

**ELIANA VIEIRA MODERNO**

**Efeito da ventilação assistida proporcional na  
capacidade ao exercício em pacientes com  
fibrose pulmonar idiopática**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Movimento, Postura e  
Ação Humana

Orientador: Prof Dr Celso Ricardo Fernandes  
Carvalho

**SÃO PAULO**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moderno, Eliana Vieira

Efeito da ventilação assistida proporcional na capacidade ao exercício em pacientes com fibrose pulmonar idiopática / Eliana Vieira Moderno. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional.

Área de concentração: Movimento, Postura e Ação Humana.

Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Respiração artificial 2.Respiração com pressão positiva  
3.Tolerância ao exercício 4.Exercício 5.Dispnéia 6.Fibrose pulmonar 7.Doenças pulmonares intersticiais 8.Teste de esforço 9.Pletismografia

USP/FM/SBD-093/07

***“SÓ CONHECIMENTO TRAZ O PODER”***

***SIGMUND FREUD (1856-1939)***

***“TODO PODER NOS É DADO PARA SER DEVOLVIDO SOB A FORMA DE SERVIÇO”***

***AUTOR DESCONHECIDO***

## **DEDICATÓRIA**

*À **Deus** sobre todas as coisas.*

*Aos meus pais, **Juvenal e Martha**, por minha vida, pelo amor incondicional, dedicação e estímulo sempre presentes.*

*Ao meu marido **Luiz Fernando** e aos meus filhos, **Juliana, Rodrigo e Gustavo**, pelo amor, carinho e compreensão durante os tantos momentos de minha ausência para a realização desse trabalho.*

*Ao meu orientador, **Prof. Dr. Celso Carvalho**, grande amigo, pelos tantos momentos de dedicação, abnegação, perseverança e fé.*

*Aos meus **irmãos**, por acreditarem em mim.*

*Aos **amigos**, por participarem dessa fase de minha vida.*

*À minha grande amiga **Lígia Verônica Kawakami (in memorian)**, presente em todos os momentos de minha vida até hoje e sempre.*

*Ao **Sr Darcy (in memorian)**.; fica o imenso vazio de não ter conseguido ajudá-lo a tempo de não partir.*

*À **Profa. Sâmia Maluf** e ao **Prof. Dr. Mathias Vitti**, por minha iniciação científica.*

*Às **Profas. Dras. Maria Aparecida Catai, Ester Ferraz** e ao **Prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior**, pela amizade, por me incentivarem e me contagiarem com seu entusiasmo e brilhantismo científico.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Celso Carvalho**, pelo apoio incondicional durante a realização de todas as fases desse trabalho, o meu muito obrigado.

Ao **Prof. Dr. Carlos Carvalho**, agradeço o apoio e a oportunidade de selecionar os pacientes do Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

Ao **Prof. Dr. Guilherme Schettino**, agradeço o apoio, o estímulo e a confiança em mim depositados.

Aos **pacientes com FPI** por autorizarem o estudo e me mostrarem como o amor e a dedicação podem ser fundamentais nos momentos mais difíceis da vida.

Ao **Dr. George Mello** pela realização da revisão das lâminas.

Ao **Dr. João Marcos** pelo apoio científico e pela agilização na realização das provas de função pulmonar.

À **Ft. Patrícia Nery** pela amizade e suporte na realização de ajustes no equipamento experimental.

Ao **Ft. Wellington Yamaguti** pela amizade e pelo suporte técnico-profissional na realização das pletismografias.

Às funcionárias **Fabiane e Zuleide** da Seção de Função Pulmonar do INCOR, pela atenção a mim dispensada.

*À **Profa. Dra. Júlia D' Greve**, do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas, por me disponibilizar a seção onde foram realizadas as ergoespirometrias e os testes de exercício.*

*À **Ft. Raquel Gonçalves**, pelo convívio pessoal e científico e pelo auxílio na realização dos testes de exercício.*

*Ao **Dr. Alfredo Fonseca** pela presença durante os testes.*

*Ao fisiologista **Paulo**, pelas tardes de estudo sobre fisiologia do exercício.*

*Aos **voluntários saudáveis**, pela disponibilidade, compromisso e responsabilidade.*

*À toda **equipe do IOT**, por tornarem minhas semanas mais agradáveis.*

*À **Profa. Dra. Basile**, pela amizade, apoio, incentivo e confiança.*

*Aos **docentes** e aos **discentes da FMUSP** pelo prazer da convivência e ensinamentos.*

*À **Dra. Renata**, pela amizade e convivência prazerosa.*

*Aos **funcionários da FMUSP**, pela simpatia.*

*À **Dixtal**, pelo empréstimo do ventilador Bipap Vision e do capnógrafo CO<sub>2</sub>SMO permitindo que este trabalho fosse realizado.*

*À grande amiga **Ana Lúcia Colabone**, pelo meu crescimento pessoal e profissional e por sua contribuição à fisioterapia.*

*Às grandes amigas **Ana Lúgia Vasconcellos Maida e Cláudia Seiko Kondo**, pelo imenso apoio, participação e estímulos freqüentes.*

*A todo o **Serviço de Reabilitação do Hospital Sírio Libanês**, pela união dos esforços, sem o que esse trabalho não poderia ter sido realizado.*

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas .....	x
Lista de figuras .....	xi
Lista de tabelas .....	xvi
Resumo .....	xvii
<i>Summary</i> .....	xviii
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) .....</b>	<b>2</b>
1.1 <i>Incidência e prevalência</i> .....	2
1.2 <i>Fisiopatologia e limitação ao exercício</i> .....	3
<b>2. Suporte ventilatório não invasivo no exercício.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Ventilação assistida proporcional (PAV).....</b>	<b>11</b>
3.1 <i>Vantagens da PAV</i> .....	13
3.2 <i>Efeito da PAV durante o exercício em pacientes com doenças obstrutivas</i> .....	14
<b>4. Justificativa.....</b>	<b>15</b>
<b>II. OBJETIVO .....</b>	<b>17</b>
<b>III. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>19</b>
<b>1. Pacientes.....</b>	<b>20</b>
<b>2. Protocolo de Estudo.....</b>	<b>22</b>
2.1 <i>Teste cardiopulmonar de esforço</i> .....	22
2.2 <i>Teste de esforço submáximo</i> .....	23
2.3 <i>Parâmetros ventilatórios</i> .....	25
2.4 <i>Testes de função pulmonar</i> .....	27
2.4.1 <i>Descrição da técnica de obtenção da espirometria e dos volumes pulmonares</i> .....	28
2.4.2 <i>Quantificação da capacidade de difusão do monóxido de carbono</i> .....	28
<b>3. Análise estatística.....</b>	<b>30</b>

<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>31</b>
<b>1. Dados antropométricos e prova de função pulmonar.....</b>	<b>32</b>
<b>2.Capacidade máxima de exercício.....</b>	<b>32</b>
<b>3. Parâmetros ventilatórios.....</b>	<b>35</b>
<b>4.Performance nos testes submáximos.....</b>	<b>35</b>
<b>5. Análise das variáveis ventilatórias ao exercício.....</b>	<b>36</b>
<b>6. Percepção subjetiva ao exercício.....</b>	<b>40</b>
<b>7.Análise das variáveis cardíacas durante o exercício submáximo.....</b>	<b>42</b>
<b>V. DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>1. Limitações do estudo.....</b>	<b>60</b>
<b>2. Implicações clínicas.....</b>	<b>62</b>
<b>VI. CONCLUSÕES .....</b>	<b>64</b>
<b>VII REFERÊNCIAS .....</b>	<b>66</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

% pred	Valor percentual em relação ao valor predito para o indivíduo
cmH <sub>2</sub> O	Valor em centímetros de água
cmH <sub>2</sub> O/L	Valor em centímetros de água por litro
cmH <sub>2</sub> O/L/s	Valor em centímetros de água por litro por segundo
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DL <sub>CO</sub>	Difusão dos pulmões para o monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
E <sub>T</sub> CO <sub>2</sub>	Gás carbônico expirado
FA	Fluxo assistido
FC	Frequência cardíaca
FPI	Fibrose pulmonar idiopática
kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro ao quadrado
L	Litros
mL	Mililitros
mL/kg/min	Valor em mililitros por quilograma por minuto
mL/min/mmHg	Valor em mililitros por minuto por milímetro de mercúrio
mLO <sub>2</sub> /bat	Valor em mililitros de oxigênio por batimento cardíaco
PAV	Ventilação assistida proporcional
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
VA	Volume assistido
VCO <sub>2</sub>	Produção de gás carbônico
VE	Ventilação-minuto
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio
VVM	Ventilação voluntária máxima
W	Watts

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Fotomicrografia mostrando os detalhes dos parâmetros histológicos alveolite, descamação e vasos. A alveolite é caracterizada pelo infiltrado inflamatório (I), hiperplasia de células alveolares (A) e presença de vasos espessados (V). A descamação (D) caracteriza-se pela presença de células na luz alveolar. (H&E 200X) (Schettino, 1998).....4

**Figura 2:** Fotomicrografia exibindo os parâmetros histológicos de fibrose/muscularização, cistos e brônquios. A fibrose/muscularização caracteriza-se pela presença de feixes de fibras colágenas (C) intercalados irregularmente com fibras musculares lisas (M). Bronquíolos (B) remanescentes do parênquima normal podem ser visualizados em meio a fibrose/muscularização. A remodelação do parênquima é caracterizada pela presença de cistos (CI). (H&E 100X) (Schettino, 1998).....4

**Figura 3:** Fisiopatologia da limitação ao exercício em pacientes com doença pulmonar intersticial (Hansen, Wasserman, 1996).....5

**Figura 4:** Gráficos de fluxo (a), volume (b) e pressão de via aérea (c) na modalidade PAV (Polese et al., 2000).....12

**Figura 5:** Diagrama esquemático da seleção de pacientes.....21

**Figura 6:** Teste sintoma-limitante realizado em cicloergômetro, realizado em sistema computadorizado com análise respiração-a-respiração das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares.....23

**Figura 7:** Teste submáximo realizado em cicloergômetro.....24

**Figura 8:** Fenômeno *run-away* ilustrado pela continuação da pressão positiva após o final do esforço inspiratório do paciente dentro da expiração neural, observado através das curvas de fluxo, volume, pressão de abertura das vias aéreas (Pao), pressão esofageana (Poes) e o eletromiograma de superfície do diafragma (segunda respiração) durante ventilação na modalidade PAV (Ambrosino e Rossi, 2002).....26

**Figura 9:** Pletismógrafo de corpo inteiro.....29

**Figura 10.** Tempos de *endurance* durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Os valores estão apresentados como mediana e valores interquartis dos tempos de *endurance* nas 3 condições; \*p<0,05 quando comparado com os grupos sem suporte e CPAP. ....37

**Figura 11:** Variação da SpO<sub>2</sub> durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Valores estão apresentados como média ± DP da saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga; \*p<0,05 se comparado com os valores obtidos nos grupos sem suporte ventilatório e CPAP.....38

**Figura 12:** Variação dos níveis de E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Valores estão apresentados como média ± DP da pressão parcial do gás carbônico exalado ao final da expiração (E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub>) antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga; \*p<0,05 se comparado com os valores obtidos nos grupos sem suporte ventilatório e CPAP.....39

**Figura 13:** Variação da frequência respiratória durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e utilizando as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média  $\pm$  DP da frequência respiratória (f) no repouso (rep), pedalando sem carga (0 W) e nos primeiros 5 minutos de exercício durante os testes de *endurance* com PAV, CPAP e sem suporte ventilatório.....41

**Figura 14:** Variação da percepção subjetiva durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e utilizando as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média  $\pm$  DP da percepção subjetiva nos primeiros 5 minutos de exercício durante os testes de *endurance* com PAV, CPAP e sem suporte ventilatório; \* $p < 0,05$  se comparado com os valores obtidos nos grupos sem suporte ventilatório e CPAP.....42

**Figura 15:** Variação do duplo produto durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Valores estão apresentados como média  $\pm$  DP do duplo produto antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga;\*  $p < 0,05$  se comparado com os valores obtidos nos grupos sem suporte ventilatório e CPAP.....44

**Figura 16:** Variação da frequência cardíaca durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Valores estão apresentados como média  $\pm$  DP da frequência cardíaca antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga;\*  $p < 0,05$ ;  $\neq p = 0,05$ .....45

**Figura 17:** Variação da pressão arterial sistólica durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Valores estão apresentados como média  $\pm$  DP da pressão arterial sistólica antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga.....46

**Figura 18:** Variação da pressão arterial diastólica durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

**Legenda:** Valores estão apresentados como média  $\pm$  DP da pressão arterial diastólica antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga.....47

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Características antropométricas e de função pulmonar dos pacientes

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média±desvio-padrão, exceto os valores relativos ao gênero. H: homem; M: mulher; IMC: índice de massa corpórea; CVF: capacidade vital forçada; % pred: porcentagem do predito; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no 1º segundo; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; DL<sub>CO</sub>: capacidade de difusão para o monóxido de carbono.....33

**Tabela 2.** Variáveis respiratórias, cardíacas e metabólicas obtidas do teste cardiopulmonar máximo durante os diversos níveis do esforço

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média±desvio-padrão: LA: limiar anaeróbio; PCR: ponto de compensação respiratória; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; FC: frequência cardíaca; VE: ventilação minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; VO<sub>2</sub>/FC: pulso de O<sub>2</sub>.....34

**Tabela 3.** Valores individuais de elastância e resistência calculados pelo método *run away* para estabelecer os valores de volume e fluxo assistidos utilizados durante os testes submáximos.

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média±desvio-padrão; os parâmetros de elastância (E) e de volume assistido (VA) estão expressos em cmH<sub>2</sub>O/L e os parâmetros de resistência (R) e de fluxo assistido (FA) em cmH<sub>2</sub>O/L/seg.....36

## RESUMO

Moderno EV. *Efeito da ventilação assistida proporcional na capacidade ao exercício em pacientes com fibrose pulmonar idiopática*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 79 p.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do suporte ventilatório com ventilação assistida proporcional (PAV) na capacidade ao exercício em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI). Dez pacientes foram submetidos a um teste cardiopulmonar de esforço máximo, prova de função pulmonar completa e 3 testes submáximos (60% da carga máxima): sem suporte ventilatório, com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e PAV. Foram avaliadas a capacidade de exercício, as adaptações cardiovasculares e ventilatórias e a percepção subjetiva de esforço. Uma amostra de lactato sanguíneo foi também obtida no repouso e no final do exercício. Nossos resultados mostram que a capacidade de exercício submáximo com suporte ventilatório PAV aumentou o tempo de exercício quando comparado com a CPAP e sem suporte ventilatório (respectivamente,  $11,10 \pm 8,88$  min,  $5,60 \pm 4,74$  e  $4,50 \pm 3,84$  min). O suporte ventilatório com PAV ocasionou uma menor demanda cardiovascular com redução do duplo produto e da frequência cardíaca. Uma melhor oxigenação e uma menor percepção de esforço também foram observadas nos pacientes quando realizaram a atividade com PAV. Nossos resultados sugerem que o suporte ventilatório com PAV pode aumentar a tolerância ao exercício e reduzir a dispnéia em pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

Descritores: respiração artificial, respiração com pressão positiva, tolerância ao exercício, exercício, dispnéia, fibrose pulmonar, doenças pulmonares intersticiais, teste de esforço, pletismografia.

## SUMMARY

Moderno EV. *Effects of proportional assist ventilation on exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis patients*. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 79 p.

The objective of the present study was to evaluate the effect of ventilatory support using proportional assist ventilation (PAV) on exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Ten patients were submitted to a cardiopulmonary exercise testing, lung function and 3 submaximal exercise tests (60% of maximum load): without ventilatory support, with continuous positive airway pressure (CPAP) and PAV. Exercise capacity, cardiovascular and ventilatory adaptations and subjective perception to effort in lower limb and respiratory breathing were evaluated. Lactate plasmatic levels were obtained before and after submaximal exercise. Our results show that submaximal exercise capacity duration was increased with PAV compared with CPAP and without ventilatory support. (respectively,  $11.10 \pm 8.88$  min,  $5.60 \pm 4.74$  e  $4.50 \pm 3.84$  min). Ventilatory support with PAV lead to a lower cardiovascular demand such as double product and heart rate decreased. An improved arterial oxygenation and lower subjective perception to effort was also observed in patients with IPF when exercise was performed with PAV. Our results suggest that ventilatory support with PAV can increase exercise tolerance and decrease dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Decriptors: artificial respiration, positive pressure respiration, exercise tolerance, exercise, dyspnea, pulmonary fibrosis, interstitial lung diseases, exercise test, plethysmography.

## **I. INTRODUÇÃO**

## **1. Fibrose Pulmonar Idiopática**

A Fibrose pulmonar idiopática (FPI) ou “alveolite fibrosante criptogênica” é uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, limitada aos pulmões e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual diagnosticada na biópsia pulmonar. A FPI é o tipo mais comum de doença pulmonar intersticial (American Thoracic Society/European Respiratory Society, 2000) e é considerada uma doença inflamatória do parênquima, fibrosante, progressiva e de causa desconhecida que ocasiona um aumento da dispnéia devido à troca gasosa anormal (Ryu et al., 1998).

### *1.1 Incidência e prevalência*

A FPI representa 25 a 30% dos casos de doença pulmonar intersticial. Sua prevalência é estimada em 3 a 6 casos por 100.000 habitantes variando entre 2,7 casos para cada 100.000 habitantes em adultos na faixa etária entre 35 e 44 anos e 17,5 casos para cada 100.000 habitantes em adultos com idade superior a 75 anos (Coultas et al., 1994). A FPI tem maior prevalência em indivíduos com idade superior a 45 anos de idade podendo atingir uma relação homem/mulher de 2:1 (American Thoracic Society/European Respiratory Society, 2000). Estimativas da incidência de FPI também variam de acordo com o gênero sendo de 10,7 casos para cada 100.000 habitantes por ano para homens e 7,4 casos para cada 100.000 habitantes por ano para mulheres (Coultas et al., 1994). Aproximadamente, 2/3 dos pacientes com FPI têm idade superior a 60 anos no início da apresentação da doença e uma idade média de 66 anos no momento do

diagnóstico da doença (Johnston et al., 1997). A FPI ocasiona 3,3 mortes para cada 100.000 habitantes entre os homens e 2,5 mortes para cada 100.000 habitantes entre as mulheres, valores estes que aumentam com a idade. A sobrevida dos pacientes com FPI varia entre 3,2 e 5 anos (Panos et al., 1990).

### *1.2 Fisiopatologia e limitação ao exercício*

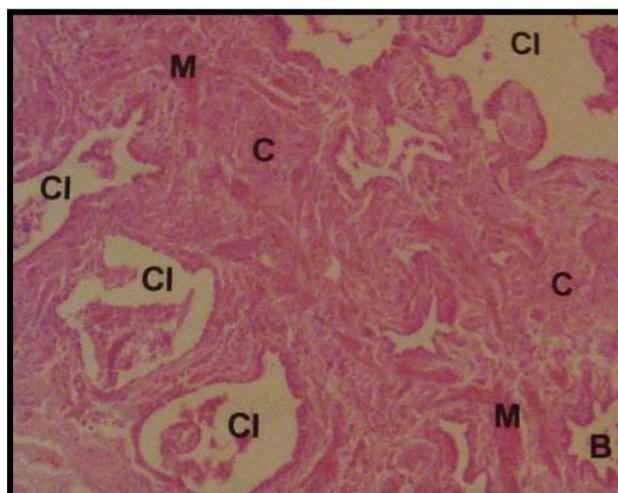
Histologicamente, a FPI é caracterizada por inflamação intersticial difusa que evolui com fibrose. A FPI começou a ser estudada como uma entidade clínica e histopatológica a partir da descrição inicial de Hamman e Rich (1944) que relataram as características patológicas de quatro pacientes com pneumonia intersticial que evoluíram de maneira rápida e progressiva para fibrose pulmonar e óbito em poucos meses (Schettino, 1998).

Apesar da etiologia da FPI ser de origem desconhecida, a resposta inflamatória da parede alveolar frente a uma agressão é bem conhecida. O processo inflamatório inicia com uma lesão na parede alveolar que resulta em aumento da permeabilidade capilar, edema intersticial e acúmulo e ativação de células inflamatórias no septo e na luz alveolar, caracterizando a alveolite. Como o pneumócito membranosos tipo I é particularmente sensível à agressão, rapidamente ocorre sua destruição e, subseqüentemente, observa-se uma hiperplasia e proliferação dos pneumócitos tipo II numa tentativa de regenerar o revestimento alveolar epitelial. Com a evolução do processo inflamatório, os fibroblastos são ativados desencadeando a colagenização progressiva do septo e do exsudato intra-alveolar, resultando na remodelação da arquitetura pulmonar normal, com colapso alveolar e

expansão de alvéolos remanescentes, formando o que se chama pulmão em “favo de mel”, representando o estágio final desse processo crônico (Katzenstein, 1985, Schettino, 1998). As Figuras 1 e 2 mostram os detalhes dos parâmetros histológicos.

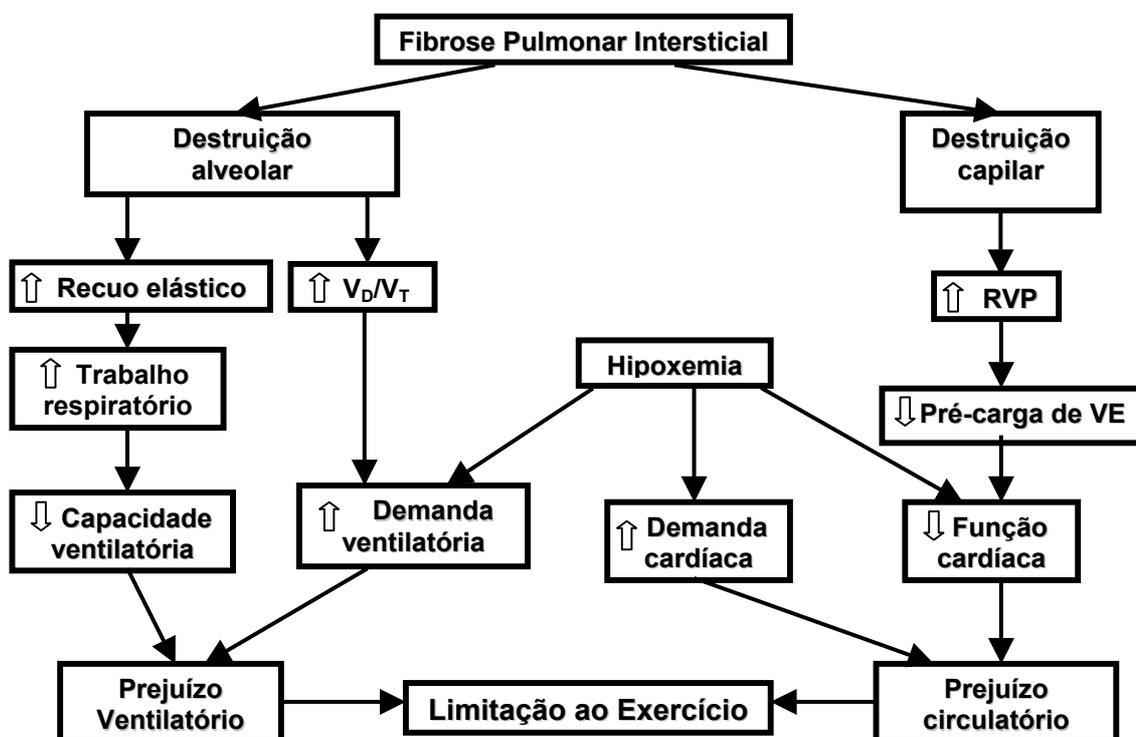


**Figura 1:** Fotomicrografia mostrando os detalhes dos parâmetros histológicos alveolite, descamação e vasos. A alveolite é caracterizada pelo infiltrado inflamatório (I), hiperplasia de células alveolares (A) e presença de vasos espessados (V). A descamação (D) caracteriza-se pela presença de células na luz alveolar. (H&E 200X) (Schettino, 1998).



**Figura 2:** Fotomicrografia exibindo os parâmetros histológicos de fibrose/muscularização, cistos e brônquios. A fibrose/muscularização caracteriza-se pela presença de feixes de fibras colágenas (C) intercalados irregularmente com fibras musculares lisas (M). Bronquíolos (B) remanescentes do parênquima normal podem ser visualizados em meio a fibrose/muscularização. A remodelação do parênquima é caracterizada pela presença de cistos (CI). (H&E 100X) (Schettino, 1998).

A fibrose pulmonar idiopática leva à destruição ou enchimento dos espaços aéreos, o que aumenta a elastância pulmonar e a relação volume espaço-morto/volume corrente ( $V_D/V_T$ ) levando a um prejuízo ventilatório. Por outro lado, pode também ocasionar destruição capilar com concomitante hipoxemia e aumento da resistência vascular pulmonar, levando a um prejuízo circulatório (Hansen, Wasserman, 1996). A Figura 3 mostra um diagrama esquemático dos mecanismos fisiopatológicos que podem levar à limitação ao exercício em pacientes com doença pulmonar intersticial.



**Figura 3:** Fisiopatologia da limitação ao exercício em pacientes com doença pulmonar intersticial (Hansen, Wasserman, 1996).

A limitação ao exercício é um dos sintomas mais relatados em pacientes com FPI e tem sido atribuída a diversos fatores, tais como a) prejuízo das trocas gasosas; b) redução da capacidade ventilatória; c) dispnéia, d)

limitação cardíaca; e, e) fraqueza muscular periférica (Hughes et al., 1991; Belman, 1992; Hansen e Wasserman, 1996; Harms e Dempsey, 1999; HSIA, 1999; Wasserman et al., 1999a; ATS, 2000; Cooper, 2001; Krishnan e Marciniuk, 2002; Nishiyama et al., 2005).

O prejuízo da troca gasosa durante o exercício parece ser o principal fator de limitação ao exercício em pacientes com FPI e inclui hipoxemia arterial, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e redução da capacidade de difusão pulmonar ( $DL_{CO}$ ) (Kelley e Daniele, 1984; Jernudd-Wilhelmsson et al., 1986; Agusti et al., 1988; Javaheri e Sicilian, 1992). A redução da  $DL_{CO}$  pode preceder a redução de volume pulmonar, sendo provavelmente causada tanto pela contração do volume capilar pulmonar, como pelas desigualdades de relação ventilação/perfusão ( $V/Q$ ) (ATS, 1999). A principal causa de hipoxemia no repouso parece ocorrer, principalmente, decorrente das desigualdades da relação  $V/Q$  e não pelo comprometimento difusional porém, com o exercício, o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio se alarga e tanto a pressão como a saturação arteriais de oxigênio caem, com 20-30% desse alargamento sendo em decorrência do comprometimento difusional (ATS, 1999). As alterações de trocas gasosas têm sido atribuídas a um aumento do espaço morto fisiológico, ao aumento do *shunt* e ao comprometimento difusional (Krishnan e Marciniuk, 2002). Essas desigualdades de relação  $V/Q$  têm sido descritas em 65% das doenças pulmonares intersticiais e correlacionado com o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) ao exercício (Hansen e Wasserman, 1996). O grau de dessaturação ao

exercício também parece estar relacionado com redução da  $DL_{CO}$  no repouso e com o  $VO_{2máx}$  e carga máxima de trabalho em alguns pacientes com doenças pulmonares intersticiais (Risk et al., 1984; Jernudd-Wilhelmsson et al., 1986; Agusti et al., 1991; Hughes et al., 1991; Hansen e Wasserman, 1998).

A redução da capacidade ventilatória nos pacientes com FPI ocorre devido ao aumento da retração elástica encontrada (ATS, 1999). Além disto, alterações funcionais e patológicas consistentes com doenças de pequenas vias aéreas também têm sido descritas (Schfield et al., 1978; Ostrow e Cherniack, 1973), contudo, as limitações ao fluxo aéreo têm sido reportadas exclusivamente em fumantes com FPI (Kornbluth e Turino, 1980; Renzi et al., 1982). Muitas das alterações na capacidade ventilatória são resultantes das mudanças nas características das curvas pressão-volume do sistema respiratório, achatadas e deslocadas para a direita (ATS, 2000) o que ocasiona um impacto funcional adverso nas relações demanda/capacidade do sistema respiratório e em sua habilidade em se adaptar às maiores demandas ventilatórias exigidas durante o exercício (Pride e Macklem, 1986; Schawarz, 1993). Conseqüentemente, a capacidade respiratória ao exercício dos pacientes é tipicamente reduzida ocorrendo maior aumento da freqüência respiratória em relação ao volume corrente para alcançar maiores demandas ventilatórias (Beaver et al., 1986).

A dispnéia é um sintoma presente em muitos pacientes com doenças pulmonares intersticiais durante o exercício, que se exacerba principalmente no pico do exercício. Apesar de estar presente em outras doenças cardiorrespiratórias (Leblanc et al., 1986; Hansen e Wasserman, 1996), alguns estudos sugerem que a dispnéia ao exercício possa ser patognomônica de doenças pulmonares intersticiais e de sua gravidade (Krishnan e Marciniuk, 2002). Isto tem sido demonstrado pelo fato dos escores de dispnéia terem se correlacionado com tempo de endurance,  $DL_{CO}$ , prejuízo das trocas gasosas (Mahler et al., 1989) e hipoxemia arterial (Bye et al., 1982) em pacientes com doenças pulmonares intersticiais durante o exercício.

As doenças pulmonares restritivas têm um impacto significativo na função cardiovascular. Isto ocorre devido a um aumento da pós carga de VD causado pela resistência vascular pulmonar aumentada resultante de alterações estruturais (redução da área e da complacência do leito vascular pulmonar) e funcionais na circulação pulmonar (Bush e Busst, 1988; Sietsema, 2001) tanto no repouso (Weitzenblum et al., 1983) como no exercício (Widimsky et al., 1977). A pré-carga de VD pode estar diminuída em função da perda ou diminuição da distensibilidade pulmonar (Hsia, 1999). A pós-carga de VE pode estar aumentada pelas excessivas pressões intra-torácicas negativas necessárias para o paciente distender os pulmões com elastâncias aumentadas. A pré-carga de VE pode estar diminuída pela interdependência ventricular, em que a distensão do VD causada pelo

aumento da RVP impede o enchimento diastólico de VE (Sietsema, 2001). Esses processos podem levar a alterações estruturais no coração (cor pulmonale), incluindo hipertrofia e dilatação ventricular direita, para manter o débito cardíaco direito e, podem levar a um prejuízo cardiovascular importante, principalmente com o exercício.(Sietsema, 2001).

A fraqueza e/ou fadiga musculares observadas nos pacientes com FIP podem ser decorrentes de vários fatores: 1) desvio da oferta de oxigênio dos músculos em exercício aos músculos respiratórios com trabalho aumentado (Harms e Dempsey, 1999; HSIA, 1999); 2) hipoxemia crônica e pelo uso crônico de corticosteróides (ATS, 2000); 3) perda de força decorrente do sedentarismo e do descondicionamento muscular (Cooper, 2001); e/ou 4) devido ao processo inflamatório, diminuição de hormônios anabolizantes e miopatia específica na FPI, como possíveis causas (Nishiyama et al., 2005).

Muitos trabalhos têm sido realizados em pacientes com doenças pulmonares intersticiais demonstrando baixa capacidade tanto no exercício máximo como no submáximo (Bye et al., 1982; Burdon et al., 1983; Marciniuk et al., 1994). Porém, apesar de diversas terapias terem sido utilizadas para auxiliar a melhora na *performance* desses pacientes ao exercício, todas se mostraram pouco ou não efetivas (Winning et al., 1988; Harris-Eze et al., 1994; Harris-Eze et al., 1995). A inalação de óxido nítrico tem sido utilizada para reduzir a hipertensão pulmonar e, apesar de causar uma redução significativa da pressão média de artéria pulmonar e da resistência vascular

pulmonar, não melhorou os níveis de oxigenação (Yoshida et al., 1997). Apesar das inúmeras terapêuticas existentes, há a necessidade de se descobrir novas formas de tratamento para contribuir na melhora da performance desses pacientes ao exercício.

## **2. Suporte ventilatório não invasivo no exercício**

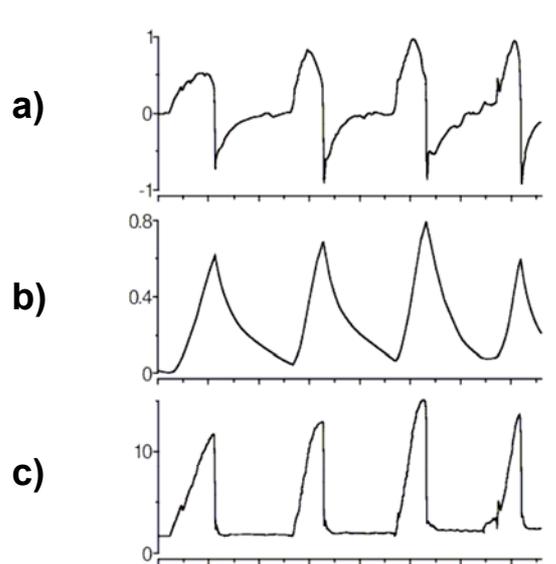
O suporte ventilatório não invasivo (SVNI) é uma técnica de suporte ventilatório que não utiliza prótese ventilatória (tubo endotraqueal, máscara laríngea ou traqueostomia) e a conexão entre o ventilador e o paciente é feita através do uso de uma máscara nasal ou facial (British Thoracic Society, 2002). O uso do SVNI como suporte ao exercício tem sido bastante utilizado em pneumopatas, mais especificamente nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (O'Donnell et al., 1988; Keilty et al., 1994) e com fibrose cística (Henke et al., 1993). De modo geral, tem-se verificado que o SVNI nestes pacientes proporciona uma redução da sobrecarga ventilatória e da dispnéia e um maior tempo de atividades submáximas (*endurance*).

As modalidades de SVNI mais comumente utilizadas são: a pressão positiva contínua nas vias aéreas (do inglês, CPAP); a ventilação por pressão controlada (do inglês, PCV); e a ventilação por pressão de suporte (do inglês, PSV). Todas essas modalidades de ventilação reduzem a sobrecarga ventilatória e melhoram as trocas gasosas tanto no repouso (Carrey et al., 1990; Miro et al., 1993; Appendini et al., 1994) como no exercício (Maltais et al., 1995). A CPAP promove um auxílio inspiratório, mas cria uma resistência

à expiração o que, muitas vezes, pode provocar um desconforto adicional aos pacientes. A PCV e a PSV são limitadas à pressão e de fluxo livre, não respeitando a demanda ventilatória do paciente. Na PCV, o ciclo respiratório é interrompido por tempo e na PSV por fluxo, o que pode desencadear uma assincronia paciente-ventilador ao repouso que aumentaria ainda mais durante o exercício quando os esforços respiratórios se alteram (Patrick et al., 1996; Ambrosino, 1999; Wrigge et al., 1999).

### **3. Ventilação assistida proporcional (PAV)**

A PAV é uma nova modalidade de assistência ventilatória parcial sincronizada que foi idealizada por Younes (1992a). Esta modalidade tem uma característica peculiar porque o ventilador gera fluxo e volume em proporção ao esforço inspiratório do paciente e apresenta uma sincronia no final do ciclo inspiratório ventilatório com o final do esforço do paciente. Portanto, o nível de pressão liberada aumenta e diminui de acordo com a demanda ventilatória do paciente (Younes, 1992; Younes, 1994; Bigatello et al., 1997; Kuhlen, Rossaint, 1999). A Figura 4 mostra o modelo das curvas de fluxo, volume e de pressão de via aérea desta modalidade ventilatória.



**Figura 4:** Gráficos de fluxo (a), volume (b) e pressão de via aérea (c) na modalidade PAV (Polese et al., 2000).

Durante a PAV, a pressão aplicada ( $P_{apl}$ ) para inflar o sistema respiratório é liberada para vencer as cargas elásticas (elastância =  $E$ ) e resistivas (resistência =  $R$ ) de maneira proporcional ao volume ( $V$ ) e fluxo ( $V'$ ), respectivamente:

$$P_{apl} = E \times V + R \times V' + P_0 \text{ (Equação 1)}$$

Onde  $P_0$  é a pressão inicial no sistema.

Deste modo, com a PAV, a pressão aplicada ao sistema respiratório resulta da combinação do esforço muscular inspiratório do paciente ( $P_{mus}$ ) e da pressão positiva aplicada à abertura da via aérea pelo ventilador (do inglês,

$P_{aw}$ ). Esta última é dada pelo nível de assistência programada pelo profissional para diminuir a carga elástica (VA: assistência a volume; em  $\text{cmH}_2\text{O/L}$ ) e resistiva (FA: assistência a fluxo; em  $\text{cmH}_2\text{O/L/seg}$ ) em proporção ao V e V' respectivamente. Portanto:

$$P_{aw} = V \times VA + V' \times FA \text{ (Equação 2)}$$

Combinando as Eqs. 1 e 2 temos:

$$P_{mus} = V \times (E - VA) + V' \times (R - FA) + PO \text{ (Equação 3)}$$

Esta equação indica que o grau de assistência dependerá dos níveis de VA e FA programados e será proporcional ao volume e fluxo escolhidos pelo paciente. Conseqüentemente, com a PAV não há fluxo, volume ou pressão alvos e a responsabilidade em guiar o padrão ventilatório é transferida completamente ao paciente com o propósito de melhorar a interação paciente-ventilador (Bianchi et al., 1998).

### *3.1 Vantagens da PAV*

Com a PAV, diferente das demais modalidades, o paciente não só determina a sua freqüência respiratória, volume corrente e taxa de fluxo (V') como também estabelece o ciclo respiratório sem nenhum valor pré-determinado, seja por tempo ou fluxo, reduzindo assim o trabalho respiratório e melhorando o conforto do paciente (Ranieri et al., 1997; Polese et al., 2000).

Assim, a PAV possibilita uma maior variabilidade do volume corrente permitindo ao paciente uma maior autonomia ventilatória e conforto inspiratório (Wrigge et al., 1999). Neste sentido, Bigatello et al. (1997) mostraram que a PAV possibilita um alívio percentual de trabalho respiratório para diferentes *drives* ventilatórios. Além disto, podem ser usados níveis inferiores de pressão de vias aéreas para melhorar a oferta de oxigênio reduzindo também os efeitos hemodinâmicos (Patrick et al., 1996). Apesar de não terem sido observadas diferenças significativas na redução da sobrecarga ventilatória e nas trocas gasosas entre as diferentes modalidades, a PAV parece permitir uma perfeita sincronia paciente-ventilador (Ranieri et al., 1997; Polese et al., 2000). Por essas razões, a PAV parece assistir idealmente ao paciente durante o exercício com demandas ventilatórias variadas, o que não ocorre em outras modalidades que impõem ao paciente o término do ciclo respiratório por tempo ou por fluxo (Patrick et al., 1996; Ambrosino, 1999; Wrigge et al., 1999).

### *3.2 Efeito da PAV durante o exercício em pacientes com doenças obstrutivas*

Os efeitos benéficos da ventilação assistida proporcional durante o exercício têm sido estudados em pacientes portadores de DPOC. Dolmage e Goldstein (1997) compararam o efeito da PAV, CPAP e da PAV associada ao CPAP em pacientes portadores de DPOC graves. Estes autores observaram que a PAV reduz a dispnéia e aumenta a tolerância desses pacientes ao exercício quando comparado a outras modalidades. Hernandez et al. (2001) avaliaram o efeito da PAV em pacientes portadores de DPOC

grave durante o exercício comparado com indivíduos que não receberam suporte ventilatório e mostraram que os pacientes apresentaram aumento do tempo de exercício devido à melhora do padrão respiratório e dos níveis arteriais de oxigênio e da redução da dispnéia realizando exercício com a PAV.

Bianchi et al. (1998) verificaram que a PAV também pode beneficiar pacientes portadores de DPOC que apresentam falência respiratória crônica e são retentores de dióxido de carbono. Os pesquisadores mostraram que os pacientes apresentaram maior tolerância ao exercício e redução da dispnéia com o suporte da PAV se comparado com os efeitos obtidos pela CPAP e PSV. Hawkins et al. (2002) mostraram adicionalmente que a PAV possibilita maior intensidade de treinamento em pacientes portadores de DPOC graves, levando a um aumento da capacidade máxima ao exercício com evidência de adaptação fisiológica.

#### **4. Justificativa**

Apesar do efeito da PAV nunca ter sido estudado em pacientes com FPI, é possível que ela proporcione efeitos benéficos nesta população porque forneceria um volume assistido e auxiliaria a expandir os pulmões com elastâncias aumentadas reduzindo assim o trabalho respiratório (Wasserman et al., 1999a). Assim, com a maior distensibilidade pulmonar, este suporte ventilatório aumentaria a superfície de troca gasosa e otimizaria a difusão pulmonar, prejudicada nesses pacientes. Em conseqüência,

ocorreria uma redução da hipoxemia, da resistência vascular pulmonar e da demanda cardíaca resultando também numa maior oferta de O<sub>2</sub> aos tecidos (Hansen e Wasserman, 1996). Somado ao potencial efeito do volume assistido, a autonomia ventilatória proporcionada pela PAV nos pacientes com FPI também reduziria o trabalho respiratório, a dispnéia e melhoraria o fluxo sanguíneo para os membros inferiores. Deste modo, é possível que a PAV durante o exercício nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática reduza a maior elastância destes pacientes e possibilite autonomia ventilatória podendo modificar a dispnéia e a *endurance*.

## **II. OBJETIVO**

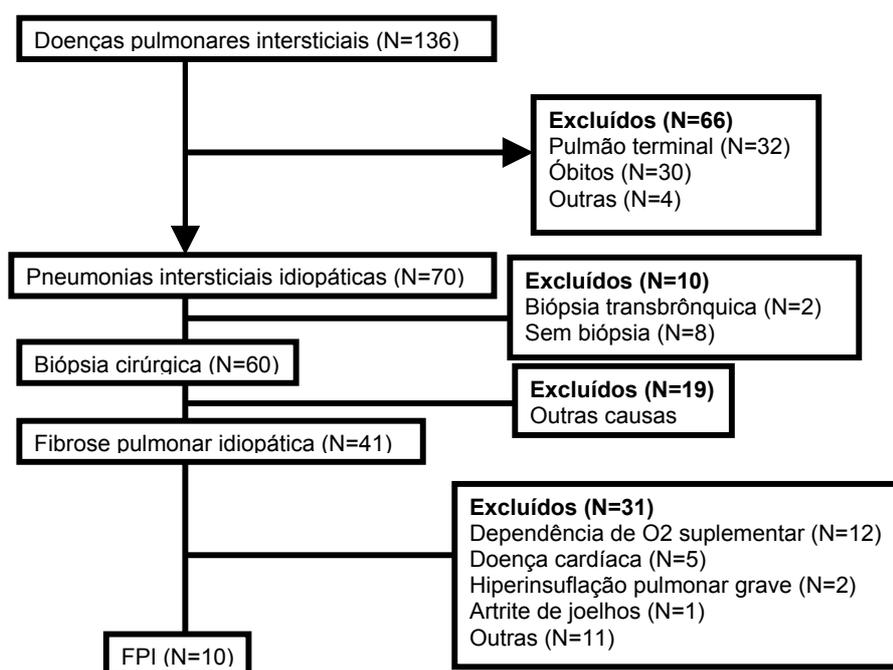
A partir do exposto acima, fica evidente que o paciente com fibrose pulmonar idiopática apresenta uma limitação importante ao exercício e que pode existir um potencial benefício que a PAV pode proporcionar nesses pacientes. Devido à falta de estudos com estes pacientes, faz-se necessário realizar trabalhos no intuito de esclarecer se tal terapêutica pode se estender a esse grupo de pacientes.

O objetivo do presente estudo foi investigar o impacto da PAV na tolerância ao exercício e na dispnéia em pacientes com fibrose pulmonar idiopática durante exercício submáximo de carga constante.

### **III. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

## **1. Pacientes**

Foram avaliados 136 prontuários de pacientes com doenças pulmonares intersticiais. Destes, 32 eram pacientes com “pulmão-terminal” e 30 tinham ido a óbito. Dos 74 pacientes restantes, 70 tinham uma hipótese diagnóstica de pneumonia intersticial idiopática. Destes, 41 tinham diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, pelos critérios da American Thoracic Society/European Respiratory Society (2000) e todos tinham biópsia pulmonar. Os pacientes eram clinicamente estáveis (sem crises respiratórias ou hospitalização nos 30 dias anteriores) e estavam em acompanhamento médico ambulatorial pelo Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, há, pelo menos, 6 meses. Destes, 35 pacientes foram avaliados e 20 excluídos sendo 5 por doenças cardíacas, 1 por artrite de joelhos, 2 com hiperinsuflação pulmonar grave e 12 eram oxígeno-dependentes. Dos 15 pacientes restantes, 3 não quiseram participar do estudo, um desistiu durante o estudo e o outro foi a óbito. A Figura 5 mostra a forma de recrutamento dos pacientes no estudo.



**Figura 5:** Diagrama esquemático da seleção de pacientes.

Os 10 pacientes estudados tinham idade de  $61,2 \pm 9,2$  anos e índice de massa corpórea (IMC) de  $30,6 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> (Tabela 1).

Todos os pacientes foram devidamente esclarecidos sobre os objetivos do estudo e só foram incluídos no estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, como determinado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## 2. Protocolo de Estudo

Os pacientes foram solicitados a comparecer ao hospital em 5 dias distintos. No primeiro, foi realizada uma prova de função pulmonar e, no segundo, um teste cardiopulmonar de esforço máximo. As 3 visitas subseqüentes foram não consecutivas e dentro do período de 7 dias para realização de teste com exercício submáximo.

### 2.1 Teste cardiopulmonar de esforço

O teste cardiopulmonar de esforço foi sintoma limitante e realizado em cicloergômetro (Sensormedics 2000, EUA) com o auxílio de um sistema de exercício computadorizado com análise respiração-a-respiração das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares. Durante o teste, os pacientes respiravam através de um bucal e a respiração nasal era evitada por um *clip* nasal (Figura 6). A frequência de incremento de carga foi determinada de 5 W/min e a duração do teste foi de 8 a 12 minutos (Wasserman et al., 1999a). O limiar anaeróbio foi determinado pelo ponto de inflexão do  $VCO_2$  com relação ao  $VO_2$  (V-slope modificado) e o ponto de compensação respiratória ( $VO_2$ PCR) foi definido no momento em que se iniciou uma desproporção de VE com relação ao  $VCO_2$  (Beaver et al., 1986). Foi realizada a monitorização eletrocardiográfica de 12 derivações e, a cada minuto, os pacientes foram questionados quanto ao grau de dispnéia e de desconforto nas pernas, através do uso da escala de percepção subjetiva de esforço modificada (Borg, 1982). Os pacientes foram orientados a não se alimentarem por 2 horas, interromper a ingestão de bebidas cafeinadas por 4

horas e evitar a realização de esforços físicos. A capacidade física dos pacientes foi classificada de acordo com o  $VO_2$  (mL/kg/min), em função do sexo e da idade, como muito fraca, fraca, regular, boa e excelente, como previamente descrito (American Heart Association, 1990).



**Figura 6:** Teste sintoma-limitante realizado em cicloergômetro, realizado em sistema computadorizado com análise respiração-a-respiração das variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares.

## *2.2 Teste de esforço submáximo*

Antes do estudo, todos os pacientes foram familiarizados com o cicloergômetro, as máscaras faciais, o ventilador e a Escala de Borg. Os testes submáximos também foram sintomas-limitantes. Os pacientes foram submetidos a 3 testes de esforço submáximo em cicloergômetro em 3 dias não consecutivos com intensidade de 60% da carga máxima previamente

estabelecida no teste cardiopulmonar de esforço. Os testes foram realizados de maneira aleatória e a seqüência foi sorteada utilizando-se envelopes fechados antes do início do primeiro teste. Os 3 testes de *endurance* (Figura 7) incluíam: sem suporte ventilatório, PAV ou CPAP.



**Figura 7:** Teste submáximo realizado em cicloergômetro.

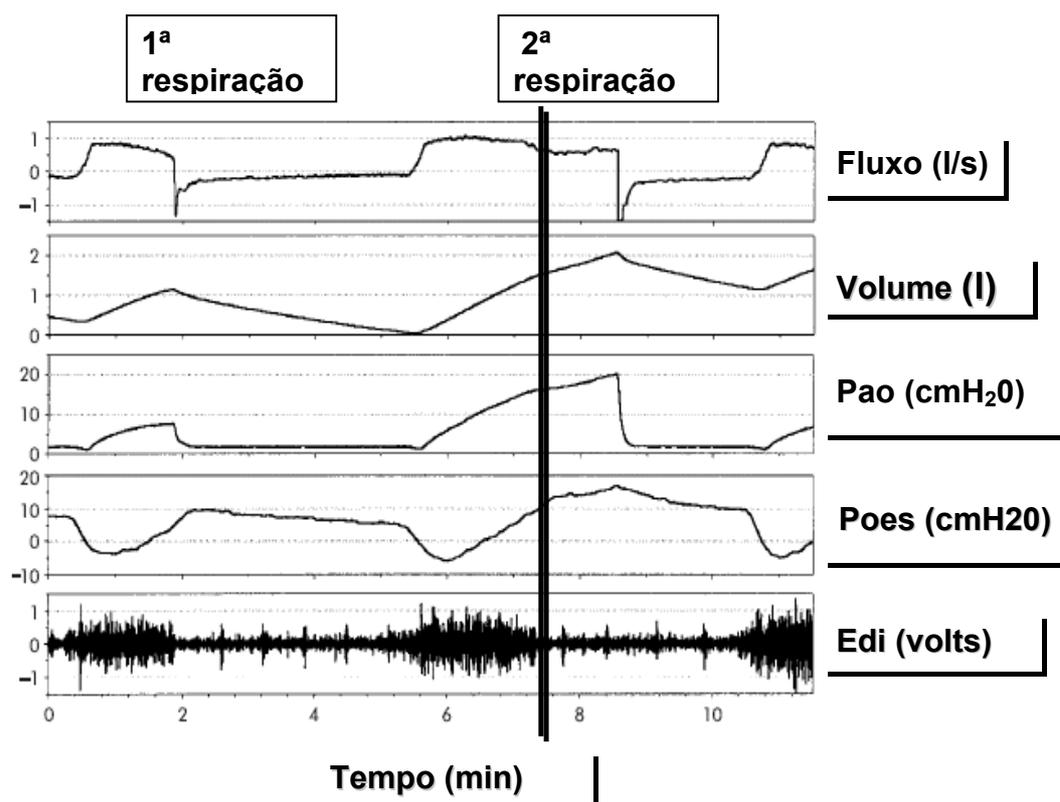
Antes do teste, os pacientes permaneciam 3 minutos em repouso sem suporte ventilatório e outros 3 minutos ainda em repouso sem suporte ou com as modalidades PAV ou CPAP. Posteriormente, os pacientes ficavam 3 minutos pedalando sem carga (0 W). A partir daí, iniciava-se o aumento progressivo da carga e o teste era interrompido se o paciente atingisse a exaustão ou quando a saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ) fosse inferior

a 85%. Os pacientes eram orientados a manter entre 50 e 60 revoluções por minuto durante o exercício. Durante todo o teste, foram continuamente monitoradas a  $SpO_2$  e a frequência cardíaca utilizando um oxímetro (Onyx 9500, Nonin) a pressão parcial de gás carbônico expirado ( $E_TCO_2$ ) e a frequência respiratória por meio de um capnógrafo (DX- 7100, Dixtal); e as pressões arteriais sistólica e diastólica por esfignometria. Também foram avaliados os níveis plasmáticos de lactato ao repouso e ao término do exercício através de um lactímetro (Accusport, Boehringer Mannheim GmbH, Alemanha). A sensação de dispnéia e de desconforto nas pernas foi avaliada através da Escala de Borg modificada (Borg, 1982).

### 2.3 Parâmetros ventilatórios

A PAV e a CPAP foram administradas através de uma máscara facial adequada a cada paciente usando o aparelho BIPAP (Vision, Respironics, EUA ). Inicialmente, o ajuste da PAV necessita dos níveis de assistência relacionada a volume e a fluxo, de acordo com a equação do movimento (Bianchi et al., 1998). Os parâmetros da PAV foram determinados individualmente usando o método *run-away* (Younes, 1992a,1994b) para determinação da elastância e da resistência do sistema respiratório e o cálculo do volume e do fluxo assistidos, respectivamente, necessários para a aplicação da PAV. O *run-away* é a manutenção da pressão positiva após o final do esforço inspiratório do paciente e o momento em que a pressão liberada pelo ventilador excede a força de oposição de recuo elástico

gerando um fluxo inspiratório e um volume após o término do esforço muscular inspiratório (Figura 8).



**Figura 8:** Fenômeno *run-away* ilustrado pela continuação da pressão positiva após o final do esforço inspiratório do paciente dentro da expiração neural, observado através das curvas de fluxo, volume, pressão de abertura das vias aéreas (Pao), pressão esofageana (Poes) e o eletromiograma de superfície do diafragma (segunda respiração) durante ventilação na modalidade PAV (Ambrosino e Rossi, 2002).

Uma vez que o *display* do ventilador provê registro contínuo de fluxo, volume e de pressão de vias aéreas, a técnica *run-away* foi realizada como

previamente descrita (Bianchi et al., 1998; Hawkins et al., 2002)

Resumidamente:

a) Para calcular a E: o FA foi estabelecido em 1 cmH<sub>2</sub>O/L/seg enquanto o VA foi iniciado com 2 cmH<sub>2</sub>O/L e aumentado de 2 em 2 cmH<sub>2</sub>O/L até a ocorrência do fenômeno *run-away*. A E era assumida como o valor em que ocorreu o *run-away* menos 2 cmH<sub>2</sub>O/L.

b) Para calcular a R: o VA e o FA foram estabelecidos em 2 cmH<sub>2</sub>O/L e 1 cmH<sub>2</sub>O/L/seg, respectivamente, e a seguir o FA foi aumentado de 1 em 1 cmH<sub>2</sub>O/L/seg até a ocorrência do fenômeno *run-away*. A R era assumida como o valor em que ocorreu *run-away* menos 1 cmH<sub>2</sub>O/L/seg.

Os parâmetros da PAV foram programados em níveis correspondentes a VA e FA, a 60% dos valores individuais de E e R (Dolmage, Goldstein, 1997; Bianchi et al., 1998; Hernandez et al., 2001; Hawkins et al., 2002). Todos os pacientes receberam os valores individuais de PAV associado à CPAP de 4 cmH<sub>2</sub>O.

#### *2.4 Testes de função pulmonar*

A prova de função pulmonar foi realizada como preconizado pela American Thoracic Society/ European Respiratory Society (2005). Os volumes pulmonares e a espirometria foram avaliados num pletismógrafo de corpo inteiro (Collins GS II, EUA) (Figura 9). Foram usados os valores preditivos de volumes pulmonares (Goldman, Becklake, 1959), espirometria (Knudson et al., 1983) e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>)

(Gaensler, Smith, 1973; American Thoracic Society, 1995; American Thoracic Society/ European Respiratory Society, 2005;).

#### *2.4.1 Descrição da técnica de obtenção da espirometria e dos volumes pulmonares:*

Após explicação do procedimento, o paciente foi solicitado a entrar na cabine pletismográfica vestindo a peça bucal e o *clip* nasal. O paciente foi instruído a respirar tranquilamente até que um nível expiratório final estável fosse alcançado (3 a 10 respirações). Quando o indivíduo estava respirando na capacidade residual funcional ou próximo dela, o *shutter* era fechado no final da expiração por 2 a 3 segundos e o paciente era instruído a fazer uma série de 3 a 5 respirações curtas e superficiais (aproximadamente, 1 kPa ( $\pm$  10 cmH<sub>2</sub>O)) a uma frequência entre 0,5 e 1 Hz para determinação do volume gasoso torácico. Posteriormente, o *shutter* era aberto, período em que o paciente, ainda com a boca no bucal realizava a manobra de volume de volume de reserva expiratório seguida pela manobra de capacidade vital inspiratória. Todos os volumes foram determinados sem o paciente retirar a peça bucal. Foram realizadas pelo menos três aferições da capacidade residual funcional, com concordância dentro de 5% e o valor médio foi reportado (ATS/ERS, 2005).

#### *2.4.2 Quantificação da capacidade de difusão do monóxido de carbono:*

Fora da cabine pletismográfica, após o paciente estar sentado confortavelmente e com a peça bucal e o *clip nasal* devidamente colocados,

foi solicitado ao paciente que o mesmo realizasse respirações espontâneas por um tempo suficiente para se adaptar à peça bucal. Em seguida, com a peça bucal já conectada ao gás teste, foi pedido ao paciente que realizasse uma exalação não forçada até o volume residual. No volume residual, fazia uma inalação rápida e profunda até a capacidade pulmonar total, mantendo-se em apnéia por um período de 10 a 12 segundos seguido de uma manobra expiratória suave e não forçada (tempo de coleta da amostra < 3 segundos) (ATS/ERS, 2005).



**Figura 9:** Pletismógrafo de corpo inteiro

### **3. Análise estatística**

A distribuição paramétrica dos dados obtidos foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre as variáveis com distribuição paramétrica foi avaliada pelo teste de Análise de variância (ANOVA) de um fator e quando houve diferença estatística foi utilizado o teste *pos hoc* de Holm-Sidak. A comparação entre as variáveis com distribuição não paramétrica foi avaliada pelo teste Kruskal-Wallis de Análise de variância (ANOVA) e quando houve diferença estatística foi utilizado o teste *pos hoc* de Tukey. O nível de significância foi ajustado para 5% ( $p < 0,05$ ) e foi utilizado o software Sigma Stat 3.01 (San Jose, EUA).

## **IV. RESULTADOS**

## **1. Dados antropométricos e prova de função pulmonar**

Os dados antropométricos e de função pulmonar dos pacientes está apresentado na Tabela 1. Dos 10 pacientes estudados, 4 tinham menos de 60 anos e 6 tinham idade entre 70 e 75 anos. Metade dos pacientes tinha sobrepeso ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), 4 tinham IMC entre  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  e 1 paciente tinha o IMC entre  $18\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ . A CPT dos pacientes foi maior que 80% do previsto em 4 pacientes, entre 60 a 80% do predito em 5 pacientes e entre 40 a 60% do predito em 1 paciente. A relação CI/CPT foi  $>50\%$  em 3 pacientes e  $< 50\%$  em 7 pacientes. A  $DL_{CO}$  foi  $<40\%$  em 3 pacientes e entre 40 e 60% em 7 pacientes.

## **2. Capacidade máxima de exercício**

O valor médio da capacidade aeróbica máxima dos pacientes foi de  $9,79 \pm 3,85 \text{ mL O}_2/\text{kg}/\text{min}$ ; o desempenho físico dos pacientes avaliado no teste de esforço está apresentado na Tabela 2. Seis pacientes atingiram o  $VO_{2\text{pico}}$  e quatro atingiram o  $VO_{2\text{máx}}$ . Nove pacientes tinham capacidade aeróbia muito fraca (6M/3H) e um paciente (1H) tinha capacidade aeróbia fraca.

Seis pacientes conseguiram realizar uma carga máxima de trabalho até 50W e 4 realizaram acima de 50W. O pulso de  $O_2$  de 7 pacientes foi menor que 5  $\text{mL O}_2/\text{batimento}$ , em 2 pacientes o pulso de  $O_2$  ficou entre 5 e 10  $\text{mL O}_2/\text{batimento}$  e em 1 paciente ele foi  $>10 \text{ mL O}_2/\text{batimento}$ . Metade dos pacientes relatou que a limitação ao esforço foi devido à fadiga muscular em

membros inferiores e nos demais a atividade foi interrompida porque os níveis da saturação periférica de O<sub>2</sub> foram inferiores a 85%.

**Tabela 1.** Características antropométricas e de função pulmonar dos pacientes

<b>Características</b>	<b>Média (DP)</b>
<b>Antropométricas</b>	
N	10
Sexo (H/M)	4/6
Idade (anos)	61,20 (9,28)
Peso (kg)	75,10 (10,59)
Altura (cm)	156 (0,09)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,60 (4,25)
<b>Função Pulmonar</b>	
CVF (L)	2,17 (0,73)
(% pred)	79,20 (24,21)
VEF <sub>1</sub> (L)	1,85 (0,63)
(% pred)	85,30 (25,83)
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	85,20 (4,76)
CPT (L)	3,45 (0,92)
(% pred)	77,20 (14,17)
VR (L)	1,31 (0,27)
(% pred)	78,30 (10,79)
DL <sub>CO</sub> (mL/min/mmHg)	9,17 (2,58)
(% pred)	45,90 (13,28)
<b>Oximetria em repouso (SpO<sub>2</sub> %)</b>	<b>94,70 (2,06)</b>

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média±desvio-padrão, exceto os valores relativos ao gênero. H: homem; M: mulher; IMC: índice de massa corpórea; CVF: capacidade vital forçada; % pred: porcentagem do predito; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no 1º segundo; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; DL<sub>CO</sub>: capacidade de difusão para o monóxido de carbono

**Tabela 2.** Variáveis respiratórias, cardíacas e metabólicas obtidas do teste cardiopulmonar máximo durante os diversos níveis do esforço

<b>Pico do Exercício</b>	<b>Média (DP)</b>
Carga (W)	42 (14,94)
VO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	9,79 (3,85)
VO <sub>2</sub> (% pred)	38,90 (20,52)
FC (% pred)	87,55 (12,50)
VO <sub>2</sub> /FC (mLO <sub>2</sub> /bat)	5,71 (3,70)
VE/VVM	0,43 (0,14)
Dispneia (escala)	7,60 (2,59)
<b>PCR</b>	
Carga(W)	36,50 (17,31)
VO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	8,80 (2,33)
FC (% pico)	97 (4)
VO <sub>2</sub> /FC (mLO <sub>2</sub> /bat)	5,15 (2,36)
VE (L/min)	36 (8,72)
<b>LA</b>	
Carga (W)	17,50 (11,20)
VO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	6,43 (1,52)
FC (% pico)	88 (5)
VO <sub>2</sub> /FC (mLO <sub>2</sub> /bat)	4,12 (1,63)
VE (L/min)	26,39 (8,32)

**Legenda:** Os valores estão apresentados como média±desvio-padrão: LA: limiar anaeróbio; PCR: ponto de compensação respiratória; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; FC: frequência cardíaca; VE: ventilação minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; VO<sub>2</sub>/FC: pulso de O<sub>2</sub>.

### 3. Parâmetros ventilatórios

Os valores de elastância (E) e resistência (R) obtidos pelo método *run-away* (assistência a 100%) nos pacientes avaliados foram  $12,8 \pm 1,0$  cmH<sub>2</sub>O/L e  $3,4 \pm 0,5$  cmH<sub>2</sub>O/L/seg, respectivamente. Os valores da PAV durante o exercício (assistência a 60%) foram de  $7,7 \pm 0,6$  cmH<sub>2</sub>O/L e  $2,0 \pm 0,3$  cmH<sub>2</sub>O/L/seg de VA e de FA, respectivamente. Os valores individuais de E e R e de VA e FA estão representados na Tabela 3.

### 4. Performance nos testes submáximos

A PAV e a CPAP foram bem toleradas por todos os pacientes e os possíveis vazamentos de ar foram monitorizados ao longo do teste e compensados pelo ventilador. Os pacientes não relataram desconfortos com o uso da máscara ou do suporte ventilatório durante o teste e nenhum paciente apresentou o fenômeno *run-away*. A capacidade de exercício submáximo foi similar entre os pacientes sem suporte ventilatório ou com o suporte de CPAP (respectivamente,  $4,5 \pm 3,8$  min e  $5,6 \pm 4,7$  min) e a realização de exercício utilizando a PAV aumentou o tempo de *endurance* ( $11,1 \pm 8,8$  min;  $p < 0,05$ ) (Figura 10) com relação ao exercício sem suporte ou com CPAP.

**Tabela 3.** Valores individuais de elastância e resistência calculados pelo método *run away* para estabelecer os valores de volume e fluxo assistidos utilizados durante os testes submáximos.

Paciente	Valores do PAV			
	Run Away 100%		Valor para exercício 60%	
	E	R	VA	FA
1	12	3	7,2	1,8
2	14	4	8,4	2,4
3	14	3	8,4	1,8
4	12	3	7,2	1,8
5	12	4	7,2	2,4
6	12	3	7,2	1,8
7	14	4	8,4	2,4
8	12	3	7,2	1,8
9	14	4	8,4	2,4
10	12	3	7,2	1,8
Média	12,8	3,4	7,7	2,0
DP	1,0	0,5	0,6	0,3

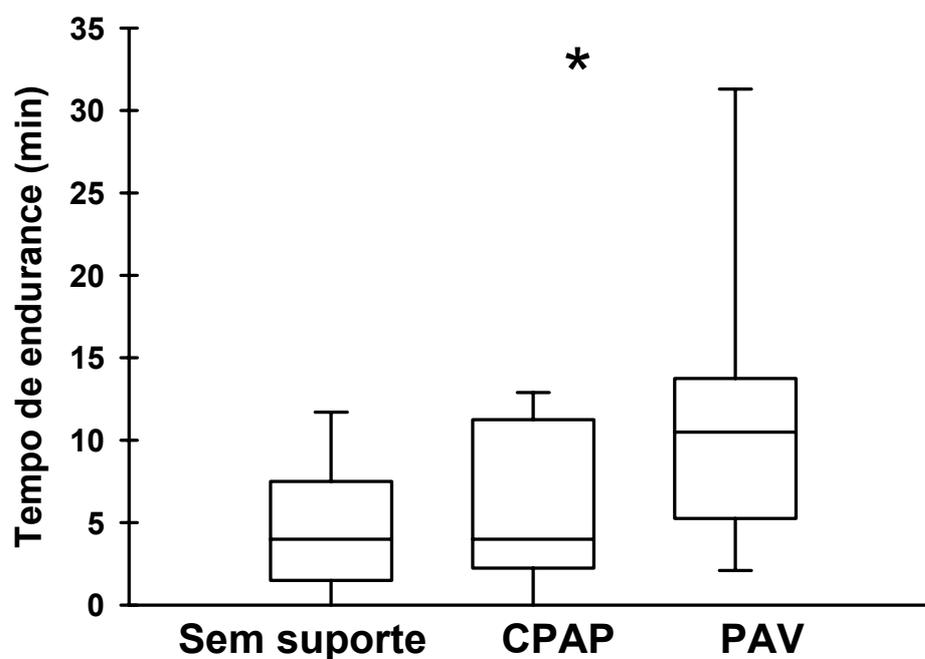
**Legenda:** Os valores estão apresentados como média±desvio-padrão; os parâmetros de elastância (E) e de volume assistido (VA) estão expressos em cmH<sub>2</sub>O/L e os parâmetros de resistência (R) e de fluxo assistido (FA) em cmH<sub>2</sub>O/L/seg.

### 5. Análise das variáveis ventilatórias ao exercício

Antes do início do exercício, os pacientes apresentavam uma SpO<sub>2</sub> ao repouso similar nas condições sem suporte, CPAP e PAV (respectivamente, 94,70±1,95%, 94,80 ±2,15% e 94,90±1,97%). Porém, já ao primeiro minuto de esforço, os pacientes submetidos ao suporte com PAV apresentaram um aumento da SpO<sub>2</sub> com relação ao exercício realizado sem suporte

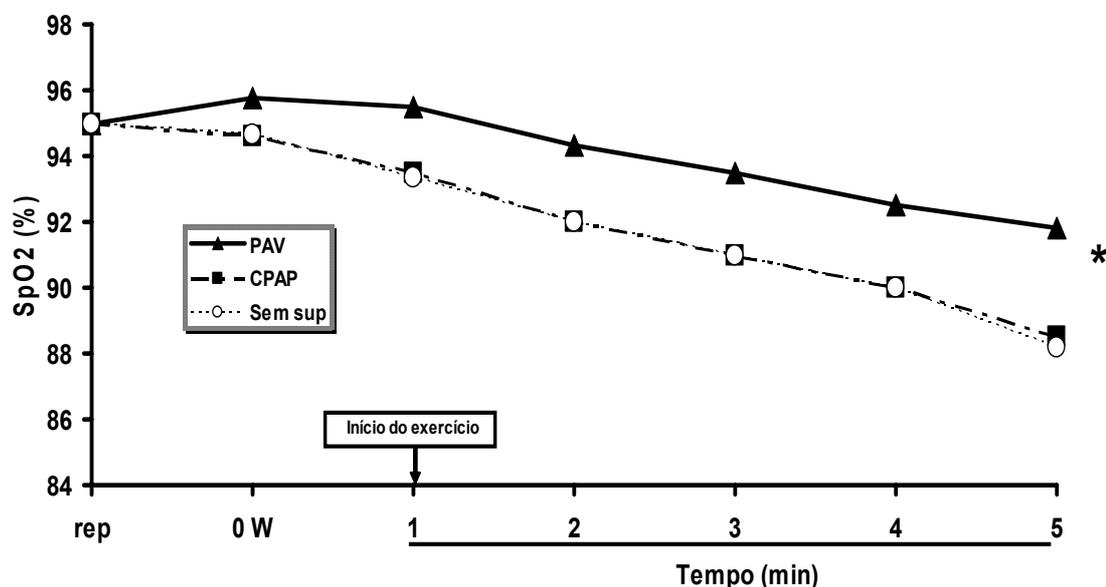
ventilatório ou com CPAP. Além disto, a queda ao longo de todo o período de esforço foi menor com o suporte com PAV quando comparado com a CPAP ou sem suporte e, no fim do exercício a SpO<sub>2</sub> dos pacientes com PAV era superior quando comparado com o suporte CPAP e sem suporte (respectivamente, 92±3%, 89±5% e 88±5%) (Figura 11).

**Figura 10.** Tempos de *endurance* durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI



**Legenda:** Os valores estão apresentados como mediana e valores interquartis dos tempos de *endurance* nas 3 condições; \*p<0,05 quando comparado com os grupos sem suporte e CPAP.

**Figura 11:** Variação da SpO<sub>2</sub> durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI

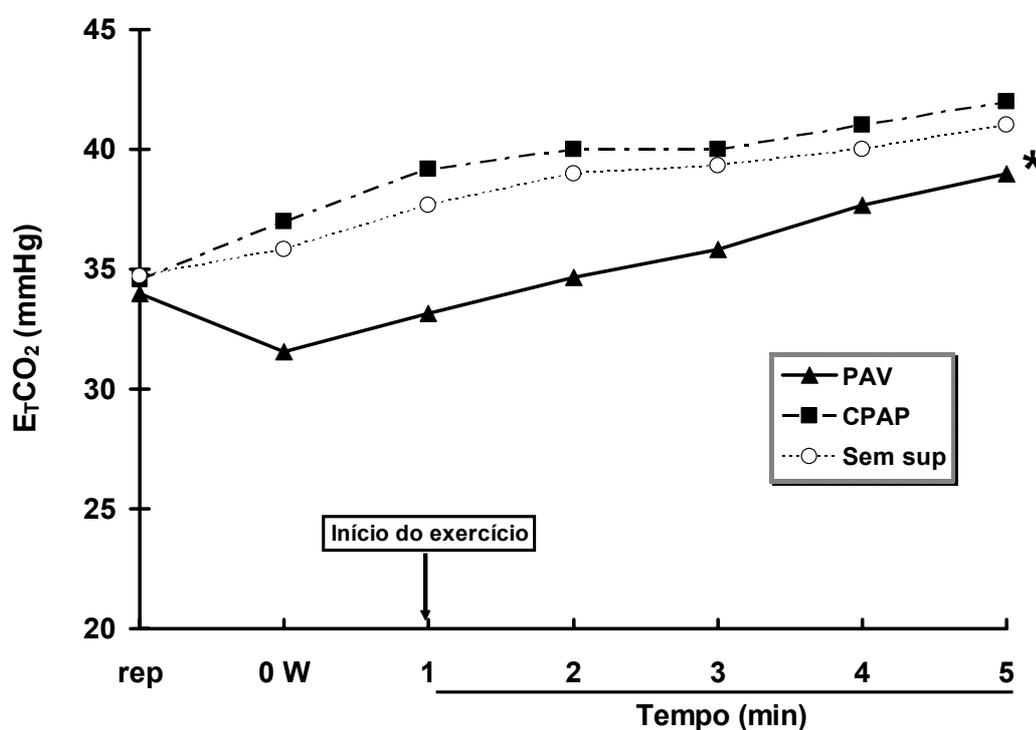


**Legenda:** Valores estão apresentados como média±DP da saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga; \*p<0,05 se comparado com os valores obtidos nos grupos sem suporte ventilatório e CPAP

Os níveis da pressão parcial do gás carbônico exalado ao final da expiração (E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub>) dos pacientes antes do início da atividade física submáxima foram similares sem suporte e nas modalidades CPAP e PAV (respectivamente, 35,3±3,0 mmHg, 35±2,66 mmHg e 35,3±3,0 mmHg) (Figura 12). Já no início do exercício sem carga (0W), verifica-se um aumento dos níveis de E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> quando os pacientes realizaram a atividade sem suporte e com CPAP enquanto a E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> apresentou uma queda quando os pacientes utilizaram a PAV. Os níveis de E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> aumentaram quando os pacientes realizaram o

exercício nas 3 modalidades e ao término dos 5 minutos os níveis de  $E_T\text{CO}_2$  eram inferiores nos pacientes que utilizaram a PAV (Figura 12).

**Figura 12:** Variação dos níveis de  $E_T\text{CO}_2$  durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI



**Legenda:** Valores estão apresentados como média $\pm$ DP da pressão parcial do gás carbônico exalado ao final da expiração ( $E_T\text{CO}_2$ ) antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga; \* $p<0,05$  se comparado com os valores obtidos nos grupos sem suporte ventilatório e CPAP.

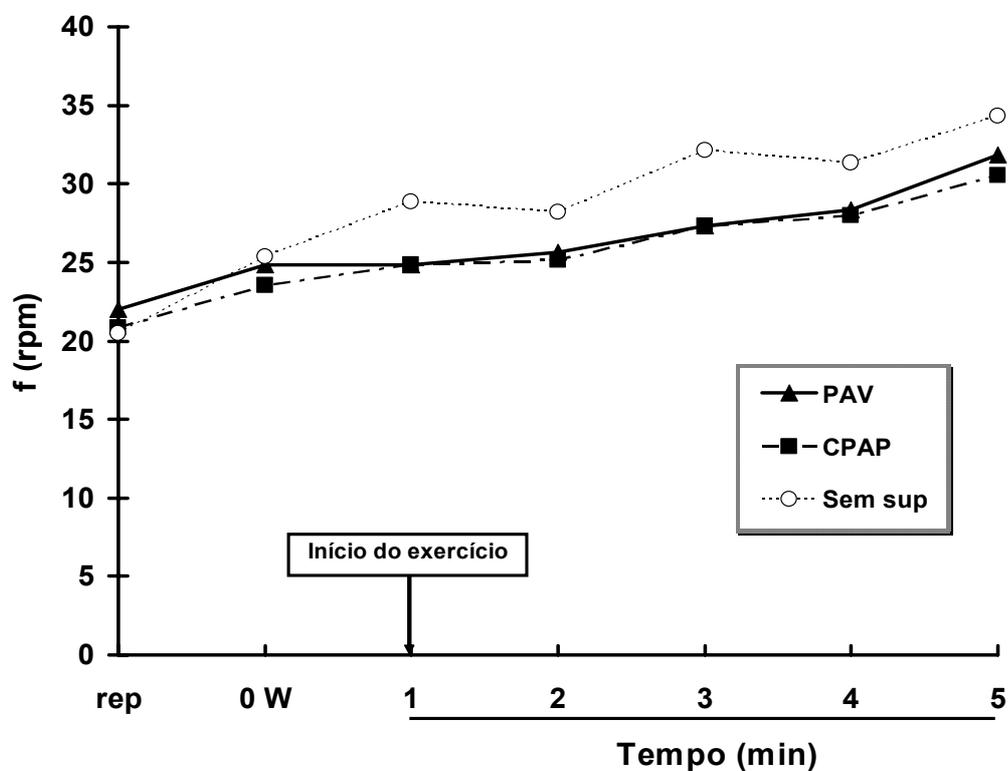
A frequência respiratória ( $f$ ) dos pacientes antes do início da atividade física submáxima foi similar nas condições sem suporte e nas modalidades CPAP e PAV ( $20,33\pm 4,60\text{rpm}$ ;  $21,66\pm 5,0\text{rpm}$  e  $21,66\pm 7,0\text{rpm}$ , respectivamente). Os valores da  $f$  aumentaram quando os pacientes realizaram o exercício nas 3

modalidades e não houve diferença entre os valores obtidos nas condições sem suporte, CPAP e PAV ao longo do exercício e ao término do 5º minuto ( $34\pm 3,0\text{rpm}$ ;  $31\pm 5\text{rpm}$  e  $32\pm 5\text{rpm}$ ) (Figura 13).

## **6. Percepção subjetiva ao exercício**

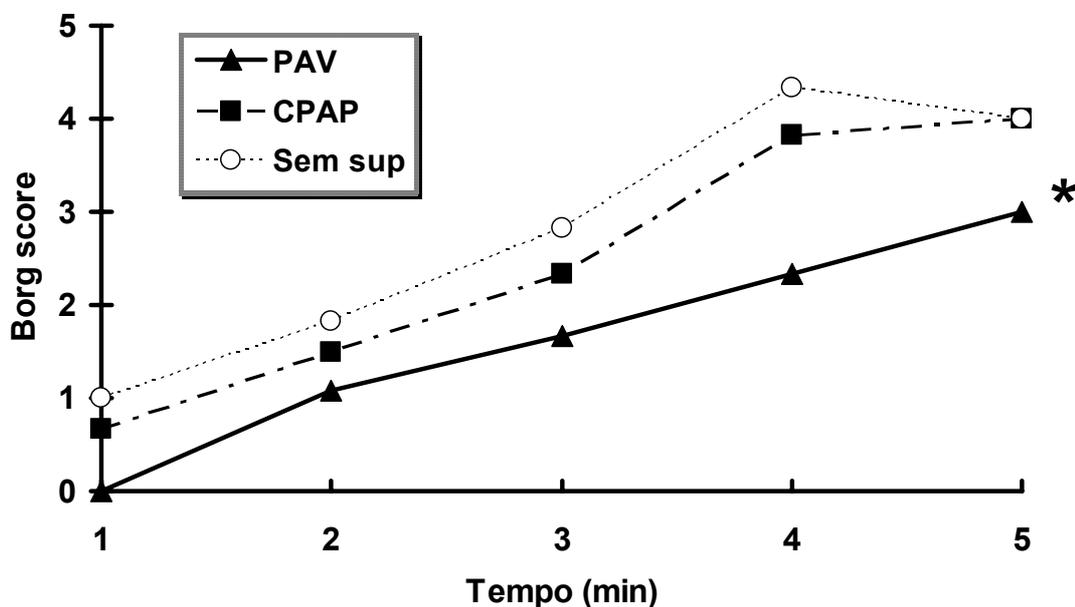
Os valores de percepção subjetiva ao esforço dos pacientes já foram diferentes no 1º minuto da atividade física submáxima sem suporte e nas modalidades CPAP e PAV ( $1,0\pm 0,0$ ;  $0,5\pm 0,0$ ;  $0,0\pm 0,0$ , respectivamente) (Figura 14). A percepção subjetiva ao esforço aumentou quando os pacientes realizaram o exercício nas 3 modalidades, entretanto, foi inferior a cada minuto na modalidade PAV e, ao término dos 5 minutos, os seus valores foram  $3\pm 2$ ;  $4\pm 2$  e  $4\pm 2$ , com PAV, CPAP e sem suporte ventilatório, respectivamente.

**Figura 13:** Variação da frequência respiratória durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e utilizando as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI



**Legenda:** Os valores estão apresentados como média $\pm$ DP da frequência respiratória (f) no repouso (rep), pedalando sem carga (0 W) e nos primeiros 5 minutos de exercício durante os testes de *endurance* com PAV, CPAP e sem suporte ventilatório.

**Figura 14:** Variação da percepção subjetiva durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e utilizando as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI



**Legenda:** Os valores estão apresentados como média±DP da percepção subjetiva nos primeiros 5 minutos de exercício durante os testes de *endurance* com PAV, CPAP e sem suporte ventilatório; \* $p < 0,05$  se comparado com os valores obtidos nos grupos sem suporte ventilatório e CPAP.

### 7. Análise das variáveis cardíacas durante o exercício submáximo

As variáveis cardiovasculares foram avaliadas a cada minuto durante o exercício submáximo e foi observado que, de modo geral, os indivíduos realizando exercício físico com o suporte da modalidade PAV apresentaram um menor esforço cardíaco nos 1 e 2º minutos de exercício quando comparado com os indivíduos que não tiveram suporte ventilatório ou que utilizaram a CPAP (Figuras 15 e 16).

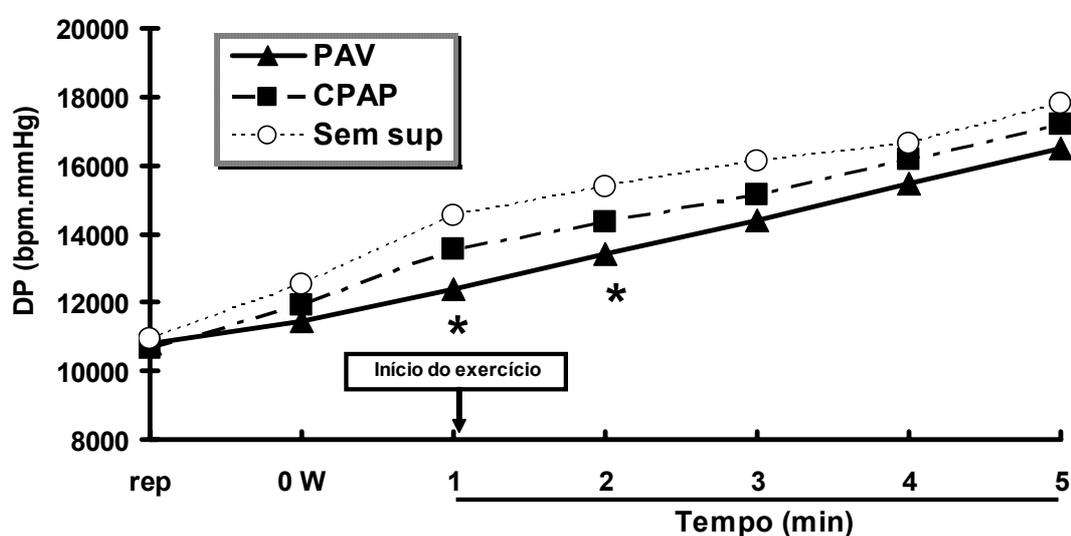
Antes do início do exercício, os pacientes apresentaram duplo produto e frequência cardíaca similares ao repouso nas condições sem suporte, CPAP e PAV (respectivamente,  $10920 \pm 15,99$  bpm.mmHg;  $10648 \pm 20,16$  bpm.mmHg;  $10797 \pm 18,83$  bpm.mmHg e  $89 \pm 20,33$  bpm;  $87 \pm 21,33$  bpm e  $87,33 \pm 19$  bpm). Ao realizar o exercício com a modalidade PAV, os pacientes apresentaram um aumento inferior já no 1 e 2º minutos quando comparado com CPAP e sem suporte ventilatório. O mesmo ocorreu no 5º minuto, cujos valores de duplo produto eram com PAV, CPAP e sem suporte ( $16482 \pm 17$  bpm.mmHg;  $17185 \pm 24,5$  bpm.mmHg e  $17803 \pm 26$  bpm.mmHg, respectivamente) e os valores de frequência cardíaca eram ( $106 \pm 21$  bpm;  $108 \pm 32$  bpm e  $109 \pm 31$  bpm, respectivamente) (Figuras 15-16).

A pressão arterial sistólica dos pacientes antes do início da atividade física submáxima foi similar sem suporte e nas modalidades CPAP e PAV ( $128,33 \pm 11,66$  mmHg;  $122,33 \pm 19,33$  mmHg e  $125 \pm 18,66$  mmHg, respectivamente). Os valores de pressão arterial sistólica aumentaram quando os pacientes realizaram o exercício nas 3 modalidades e, não foram diferentes ao longo do exercício e ao término do 5º minuto eram ( $163 \pm 21$  mmHg;  $159 \pm 17$  mmHg e  $155 \pm 13$  mmHg) quando comparado sem suporte, CPAP e PAV respectivamente (Figura 17).

A pressão arterial diastólica dos pacientes antes do início da atividade física submáxima foi similar sem suporte e nas modalidades CPAP e PAV ( $78,66 \pm 8,66$  mmHg;  $78,33 \pm 15,66$  mmHg e  $79,66 \pm 13,66$  mmHg, respectivamente). Os valores de pressão arterial diastólica aumentaram quando os pacientes realizaram o exercício nas 3 modalidades e, não foram

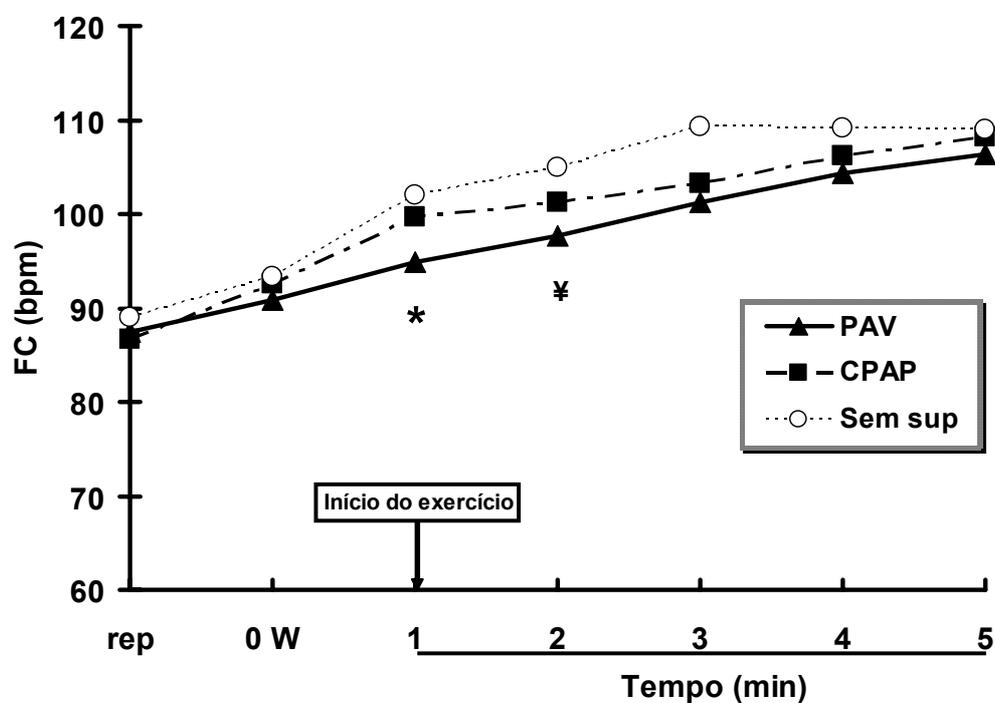
diferentes ao longo do exercício e ao término do 5º minuto eram ( $92\pm 18\text{mmHg}$ ;  $89\pm 13\text{mmHg}$  e  $84\pm 17\text{mmHg}$ ) quando comparado sem suporte, CPAP e PAV respectivamente (Figura 18).

**Figura 15:** Variação do duplo produto durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI



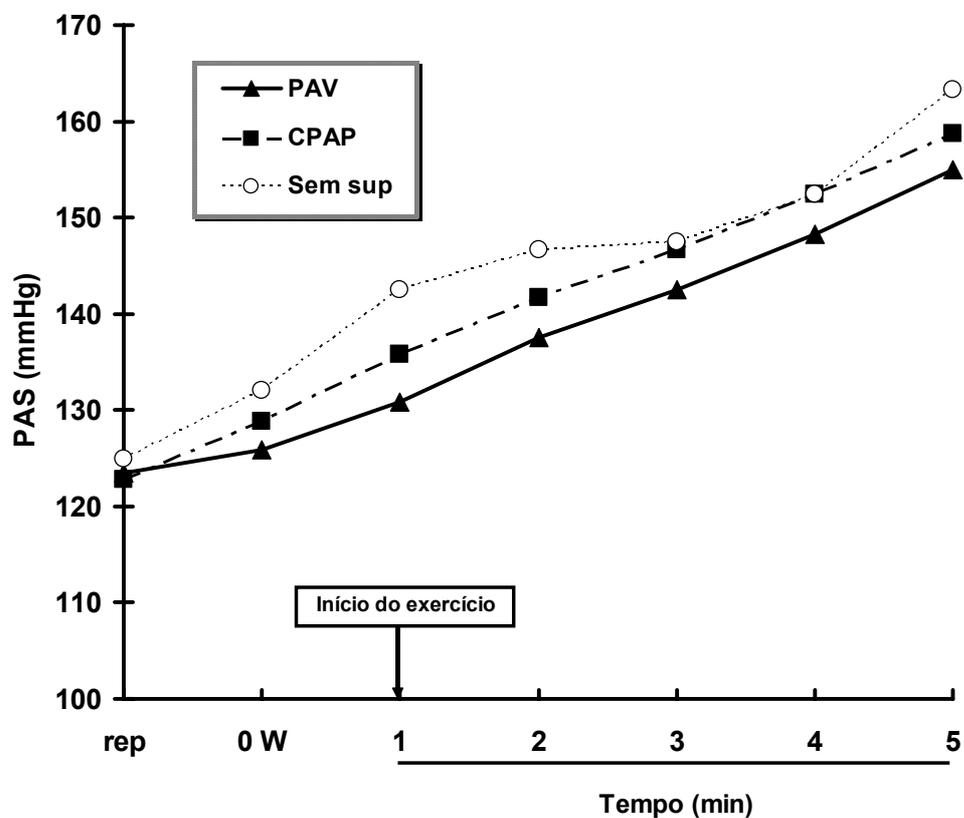
**Legenda:** Valores estão apresentados como média $\pm$ DP do duplo produto antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga; \*  $p < 0,05$  se comparado com os valores obtidos nos grupos sem suporte ventilatório e CPAP.

**Figura 16:** Variação da frequência cardíaca durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI



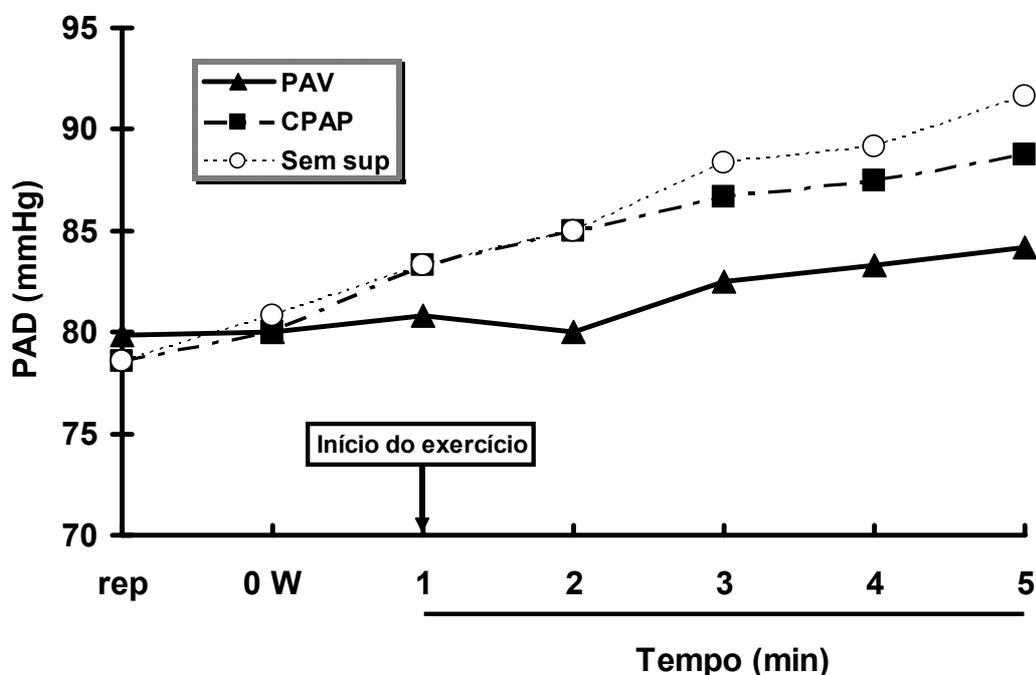
**Legenda:** Valores estão apresentados como média±DP da frequência cardíaca antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga; \* p < 0,05; ¥ p = 0,05

**Figura 17:** Variação da pressão arterial sistólica durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI



**Legenda:** Valores estão apresentados como média $\pm$ DP da pressão arterial sistólica antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga.

**Figura 18:** Variação da pressão arterial diastólica durante o exercício físico submáximo sem suporte ventilatório e com as modalidades CPAP e PAV em pacientes com FPI



**Legenda:** Valores estão apresentados como média $\pm$ DP da pressão arterial diastólica antes e durante cada minuto do exercício submáximo. Rep= repouso; 0W=pedalando sem carga.

Não foi observada diferença nos níveis de lactato entre os grupos sem suporte ventilatório, CPAP e PAV antes (respectivamente,  $2,37 \pm 0,55$  mmol/L;  $2,27 \pm 0,29$  mmol/L;  $2,22 \pm 0,56$  mmol/L) ou após o exercício (respectivamente,  $3,66 \pm 0,93$  mmol/L,  $3,31 \pm 0,64$  mmol/L e  $3,67 \pm 1,00$  mmol/L) mostrando que eles realizaram atividades físicas de intensidade similar. O motivo para o término do esforço descrito pelos pacientes foi diferente de acordo com o suporte ventilatório. Oito pacientes interromperam o esforço por dispnéia e por atingirem saturação periférica de oxigênio de

85% quando não tinham suporte ventilatório ou com CPAP. Entretanto, com suporte de PAV, 6 pacientes interromperam o exercício por fadiga em membros inferiores.

## **V. DISCUSSÃO**

O presente estudo mostra que o suporte ventilatório com PAV aumenta a tolerância ao exercício e a oxigenação arterial e reduz a percepção subjetiva ao esforço em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI). Além disto, nossos resultados sugerem que o suporte ventilatório com PAV reduz a sobrecarga cardíaca decorrente do exercício nestes pacientes. Este é o primeiro estudo a avaliar os efeitos da PAV em pacientes com fibrose pulmonar idiopática e sugere possíveis benefícios que estes pacientes poderiam obter com este suporte ventilatório durante o exercício submáximo.

Os pacientes do presente estudo apresentaram um comprometimento difusional mais importante do que alteração volumétrica pulmonar. Neste sentido, verificamos que 6 pacientes apresentaram redução dos volumes pulmonares e destes somente um tinha comprometimento em nível moderado. Por outro lado, o comprometimento difusional foi observado em todos os pacientes (7 moderado e 3 grave), porém os pacientes não apresentavam hipóxia no repouso. A função pulmonar observada em nossos pacientes é compatível com os critérios verificados em pacientes com FPI e podem ser classificados como tendo um distúrbio restritivo leve e difusional moderado (ATS, 1999).

Diversos estudos têm sido realizados em pacientes com FPI e observa-se uma ampla variação dos níveis de comprometimento de volumes pulmonares e difusionais nessa população. A maior limitação difusional verificada em nossos pacientes foi similar à descrita por diversos estudos

(Harris-Eze et al., 1994; Hansen e Wasserman, 1996; Latsi et al., 2003; Nishiyama et al., 2005; Zimmermann et al., 2006). Entretanto, alguns estudos têm avaliado pacientes com diversos graus de restrição pulmonar e comprometimento difusional (Keogh et al., 1984; Rampulla et al., 1992; Xaubet et al., 1998; Erbes et al., 1999; Lama et al., 2003) e, portanto, os benefícios da PAV durante o exercício encontrados nos nossos pacientes podem variar em função dos perfis de limitação dos pacientes.

Em pacientes com FPI, apesar de muitos parâmetros de função pulmonar no repouso tais como  $VEF_1$ , CPT,  $DL_{CO}$  apresentarem correlação significativa com  $VO_{2máx}$  (% do predito) (Burdon et al., 1983; Hansen e Wasserman, 1996), estes parâmetros isoladamente não parecem prever ou quantificar as limitações ocorridas ao exercício nesses pacientes (Fulmer et al., 1979; Epler et al., 1980; Bye et al., 1982; Cotes et al., 1988), como evidenciado por Hansen e Wasserman, em 1996, pois alguns de seus pacientes apresentavam parâmetros de função pulmonar dentro dos valores de normalidade no repouso e apresentaram uma reduzida capacidade ao exercício.

Em humanos, o consumo máximo de oxigênio é frequentemente mais limitado pela habilidade do sistema cardio-respiratório em ofertar oxigênio aos músculos exercitados e não pela extração músculo-esquelética de oxigênio, enquanto que no exercício submáximo, as adaptações metabólicas músculo-esqueléticas são mais determinantes (Basset e Howlley, 2000).

No caso dos pacientes com FPI, a limitação ao exercício é complexa, multifatorial e a importância relativa dos fatores ventilatórios, difusionais, cardiovasculares e musculares envolvidos nesta resposta ainda não estão totalmente compreendidos. Hughes et al., (1991) e Belman, (1992) sugerem que a limitação ao esforço nos pacientes com FPI seja, principalmente, decorrente da redução dos volumes pulmonares e da difusão do oxigênio levando à hipoxemia e dispnéia. Por outro lado, Altose (1985) e Casaburi e Wasserman (1986) ressaltam que, durante o exercício máximo, o volume minuto se aproxima da ventilação voluntária máxima e esta limitação ventilatória mecânica somada aos efeitos da hipoxemia arterial (Bye et al., 1982; Harris-Eze et al., 1994), ocasiona a dispnéia nos pacientes com fibrose pulmonar intersticial. Já Hansen e Wasserman (1996) atribuíram a limitação ao exercício às disfunções da circulação pulmonar e das trocas gasosas. A compreensão dos fatores limitantes ao exercício nos pacientes com FPI é ainda mais dificultada porque a interrupção ao exercício pode ocorrer antes mesmo dos pacientes atingirem suas próprias limitações funcionais (ATS, 2003).

No presente estudo, nove pacientes tinham uma capacidade física muito fraca e um paciente fraco (American Heart Association, 1990). A carga de trabalho dos pacientes também foi muito baixa e a maioria dos pacientes atingiu 40 Watts no teste ergoespirométrico. Esta capacidade física reduzida foi confirmada pelos valores do pulso de  $O_2$ , que, na maioria dos nossos

pacientes (N=7) foi inferior a 8 mL $O_2$ /batimento. O pulso de oxigênio reflete a quantidade de oxigênio extraída pelos tecidos por batimento cardíaco e tem sido utilizado como medida estimativa do volume sistólico durante o exercício. Entretanto, o pulso de oxigênio não deve ser visto de forma isolada como um índice de disfunção cardiovascular (ATS, 2003). A baixa capacidade física observada nos nossos pacientes encontra subsídios nos valores encontrados por Nishiyama et al., (2005) onde os pacientes apresentavam 46% do  $VO_{2máx}$  predito e uma limitação ventilatória também similar à encontrada nos nossos pacientes. Por outro lado, os valores de capacidade aeróbia e de carga máxima descritos por Harris-Eze et al., (1994) foram superiores àqueles observados nos nossos pacientes, apesar deles apresentarem o mesmo grau de comprometimento de função pulmonar. A diferença entre esses resultados pode ter sido devido à maior reserva cardíaca destes pacientes com relação ao presente estudo, ou pelo fato, dos pacientes apresentarem outro tipo de doença pulmonar intersticial, pois o diagnóstico não foi feito por biópsia.

Para que os pacientes suportassem entre 8 e 12 min de teste, utilizamos incrementos de carga de 5W/min, que são indicados para pacientes fisicamente debilitados (ATS, 2003). Estes valores são compatíveis com aqueles utilizados por (Hansen e Wasserman, 1996), mas são muito inferiores do que aqueles relatados por outros estudos (Bye et al., 1982; Krishnan e Marciniuk, 2002; Harris-Eze et al, 1994). É possível que estas

diferenças possam ser atribuídas a uma maior gravidade dos nossos pacientes.

Independente da causa primária da limitação ao exercício, os pacientes com FPI são limitados em suas atividades devido à dispnéia, dessaturação de oxigênio e/ou fadiga muscular, todas decorrentes das modificações na mecânica ventilatória e nas trocas gasosas e do prejuízo circulatório de que são acometidos (Hansen, Wasserman, 1996). No presente estudo, metade dos pacientes interrompeu o exercício porque atingiram valores de SpO<sub>2</sub> inferiores a 85%. A outra metade dos pacientes interrompeu o exercício por fadiga muscular em membros inferiores.

Poucos estudos avaliaram as causas da interrupção da atividade física em pacientes com FPI. Keogh et al., (1984) verificaram que mais que 50% dos 107 pacientes com FPI interromperam o exercício por dispnéia, fraqueza ou dor em membros inferiores, porém não discriminou a prevalência dos motivos da cessação do exercício. Rampulla et al., (1992) relataram que 62% dos 9 pacientes com FPI interromperam o exercício máximo por dispnéia. Por outro lado, Hansen e Wasserman (1996) apenas referiram que seus pacientes não interromperam o exercício por limitação músculo-esquelética., enquanto os demais autores não informaram o motivo da interrupção do exercício em seus pacientes (Bye et al., 1982; Harris-Eze et al., 1994).

Com base nos nossos resultados, podemos sugerir que os nossos dados corroboram os achados de Hansen e Wasserman (1996) visto que a limitação da atividade física dos nossos pacientes estava mais relacionada à hipoxemia e à reserva cardíaca do que com uma redução da reserva respiratória (Tabela 2). Interessante notar ainda que, apesar da reserva ventilatória estar preservada nesses pacientes, eles apresentavam dispnéia durante o exercício, sugerindo que a dispnéia poderia estar mais relacionada com a hipóxia do que com a limitação pulmonar.

Apesar dos fatores limitantes da atividade física não terem sido alvos do presente estudo, sua compreensão é fundamental para a melhor compreensão dos possíveis benefícios do suporte ventilatório nos pacientes com FPI. Neste sentido, nós objetivamos investigar o impacto do suporte ventilatório com a PAV na tolerância ao exercício e na dispnéia em pacientes com FPI através da análise de algumas variáveis respiratórias e cardíacas.

Com base nas causas da limitação ao exercício em pacientes com FPI, é possível que a PAV auxilie a expansão pulmonar, por meio da oferta de um volume assistido para vencer a elastância aumentada reduzindo assim o trabalho respiratório (Wasserman et al., 1999a). Assim, como resultado de uma maior distensibilidade pulmonar, poderia haver um aumento da superfície de troca gasosa e otimização da difusão pulmonar, prejudicada nesses pacientes. Em consequência, ocorreria uma redução da hipoxemia, da resistência vascular pulmonar e da demanda cardíaca resultando também

numa maior oferta de O<sub>2</sub> aos tecidos (Hansen e Wasserman, 1996). Somado ao potencial efeito do volume assistido, a autonomia ventilatória proporcionada pela PAV nos pacientes com FPI também reduziria o trabalho respiratório, a dispnéia e melhoraria o fluxo sanguíneo para os membros inferiores. Deste modo, é possível que a PAV durante o exercício nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática reduza a maior elastância destes pacientes e possibilite autonomia ventilatória podendo modificar a dispnéia e a *endurance*.

A PAV é uma modalidade ventilatória que tem o objetivo de oferecer um suporte parcial aos pacientes com base na elastância e resistência respiratória do paciente e acredita-se que o principal efeito deste suporte seja a redução da sobrecarga dos músculos inspiratórios e a melhora da eficiência respiratória (Younes, 1994). Estes benefícios têm sido avaliados em com pacientes com DPOC (Dolmage, Goldstein, 1997; Bianchi et al., 1998; Hernandez et al., 2001; Hawkins et al., 2002). Já, em indivíduos saudáveis que realizaram esforço físico com a PAV, a redução da sobrecarga ventilatória não resultou em melhora da capacidade de exercício (Krishnan et al., 1996), porém não podemos comparar esses resultados com os nossos, visto que as limitações ao esforço em indivíduos saudáveis e com FPI são distintas.

No presente estudo, verificamos que a PAV dobrou a capacidade de exercício submáximo dos pacientes com FPI. É possível sugerir que a

melhora da capacidade de exercício observada no presente estudo tenha sido decorrente de uma redução da sobrecarga dos músculos respiratórios, da dispnéia ou da  $E_T\text{CO}_2$ , que provavelmente ocorreu devido a um maior volume corrente visto que não houve modificação da frequência respiratória. Um outro possível efeito importante da PAV talvez tenha sido a redução da hipoxemia observada nos nossos pacientes. No presente estudo, a hipoxemia foi a principal causa da interrupção ao esforço máximo e ocorreu em 50% dos pacientes no teste incremental. Isto ficou mais evidente ainda no exercício submáximo onde se verificou que a hipoxemia foi a causa principal da interrupção ao exercício em 80% dos pacientes sem suporte ventilatório ou com CPAP reduzindo a 40% nos pacientes com a modalidade PAV (Figura 11).

O decréscimo de 4% na saturação periférica ao oxigênio revela um mau prognóstico em pacientes com FPI (ATS, 2000). Lama et al., (2003) encontraram que para cada porcentagem de decréscimo na saturação de oxigênio durante o teste de caminhada de 6 minutos, a mortalidade aumenta em 23%. A PAV retardou a ocorrência desse evento durante o exercício submáximo, possibilitando ao paciente atingir maiores tempos de endurance. Este estudo é inédito e, por essa razão, não temos como comparar os nossos resultados com outros realizados nesta população.

A redução da hipoxemia observada com o uso da PAV pode ter resultado em redução da resistência vascular pulmonar, menor sobrecarga de

ventrículo direito com benefício das trocas gasosas, além de poder ter atenuado a depressão cardíaca hipóxica e a demanda cardíaca (Hansen, Wasserman, 1996) proporcionando melhor oferta de oxigênio aos tecidos (Harms et al., 1997). É possível também que a PAV possa ter melhorado a função cardiovascular durante o exercício por reduzir os esforços inspiratórios (Pride e Macklem, 1986; Krishnan e Marciniuk, 2002) que podem reduzir o enchimento ventricular esquerdo e/ou aumentar a pós-carga ventricular esquerda (Rodarte e Rehder, 1986; Pinsky, 1989). Esse efeito talvez possa explicar a diferença de razão para o término do esforço, referido pelos pacientes, de acordo com o suporte ventilatório recebido.

No presente estudo o suporte com a PAV durante o exercício fez com que os pacientes apresentassem menores valores de duplo-produto que ocorreu principalmente por uma redução da frequência cardíaca e isto pode ser importante nestes pacientes com reserva cardíaca diminuída. Os poucos estudos avaliando o efeito da PAV como suporte ventilatório ao exercício realizado em pacientes com DPOC não fazem referência de que a PAV melhora a resposta cardiovascular nestes pacientes (Dolmage, Goldstein, 1997; Bianchi et al., 1998; Hernandez et al., 2001; Hawkins et al., 2002).

Um outro fator importante da modalidade PAV e que talvez tenha sido responsável pela melhora da performance dos pacientes ao exercício é a sua habilidade em responder às variações de padrão e de demanda ventilatória dos pacientes, uma de suas maiores vantagens com relação às

outras modalidades ventilatórias. Este conforto respiratório é particularmente atrativo, especialmente durante o exercício, quando o padrão respiratório muda rapidamente para alcançar as demandas metabólicas requeridas (Younes, 1994; Ambrosino, 1999; Polese et al., 2000). Interessantemente, um dos maiores benefícios observados com a modalidade PAV em pacientes com DPOC foi a redução da dispnéia e a melhora da capacidade ventilatória (Dolmage, Goldstein, 1997; Bianchi et al., 1998; Hernandez et al., 2001; Hawkins et al., 2002). Assim, os nossos resultados reforçam os dados previamente descritos em pacientes portadores de DPOC sugerindo que a PAV proporciona um melhor conforto ao paciente com dificuldade respiratória e que a sua utilização pode ser benéfica em programas de reabilitação pulmonar, onde se espera melhorar o condicionamento físico e a *performance* central e periférica de pacientes pneumopatas (Casaburi et al., 1986; Killian et al., 1992; Cooper, 1995; Basset, Howley, 2000). Neste sentido, existe somente um estudo avaliando o efeito da PAV como suporte num programa de reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC e verificou-se que ao término do programa os pacientes apresentavam melhora da capacidade de exercício e dos níveis plasmáticos de lactato (Hawkins et al., 2002).

Portanto, os mecanismos pelos quais o uso do suporte ventilatório com PAV pôde melhorar a *performance* dos pacientes com FPI ao exercício foram diversos.

## **1. Limitações do estudo**

É possível que o nível de assistência de 60% tenha evitado a ocorrência do *run-away*, fato previamente descrito em outros estudos (Dolmage, Goldstein, 1997; Bianchi et al., 1998; Hernandez et al., 2001; Hawkins et al., 2002), porém o nível de suporte oferecido pode ter sido inferior à necessidade de alguns pacientes. Entretanto, a aderência do paciente ao modo ventilatório não-invasivo, seja qual for, depende muito do conforto do paciente, garantindo assim uma maior aceitação do suporte ventilatório pelos pacientes (Ambrosino, Rossi, 2002) e, no presente estudo, o suporte com a PAV foi o que menos apresentou algum tipo de desconforto pelos pacientes e acreditamos que isto também tenha influenciado os benefícios avaliados.

Apesar dos pacientes não terem sido informados sobre a modalidade ventilatória (PAV ou CPAP) durante a realização do exercício, eles tinham compreensão de quando a atividade estava sendo realizada com suporte ventilatório. Alguns autores usam circuitos *sham* utilizando baixos níveis de CPAP, porém existem relatos na literatura de que os pacientes realizam mal o exercício quando usam tais circuitos (Hawkins et al., 2002). Por outro lado, não acreditamos que isto tenha implicado de maneira efetiva na perda de entusiasmo porque todos os pacientes receberam encorajamento oral padronizado a cada minuto nas 3 condições estudadas. Além disto, a assistência ventilatória foi escolhida de forma aleatória.

Alguns estudos sugerem que o suporte ventilatório com a modalidade CPAP reduz o trabalho respiratório no repouso e durante o exercício, contudo isto

não foi observado no presente estudo. É possível que isto tenha ocorrido porque o nível de CPAP não foi ajustado individualmente. Em contraste, a modalidade PAV foi ajustada de acordo com a mecânica respiratória de cada paciente e, nestas circunstâncias, a diferença entre PAV e CPAP pode mais refletir diferenças entre parâmetros individuais que diferenças entre modalidades ventilatórias. Com base nos nossos dados, não é garantido concluir que PAV é superior à CPAP na melhora do tempo de *endurance* e na dispnéia, contudo podemos inferir que para esse grupo de pacientes fazer exercício com PAV foi melhor que realizá-lo sem suporte ventilatório.

A capacidade física dos pacientes no presente estudo, tanto durante o teste incremental máximo como no submáximo, foi avaliada em cicloergômetro. O exercício físico realizado em esteira ergométrica é mais fisiológico e induz a uma menor fadiga do músculo quadríceps. Por outro lado, o paciente poderia ter mais dificuldade em coordenar o exercício com o uso de uma máscara, além da própria dificuldade em controlar o escape da máscara. Deste modo, os motivos da escolha foram a facilidade em monitorar o paciente durante o exercício, a vantagem em poder quantificar a carga imposta ao paciente com o equipamento escolhido e por ser mais adequado a pacientes debilitados (ATS, 2003).

Cabe lembrar que a heterogeneidade dos pacientes, observada pelas diferenças individuais desse estudo (Tabelas 1 e 2) resultou em diferentes tempos de exercício nas 3 condições estudadas, com um tempo de exercício

significativamente superior com PAV. Apesar de ter sido avaliado o tempo total de exercício, foram apresentados os primeiros 5 minutos de exercício que representaram o tempo médio de exercício dos pacientes tanto sem suporte ventilatório como em CPAP.

Um outro aspecto limitante no presente estudo foi o pequeno tamanho da amostra que pode limitar a detecção de pequenas alterações nas variáveis estudadas. Por outro lado, o nosso número amostral foi superior ao da maioria dos estudos previamente publicados em pacientes com DPOC (Dolmage, Goldstein, 1997; Bianchi et al., 1998; Hernandez et al., 2001; Hawkins et al., 2002).

## **2. Implicações clínicas**

O Comitê instituído pela American Thoracic Society/ European Respiratory Society (2000) aconselha que pacientes com FPI devam ser encorajados a se engajar em programas de reabilitação pulmonar. Tal orientação baseia-se no fato de que esses pacientes são tão dispnéicos ao exercício que descontinuem qualquer atividade física. Essa descontinuação deve ser interrompida, uma vez que o objetivo primário é restaurar os pacientes ao seu mais alto grau funcional.

Mahler (1998) recomenda que, para a obtenção de melhores resultados em termos de reabilitação, faz-se necessário a combinação de treinamento físico, programas de educação e de abordagem psico-social, não pela

melhora na função pulmonar, mas pelo aumento na tolerância ao exercício, juntamente ao decréscimo dos sintomas de dispnéia, melhora da qualidade de vida e menor necessidade de utilização de serviços médicos. Nossos resultados mostram que o suporte ventilatório com PAV aumenta o tempo de exercício submáximo nos pacientes com FPI e isto parece promissor e pode proporcionar maior capacidade de treinamento em programas de reabilitação para pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Uma possível implicação dos nossos resultados para estudos futuros é a utilização da PAV em programas de treinamento físico nesta população. Entretanto, *guidelines* para a programação da PAV precisam ser aperfeiçoados, especialmente, para a aplicação da forma não-invasiva e, além disto, são necessários outros estudos para avaliar as vantagens e desvantagens da ventilação assistida proporcional comparada a outras modalidades de assistência ventilatória parcial.

## **VI. CONCLUSÕES**

Com base nos nossos resultados, podemos chegar às seguintes conclusões:

Conclusão primária:

- 1) O suporte ventilatório com PAV aumenta a tolerância ao exercício e a oxigenação arterial e reduz a percepção subjetiva ao esforço em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) submetidos a exercício em cicloergômetro com carga constante.

Conclusões secundárias:

- 2) Nossos resultados sugerem que o suporte ventilatório com PAV reduz a sobrecarga cardíaca decorrente do exercício nos pacientes com FPI.
- 3) Esse estudo sugere possíveis benefícios que os pacientes com FPI poderiam obter com o suporte ventilatório PAV durante o exercício submáximo, entretanto, esses benefícios podem variar em função dos perfis de limitação dos pacientes, devido à ampla variação dos níveis de comprometimento de volumes pulmonares e difusionais apresentados pelos pacientes com FPI.

## **VII. REFERÊNCIAS**

Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:219-25.

Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Xaubet A, Agusti-Vidal A. Different patterns of gas exchange response to exercise in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1988;1:510-6.

Altose MD. Assessment and management of breathlessness. *Chest*. 1985;(88):77-83.

Ambrosino N. Apples and oranges: comparing different modalities of mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1999;25:775-7.

American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor). *Am J Respir Crit Care Med* .1995;152:2185-98.

American Thoracic Society/ American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167: 211-77.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:153-61.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment (International Consensus Statement). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646-56.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-68.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26:511-22.

American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005; 26:720-35.

Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1069-76.

Basset DR Jr, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:70-84.

Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol.* 1986;60:2020-7.

- Belman MJ. Factors limiting exercise performance in lung disease. Ventilatory insufficiency. *Chest*. 1992;101:253-4S.
- Bianchi L, Foglio K, Pagani M, Vitacca M, Rossi A, Ambrosino N. Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *Eur Respir J*. 1998; 11(2):422-7.
- Bigatello LM, Nishimura M, Imanaka H, Hess D, Kimball WR, Kacmareck RM. Unloading of the work of breathing by proportional assist ventilation in a lung model. *Crit Care Med*. 1997;25: 267-72.
- Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14:377-81.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guideline: non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002;57(3):192-211.
- Burdon JG, Killian KJ, Jones NL. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax* 1983; 38 778-84.
- Bush A e Busst CM. Cardiovascular function at rest and on exercise in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1988;43:276-83.
- Bye PT, Anderson SD, Woolcock AJ, Young IH, Alison JA. Bicycle endurance performance of patients with interstitial lung disease breathing air and oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:1005-12.

- Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest*. 1990;97(1):150-8.
- Casaburi R, Wasserman K. Exercise training in pulmonary rehabilitation [editorial]. *N Engl J Med*. 1986;314:1509-11.
- Cooper CB. Determining the role of exercise in chronic pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:147-57.
- Cooper CB. Exercise in chronic pulmonary disease: limitations and rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(7):S643-6.
- Cotes JE, Zejda J, King B. Lung function impairment as a guide to exercise limitation in work-related lung disorders. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1089-93.
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*.1994;150:967-72.
- Dolmage TE, Goldstein RS. Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. *Chest*. 1997;111(4):948-54.
- Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis\*. Are they helpful for predicting outcome? *Chest*. 1997;111(1):51-7.
- Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Morphologic- physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979;63:665-76.

- Goldman HI, Becklake MR. Resp Function Tests: Normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc.* 1959;79:457-67.
- Hansen JE e Wasserman K. Exercise testing in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1998;113:1148-9.
- Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 1996;109(6):1566-76.
- Harms CA e Dempsey JA. Cardiovascular consequences of exercise hyperpnea. *Exerc Sport Sci Rev.* 1999;27:37-62.
- Harms CA, Babcock MA, McClaran SR. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol.* 1997;82:1573-83.
- Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Gallagher CG, Marciniuk DD. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6):1616-22.
- Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD. Low-dose nebulized morphine does not improve exercise in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1940-45.
- Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D, Hamnegard CH, Sherwood R, Polkey MI, Moxham J. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57: 853-9.

- Hempleman SC, Hughes JMB. Analysis of pulmonary gas exchange on exercise in patients with interstitial lung fibrosis (Companion paper). *Respire Physiol*. 1990;83:167-78.
- Henke KG, Regnis JA, Bye PTP. Benefits of continuous positive airway pressure during exercise in cystic fibrosis and relationship to disease severity. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1272-6.
- Hernandez P, Gursahaney A, Laporta D et al. Proportional assist ventilation improves breathing pattern, gas exchange and dyspnea in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;51:A434.
- Hernandez P, Maltais F, Gursahaney A, Leblanc P, Gottfried SB. Proportional assist ventilation may improve exercise performance in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21(3):135-42.
- Hsia CCW. Cardiopulmonary limitation to exercise in restrictive lung disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(S):28S-32S.
- Hughes JMB, Lockwood DNA, Jones HA, Clark RJ.  $DL_{CO}/Q$  and diffusion limitation at rest and on exercise in patients with interstitial fibrosis. *Respir Physiol*. 1991;83:155-66.
- Javaheri S e Sicilian L. Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. *Thorax* 1992;47:93-7.
- Jernudd-Wilhelmsson Y, Hornblad Y, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion relationships in interstitial lung disease. *Eur J Respir Dis* 1986;68:39-49.

- Johnston IDA, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax*. 1997;52:38-44.
- Keilty SEJ, Ponte J, Fleming TA, Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1994;49:990-4.
- Kelley MA e Daniele RP. Exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1984;5:145-56.
- Keogh BA, Lakatos E, Price D, Crystal RG. Importance of the lower respiratory tract in oxygen transfer. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:76S-80S.
- Killian KJ, LeBlanc P, Martin DH. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:935-40.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows, B. Changes in the normal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-34.
- Kornbluth RS e Turino GM. Respiratory control in diffuse interstitial lung disease and diseases of the pulmonary vasculature. *Clin Chest Med* 1980;1:91-102.
- Krishnan B, Zintel T, McParland C. Lack of importance of respiratory muscle load in ventilatory regulation during heavy exercise in humans. *J Physiol*. 1996;490:537-50.

- Krishnan BS e Marciniuk DD. Cardiorespiratory responses during exercise in interstitial lung disease. In: Weisman IM, Zeballos RJ, editors. *Clinical exercise testing*. Basel, Karger, 2002;32:186-99.
- Kuhlen R, Rossaint A. Proportional assist ventilation. *Intensive Care Med*. 1999;25: 1021-3.
- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084-90
- Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:531-7.
- Leblanc P, Bowie DM, Summers E, Jones NL, Killian KJ. Breathlessness and exercise in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:21-5.
- Mahler DA, Harver A, Rosiell R, Daubenspeck JA. Measurement of respiratory sensation in interstitial lung disease: evaluation of clinical dyspnea ratings and magnitude scaling. *Chest* 1989;96:767-71.
- Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest*. 1998;113:263-8S.
- Maltais F, Reissmann H, Gottfried SB. Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1027-33.

Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1994;15(2):287-303.

Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG. Dead space loading and exercise limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1994;105:183-89.

Miro AM, Shivaram U, Hertig I. Continuous positive airway pressure in COPD patients in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest*. 1993;103(1):266-8.

Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127:2028-33.

O'Donnell DE, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *J Appl Physiol* 1998;84:2000-9.

O'Donnell DE, Sani R, Younes M. Improvement in exercise endurance in patients with chronic airflow limitation using continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:1510-4.

Ostrow D e Cherniack RM. Resistance to airflow in patients with diffuse interstitial lung disease. *Am Rev Respir Disease* 1973;108:205-10.

Panos RJ, Mortenson R, Niccoli SA, King Jr TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med*. 1990;396-404.

Patrick W, Webster K, Ludwig L, Roberts D, Wiebe P, Younes M. Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1005-11.

Polese G, Vitacca M, Bianchi L, Rossi A, Ambrosino N. Nasal proportional assist ventilation unloads the inspiratory muscles of stable patients with hypercapnia due to COPD. *Eur Respir J.* 2000;16:491-8.

Pride NB e Macklem PT. Lung mechanics in disease. In: Fishman AP, Macklem PT, Mead J (eds): *Handbook of physiology: The respiratory system, mechanics of breathing.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1986;2:659-92.

Rampulla C, Baiocchi S, Dacosto E, Ambrosino N. Dyspnea on exercise. *Chest.* 1992; 101(5):248S-52S.

Ranieri MV, Grasso S, Mascia L, Martino S, Fiore T, Brienza A, Giuliani R. Effects of proportional assist ventilation on inspiratory muscle effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1997;86:79-91.

Renzi G, Milic-Emili J, Grassino AE. The pattern of breathing diffuse lung fibrosis. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982;18:461-72.

Risk C, Epler GR, Gaensler EA. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984;85:69-74.

Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts". *Mayo Clin Proc.* 1998;73(11):1085-101.

Schettino, IAL. *Correlação entre biópsia pulmonar a céu aberto e tomografia computadorizada de alta resolução em pacientes com fibrose pulmonar idiopática: análise de parâmetros morfométricos [tese].* São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;1998.

Sietsema K.. Cardiovascular limitations in chronic pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(7S):656S-61S.

Sietsema KE, Kraft M, Ginzton L, Sharma OP. Abnormal oxygen uptake responses to exercise in patients with mild pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1992;102:838-45.

Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999a.

Wasserman K, Whip BJ, Ambrosino N, Rossi A. Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice? *Thorax.* 2002;57: 272-6.

Wasserman K, Whip BJ. Exercise. In: Fundamental of cardiopulmonary exercise testing. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 1999b.

- Weitzenblum E, Ehrhart M, Rashholinjanahary J, Hirth C. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases. *Respiration* 1983;44:118-27.
- Widimsky J, Riedel M, Stanek V. Central haemodynamics during exercise in patients with restrictive pulmonary disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1977;13:369-79.
- Winning AJ, Hamilton RD, Guz A. Ventilation and breathlessness on maximal exercise in patients with interstitial lung disease after local anaesthetic aerosol inhalation. *Clin Sci (Colch)* 1988;74:275-81.
- Wrigge H, Golisch W, Zinserling J, Sydow M, Almeling G, Burchardi H. Proportional assist ventilation versus pressure support ventilation: effects on breathing pattern and respiratory work of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 1999;25:790-8.
- Xaubet A, Agusti C, Luburich P, Roca J, Monton C, Ayuso MC, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:431-5.
- Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC. The effect of low-dose inhalation of nitric oxide in patients with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997;10:2051-4.
- Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support: theory. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:114-20.

Younes M. Proportional assist ventilation. In: Tobin MJ, ed. Principles and practice of mechanical ventilation. New York, McGraw-Hill inc. 1994;349-70.

Zimmermann CS, Carvalho CRF, Silveira KR, Yamaguti WPS, Moderno EV, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CRR. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:1-9.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)