29*	1,72 ± 0,40* <sup>¥</sup>	<0,01
$VO_2$ (ml/kg/min)	28,05 ± 5,40	36,56 ± 8,72	20,29 ± 3,44*	30,24 ± 11,02	18,68 ± 4,31* <sup>¥</sup>	24,16 ± 5,53* <sup>¥</sup>	< 0,01
RER	1,14 ± 0,10	1,02 ± 0,11	1,10 ± 0,12	1,07 ± 0,07	1,04 ± 0,14	1,05 ± 0,13	0,13
VE/VVM	0,57 ± 0,11	0,60 ± 0,19	0,54 ± 0,87	0,67 ± 0,18	0,50 ± 0,11	0,56 ± 0,18	0,05
FC (bpm)	173 ± 5	168 ± 16	158 ± 17	157 ± 22	135 ± 21* <sup>¥</sup>	146 ± 12*	0,65

Os dados estão expressos em média DP. O valor de p apresentado na última coluna indica a diferença entre os gêneros. As diferenças entre as faixas etárias foram representadas pelos símbolos: Diferença em relação à faixa etária 20-39 = \*; Diferença em relação à faixa etária 40-59 = <sup>¥</sup>. FEM = feminino; MASC = masculino. % = percentual;  $VO_2$ : consumo máximo de  $O_2$ ; L= litro; ml = mililitro; Kg = quilograma; min = minuto; RER = quociente respiratório; VE= volume minuto; VVM= ventilação voluntária máxima; FC= frequência cardíaca

Os demais dados referentes à influência de diferentes intensidades de exercício serão apresentados a seguir.

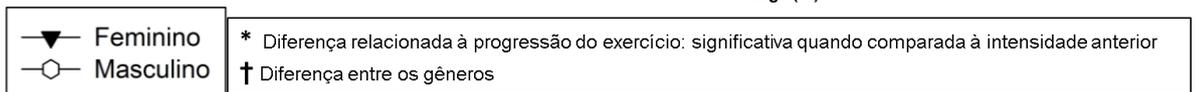
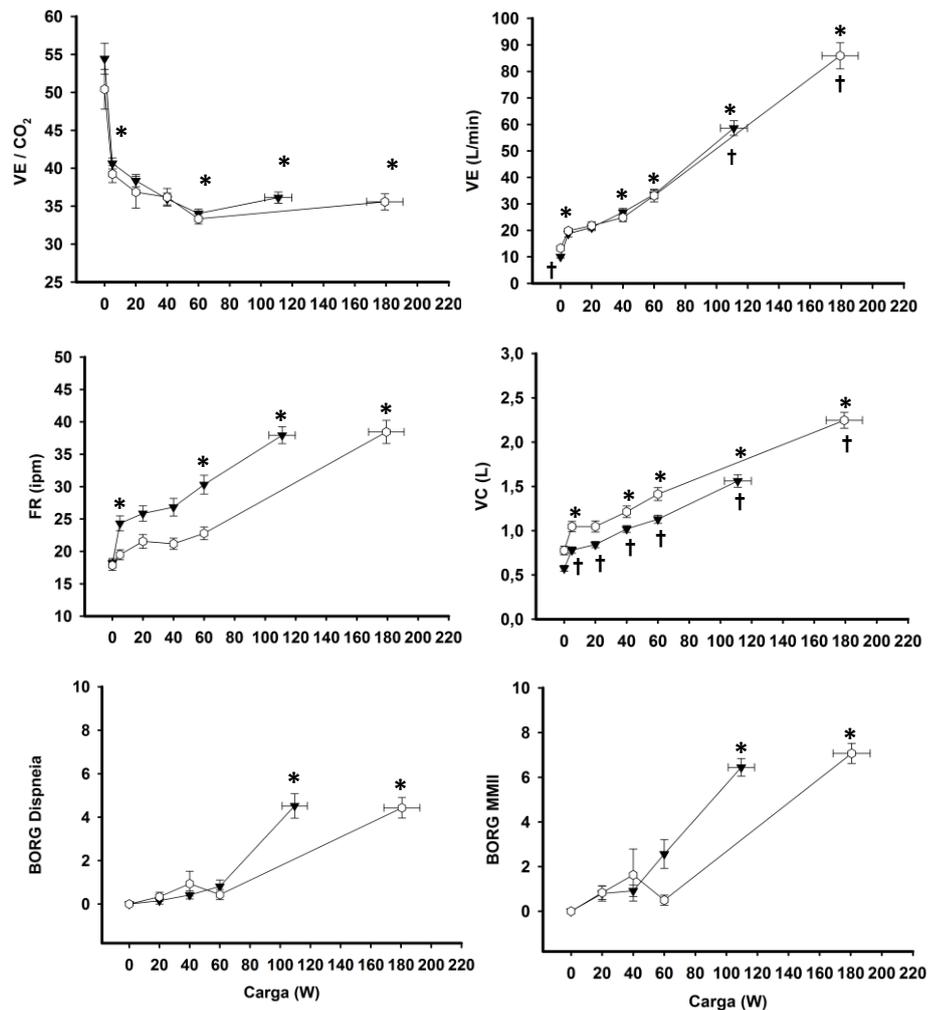
### 3.7 Comparação das variáveis em isocarga

Por questões didáticas, apresentaremos as variáveis comparadas inicialmente por gênero e, em seguida, pela faixa etária em isocarga.

### 3.7.1 Influência do gênero

A carga no pico do exercício foi diferente entre os gêneros ( $p < 0,001$ ) com menores valores para as mulheres ( $111,1 \pm 47,1$  versus  $179,2 \pm 63,8$  W).

Conforme esperado, o exercício resultou em aumento progressivo da ventilação minuto, com diferença entre os gêneros ao repouso e no pico do exercício. As mulheres hiperventilaram às custas de aumentos da frequência respiratória, com volumes correntes significativamente menores que os homens em todas as intensidades de exercício. A progressão do exercício resultou em aumento progressivo ( $p < 0,01$ ) da dispneia e do cansaço de membros inferiores avaliados pela escala de BORG, porém não houve diferença entre os gêneros (Figura 28).

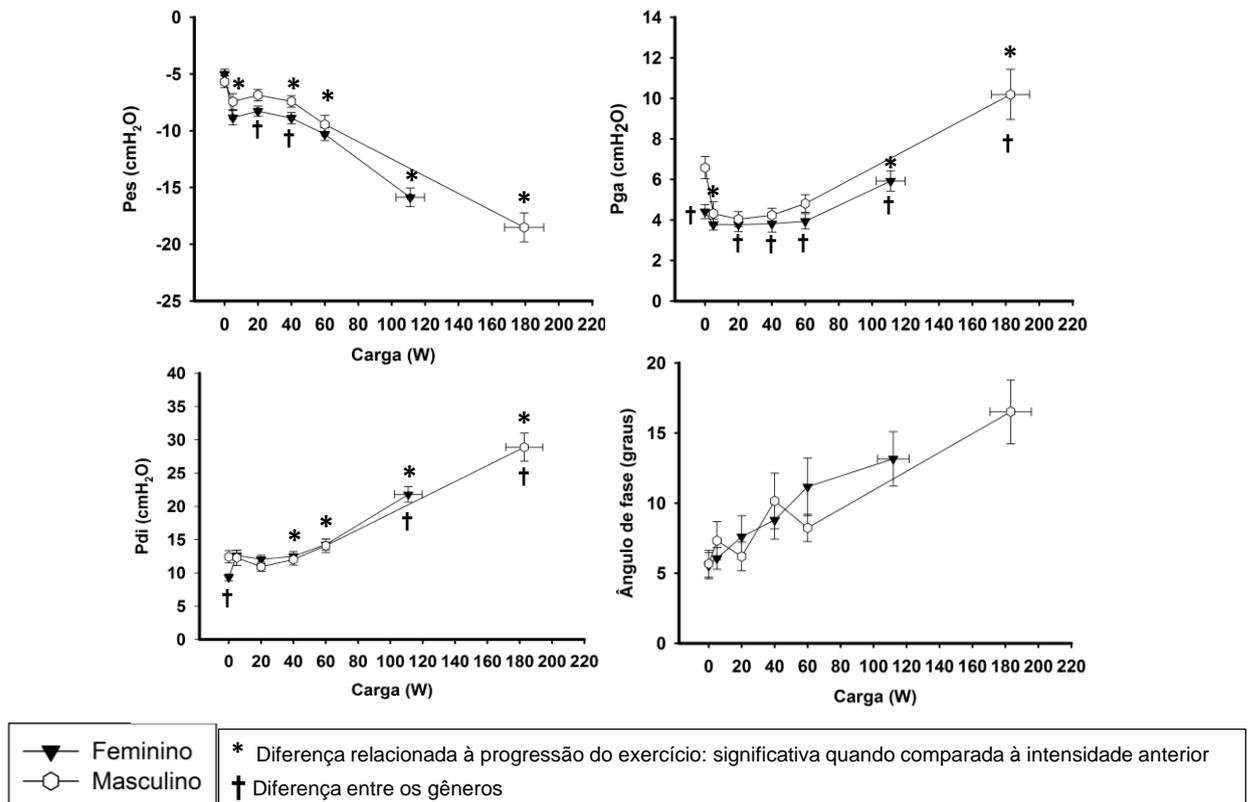


**Figura 28** - Comparação por gênero das variáveis ventilatórias, Borg dispnea e cansaço em membros inferiores durante o TECP

O exercício resultou em aumento progressivo da CI ( $p < 0,01$ ). A CI sofreu influência do gênero, com valores menores para as mulheres tanto no repouso ( $2,21 \pm 0,53$  versus  $2,90 \pm 0,46$ ;  $p < 0,01$ ), quanto no pico do exercício ( $2,25 \pm 0,45$  versus  $3,13 \pm 0,60$ ;  $p < 0,01$ ).

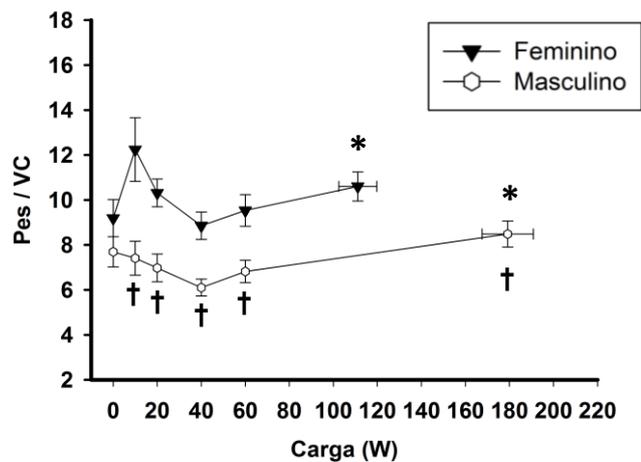
O exercício resultou em aumento progressivo da Pdi às custas de maiores Pes (mais negativas). As mulheres geraram maiores Pes (mais

negativas), com menores Pga, o que resultou em valores similares de Pdi em isocarga, exceto no pico do exercício. A progressão do exercício resultou em aumento progressivo do ângulo de fase de fase, com predomínio de movimento torácico, porém sem diferença entre os gêneros (Figura 29).



**Figura 29** - Comparação por gênero do comportamento das pressões e ângulo de fase com a progressão do exercício

Para avaliar o acoplamento neuromecânico, calculamos a relação Pes/VC e comparamos entre os grupos. A relação Pes/VC sofreu influência do gênero, com maiores valores para as mulheres em todas as intensidades de exercício, indicando pior acoplamento neuromecânico (Figura 30).



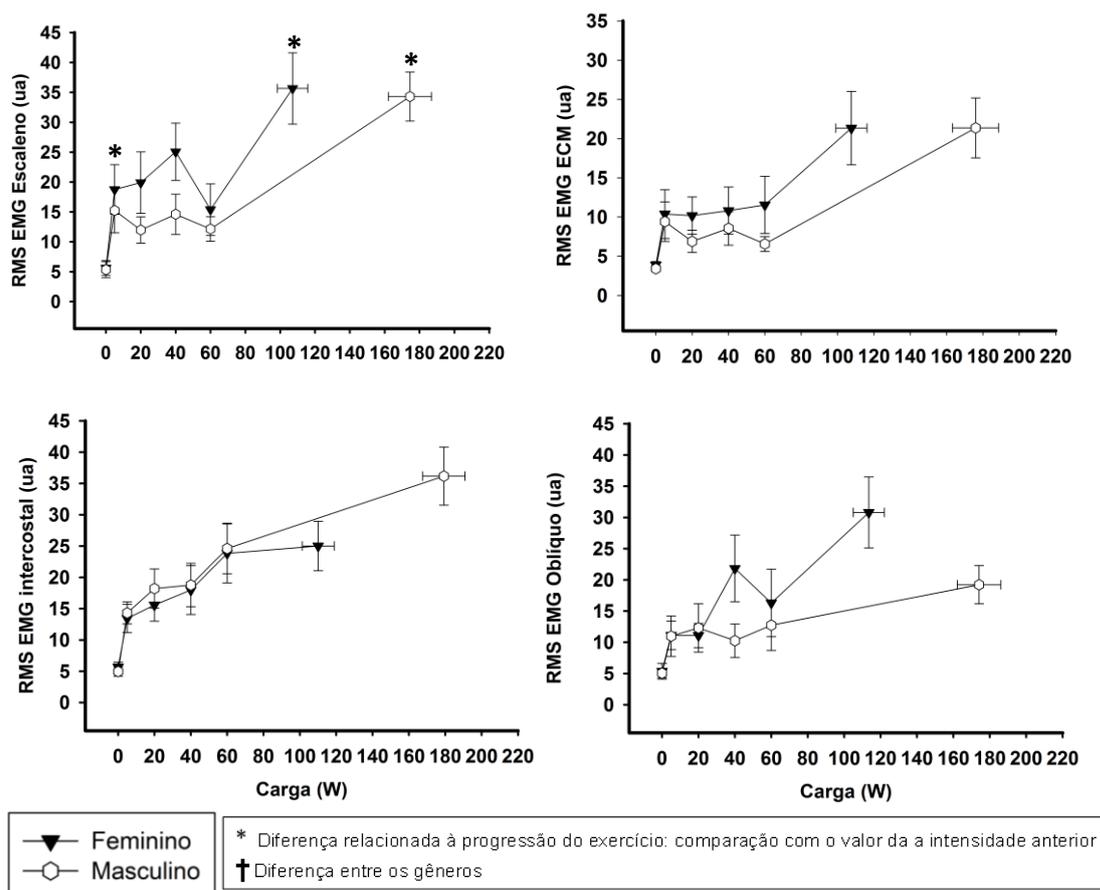
\* Diferença relacionada à progressão do exercício: comparação com o valor da a intensidade anterior

† Diferença entre os gêneros

**Figura 30** - comparação por gêneros da relação Pes/VC

O exercício resultou em aumento progressivo do recrutamento do escaleno, esternocleidomastoideo, intercostal paraesternal e oblíquo externo.

Não houve, contudo influência do gênero (Figura 31).

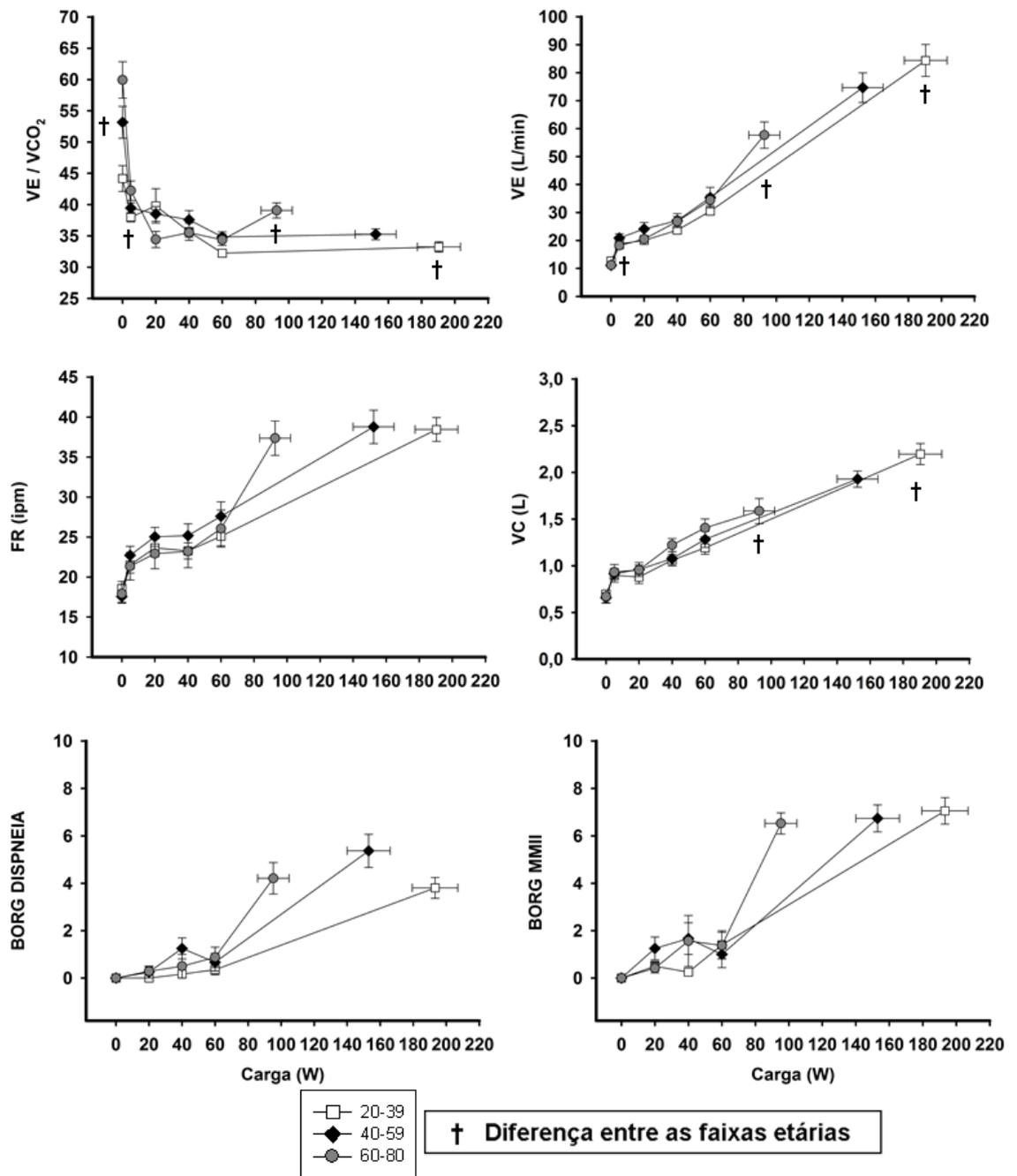


**Figura 31** - Comparação por gênero do comportamento dos músculos escaleno, esternocleidomastóideo, intercostal paraesternal e oblíquo externo com a progressão do exercício.

### 3.7.2 Influência da faixa etária

A carga no pico do exercício foi estatisticamente diferente entre as faixas etárias. Os idosos toleraram menor carga no pico do exercício. A faixa etária mais jovem atingiu uma carga média de  $190,4 \pm 57,9$ , enquanto os indivíduos do grupo 40-59 interromperam o teste com  $152,3 \pm 55,2$  e os idosos com  $92,7 \pm 42,1$  W.

As variáveis ventilatórias comparadas em isocarga aparecem na Figura 32). A dispneia e o cansaço de membros inferiores avaliados pela escala de BORG não foram diferentes entre as faixas etárias, contudo os idosos tiveram dispneia e cansaço de membros inferiores em cargas significativamente menores. O grupo idoso apresentou menores valores de VE e VC no pico do exercício do que o grupo 20-39.



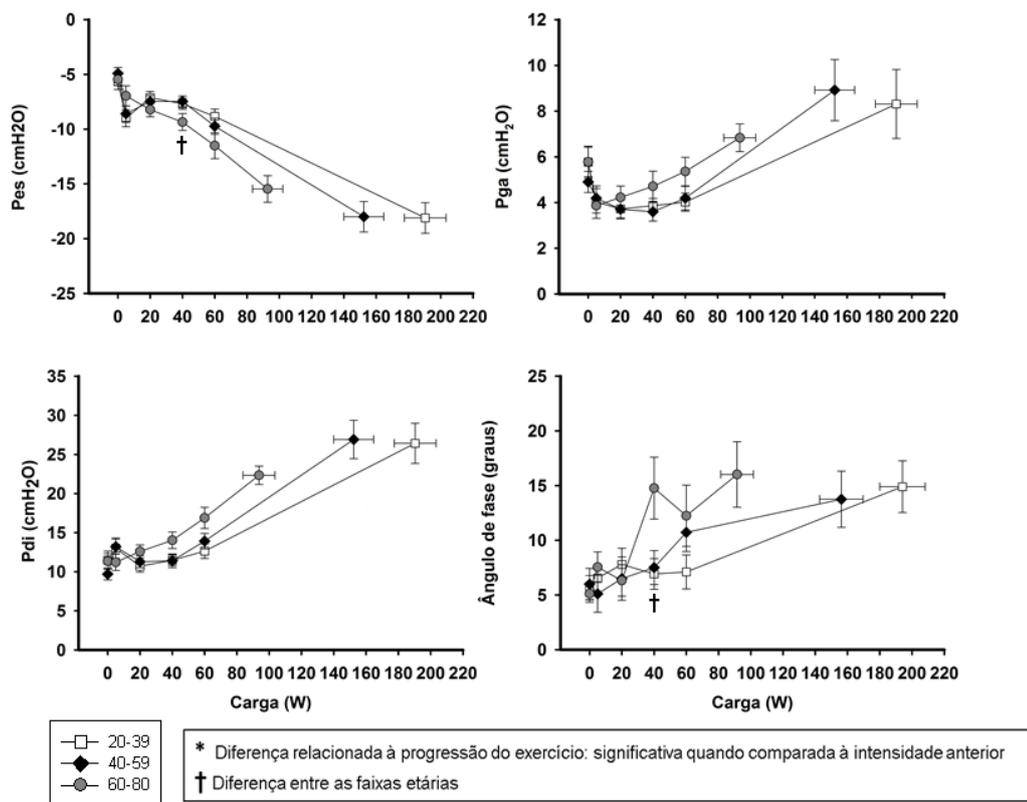
**Figura 32** - Comparação por faixas etárias do comportamento das variáveis ventilatórias e BORG durante o TECP

A CI sofreu influência da faixa etária. Os idosos tiveram menores valores de CI no repouso e no pico do exercício. A CI de repouso nos idosos foi menor

que a CI do grupo 20-39 ( $2,32 \pm 0,58L$  versus  $2,82 \pm 0,74L$ ;  $p=0,04$ ). A CI no pico do exercício nos idosos ( $2,30 \pm 0,55$ ) foi menor que a do grupo 20-39 ( $3,17 \pm 0,76$ ;  $p<0,01$ ) e também menor que a do grupo 40-59 ( $2,74 \pm 0,50$ ;  $p=0,03$ ).

Em relação às pressões esofágica, gástrica e transdiafragmática, não houve influência da faixa etária, exceto por maiores valores de Pes (mais negativos) do grupo idoso em relação aos outros dois grupos, na carga 40W ( $p=0,03$ ). Contudo, vale ressaltar que os idosos geraram pressões similares em cargas significativamente menores.

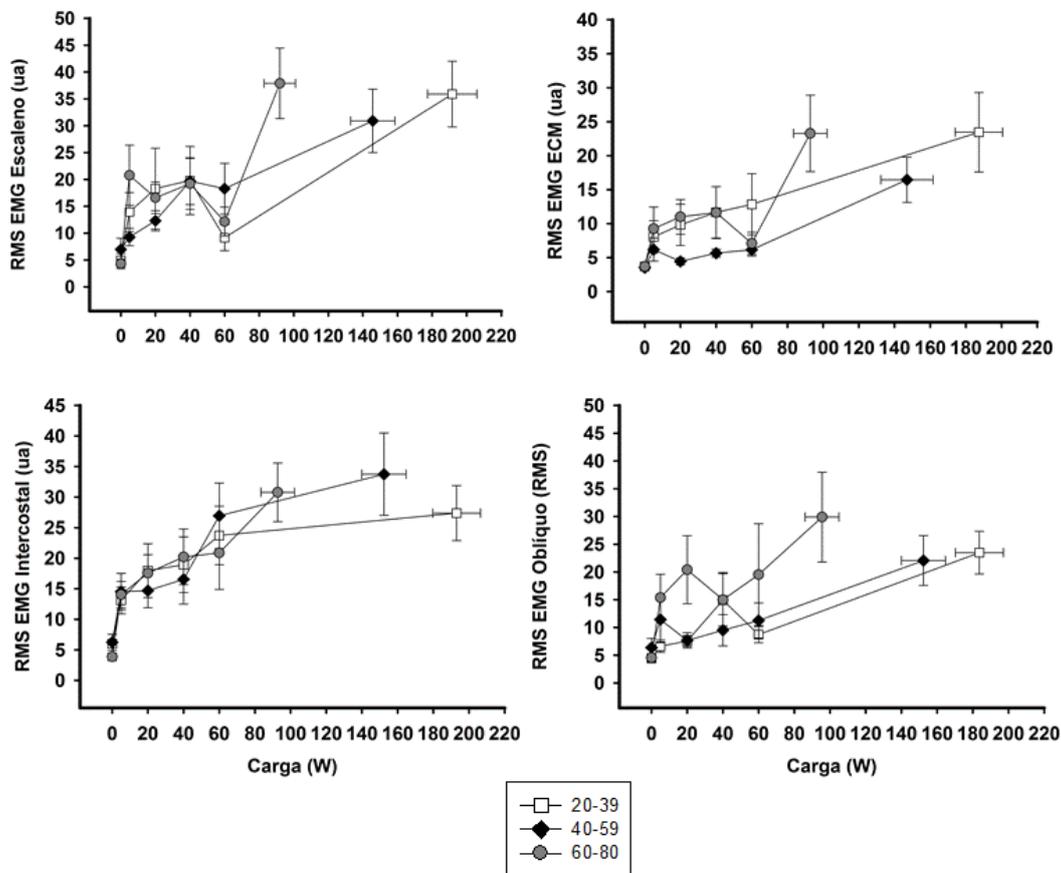
O ângulo de fase não sofreu influência das faixas etárias, exceto na carga 40W, onde os idosos apresentaram maiores valores de ângulo de fase quando comparados ao grupo 20-39 ( $p<0,01$ ) e 40-59 ( $p=0,01$ ) (Figura 33). Houve predomínio de movimento torácico.



**Figura 33** - comparação por faixas etárias do comportamento das pressões e ângulo de fase com a progressão do exercício

A relação Pes/VC teve média de  $8,62 \pm 3,86$  ao repouso para a amostra toda e de  $9,33 \pm 3,17$  no pico do exercício, sem influência da idade.

Não houve influência da faixa etária sobre o recrutamento do escaleno, esternocleidomastóideo, intercostal paraesternal e oblíquo externo. No entanto, o recrutamento similar destes músculos no grupo idoso ocorreu em cargas significativamente menores (Figura 34).



**Figura 34** - Comparação por faixa etária do comportamento da EMG de superfície dos músculos escaleno, esternocleidomastóideo, intercostal e oblíquo externo com a progressão do exercício

### 3.8 Índice de esforço muscular ventilatório

Para avaliar o índice de esforço muscular ventilatório, as variáveis foram normalizadas para o seu valor máximo. Para Pdi foi utilizada a manobra de Sniff como máxima e para a EMG, adotamos os valores obtidos durante a manobra de CI (159). As razões são apresentadas no pico do exercício

A Pdi / Pdimáx teve média de  $0,45 \pm 0,2$  no pico do exercício. Esta relação não sofreu influência do gênero e da faixa etária.

No pico do exercício, a relação EMG escaleno / EMG escaleno máx teve média de  $0,30 \pm 0,2$ . A relação EMG esternocleidomastóideo / EMG esternocleidomastóideo máx  $0,26 \pm 0,3$ . A relação EMG intercostal / EMG intercostal máx teve média de  $0,54 \pm 0,3$ . Estas relações não foram influenciadas pelo gênero nem pela faixa etária.

A relação EMG oblíquo / EMG oblíquo máx sofreu influência do gênero. As mulheres tiveram maiores valores no pico do exercício ( $0,41 \pm 0,2$  versus  $0,23 \pm 0,1$ ;  $p=0,05$ ).

### **3.9 Contribuição do diafragma**

Para avaliar especificamente a contribuição do diafragma, foi calculada a relação Pga/Pdi no repouso e no pico do exercício.

Em repouso o valor médio da relação Pga/Pdi foi de  $0,50 \pm 0,15$ , sem influência do gênero ou da faixa etária. No pico do exercício houve diferença entre os gêneros. As mulheres tiveram menores valores ( $0,26 \pm 0,08$  versus  $0,34 \pm 0,14$ ;  $p=0,02$ ).

### **3.10 Trabalho respiratório**

Os valores de trabalho respiratório (WOB) total, elástico e resistivo foram calculados no repouso e no pico do exercício.

O WOB total de repouso teve valor médio de  $0,48 \pm 0,17$  J/L. Não foi diferente entre os grupos e aumentou significativamente no pico do exercício ( $p < 0,01$ ). No pico do exercício, as mulheres tiveram menores valores de trabalho respiratório total ( $1,43 \pm 0,34$  versus  $1,88 \pm 0,43$  J/L;  $p < 0,01$ ), para cargas significativamente menores.

O WOB elástico de repouso teve valor médio de  $0,21 \pm 0,09$  J/L. Não foi diferente entre os grupos e aumentou significativamente no pico do exercício ( $p < 0,01$ ). No pico do exercício o WOB elástico também foi menor entre as mulheres ( $0,63 \pm 0,22$  versus  $0,85 \pm 0,25$ ;  $p = 0,01$ ).

O WOB resistivo de repouso teve valor médio de  $0,13 \pm 0,1$  J/L e aumentou significativamente no pico do exercício para  $0,43 \pm 0,1$  J/L ( $p < 0,01$ ). O WOB resistivo não foi diferente entre os grupos.

### **3.11 Correlações das variáveis de força com as variáveis do exercício**

Nas mulheres, os valores basais de força volitiva não invasiva tiveram correlação positiva com a carga atingida no TECP,  $VO_2$ , VC, VE e CI. Os valores basais de força volitiva não invasiva tiveram correlação negativa com relação Pga/Pdi ao repouso (Tabela 6).

**Tabela 6** - Correlações das medidas de força com as variáveis do exercício nas mulheres

	PI <sub>máx</sub>		PE <sub>máx</sub>		SNIP	
	p	R	p	R	p	R
<b>Carga (W) Pico</b>	<0,01	0,65	<0,01	0,58	0,02	0,43
<b>VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)Pico</b>	<0,01	0,50	0,03	0,40	0,14	0,30
<b>VC, Pico</b>	<0,01	0,62	<0,01	0,54	0,01	0,47
<b>VE, Pico</b>	<0,01	0,66	<0,01	0,58	0,01	0,47
<b>CI, Pico</b>	0,03	0,43	0,02	0,44	0,01	0,53
<b>Pga/Pdi, Repouso</b>	0,02	-0,44	0,10	-0,31	0,30	-0,21

PI<sub>max</sub> = pressão inspiratória máxima; PE<sub>max</sub> = pressão expiratória máxima; SNIP = *Sniff nasal inspiratory pressure*; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio, ml = mililitros, kg = quilograma, min = minuto; F = frequência respiratória; VC = volume corrente; VE = ventilação minuto; VVM = ventilação voluntária máxima; Pga = pressão gástrica; max = máxima; Pdi = pressão transdiafragmática; CI = capacidade inspiratória; Pes = pressão esofágica

Nos idosos, os valores basais de força volitiva não invasiva tiveram correlação positiva com a carga atingida no TECP, VO<sub>2</sub>, VC, VE e CI (Tabela 7).

**Tabela 7** - Correlações (R) das medidas de força com as variáveis do exercício nos idosos

	PI <sub>máx</sub>		PE <sub>máx</sub>		SNIP <sub>sent</sub>	
	p	R	p	R	p	R
<b>Carga (W) Pico</b>	0,05	0,43	<0,01	0,68	<0,01	0,77
<b>VO<sub>2</sub>( L/min) Pico</b>	0,04	0,45	<0,01	0,57	<0,01	0,72
<b>VO<sub>2</sub> (ml/kg/min) Pico</b>	0,37	0,20	0,04	0,46	0,02	0,49
<b>VC, Pico</b>	0,07	0,41	0,02	0,50	<0,01	0,65
<b>VE, Pico</b>	0,05	0,43	<0,01	0,59	<0,01	0,64
<b>CI, Pico</b>	0,01	0,56	0,04	0,49	<0,01	0,64

PI<sub>max</sub> = pressão inspiratória máxima; PE<sub>max</sub> = pressão expiratória máxima; SNIP = *Sniff nasal inspiratory pressure*; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio, ml = mililitros, kg = quilograma, min = minuto; F= frequência respiratória; VC = volume corrente; VE = ventilação minuto; VVM = ventilação voluntária máxima; Pga = pressão gástrica; max = máxima; Pdi = pressão transdiafragmática; CI = capacidade inspiratória; Pes = pressão esofágica

### 3.12 Avaliação da força muscular ventilatória não volitiva após o TECP

Não houve diferença na proporção de fadiga inspiratória entre homens (52%) e mulheres (58,6%) (p=0,41). Também não houve diferença na proporção de fadiga expiratória entre homens (62,1%) e mulheres (63%) (p=0,58). Contudo, a fadiga ins e expiratória ocorreu em cargas significativamente menores nas mulheres.

Não houve diferença na proporção de fadiga inspiratória entre as diferentes faixas etárias (20-39 = 52,9%; 40-59 = 63,2%; 60 a 80 = 50%). Também não houve diferença na proporção de fadiga expiratória entre as diferentes faixas etárias (20-39 = 64,7%; 40-59 = 70%; 60 a 80 = 52,6%).

Contudo, a fadiga ins e expiratória ocorreu em cargas significativamente menores nos idosos.

### **3.13 Ultrassom diafragmático**

Os resultados referentes ao US serão apresentados separadamente. Uma vez que o US foi incorporado ao protocolo quando ele já estava em andamento, nem todos os 60 indivíduos da amostra inicial do estudo realizaram estas medidas.

Dos 60 voluntários que participaram do estudo original, 40 tem as medidas de US. Houve uma tentativa de convocar novamente os voluntários que já haviam sido submetidos às demais avaliações, porém nem todos tiveram a disponibilidade de retornar ao laboratório.

Com o intuito de aumentar a amostra e o poder do estudo, avaliamos outros voluntários somente com medidas não invasivas e US. Os resultados que serão apresentados se referem a 64 voluntários, dos quais 40 pertencem à amostra original e, portanto, têm as medidas invasivas e as medidas de US. Os demais voluntários (24) têm apenas o US e as medidas não invasivas de força ventilatória estática.

Os voluntários foram divididos em dois grupos: masculino e feminino que foram pareados por idade e IMC. Como esperado, os volumes pulmonares foram menores nas mulheres (Tabela 8). Embora os grupos tenham sido pareados pela idade (20-80 anos e 20-82 anos, respectivamente), a

distribuição não foi numericamente igual entre os grupos, motivo pelo qual não foram realizadas comparações relacionadas à faixa etária.

**Tabela 8** - Características antropométricas e função pulmonar de todos os voluntários que participaram da avaliação com US

	<b>Feminino (n=34)</b>	<b>Masculino (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Idade</b>	48 ± 16,7	44 ± 16,3	0,38
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	25,5 ± 3,9	26,1 ± 3,0	0,52
<b>CVF, L</b>	2,98 ± 0,65	4,34 ± 0,90	<0,01
<b>CVF (% predito)</b>	91,0 ± 11,6	91,2 ± 12,3	0,94
<b>VEF<sub>1</sub>, L</b>	2,48 ± 0,54	3,53 ± 0,81	<0,01
<b>VEF<sub>1</sub> (% predito)</b>	91,8 ± 10	90,9 ± 12	0,76
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>	0,82 ± 0,07	0,86 ± 0,06	0,26

IMC = índice de massa corpórea; kg = quilogramas; m<sup>2</sup> = metros quadrados; CVF = capacidade vital forçada; L= litros; % = percentual; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo

Não houve diferença entre os sexos na mobilidade do diafragma durante a respiração tranquila. No entanto, durante a respiração profunda, a mobilidade diafragmática foi menor no sexo feminino (Tabela 9).

**Tabela 9** – Força muscular ventilatória volitiva não invasiva de todos os voluntários que participaram da avaliação com US

	<b>Feminino</b>	<b>Masculino</b>	<b>p</b>
<b>PI<sub>máx</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	84,8 ± 19,8	114,8 ± 32,1	< 0,01
<b>PI<sub>máx</sub> (% predito)</b>	96 ± 19	95 ± 22	0,83
<b>PE<sub>máx</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	92,6 ± 24,9	121,5 ± 29,6	< 0,01
<b>PE<sub>máx</sub> (% predito)</b>	107 ± 25	95 ± 25	0,07
<b>SNIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	87,8 ± 19,3	107,5 ± 23,3	< 0,01
<b>SNIP (%predito)</b>	94 ± 19	93 ± 17	0,89

PI<sub>máx</sub> = pressão inspiratória máxima; cmH<sub>2</sub>O = centímetros de água; % = percentual; PE<sub>máx</sub> = pressão expiratória máxima; SNIP = Sniff nasal inspiratory pressure

A espessura diafragmática na CRF não diferiu significativamente entre os gêneros. No entanto, a espessura do diafragma na CPT e a fração de espessamento foram significativamente menores nas mulheres (Tabela 10).

**Tabela 10** – Mobilidade diafragmática, espessamento e fração de espessamento

	<b>Feminino n=34</b>	<b>Masculino n=30</b>	<b>p</b>
<b>Mobilidade diafragmática</b>			
Respiração tranquila (cm)	1,41 ± 0,32	1,52 ± 0,43	0,30
Respiração profunda (cm)	6,41 ± 1,02	7,77 ± 0,81	< 0,01
<b>Espessamento diafragmático</b>			
Capacidade residual funcional (cm)	0,179 ± 0,03	0,188 ± 0,03	0,24
Capacidade pulmonar total (cm)	0,48 ± 0,09	0,56 ± 0,08	< 0,01
Fração de espessamento (%)	169 ± 44	203 ± 61	0,01

cm = centímetros; % = percentual

### 3.13.1 Correlações das medidas de US com a função pulmonar e força volitiva não invasiva

A mobilidade do diafragma durante a respiração profunda, a espessura diafragmática na CPT e a fração de espessamento correlacionaram-se com todas as variáveis de função pulmonar. Indivíduos com menor CVF e VEF<sub>1</sub> apresentaram menor mobilidade diafragmática durante a respiração profunda, menor espessura do diafragma na CPT e menor fração de espessamento. A mobilidade diafragmática durante a respiração profunda, a espessura diafragmática na CPT e a fração de espessamento tiveram correlação significativa com todas as medidas de força muscular ventilatória não invasiva (Tabela 11).

**Tabela 11** – Correlações (R) entre os parâmetros do US, função pulmonar e força muscular ventilatória não invasiva volitiva

	Mobilidade Inspiração Profunda		Espessamento CPT		FE	
	p	R	p	R	p	R
<b>Função Pulmonar</b>						
<b>CVF (L)</b>	<0,01	0,54	<0,01	0,48	<0,01	0,59
<b>VEF<sub>1</sub> (L)</b>	<0,01	0,53	<0,01	0,48	<0,01	0,58
<b>Força ventilatória</b>						
<b>PI<sub>máx</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<0,01	0,57	<0,01	0,47	<0,01	0,55
<b>PE<sub>máx</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<0,01	0,34	<0,01	0,42	<0,01	0,40
<b>SNIP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<0,01	0,59	<0,01	0,45	<0,01	0,49

CPT = capacidade pulmonar total; FE = fração de espessamento; CVF = capacidade vital forçada; L= litros; % = percentual; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo; PI<sub>máx</sub> = pressão inspiratória máxima; cmH<sub>2</sub>O = centímetros de água; PE<sub>máx</sub> = pressão expiratória máxima; SNIP = *Sniff nasal inspiratory pressure*

Para as mulheres, a mobilidade na respiração profunda correlacionou-se mais significativamente com a função pulmonar e a força inspiratória. Ao contrário, para os homens, a fração de espessamento, correlacionou-se mais significativamente com a função pulmonar e a força inspiratória (Tabela 12).

**Tabela 12** - Correlações (R) entre os parâmetros do US, função pulmonar e força muscular ventilatória não invasiva volitiva para toda a amostra com os indivíduos divididos por gênero

	Mulheres				Homens			
	Mobilidade Inspiração profunda		Fração de espessamento		Mobilidade Inspiração profunda		Fração de espessamento	
<b>Função pulmonar</b>								
<b>CVF</b>	<0,01	0,54	0,08	0,31	NS	NR	<0,01	0,65
<b>VEF<sub>1</sub></b>	<0,01	0,64	0,09	0,30	NS	NR	<0,01	0,62
<b>Força ventilatória inspiratória</b>								
<b>PI<sub>máx</sub></b>	<0,01	0,53	0,04	0,36	0,07	0,34	<0,01	0,54
<b>SNIP</b>	<0,01	0,53	0,01	0,46	0,04	0,41	0,04	0,40

CVF = Capacidade vital forçada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; PI<sub>máx</sub> = pressão inspiratória máxima ; PE<sub>máx</sub> = pressão expiratória máxima ; SNIP = “Sniff nasal inspiratory pressure” ; NS = não significante ; NR = não relacionado

### 3.13.2 Correlações (R) das medidas de US com medidas invasivas

Não observamos no presente estudo correlação entre os achados do US e as medidas invasivas (Pes e Pdi da respiração tranquila, Pes, Pga e Pdi da inspiração profunda, da manobra de *Sniff* e do estímulo magnético cervical).

A Pga da respiração tranquila, no entanto, correlacionou-se com a mobilidade diafragmática durante a respiração tranquila ( $p=0,03$ ;  $R=0,355$ ), com a mobilidade durante a inspiração profunda ( $p=0,01$ ;  $R=0,405$ ), com o espessamento na CPT ( $p=0,01$ ;  $R=0,411$ ) e com a fração de espessamento ( $p<0,001$ ;  $R=0,621$ ).

Também durante a respiração tranquila, a razão Pga/Pdi, que avalia a contribuição diafragmática, se correlacionou com a fração de espessamento ( $p=0,002$ ;  $R=0,514$ ).

## 4. DISCUSSÃO

Observamos que mulheres e idosos apresentaram redução de força estática quando comparados aos outros grupos e apresentaram diferenças no comportamento da musculatura ventilatória ao esforço. Ademais, na avaliação do diafragma ao ultrassom, as mulheres apresentaram diferenças na mobilidade, espessura e espessamento. Estas variáveis correlacionaram-se com a função pulmonar e a força ventilatória. Manteremos na discussão a sequência da influência do gênero seguido pela influência da idade sobre as variáveis estudadas. Em seguida discutiremos os achados de posição corpórea e, por fim, os achados do ultrassom.

### 4.1 Gênero

As mulheres apresentaram menor força estática ins e expiratória ( $P_{lm\acute{a}x}$ ,  $P_{Em\acute{a}x}$ , SNIP,  $P_{ga}$  e  $P_{di}$  durante a respiração tranquila). Os achados são esperados. Grande parte da literatura aponta para menores valores de força muscular ventilatória em mulheres (47, 52, 53) (54). Por esta razão, o gênero é considerado para o cálculo de valores preditos de  $P_{lm\acute{a}x}$ ,  $P_{Em\acute{a}x}$  (50) e SNIP (51).

No entanto, quando os músculos foram avaliados individualmente pela EMG, na respiração tranquila, os valores foram similares entre os gêneros. Uma possível explicação é que na respiração tranquila, o diafragma é o

principal músculo atuante, há menor contribuição dos músculos acessórios, o que limita, portanto, a detecção pela EMG.

Em nosso estudo, as mulheres interromperam o exercício com cargas significativamente menores que os homens. Nas cargas submáximas, as mulheres geraram maiores valores de Pes (mais negativas) e menores valores de Pga. No pico do exercício, elas tiveram menor relação Pga/Pdi (o que significa menor contribuição diafragmática). Este padrão muscular ventilatório resultou em menores volumes correntes, maiores frequências respiratórias, pior acoplamento neuromecânico (maiores valores de Pes/VC) e menor incremento da CI ao esforço. Apesar disto, a sensação de dispneia e a sincronia toracoabdominal foram similares aos homens quando comparados em isocarga.

Já foi demonstrado que, ao exercício, as mulheres adotam um padrão mais rápido e superficial que os homens e têm menores valores absolutos de CI (159). Este mesmo estudo (159), que não avaliou a variação das pressões, mas sim a EMG diafragmática, constatou que as mulheres têm, na realidade, um drive neural aumentado e utilizam maior percentual da contração máxima do diafragma para o mesmo volume (isoverificação) quando comparadas aos homens.

Embora em nosso estudo a musculatura inspiratória tenha apresentado recrutamento incremental com a progressão do TECP, não houve diferença entre homens e mulheres. No entanto, quando avaliado o índice de esforço muscular ventilatório no pico do exercício, as mulheres terminam o teste com maior recrutamento da musculatura abdominal, utilizando 41% da força máxima

do oblíquo externo (quase o dobro dos valores dos homens). Sabe-se que, nos indivíduos saudáveis durante o exercício, ocorre um recrutamento precoce dos músculos acessórios inspiratórios e expiratórios abdominais que promovem, respectivamente, um aumento do volume pulmonar final da inspiração e uma redução do volume pulmonar ao fim da expiração (79). Possivelmente, em nosso estudo, as mulheres apresentaram maior desacoplamento e maiores índices de esforço ventilatório no exercício em função de suas desvantagens mecânicas.

O sistema respiratório feminino está em desvantagem mecânica durante o exercício intenso quando comparado ao sistema respiratório masculino. As mulheres apresentam várias características anatômicas e fisiológicas que explicam esta desvantagem. No sexo feminino, observa-se: menor capacidade vital e menor fluxo expiratório, menor diâmetro das vias aéreas e menor superfície de troca, que nos homens da mesma idade. O estrógeno e a progesterona podem influenciar a ventilação, o metabolismo, a termorregulação e a função pulmonar durante o exercício. Ao exercício intenso, as mulheres apresentam maior limitação ao fluxo expiratório e pior troca gasosa, o que resulta em maior trabalho respiratório e maior hipoxemia arterial. Este conjunto de alterações tem como consequência a redução da capacidade aeróbica e da tolerância ao exercício em mulheres (58).

Em relação ao trabalho respiratório, observamos que as mulheres tiveram menores valores de trabalho total e elástico no pico do exercício. Isso parece diferir dos achados de um estudo anterior que mostrou que, para a mesma ventilação, as mulheres têm maior trabalho respiratório que os homens

(57). Contudo, nossa comparação não foi feita para a mesma ventilação, e sim no pico do exercício. O fato de os homens terem terminado o exercício com cargas significativamente maiores que as mulheres pode explicar os maiores valores de trabalho apresentados por eles.

A ocorrência de fadiga inspiratória e expiratória foi semelhante entre os gêneros, porém as mulheres fatigaram mais precocemente, ou seja, com cargas menores. Outros autores (160) não encontraram diferença na magnitude de fadiga nem no tempo de recuperação da força quando comparados homens e mulheres. No entanto, neste estudo a fadiga foi induzida com inspiração contra carga, e não com exercício de corpo inteiro.

Nas mulheres, os valores basais de força volitiva não invasiva tiveram correlação positiva com a carga atingida no TECP,  $VO_2$ , VC, VE e CI. Frente à sobrecarga do exercício, parece lícito considerar que, sendo a musculatura ventilatória mais fraca nas mulheres, este possa ser um dos fatores limitantes no desempenho ao esforço. Não é de nosso conhecimento que estudos anteriores tenham demonstrado tais correlações.

## **4.2 Idade**

Quanto à menor força estática volitiva e não volitiva nos idosos observada em nosso estudo, os achados também são esperados. Vários estudos já demonstraram inclusive com avaliação não volitiva que a força muscular ventilatória diminui com a idade (67-70) (71). Deste modo, a idade é

considerada para o cálculo de valores preditos de pressões inspiratórias, expiratórias máximas (50) e SNIP (51).

Nossos valores de Pdi Tw são similares aos já descritos na literatura. Como os valores de Pga Tw T10 ainda não são bem estabelecidos na literatura (54), temos poucos parâmetros de comparação.

Durante o exercício, os três grupos geraram valores similares de Pes, Pga e Pdi, no entanto estes valores de pressão são atingidos com carga pico significativamente menores para os idosos, que interrompem o exercício mais precocemente. A fraqueza muscular relacionada ao envelhecimento pode contribuir para uma menor tolerância ao exercício (77).

Alguns autores acreditam que, em condições de sobrecarga ventilatória como ocorre no exercício intenso, a redução de força muscular relacionada ao envelhecimento pode predispor os idosos à fadiga diafragmática (71, 72). Em nosso estudo, os idosos não fatigaram proporcionalmente mais que os jovens, no entanto a fadiga dos idosos aconteceu com cargas pico significativamente menores.

Embora quando avaliados de maneira estática os idosos tenham apresentado menor força, não observamos diferença quanto ao acoplamento neuromecânico, padrão de recrutamento e sincronia toracoabdominal. Não são completamente conhecidos os mecanismos adotados pelos idosos para compensar todas as modificações estruturais e funcionais já mencionadas (56).

Nossos valores de ângulo de fase estão de acordo com valores previamente descritos por outros autores (39). Em nosso estudo, não

observamos influencia da idade sobre a sincronia toracoabdominal, em acordo com um estudo anterior (161). Contudo, outro estudo que também utilizou a pletismografia de indutância respiratória, demonstrou maiores valores de ângulo de fase para indivíduos mais velhos (39).

O fato de não termos encontrado diferenças entre os três grupos em relação à sincronia toracoabdominal pode ter acontecido por um dos dois motivos: 1 – não há de fato diferença entre os grupos no quesito sincronia; 2 – pela metodologia adotada que só avalia dois subcompartimentos (tórax superior e abdome). Estudos mais recentes, utilizando a pletismografia optoeletrônica (POE), observaram maior assincronia entre tórax superior e inferior (162) (149). Mas, em nosso estudo, o uso da POE seria inviável, pois impediria a aquisição simultânea de outros dados. Embora a diferença possa ser atribuída à metodologia empregada (pletismografia de indutância versus POE), um estudo realizado em nosso grupo (163) comparou os dois métodos e, para indivíduos saudáveis, eles têm boa concordância na avaliação de sincronia tórax superior e abdome.

Embora não tenhamos observado diferenças significativas no comportamento da musculatura ventilatória no exercício nos idosos, um estudo recente (56) documentou que a cinemática ventilatória sofre influência da idade. No entanto este trabalho (56) utilizou inspiração contra carga e não TECP para realizar as comparações entre idosos e os jovens. Os autores sugerem que as alterações de cinemática existem e devem ser consideradas ao se estabelecer protocolos de exercício para a população idosa.

Em nosso estudo, o trabalho respiratório e a dispneia não sofreram influência da faixa etária. Embora os idosos tenham apresentado valores similares de trabalho e dispneia, eles interromperam o exercício com cargas significativamente mais baixas. Sabe-se que o envelhecimento tem repercussão sobre o sistema respiratório e está associado à dilatação alveolar, alargamento dos espaços aéreos, redução da área de troca das vias aéreas distais. Há também diminuição do recolhimento elástico pulmonar, aumento do volume residual e da capacidade residual funcional. O fluxo expiratório diminui e a curva fluxo-volume é semelhante às das doenças de pequena via aérea. Além disso, os idosos têm pior relação ventilação/perfusão. Como a complacência de caixa diminui, o trabalho ventilatório é maior nos idosos quando comparados aos jovens (77).

O trabalho ventilatório ao esforço, em indivíduos saudáveis e não atletas, 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 demanda (164). Para isto, a capacidade de manter o VPEF ao esforço é fundamental, mantendo, assim, os ganhos de volume corrente 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 ao exercício 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.

A ocorrência de fadiga inspiratória e expiratória foi semelhante entre os as faixas etárias, porém os idosos fatigaram mais precocemente, ou seja, com cargas menores. Estudos anteriores apontaram que as alterações anatômicas e fisiológicas relacionadas ao envelhecimento podem predispor os idosos à fadiga dos músculos ventilatórios (65, 66).

Nenhum voluntário apresentou saturação <90% durante o TECP, mesmo aqueles mais idosos. Possivelmente porque, apesar de todas as alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento, o sistema respiratório permanece capaz de manter a troca gasosa ao repouso e durante o exercício, apenas com uma discreta diminuição da  $PaO_2$  (77).

Nos idosos, a força volitiva estática não invasiva teve correlação positiva com a carga atingida no TECP,  $VO_2$ , VC, VE e CI. Novamente, acreditamos que, frente à sobrecarga do exercício, sendo a musculatura ventilatória mais fraca nos idosos, este possa ser um dos fatores limitantes no desempenho ao esforço. Estudos anteriores não avaliaram estas correlações em idosos saudáveis. Já foi demonstrada correlação dos valores de  $P_{I\max}$  e  $PE_{\max}$  em idosos com a espirometria, o IMC, e a força muscular periférica (73). Não conhecemos outro trabalho que tenha demonstrado correlação entre as medidas de força e todas as variáveis apresentadas em nosso estudo.

### **4.3 Posição corpórea**

Quanto à influência das posições corpóreas, a posição supino resultou em maiores valores de Pes, menores valores de Pga e maior ângulo de fase. Provavelmente o fator determinante é a excursão do diafragma. Em um estudo anterior (165) realizado em nosso grupo, a mobilidade diafragmática avaliada ao ultrassom foi influenciada pela posição corporal e foi maior na posição supino. A posição supino altera as pressões pleural e abdominal e pode reduzir a atividade da musculatura inspiratória (33-35). Como a excursão diafragmática é maior na posição supino (165) e, conforme observado em nosso estudo os músculos inspiratórios acessórios tiveram uma tendência a um menor recrutamento nesta posição, os maiores valores de Pes devem corresponder à maior contribuição do diafragma.

A mudança para a posição supino exerce efeito preponderante sobre a pressão e complacência abdominais (32). Os músculos abdominais, além da função ventilatória, também têm uma função antigravitacional e auxiliam na estabilização do tronco (22). Como na posição supino a ação antigravitacional da musculatura abdominal fica reduzida, isso poderia explicar a menor Pga observada nesta posição.

### **4.4 Ultrassom**

No presente estudo, mostramos que a mobilidade diafragmática na respiração profunda, o espessamento na CPT e fração de espessamento

correlacionaram com a espirometria e com a força muscular ventilatória em voluntários sadios.

A correlação entre a excursão diafragmática e os volumes pulmonares está de acordo com estudos pregressos da literatura (98, 166) que observaram uma relação linear entre a excursão diafragmática e os volumes inspirados. Já a correlação entre a espessura e espessamento diafragmáticos e os volumes pulmonares foi pouco explorada na literatura em indivíduos sadios. Conceitualmente, esta correlação é lícita, uma vez que diversos autores já demonstraram que o diafragma se espessa com a inspiração e os ganhos de volume (97) (118, 167).

Ao nosso conhecimento, apenas dois estudos anteriores abordaram diretamente esta relação dos volumes pulmonares e espessura do diafragma, porém apenas em doenças. Em pacientes com DPOC, Smagiarrsi et al (168) observaram que as correlações entre a espessura e os volumes pulmonares tem o mesmo princípio que o observado em nosso estudo, ou seja, quanto maiores os volumes pulmonares, maior a espessura na CPT e maior espessamento (expresso no estudo de Smagiarrsi como a espessura na CPT menos a espessura na CRF). Vale ressaltar, entretanto, que os volumes pulmonares têm valores muito distintos na DPOC por sofrer influência da limitação ao fluxo aéreo. Mais recentemente, Fantini et al (169) avaliaram o diafragma ao US em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, em comparação com uma população controle. Estes autores demonstraram o mesmo princípio de correlação entre os volumes pulmonares (mais precisamente a CVF), e a espessura na CPT e espessamento diafragmáticos.

Em nosso estudo, tanto a espessura do diafragma na CPT quanto a fração de espessamento correlacionaram-se com a força dos músculos respiratórios, o que está de acordo com Ueki (97), (que avaliou indivíduos saudáveis do sexo masculino), Souza H (170) (que estudou o efeito do treinamento muscular inspiratório em mulheres sobre a força muscular ventilatória, a espessura do diafragma e mobilidade) e Enright (171), (que avaliou pacientes com fibrose cística).

No entanto, ao contrário de outros autores (116, 117, 119), não encontramos correlação entre a espessura diafragmática na CRF e força muscular ventilatória. Em parte, essa diferença pode ser explicada pela heterogeneidade das amostras dos outros trabalhos tanto em relação ao sexo (Summerhill et al (116) avaliaram apenas mulheres idosas), quanto em relação à prática de atividade física e massa muscular (Mc Cool (119) incluiu levantadores de peso em seu estudo com uma maior proporção de homens e Brown incluiu somente levantadores de peso do sexo masculino em comparação a um grupo controle). Curiosamente, no estudo de Brown (117), a correlação entre  $P_{lm\acute{a}x}$  e espessura diafragmática na CRF só aconteceu para toda a amostra (incluindo controles), mas não para cada grupo isoladamente. Como não houve correlação entre a  $P_{lm\acute{a}x}$  e a espessura do diafragma na CRF no grupo com maior massa muscular (levantadores de peso), isso sugere que o aumento da massa muscular dos levantadores de peso (maior espessura na CRF que os controles) não foi o principal fator que afetou a força inspiratória.

Embora a espessura do diafragma na CRF seja independente do esforço e, portanto, pode ser considerada mais confiável que a espessura na CPT, nossos achados também apontaram para uma correlação entre a fração de espessamento e a força ventilatória. A fração de espessamento elimina este viés (esforço-dependente), e é considerada um parâmetro útil e robusto que representa a contratilidade do diafragma (104).

Em nosso estudo, a ausência de correlação entre a espessura na CRF e a força ventilatória parece sugerir que, neste grupo de voluntários avaliados, a massa muscular não foi determinante da força, podendo existir outros fatores associados, como por exemplo, a qualidade do músculo (distribuição de fibras). Alguns autores (172) já demonstraram previamente que, nos idosos, a redução de força muscular ocorre de forma mais proeminente do que a redução de massa muscular, indicando que a qualidade do músculo (distribuição de fibras) seja o fator determinante.

Também encontramos uma correlação positiva e significativa entre a mobilidade diafragmática na respiração profunda e a força muscular respiratória, o que (como esperado) foi mais significativo para a força inspiratória. Acreditamos que este tenha sido o primeiro estudo a descrever essa relação. Este achado, embora inédito, corrobora estudos prévios em que a disfunção diafragmática esteve relacionada com alterações de mobilidade, como por exemplo, movimento paradoxal. Lerolle et al (173) demonstraram que em pacientes com disfunção diafragmática no pós-operatório de cirurgia cardíaca, valores de mobilidade diafragmática menores que 25 mm associavam-se com disfunção severa do diafragma. Também corroborando

esse conceito, Yoshioka Y et al (174) publicaram um relato de caso com três pacientes com esclerose lateral amiotrófica avaliados com ultrassom. Estes pacientes apresentaram mobilidade diafragmática reduzida durante o esforço inspiratório máximo, sem alteração na espessura durante a inspiração, indicando paralisia diafragmática. Portanto, a mobilidade e o espessamento do diafragma podem ser parâmetros úteis por se correlacionar com a força ventilatória, tanto em doentes quanto em saudáveis.

Com relação à categorização por gêneros, demonstramos que as mulheres apresentaram menores valores de mobilidade na respiração profunda, de espessura na CPT e fração de espessamento. O gênero influenciou as correlações entre os parâmetros do US e função pulmonar e força ventilatória. Para as mulheres, a mobilidade na respiração profunda, correlacionou-se mais significativamente com a função pulmonar e a força inspiratória. Ao contrário, para os homens, a fração de espessamento, correlacionou-se mais significativamente com a função pulmonar e a força inspiratória.

A menor mobilidade na respiração profunda no sexo feminino já foi observada por outros autores (94, 175). Esta diferença tem sido atribuída principalmente à diversidade antropométrica entre os sexos, principalmente com relação ao peso e altura. Já com relação à influência do gênero sobre a espessura e espessamento do diafragma existem poucas descrições objetivas na literatura. Em nosso estudo, não houve diferença entre os sexos para a espessura do diafragma na CRF, o que diverge do estudo de Boon et al(176) que observou maior espessura do diafragma na CRF no sexo masculino. Esta

divergência pode estar parcialmente relacionada à diferenças metodológicas. No estudo de Boon: não há referência aos valores de função pulmonar do grupo estudado; as mulheres são mais velhas do que em nosso estudo; e os limites anatômicos para a determinação da espessura não são precisamente descritos, tanto que este estudo apresenta maiores valores de espessura do diafragma do que estudos prévios. Outro achado divergente entre os estudos é que Boon não encontrou diferenças na razão de espessamento (espessura na CPT dividido pela espessura na CRF) entre os sexos. Contudo estes autores não descrevem no artigo os valores da espessura na CPT, sendo difícil inferir se a razão de espessamento descrita naquele trabalho pode ser comparada à fração de espessamento por nós avaliada.

Além do estudo de Boon, apenas outro estudo, em pacientes, menciona objetivamente a influência do gênero na espessura do diafragma. No estudo de Smagiarssi (168), em pacientes com DPOC, assim como em nossos resultados, as mulheres tiveram menores valores de espessura na CPT do que os homens com DPOC. Provavelmente essa controvérsia de achados deve-se ao fato de que vários fatores além do gênero (fatores nutricionais, predisposição genética e atividade física) exercem influência sobre a musculatura. De modo geral, os estudos não têm controle sobre estes fatores, limitando assim a sua interpretação. Estes fatores não controlados podem justificar as diferentes correlações observadas em nosso estudo (mais significativas entre a mobilidade na respiração profunda e a espirometria e força para as mulheres, e mais significativas entre fração de espessamento e a espirometria e força para os homens).

Nossos achados em relação ao ultrassom têm implicações clínicas relevantes: 1) podem ser referenciais úteis para determinação de limites de normalidade; 2) durante as manobras de inspiração profunda a mobilidade e o espessamento apresentaram correlações significativas com a força ventilatória permitindo uma análise funcional do diafragma (cinética e contratilidade); 3) as diferenças observadas entre os gêneros pressupõem que algumas variáveis podem ser mais relevantes para os homens, enquanto outras podem ser mais relevantes nas mulheres. A seleção adequada destas variáveis relacionadas ao sexo pode indicar, por exemplo, os melhores marcadores de desfechos pós-intervenções.

#### 4.5 Limitações do estudo

Por questões culturais, foi difícil selecionar voluntários com idade entre 60 e 80 anos que não tivessem antecedente de tabagismo. Como os voluntários não tinham antecedentes de doenças respiratórias e eram assintomáticos, com carga tabágica inferior a 20 anos/maço, acreditamos que eles foram representativos de indivíduos saudáveis. Quanto à possibilidade de haver doença de pequena via aérea que não seria detectada pela espirometria, muitos dos nossos voluntários realizaram também avaliação com a técnica de oscilação forçada (177, 178) em outro protocolo de pesquisa da disciplina, e nenhum deles apresentou padrão de acometimento de pequena via aérea.

Quanto à manobra de *Sniff*, o esperado é que a Pes Sniff tivesse um comportamento semelhante aos valores de SNIP (110) (correlação com gênero e faixa etária), porém isto não aconteceu. Acreditamos que os achados conflitantes podem estar ligados ao fato de as medidas de SNIP terem sido realizadas simultaneamente às medidas de *Sniff*. Optamos pela realização simultânea, para avaliar as pressões geradas durante a mesma manobra. A presença do cateter na narina contralateral, no entanto, pode ter obstruído parcialmente a passagem do fluxo aéreo, prejudicando a transmissão das pressões.

E por fim, por razões já mencionadas, não foi possível caracterizar os achados do ultrassom especificamente nos idosos.

## 5. CONCLUSÕES

As mulheres apresentam menor força estática ao repouso e pior acoplamento neuromecânico ao exercício. No pico do exercício, as mulheres têm menor contribuição diafragmática e utilizam um maior percentual da força abdominal máxima. Quanto à sincronia toracoabdominal e fadiga, as mulheres têm valores similares aos dos homens, porém estes valores são atingidos em cargas significativamente mais baixas. A redução da força estática tem correlação com o desempenho ao exercício.

Embora mais fracos ao repouso, os idosos não têm pior acoplamento neuromecânico ao exercício. Quanto ao recrutamento muscular, sincronia toracoabdominal, trabalho ventilatório e fadiga, os idosos têm valores similares aos mais jovens, porém estes valores são atingidos em cargas significativamente mais baixas. A redução da força estática tem correlação com o desempenho ao exercício.

Ao US, as mulheres têm mobilidade diafragmática na respiração profunda, espessura na CPT e fração de espessamento significativamente menores que os homens. A mobilidade do diafragma na respiração profunda, a espessura diafragmática na CPT e a fração de espessamento correlacionam-se com a função pulmonar e a força muscular ventilatória em indivíduos saudáveis, com diferenças entre os gêneros.

A posição supino altera a sincronia entre os compartimentos (tórax e abdome) e a capacidade de geração de força da musculatura ventilatória.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Roussos CS, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977;43(2):189-97.
2. Hamid Q, Shannon J, Martin J. *Physiologic basis of respiratory disease.* Hamilton: B. C. Decker; 2005.
3. De Troyer A, Sampson MG. Activation of the parasternal intercostals during breathing efforts in human subjects. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;52(3):524-9.
4. Kendall F, McCreary E, Provance P. *Provas e funções musculares.* São Paulo: Manole; 1995.
5. Banner MJ. Respiratory muscle loading and the work of breathing. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9(2):192-204.
6. Carson J. On the elasticity of the lungs. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.* 1820:29-44.
7. Donders F. Beitrage zum Mechanismus der Respiration und Circulation im gesunden und kranken Zustande. *Ztschr f rat Med.* 1853(3 S 287).
8. Wirz K. *Das Verhalten des Druckes im Pleuraraum bei der Atmung und die Ursachen seiner Veränderlichkeit:* Springer; 1923.
9. Aron E. Ueber einen Versuch, den intrapleuralem Druck am lebenden Menschen zu messen. *Virchows Archiv.* 1891;126(3):517-33.

10. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care*. 2005;50(1):68-75; discussion -7.
11. American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
12. Ward ME, Eidelman D, Stubbing DG, Bellemare F, Macklem PT. Respiratory sensation and pattern of respiratory muscle activation during diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* (1985). 1988;65(5):2181-9.
13. Ward ME, Ward JW, Macklem PT. Analysis of human chest wall motion using a two-compartment rib cage model. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(4):1338-47.
14. Sampson MG, De Troyer A. Role of intercostal muscles in the rib cage distortions produced by inspiratory loads. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52(3):517-23.
15. Kenyon C, Cala S, Yan S, Aliverti A, Scano G, Duranti R, et al. Rib cage mechanics during quiet breathing and exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83(4):1242-55.
16. Konno K, Mead J. Static volume-pressure characteristics of the rib cage and abdomen. *J Appl Physiol*. 1968;24(4):544-8.
17. Agostoni E, Mognoni P. Deformation of the chest wall during breathing efforts. *J Appl Physiol*. 1966;21(6):1827-32.

18. Al-Bilbeisi F, DENNIS McCOOL F. Diaphragm recruitment during nonrespiratory activities. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(2):456-9.
19. Hodges PW, Heijnen I, Gandevia SC. Postural activity of the diaphragm is reduced in humans when respiratory demand increases. *The Journal of physiology*. 2001;537(3):999-1008.
20. Kolar P, Neuwirth J, Sanda J, Suchanek V, Svata Z, Volejnik J, et al. Analysis of diaphragm movement during tidal breathing and during its activation while breath holding using MRI synchronized with spirometry. *Physiological Research*. 2009;58(3):383.
21. Hudson AL, Butler JE, Gandevia SC, De Troyer A. Interplay between the inspiratory and postural functions of the human parasternal intercostal muscles. *Journal of neurophysiology*. 2010;103(3):1622-9.
22. De Troyer A. Mechanical role of the abdominal muscles in relation to posture. *Respir Physiol*. 1983;53(3):341-53.
23. Cormie P, McGuigan MR, Newton RU. Developing maximal neuromuscular power: Part 1--biological basis of maximal power production. *Sports Med*. 2011;41(1):17-38.
24. Costa R, Almeida N, Ribeiro F. Body position influences the maximum inspiratory and expiratory mouth pressures of young healthy subjects. *Physiotherapy*. 2015;101(2):239-41.

25. Wade OL. Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration. *J Physiol.* 1954;124(2):193-212.
26. Fugl-Meyer AR. Relative respiratory contribution of the rib cage and the abdomen in males and females with special regard to posture. *Respiration.* 1974;31(3):240-51.
27. Sharp JT, Goldberg NB, Druz WS, Danon J. Relative contributions of rib cage and abdomen to breathing in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1975;39(4):608-18.
28. Verschakelen JA, Demedts MG. Normal thoracoabdominal motions. Influence of sex, age, posture, and breath size. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):399-405.
29. Lee LJ, Chang AT, Coppieters MW, Hodges PW. Changes in sitting posture induce multiplanar changes in chest wall shape and motion with breathing. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;170(3):236-45.
30. Romei M, Mauro AL, D'Angelo MG, Turconi AC, Bresolin N, Pedotti A, et al. Effects of gender and posture on thoraco-abdominal kinematics during quiet breathing in healthy adults. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;172(3):184-91.
31. Konno K, Mead J. Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. *Journal of Applied Physiology.* 1967;22(3):407-22.

32. Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Rib cage and diaphragm-abdomen compliance in humans: effects of age and posture. *J Appl Physiol* (1985). 1985;59(6):1842-8.
33. Butler J, McKenzie D, Gandevia S. Discharge frequencies of single motor units in human diaphragm and parasternal muscles in lying and standing. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(1):147-54.
34. Druz WS, Sharp JT. Activity of respiratory muscles in upright and recumbent humans. *Journal of Applied Physiology*. 1981;51(6):1552-61.
35. Segizbaeva M, Pogodin M, Lavrova I, Balykin M, Aleksandrova N. Effect of head-down tilt on respiratory responses and human inspiratory muscle activity. *Human Physiology*. 2011;37(2):171-7.
36. Hudson AL, Joulia F, Butler AA, Fitzpatrick RC, Gandevia SC, Butler JE. Activation of human inspiratory muscles in an upside-down posture. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;226:152-9.
37. Ng GY, Stokes MJ. Maximal inspiratory and expiratory mouth pressures in sitting and half-lying positions in normal subjects. *Respir Med*. 1991;85(3):209-11.
38. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Germolec DR, Korach KS, Zeldin DC. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(2):L272-8.

39. Parreira VF, Bueno CJ, França DC, Vieira DS, Pereira DR, Britto RR. Padrão respiratório e movimento toracoabdominal em indivíduos saudáveis: influência da idade e do sexo. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14(5):411-6.
40. Card JW, Zeldin DC. Hormonal influences on lung function and response to environmental agents: lessons from animal models of respiratory disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(7):588-95.
41. Kilbride E, McLoughlin P, Gallagher CG, Harty HR. Do gender differences exist in the ventilatory response to progressive exercise in males and females of average fitness? *Eur J Appl Physiol.* 2003;89(6):595-602.
42. Miller AEJ, MacDougall J, Tarnopolsky M, Sale D. Gender differences in strength and muscle fiber characteristics. *European journal of applied physiology and occupational physiology.* 1993;66(3):254-62.
43. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *Journal of Applied Physiology.* 1974;37(1):67-74.
44. Mead J. Dyanapsis in Normal Lungs Assessed by the Relationship between Maximal Flow, Static Recoil, and Vital Capacity 1–3. *American Review of Respiratory Disease.* 1980;121(2):339-42.
45. Crapo R, Morris A, Gardner R. Reference values for pulmonary tissue volume, membrane diffusing capacity, and pulmonary capillary blood volume. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire.* 1981;18(6):893-9.
46. Griscom N, Wohl M. Dimensions of the growing trachea related to age and gender. *American Journal of Roentgenology.* 1986;146(2):233-7.

47. Chen H, Kuo C-S. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *Journal of Applied Physiology*. 1989;66(2):943-8.
48. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, O'Donnell DE. Sex differences in the perceived intensity of breathlessness during exercise with advancing age. *Journal of Applied Physiology*. 2008;104(6):1583-93.
49. Sheel AW, Guenette JA. Mechanics of breathing during exercise in men and women: sex versus body size differences? *Exercise and sport sciences reviews*. 2008;36(3):128-34.
50. Neder JA, Andreoni S, Lerario M, Nery L. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999;32(6):719-27.
51. Araújo PRS, Resqueti VR, Nascimento Jr J, Carvalho Lda, Cavalcanti AGL, Silva VC, et al. Reference values for sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects in Brazil: a multicenter study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38(6):700-7.
52. Black LF, Hyatt RE. Maximal Respiratory Pressures: Normal Values and Relationship to Age and Sex 1. *American Review of Respiratory Disease*. 1969;99(5):696-702.
53. Tolep K, Higgins N, Muza S, Criner G, Kelsen SG. Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(2):677-82.

54. Society AT. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:518-624.
55. Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A, Iannuzzi-Sucich M, Judge JO. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2003;58(5):M436-M40.
56. de Souza HM, Rocha T, Campos SL, Brandão DC, Fink JB, Aliverti A, et al. Acute effects of different inspiratory efforts on ventilatory pattern and chest wall compartmental distribution in elderly women. *Respiratory physiology & neurobiology.* 2016;227:27-33.
57. Dominelli PB, Render JN, Molgat-Seon Y, Foster GE, Romer LM, Sheel AW. Oxygen cost of exercise hyperpnoea is greater in women compared with men. *The Journal of physiology.* 2015;593(8):1965-79.
58. Harms CA. Does gender affect pulmonary function and exercise capacity? *Respiratory physiology & neurobiology.* 2006;151(2):124-31.
59. Guenette JA, Witt JD, McKenzie DC, Road JD, Sheel AW. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women. *The Journal of physiology.* 2007;581(3):1309-22.
60. Elliott JE, Greising SM, Mantilla CB, Sieck GC. Functional impact of sarcopenia in respiratory muscles. *Respiratory physiology & neurobiology.* 2016;226:137-46.

61. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *Journal of applied physiology*. 2000;88(4):1321-6.
62. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Gu L, Bienias JL, Bennett DA. Pulmonary function, muscle strength and mortality in old age. *Mech Ageing Dev*. 2008;129(11):625-31.
63. Edge J, Millard F, Reid L, Simon G. The radiographic appearances of the chest in persons of advanced age. *The British journal of radiology*. 1964;37(442):769-74.
64. Rossi E. Envelhecimento do sistema osteoarticular. Einstein (São Paulo). 2008;6(supl. 1):S7-S12.
65. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):253-60.
66. Meyer KC. Aging. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(5):433-9.
67. Similowski T, Gauthier AP, Yan S, Macklem PT, Bellemare F. Assessment of diaphragm function using mouth pressure twitches in chronic obstructive pulmonary disease patients. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;147:850-.
68. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(13):917-23.

69. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;86(3):909-18.
70. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard C-H, Mills GH, Green M, Moxham J. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(5):1310-7.
71. Greising SM, Mantilla CB, Medina-Martínez JS, Stowe JM, Sieck GC. Functional impact of diaphragm muscle sarcopenia in both male and female mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2015;309(1):L46-L52.
72. Tolep K, Higgins N, Muza S, Criner G, Kelsen SG. Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):677-82.
73. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(2):430-8.
74. Enright PL, Adams AB, Boyle PJ, Sherrill DL. Spirometry and maximal respiratory pressure references from healthy Minnesota 65-to 85-year-old women and men. *CHEST Journal*. 1995;108(3):663-9.
75. Uldry C, Fitting J-W. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax*. 1995;50(4):371-5.

76. McElvaney G, Blackie S, Morrison N, Wilcox P, Fairbairn M, Pardy R. Maximal static respiratory pressures in the normal elderly. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(1):277-81.
77. Janssens J, Pache J, Nicod L. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *European Respiratory Journal.* 1999;13(1):197-205.
78. Stubbing DG, Ramsdale EH, Killian KJ, Campbell EJ. Psychophysics of inspiratory muscle force. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;54(5):1216-21.
79. Aliverti A, Cala S, Duranti R, Ferrigno G, Kenyon C, Pedotti A, et al. Human respiratory muscle actions and control during exercise. *Journal of Applied Physiology.* 1997;83(4):1256-69.
80. Henke KG, Sharratt M, Pegelow D, Dempsey JA. Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *Journal of Applied Physiology.* 1988;64(1):135-46.
81. Bye PT, Farkas GA, Roussos C. Respiratory factors limiting exercise. *Annu Rev Physiol.* 1983;45:439-51.
82. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology: Elsevier Health Sciences;* 2010.
83. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47(5):1049-57.

84. GAIL D. RESPIRATORY MUSCLE FATIGUE-REPORT OF THE RESPIRATORY MUSCLE FATIGUE WORKSHOP GROUP. AMER LUNG ASSOC 1740 BROADWAY, NEW YORK, NY 10019; 1990.
85. Klimathianaki M, Vaporidi K, Georgopoulos D. Respiratory muscle dysfunction in COPD: from muscles to cell. *Curr Drug Targets*. 2011;12(4):478-88.
86. Hardiman O. Management of respiratory symptoms in ALS. *J Neurol*. 2011;258(3):359-65.
87. Romer LM, Polkey MI. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(3):879-88.
88. Nava S, Zanotti E, Ambrosino N, Fracchia C, Scarabelli C, Rampulla C. Evidence of acute diaphragmatic fatigue in a "natural" condition. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:1226-30.
89. Hamnegard CH, Wragg S, Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Moran J, et al. Diaphragm fatigue following maximal ventilation in man. *Eur Respir J*. 1996;9(2):241-7.
90. Dayer MJ, Hopkinson NS, Ross ET, Jonville S, Sharshar T, Kearney M, et al. Does symptom-limited cycle exercise cause low frequency diaphragm fatigue in patients with heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2006;8(1):68-73.
91. Janssens L, Brumagne S, McConnell AK, Raymaekers J, Goossens N, Gayan-Ramirez G, et al. The assessment of inspiratory muscle fatigue in healthy individuals: a systematic review. *Respir Med*. 2013;107(3):331-46.

92. Mador MJ, Rodis A, Magalang UJ, Ameen K. Comparison of cervical magnetic and transcutaneous phrenic nerve stimulation before and after threshold loading. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):448-53.
93. Luo YM, Hart N, Mustafa N, Lyall RA, Polkey MI, Moxham J. Effect of diaphragm fatigue on neural respiratory drive. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(5):1691-9.
94. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest Journal*. 2009;135(2):391-400.
95. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *Journal of ultrasound in medicine*. 2001;20(6):597-604.
96. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Silveri NG. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound in medicine & biology*. 2011;37(1):44-52.
97. Ueki J, De Bruin P, Pride N. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50(11):1157-61.
98. Houston J, Angus R, Cowan M, McMillan N, Thomson N. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax*. 1994;49(5):500-3.

99. De Bruin P, Ueki J, Watson A, Pride N. Size and strength of the respiratory and quadriceps muscles in patients with chronic asthma. *European Respiratory Journal*. 1997;10(1):59-64.
100. Dufresne V, Knoop C, Van Muylem A, Malfroot A, Lamotte M, Opdekamp C, et al. Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(2):153-8.
101. Pinet C, Cassart M, Scillia P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(8):989-94.
102. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *CHEST Journal*. 2014;146(3):680-5.
103. Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, et al. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology*. 2008;13(1):138-44.
104. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(5):1570-4.

105. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*. 2013;thoraxjnl-2013-204111.
106. Grosu HB, Im Lee Y, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *CHEST Journal*. 2012;142(6):1455-60.
107. Kim WY, Suh HJ, Hong S-B, Koh Y, Lim C-M. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Critical care medicine*. 2011;39(12):2627-30.
108. 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 medicine*. 2013;39(5):801-10.
109. Vincken W, Ghezze H, Cosio M. Maximal static respiratory pressures in adults: normal values and their relationship to determinants of respiratory function. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*. 1986;23(5):435-9.
110. Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting J-W. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(6):1678-83.
111. Wilson S, Cooke N, Edwards R, Spiro S. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax*. 1984;39(7):535-8.

112. Coelho CM, Carvalho RMd, Gouvêa DSA, Júnior N, Marques J. Comparison among parameters of maximal respiratory pressures in healthy subjects. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38(5):605-13.
113. Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, Puthuchery Z, Steier J, Jolley CJ, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax*. 2009;64(5):418-23.
114. Verdijk LB, Snijders T, Beelen M, Savelberg HH, Meijer K, Kuipers H, et al. Characteristics of muscle fiber type are predictive of skeletal muscle mass and strength in elderly men. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(11):2069-75.
115. Freilich R, Kirsner R, Byrne E. Isometric strength and thickness relationships in human quadriceps muscle. *Neuromuscular Disorders*. 1995;5(5):415-22.
116. Summerhill EM, Angov N, Garber C, McCool FD. Respiratory muscle strength in the physically active elderly. *Lung*. 2007;185(6):315-20.
117. Brown PI, Venables HK, Liu H, de-Witt JT, Brown MR, Faghy MA. Ventilatory muscle strength, diaphragm thickness and pulmonary function in world-class powerlifters. *European journal of applied physiology*. 2013;113(11):2849-55.
118. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83(1):291-6.

119. McCool FD, Conomos P, Benditt JO, Cohn D, Sherman CB, Hoppin Jr FG. Maximal inspiratory pressures and dimensions of the diaphragm. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(4):1329-34.
120. Baldwin CE, Bersten AD. Alterations in respiratory and limb muscle strength and size in patients with sepsis who are mechanically ventilated. *Physical therapy*. 2014;94(1):68-82.
121. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(9):1080-8.
122. Parreira VF, Bueno CJ, França DC, Vieira DS, Pereira DR, Britto RR. Breathing pattern and thoracoabdominal motion in healthy individuals: influence of age and sex. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2010;14(5):411-6.
123. Pereira CAdC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33(4):397-406.
124. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012.
125. Sillanpaa E, Stenroth L, Bijlsma AY, Rantanen T, McPhee JS, Maden-Wilkinson TM, et al. Associations between muscle strength, spirometric

pulmonary function and mobility in healthy older adults. *Age (Dordr)*. 2014;36(4):9667.

126. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *European Respiratory Journal*. 2005;26(1):1-2.

127. de Castro Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.

128. Koulouris N, Mulvey DA, Laroche CM, Green M, Moxham J. Comparison of two different mouthpieces for the measurement of Pimax and Pemax in normal and weak subjects. *Eur Respir J*. 1988;1(9):863-7.

129. Caruso P, de Albuquerque AL, 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.

130. Polkey MI, Harris ML, Hughes PD, Hamnegard CH, Lyons D, Green M, et al. The contractile properties of the elderly human diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1560-4.

131. 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.

132. 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.
133. 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 Respir Dis*. 1989;139(5):1213-7.
134. 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.
135. Lofaso F, Nicot F, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Clement A, et al. Sniff nasal inspiratory pressure: what is the optimal number of sniffs? *Eur Respir J*. 2006;27(5):980-2.
136. Miller JM, Moxham J, Green M. The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. *Clin Sci (Lond)*. 1985;69(1):91-6.
137. Maarsingh EJ, van Eykern LA, Sprickelman AB, Hoekstra MO, van Aalderen WM. Respiratory muscle activity measured with a noninvasive EMG technique: technical aspects and reproducibility. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(6):1955-61.
138. Mier A, Brophy C, Estenne M, Moxham J, Green M, De Troyer A. Action of abdominal muscles on rib cage in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58(5):1438-43.

139. Criswell E. Cram's introduction to surface electromyography: Jones & Bartlett Publishers; 2010.
140. Merletti R, Botter A, Troiano A, Merlo E, Minetto MA. Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: state of the art. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2009;24(2):122-34.
141. Man WD, Kyroussis D, Fleming TA, Chetta A, Harraf F, Mustafa N, et al. Cough gastric pressure and maximum expiratory mouth pressure in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):714-7.
142. 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.
143. Willis BC, Graham AS, Wetzel R, CJ LN. Respiratory inductance plethysmography used to diagnose bilateral diaphragmatic paralysis: a case report. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(4):399-402.
144. Verschakelen JA, Demedts MG. Normal thoracoabdominal motions. Influence of sex, age, posture, and breath size. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(2):399-405.
145. Chihara K, Kenyon CM, Macklem PT. Human rib cage distortability. *J Appl Physiol (1985)*. 1996;81(1):437-47.
146. 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.

147. Lisboa C, Pare PD, Pertuze J, Contreras G, Moreno R, Guillemi S, et al. Inspiratory muscle function in unilateral diaphragmatic paralysis. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(3):488-92.
148. Hammer J, Newth CJ. Assessment of thoraco-abdominal asynchrony. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(2):75-80.
149. Priori R, Aliverti A, Albuquerque AL, Quaranta M, Albert P, Calverley PM. The effect of posture on asynchronous chest wall movement in COPD. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(8):1066-75.
150. Society AT. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(2):211.
151. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *CHEST Journal*. 1999;116(2):488-503.
152. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 1):S166-S206.
153. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med sci sports exerc*. 1982;14(5):377-81.
154. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999;116(2):488-503.

155. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(2):180-4.
156. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(4):1025-35.
157. 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. *European Respiratory Journal.* 1999;14(6):1304-13.
158. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Springer; 2012.* p. 11-4.
159. Schaeffer MR, Mendonca CT, Levangie MC, Andersen RE, Taivassalo T, Jensen D. Physiological mechanisms of sex differences in exertional dyspnoea: role of neural respiratory motor drive. *Experimental physiology.* 2014;99(2):427-41.
160. Ozkaplan A, Rhodes EC, Sheel AW, Taunton JE. A comparison of inspiratory muscle fatigue following maximal exercise in moderately trained males and females. *European journal of applied physiology.* 2005;95(1):52-6.
161. Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest Journal.* 1983;84(2):202-5.

162. Aliverti A, Quaranta M, Chakrabarti B, Albuquerque ALP, Calverley PM. Paradoxical movement of the lower ribcage at rest and during exercise in COPD patients. *European respiratory journal*. 2009;33(1):49-60.
163. Pereira MC, Porras DC, Claudino RC, Cardenas L, Pletsch R, Santana P, et al. Comparison of thoracoabdominal asynchrony estimated via optoelectronic and inductive respiratory plethymographies. *European Respiratory Journal*. 2014;44(Suppl 58):P3533.
164. Dempsey JA. Is the healthy respiratory system (always) built for exercise? *The Journal of physiology*. 2006;576(2):339-40.
165. Cardenas LZ, Prina E, Santana PV, Orlandin LF, Ramos O, Pereira MC, et al. Ultrasound evaluation of diaphragm mobility according to body positions in healthy subjects. *European Respiratory Journal*. 2014;44(Suppl 58):P2153.
166. Cohen E, Mier A, Heywood P, Murphy K, Boulton J, Guz A. Excursion-volume relation of the right hemidiaphragm measured by ultrasonography and respiratory airflow measurements. *Thorax*. 1994;49(9):885-9.
167. Wait JL, Nahormek PA, Yost WT, Rochester DP. Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *Journal of Applied Physiology*. 1989;67(4):1560-8.
168. Smargiassi A, Inchingolo R, Tagliaboschi L, Di Marco Berardino A, Valente S, Corbo GM. Ultrasonographic assessment of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease patients: relationships with pulmonary

function and the influence of body composition-a pilot study. *Respiration*. 2014;87(5):364-71.

169. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology*. 2016.

170. Souza H, Rocha T, Pessoa M, Rattes C, Brandão D, Fregonezi G, et al. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(12):1545-53.

171. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2007;6(6):384-90.

172. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(10):1059-64.

173. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon J-Y, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *CHEST Journal*. 2009;135(2):401-7.

174. Hiwatani Y, Sakata M, Miwa H. Ultrasonography of the diaphragm in amyotrophic lateral sclerosis: clinical significance in assessment of respiratory

functions. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2013;14(2):127-31.

175. Kantarci F, Mihmanli I, Demirel MK, Harmanci K, Akman C, Aydogan F, et al. Normal diaphragmatic motion and the effects of body composition determination with M-mode sonography. Journal of ultrasound in medicine. 2004;23(2):255-60.

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

177. Wouters E. Data interpretation of total respiratory impedance measurement in clinical practice. Eur Respir Rev. 1991;1(3):216-7.

178. Melo PLd, Werneck MM, Giannella-Neto A. Avaliação de mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. J Pneumol. 2000;26(4):194-206.