

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA MUSCULATURA
RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA E SUA RELAÇÃO COM A
CAPACIDADE DE EXERCÍCIO E DISPNEIA EM PACIENTES
COM PNEUMONIAS INTERSTICIAIS FIBROSANTES**

PIETRO KRAUSPENHAR MEROLA

ORIENTADOR: DANILO CORTOZI BERTON

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2016

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA MUSCULATURA
RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA E SUA RELAÇÃO COM A
CAPACIDADE DE EXERCÍCIO E DISPNEIA EM PACIENTES
COM PNEUMONIAS INTERSTICIAIS FIBROSANTES**

PIETRO KRAUSPENHAR MEROLA

ORIENTADOR: DANILO CORTOZI BERTON

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Krauspenhar Merola, Pietro
AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA E
PERIFÉRICA E SUA RELAÇÃO COM A CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO E DISPNEIA EM PACIENTES COM PNEUMONIAS
INTERSTICIAIS FIBROSANTES / Pietro Krauspenhar
Merola. -- 2016.
70 f.

Orientador: Danilo Cortozi Berton.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Pneumologia . 2. Fisiologia do Exercício. 3.
Pneumonias intersticiais fibrosantes. I. Cortozi
Berton, Danilo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

"O verdadeiro sinal de inteligência não é o conhecimento, e sim a imaginação."

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

*Aos meus padrinhos **Anselmo Alves** e **Katia Alves** por sempre acreditarem em mim e pelo apoio, auxílio e orientação.*

*Ao meu orientador e grande mentor, **Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton**, agradeço a todo aprendizado e pela oportunidade, estímulo e a confiança.*

*Ao **Dr. Fernando Ferreira Gazzoni** e o serviço de radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo engajamento, participação e cooperação no projeto.*

*Ao meu amigo e colega **Ricardo Gass** por todo apoio e engajamento no projeto.*

*Ao **Dr. Rui Gustavo Paulus Dorneles** por toda cooperação e disponibilidade.*

*Ao meu amigo e colega **Luiz Felipe Fröhlich** pelo apoio e cooperação.*

*Às Minhas amigas **Mariah Castilho** e **Marina Axmann** por toda ajuda e cooperação.*

*À minha tia **Rosanna Merola** por acreditar em mim, pela ajuda e apoio.*

*Ao **Grupo de pesquisa LAFEP** por todo aprendizado e cooperação.*

DEDICATÓRIA

Por todo amor incondicional, dedico este trabalho em homenagem aos meus Pais Achille Merola e Karin Merola, meu irmão Rafael Merola e minha namorada Bruna Vicente.

LISTA DE ABREVIACÕES

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AMP	Área do músculo peitoral
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
CVM	Contração voluntária máxima
DL _{CO}	Difusão pulmonar do monóxido de carbono
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FC	Frequência cardíaca
FPI	Fibrose pulmonar idiopática
FR	Frequência respiratória
HP	Hipertensão pulmonar
HU	Unidades Hounsfield
IMC	Índice de massa corporal
LBA	Lavado bronco-alveolar
MMRC	<i>Modified Medical Research Council Scale</i>
PA	Pressão arterial
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
P(A-a) O ₂	Diferença alvéolo-arterial de oxigênio
PE _{max}	Pressão expiratória máxima
PI _{max}	Pressão inspiratória máxima
PH	Pneumonia de hipersensibilidade
PID	Pneumonia intersticial descamativa
PINE	Pneumonia intersticial não específica
PIU	Pneumonia intersticial usual
POC	Pneumonia organizante criptogênica

RV	Reserva ventilatória
SpO ₂	Saturação de oxigênio
sPAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
TC	Tomografia computadorizada
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
VA / Q	Relação ventilação-perfusão
VC	Volume de ar corrente
Ve	Ventrículo esquerdo
VE	Ventilação minuto
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VPEF	Volume pulmonar expiratório final
VO ₂	Consumo de oxigênio
VR	Volume residual
VVM	Ventilação voluntária máxima

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

- Figura 1.** Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizada nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia..... 3
- Figura 2.** Imagens de tomografia de tórax demonstrando o padrão PIU e padrão possível PIU..... 10
- Figura 3.** Mecanismos fisiopatológicos de limitação ao exercício na DPI..... 15
- Figura 4.** Técnica usada em tomografia computadorizada do tórax para determinar a área do músculo peitoral em pacientes com DPOC e saudáveis..... 18

ARTIGO

- Figure 1.** Relationship between pectoralis muscle area (PMA) with maximal respiratory and locomotor muscle force..... 52
- Figure 2.** Skeletal muscle force before and after maximal exercise testing contrasting patients and healthy controls..... 53

LISTA DE TABELAS

DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Critérios na tomografia computadorizada do tórax para definir padrão de pneumonia intersticial usual.....	9
--	---

ARTIGO

Table 1. Baseline characteristics of studied subjects.....	48
Table 2. Measurements during incremental cardiopulmonary exercise testing.....	49
Table 3. Independent variables associated with peak aerobic capacity in patients with ILD.....	50
Table 4. Independent variables associated with peak exercise dyspnea (adjusted to peak exercise ventilation) in patients with ILD.....	51

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS.....	2
2.1.1 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA.....	10
2.2 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM DPI.....	11
2.3 MECANISMOS DE LIMITAÇÃO AO EXERCÍCIO NA DPI.....	12
2.4 DISFUNÇÃO MUSCULAR RESPIRATORIA E PERIFERICA NA DPI..	15
2.5 AREA MUSCULAR DO PEITORAL.....	17
2.6 TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR.....	18
2.7 TESTE DE FORÇA DE MEMBROS INFERIORES.....	21
2.8 TESTE DE FORÇA MUSCULAR RESPIRATORIA.....	21
3 JUSTIFICATIVA	23
4 OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GERAL.....	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
6 ARTIGO CIENTÍFICO	32
7 CONCLUSÕES	54
8 CONSIDERAÇÕES GERAIS	55

RESUMO

Introdução: A área do músculo peitoral (AMP) é uma avaliação facilmente derivada da tomografia computadorizada do tórax com potencial de fornecer informações relevantes sobre outros músculos esqueléticos. A Disfunção muscular respiratória e periférica é cada vez mais reconhecida em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI). A sua relação com a capacidade de exercício tem sido controversa. Nosso objetivo foi investigar se AMP está relacionada com a força muscular esquelética respiratória e periférica em pacientes com DPI, e se a função dos músculos esqueléticos estaria reduzida e independentemente relacionada com a capacidade de exercício e dispneia nesses pacientes. **Métodos:** Estudo transversal onde foi realizado teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro com mensuração de pressão inspiratória máxima (PI_{max}), pressão expiratória máxima (PE_{max}) e contração voluntária máxima (CVM) do quadríceps, antes e após o exercício. Os testes de função pulmonar em repouso e TC de tórax foram obtidos da rotina assistencial dos pacientes. **Resultados:** Trinta pacientes com DPI (capacidade vital forçada [CVF] e capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono [DL_{CO}] de 60 ± 15% e 38 ± 10% do previsto, respectivamente) e 15 indivíduos controles saudáveis foram estudados. Os pacientes apresentaram valores significativamente menores de PI_{max} e força de quadríceps comparado ao grupo controle. AMP foi significativamente associada apenas com CVM do quadríceps (r = 0,52; p<0,01). Somente os músculos expiratórios mostraram um declínio significativo de força após o exercício, sem diferença entre pacientes e controles. Na análise de regressão multivariada, CVF permaneceu como único preditor independente da capacidade aeróbia máxima e PE_{max} pós exercício como preditor independente de dispneia no pico exercício. **Conclusão:** Em pacientes com DPI, AMP foi associada apenas com a força do quadríceps. Estes pacientes

apresentaram menor força muscular inspiratória e do quadríceps comparados aos controles. No entanto, a força do músculo esquelético ou fadiga não foi relacionada com a capacidade de exercício de forma independentemente nestes pacientes. Por outro lado, a PEmax pós exercício permaneceu como variável independentemente associada à dispneia ao esforço.

Palavras-chave: doenças pulmonares intersticiais, doenças difusas do parênquima pulmonar, músculo esquelético, músculos respiratórios, exercício, dispneia.

ABSTRACT

Background: Pectoralis muscle area (PMA) is an easily derived computed tomography-based assessment that can provide insight into clinical features of other skeletal muscles. Respiratory and locomotor muscle dysfunction has been increasingly recognized in patients with interstitial lung disease (ILD). Its contribution to exercise performance has been controversial. We aimed investigate if PMA is related with respiratory and locomotor skeletal muscle strength in ILD patients, and if skeletal muscle function is compromised and independently related with exercise capacity and dyspnea in these patients.

Methods: Cross-sectional study where subjects performed incremental cycling cardiopulmonary exercise testing with maximal inspiratory pressure (MIP), maximal expiratory pressure (MEP), and quadriceps maximal voluntary contraction (MVC) before and after exercise.

Results: Thirty patients with ILD (forced vital capacity [FVC] and lung diffusing capacity for carbon monoxide [DL_{CO}] of $60\pm 15\%$ and $38\pm 10\%$ of predicted, respectively) and 15 healthy control subjects were studied. Patients presented significantly lower values of MIP and quadriceps strength compared to controls. PMA were significantly associated only with quadriceps MVC ($r= 0.52$; $p<0.01$). Only expiratory muscles showed a significant strength decline after exercise, without difference comparing patients and controls. In multivariate regression analysis, only FVC remained as independent predictor of peak aerobic capacity and MEP post exercise remained as independent predictor of peak exercise dyspnea even adjusting for FVC.

Conclusion: In patients with ILD, PMA was associated only with quadriceps strength. They presented lower inspiratory and quadriceps muscle strength compared to controls. Nevertheless, skeletal muscle strength or fatigue was not independently related

with exercise capacity in these patients. On the other hand, post exercise MEP remained as an independent predictor of exercise dyspnea.

Key words: Interstitial Lung Diseases, Diffuse Parenchymal Lung Diseases, Skeletal Muscle, Respiratory Muscles, Exercise, Dyspnea.

1 INTRODUÇÃO

A intolerância ao exercício e dispneia são sintomas dominantes em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI). A progressão da doença usualmente leva à evasão da atividade física, potencializando o descondicionamento físico e má qualidade de vida relacionada à saúde.

Essa intolerância é multifatorial, mas a mecânica pulmonar restritiva, distúrbios graves de troca gasosa e sintomas de intolerância ao exercício são por muitas vezes considerados os mecanismos primários. Não obstante, a disfunção muscular respiratória e periférica tem sido cada vez mais reconhecida nesses pacientes. No entanto, a sua contribuição em relação à limitação ao exercício é controversa, expondo a necessidade de um número maior de estudos a respeito.

A quantificação da área do músculo peitoral (AMP) por tomografia computadorizada (TC) do tórax surge como uma inovação que pode adicionar questões importantes dentro dessa linha de pesquisa em pacientes com DPI, pois a TC trata-se de um exame de rotina para esse grupo de pacientes e pode fornecer informações clínicas adicionais a respeito das musculaturas respiratória e periférica.

A ampliação do conhecimento sobre os mecanismos de limitação ao exercício em pacientes com DPI é extremamente desejada. A avaliação integrada de variáveis metabólicas, ventilatórias, cardiocirculatórias e de troca gasosa, com a adição da quantificação muscular por imagem, bem como a contribuição da força muscular periférica e respiratória, pode auxiliar para o direcionamento e manejo desses pacientes, visando atenuar os mecanismos fisiopatológicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

O sistema respiratório tem como principal finalidade executar a troca gasosa, permitindo ao oxigênio (O₂) passar do ar atmosférico para o sangue venoso e o dióxido de carbono (CO₂) ser eliminado do organismo [1]. Ademais, também é responsável por outras funções, como filtrar materiais indesejáveis da circulação, metabolizar alguns compostos e atuar como reservatório de sangue [1]. Na DPI ocorre um comprometimento da fisiologia pulmonar, caracterizado por um distúrbio ventilatório de padrão restritivo com prejuízo das trocas gasosas, envolvendo primariamente o alvéolo, o tecido perialveolar e a via aérea distal [2-4].

As DPIs são afecções heterogêneas, agrupadas em função de achados clínicos, radiológicos e funcionais semelhantes. Diversos termos têm sido usados para englobar essas condições [4]. Embora o termo “doenças pulmonares parenquimatosas difusas” seja considerado mais adequado, o termo DPI é consagrado e continua sendo empregado. Deve-se considerar que, nesse grupo de doenças, estão incluídas diversas formas de bronquiolite, doenças de preenchimento alveolar, vasculites pulmonares, além das doenças intersticiais, devido às semelhanças de apresentação [5, 6].

As DPIs adquirem aspectos clínicos, radiológicos e funcionais semelhantes, que se caracterizam pelo comprometimento do interstício, preenchimento alveolar, envolvimento das vias aéreas distais e comprometimento vascular pulmonar [4].

O processo da fibrose pode ser muito acelerado na DPI. Assim um diagnóstico acurado e precoce da causa da doença é fundamental para monitorização da evolução da doença, de prognóstico e de potencial de resposta ao tratamento [6, 7].

Existem mais de 200 entidades que podem causar DPI, podendo ser divididas nas categorias, conforme a (Figura 1) [8].

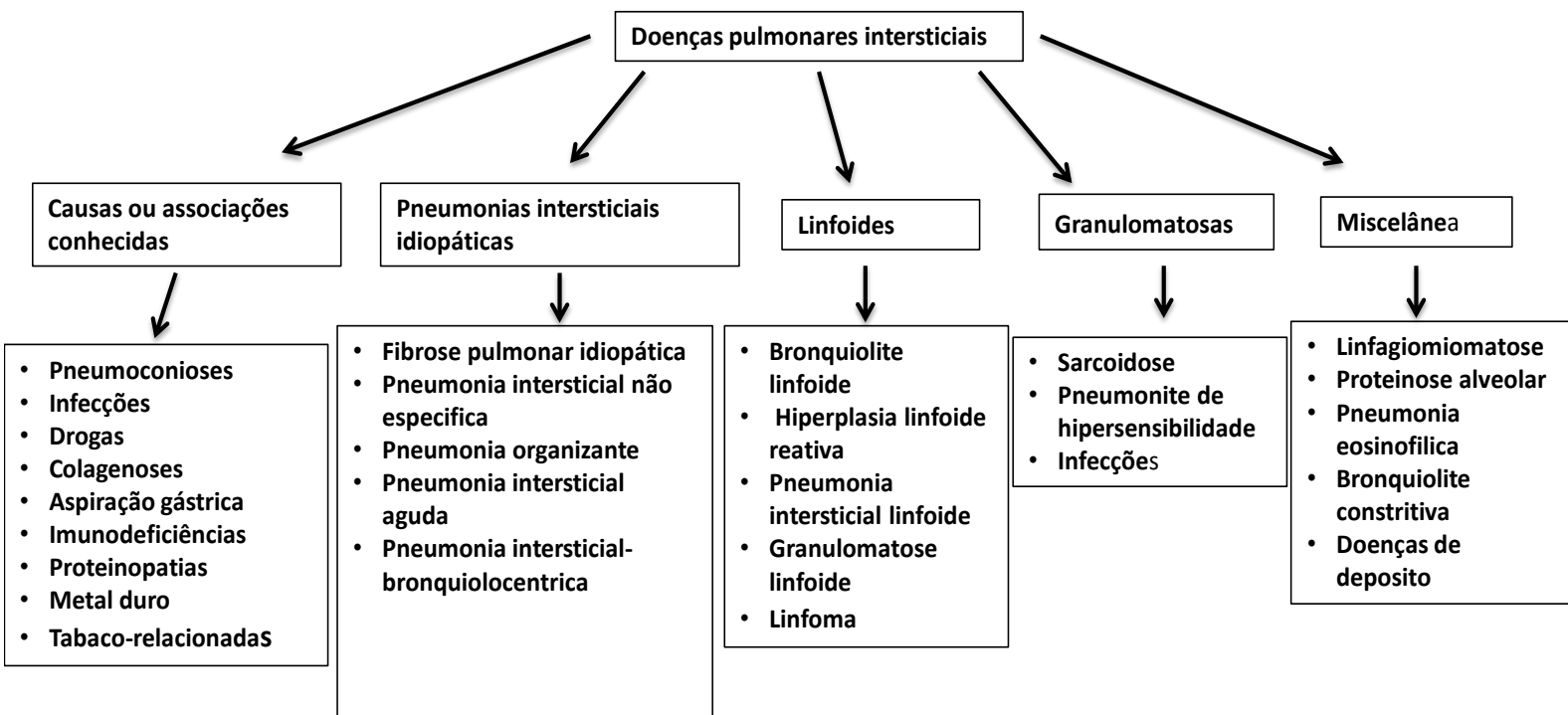


Figura 1. Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizada nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

As DPIs fibrosantes apresentam achados clínicos, radiológicos e patológicos em comuns, incluindo [4]:

- Dispneia progressiva aos esforços
- Tosse paroxística não produtiva
- Alterações na ausculta pulmonar
- Achados anormais nos exames de imagem
- Fisiologia pulmonar restritiva com diminuição da capacidade pulmonar total (CPT) e da difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLco) e aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (P(A-a)O₂).

De maneira descritiva as DPIs são classificadas nos seguintes subgrupos de doenças [4]:

1. Pneumonias intersticiais idiopáticas (PII):

- Fibrose pulmonar idiopática (FPI) ou pneumonia intersticial usual (PIU)
- Pneumonia intersticial não específica (PINE)
- Bronquiolite respiratória associada a DPI
- Pneumonia intersticial descamativa (PID)
- Pneumonia organizante criptogênica (POC)
- Pneumonia intersticial linfóide (PIL)
- Pneumonia intersticial aguda (PIA)

2. Doença do tecido conjuntivo associada a DPI

- Artrite reumatóide
- Esclerodermia
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Espondilite anquilosante
- Dermatomiosite ou polimiosite

3. Doença ocupacional associada a DPI

- Poeiras orgânicas (bactéria termofílica, fungo, proteínas animais)
- Poeiras inorgânicas (asbestose, silicose, metais pesados, beriliose)
- Químicos (gases, fumos, vapores, aerossóis, radiações)

4. Não classificáveis

- Sarcoidose
- Histiocitose das células de Langerhans

- Linfangioleiomatose
- Esclerose tuberosa complexa
- Pneumonia eosinofílica crônica
- Vasculites (Granulomatose de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss)

5. Doenças pulmonares induzidas por drogas

As PII constituem um grupo heterogêneo de doenças pulmonares de causas desconhecidas, decorrentes de danos ao parênquima pulmonar, resultando em graus variáveis de inflamação e fibrose [9].

A PIU caracteriza-se por áreas de fibrose intercaladas com áreas de parênquima normal, focos de fibrose ativa (denominados focos fibroblásticos), faveolamento e distribuição da fibrose nas regiões subpleurais [4]. A PIU é o substrato anatomopatológico das FPI, mas pode eventualmente ter outras causas [6]. Na FPI, raramente ocorre resposta e, na grande maioria dos casos, a deterioração ocorre mais cedo ou mais tarde, apesar do tratamento [10].

A PINE caracteriza-se por inflamação e/ou fibrose de distribuição homogênea. É a PII mais comum em portadores de colagenoses e é também expressão frequente de lesão pulmonar por drogas [6]. A sobrevida de portadores de FPI situa-se entre 3 e 5 anos, enquanto que a sobrevida é maior em pacientes com PINE [7].

A PIA (síndrome de Hamman-Rich) caracteriza-se por achados anatomopatológicos de dano alveolar difuso na biópsia pulmonar, em geral em fase proliferativa, sem causa aparente, como sepse, trauma, aspiração, infecção, colagenoses ou uso de fármacos [7].

A pneumonia em organização (ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização – BOOP) caracteriza-se por fibrose intraluminal em organização nos

espaços aéreos distais, embora haja algum grau de outras doenças difusas. Pode não ter causa aparente (idiopática) ou ser decorrente do uso de fármacos ou de colagenoses, além de diversas outras situações menos frequentes. O prognóstico costuma ser excelente [11].

As lesões de padrão descamativo (PID → definida como bronquiolite respiratória associada a DPI) são caracterizadas por acúmulo de macrófagos nos alvéolos e bronquíolos respiratórios. É um achado incidental muito comum em tabagistas, em que há acúmulo de macrófagos pigmentados dentro dos bronquíolos respiratórios e alvéolos adjacentes. Na bronquiolite respiratória associada a DPI existe acúmulo de macrófagos dentro e em torno com um infiltrado inflamatório crônico leve. A pneumonia descamativa caracteriza-se por um acúmulo intra-alveolar de macrófagos proeminente, hiperplasia dos pneumócitos do tipo II e, de maneira mais variável, de espessamento septal difuso alveolar [6].

A PIL é uma doença linfoproliferativa, que pode ser classificada no grupo de outras causas de DPI, quando sem causa ou associação aparente, ou no grupo de causas ou associações conhecidas quando ocorre associada à colagenose, ao HIV, etc [7].

Algumas doenças granulomatosas têm causas conhecidas, outras não. A sarcoidose é considerada uma doença de causa desconhecida, embora se suspeite que a doença decorra da inalação de diversos tipos de antígenos ambientais, tais como agentes infecciosos, orgânicos e inorgânicos [6]. A sarcoidose caracteriza-se histologicamente por granulomas distribuídos em linfáticos (regiões subpleurais, septos interlobulares e feixe broncovascular), ausência de necrose, halo linfocitário e eventual fibrose. A pesquisa de agentes etiológicos, por meio de colorações especiais, deve ser negativa [9].

A pneumonia de hipersensibilidade (PH) decorre da inalação de antígenos ambientais [7, 12]. A PH pode ser aguda, subaguda ou crônica, sendo que esta última se

caracteriza por fibrose pulmonar. A PH pode se expressar de diversas formas histológicas. O quadro clássico, observado na metade dos casos, engloba um padrão de bronquiolite obliterante, pneumonia intersticial no parênquima circundante e granulomas malformados, refletido na deposição de antígenos orgânicos nas vias aéreas distais e consequente reação tecidual. Em outros casos, pode-se observar um padrão de PINE ou uma pneumonia intersticial ou fibrose de distribuição bronquiocêntrica. Em casos agudos graves pode-se observar dano alveolar difuso [4].

Dentro de toda heterogeneidade etiológica mostrada em DPI, o enfoque do presente estudo serão as pneumonias intersticiais fibrosantes, entre as quais a FPI e a PINE são as mais comuns na prática clínica, resultando em grande morbidade do ponto de vista de intolerância ao exercício e dispneia para os pacientes.

No último século, o “padrão ouro” para diagnosticar DPI era o padrão histológico da biópsia a céu aberto. As informações clínica e radiológica eram vistas como insatisfatórias, quando comparadas às histológicas. Entretanto, muitos pacientes se apresentam numa fase tão avançada da doença, ou com tantas comorbidades, que se tornava inviável submetê-los a um procedimento cirúrgico com tantos riscos como a biópsia cirúrgica [6]. Além disso, percebeu-se que o diagnóstico baseado apenas no aspecto histológico apresentava uma série de limitações, como por exemplo, a alta variabilidade interobservador e erro do local de coleta da amostra de tecido [12]. Basear-se apenas no padrão radiológico da TC de alta resolução do tórax também é igualmente problemático, pois, nos casos mais difíceis, em geral, ocorre uma alta variabilidade diagnóstica mesmo entre radiologistas experientes e com o padrão histológico em mãos [12].

Atualmente, se aceita cada vez mais que o “padrão ouro” para o diagnóstico de DPI é a avaliação multidisciplinar, com a discussão entre o clínico, o radiologista e o patologista, e uma conclusão em comum acordo [6].

Para diagnosticar a FPI na ausência de biópsia a céu aberto, foram padronizados critérios de imagem por TC como mostram (Tabela 1, Figura 2) [5]. A PIU é caracterizada na TC pela presença de opacidades reticulares, muitas vezes associadas com bronquiectasias de tração [13, 14]. O faveolamento também é comum e fundamental para a tomada de um diagnóstico definitivo e se manifesta na TC com espaços aéreos císticos, geralmente agrupados com diâmetros de 3-10 mm, mas ocasionalmente, podem medir, dimensões maiores de 2,5 cm, isto geralmente acontece na região subpleural, sendo caracterizada por paredes bem definidas [15]. As opacidades em vidro fosco são comuns, mas são geralmente menos extensas do que a reticulação. A distribuição da PIU em TC é caracteristicamente basal e periférica, embora seja frequentemente desigual.

A presença de anormalidades pleurais coexistentes, por exemplo, placas pleurais, calcificações, derrame pleural significativo, sugerem uma etiologia alternativa para o padrão PIU. Micronódulos, ar aprisionado, cistos sem faveolamento, opacidades em vidro fosco de maneira extensa, consolidação, ou uma distribuição peribroncovascular predominante deve levar à consideração de um diagnóstico alternativo.

Estudos documentaram que o valor preditivo positivo de um diagnóstico de PIU por TC é de 90 a 100% [14, 16]. Estes estudos foram afetados por viés de seleção, porque eles só incluíram pacientes com diagnósticos comprovados por biópsia. No entanto, um padrão de PIU por TC de tórax é altamente preciso para a presença de padrão PIU em relação a biópsia pulmonar cirúrgica.

Tabela 1. Critérios na tomografia computadorizada do tórax para definir padrão de pneumonia intersticial usual [5].

<i>Padrão PIU(Todas as quatro características)</i>	<i>Possível Padrão PIU (Todas as três características)</i>	<i>Padrão PIU inconsistente (Qualquer uma das sete características)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, predomínio basal • Anormalidade reticular • Faveolamento com ou sem bronquiectasias de tração • Ausência de recursos listados como incompatíveis com padrão de PIU (ver na terceira coluna) 	<ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, predomínio basal • Anormalidade reticular • Ausência de recursos listados como incompatíveis com padrão de PIU (ver na terceira coluna) 	<ul style="list-style-type: none"> • Predominância média ou superior do pulmão • Predominância peribronco vascular • Anormalidade extensa vidro fosco (extensa anormalidade reticular) • Micronódulos profusos (bilaterais, predominancia nos lobos superiores) • Cistos discretos (múltipla, bilateral, longe de áreas de faveolamento) • Atenuação difusa em mosaico/de retenção de ar (bilateral , em três ou mais lobos) • Consolidação no segmento(s) broncopulmonar/lobo(s)

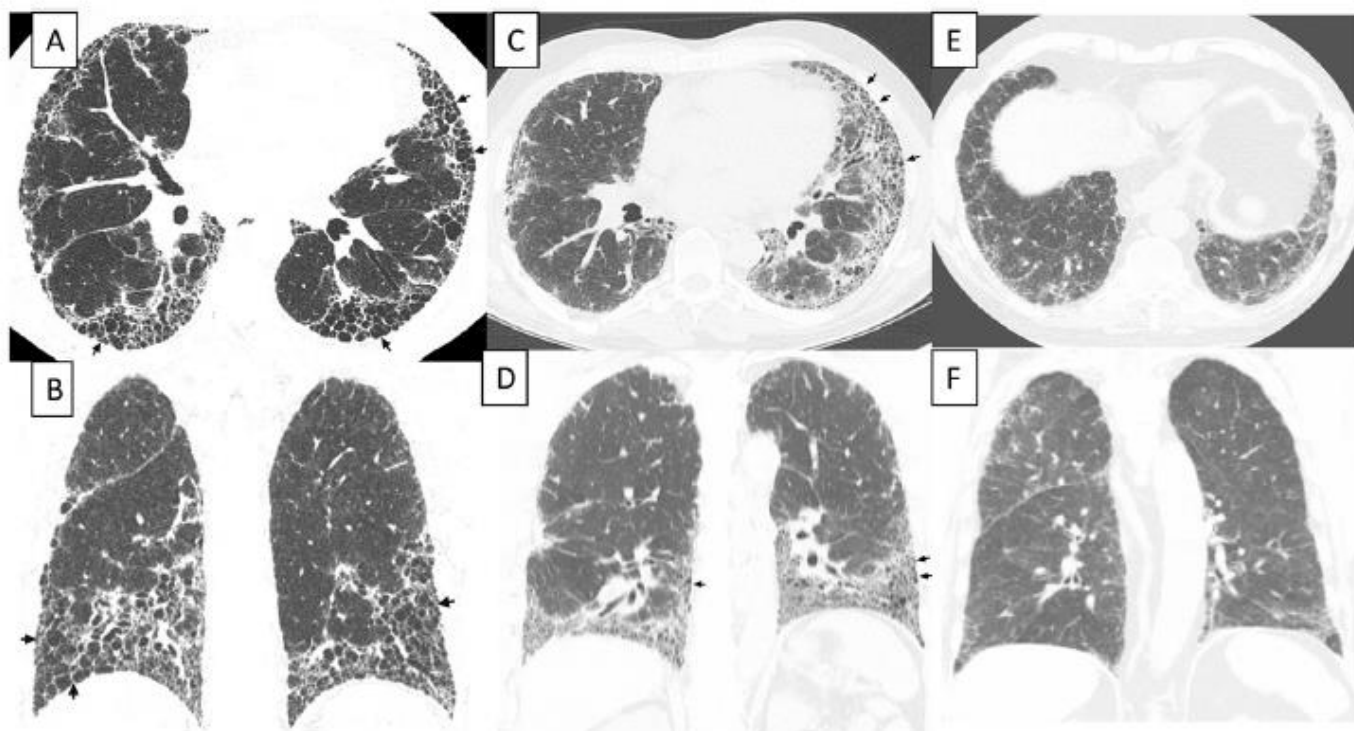


Figura 2. Imagens de tomografia de tórax demonstrando o padrão PIU e padrão possível PIU. Padrão PIU (A e B), com o faveolamento extenso: Imagens em plano axial e coronal mostram reticulação predominante basal e periférico, reticulação com camadas multiplas de faveolamento (setas). (C e D) Teste padrão de PIU, com faveolamento menos grave mostram reticulação predominante basal e perferica, com faveolamento subpleural (setas). (E e F) Possível Padrão PIU: Mostram reticulação predominante periférica e basal , com quantidade moderada de opacidades em vidro fosco, mas sem faveolamento.Fonte: [5]

2.1.1 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE FPI

Não existem estudos em grande escala de incidência ou prevalência em relação a FPI, se tem apenas estimativas formais. A incidência da FPI foi estimada em 10,7 casos por 100.000 habitantes por ano para homens e 7,4 casos por 100.000 por ano para mulheres, a partir de uma base populacional do condado de Bernalillo, Novo México, Estados unidos (EUA) [17]. Um outro estudo do Reino Unido relatou uma taxa de incidência global de apenas 4,6 por 100.000 pessoas-ano, mas estima-se que o incidência de FPI aumentou 11% ao ano entre 1991 e 2003 [18]. Um terceiro estudo no

EUA, estimou a incidência da FPI entre 6,8 e 16,3 por 100.000 pessoas, utilizando um grande banco de dados de reivindicações, referentes a um plano saúde [19].

As estimativas de prevalência para FPI têm variado entre 2 e 29 casos por 100.000 na população em geral [20, 21]. A grande variedade nestes números é provavelmente explicada pela falta anterior de uma definição uniforme na identificação dos casos de FPI, bem como pelas diferenças dos projetos de estudo e suas respectivas populações.

Uma análise com base em dados de saúde de um grande plano de saúde no EUA produziu uma estimativa de prevalência entre 14,0 e 42,7 por 100.000 pessoas, dependendo da definição do caso [19]. Ainda não se sabe se a incidência e a prevalência da FPI são influenciadas por fatores geográficos, étnicos, culturais ou raciais.

2.2 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR NA DPI

O padrão funcional em muitos pacientes com DPI é classicamente restritivo. Em geral, a CVF é mais reduzida do que a CPT [8, 22]. Entretanto, a CPT pode ser reduzida na presença de CVF normal [22]. Em pacientes com a combinação de fibrose e enfisema, os valores da CVF e do VEF_1 encontram-se frequentemente na faixa prevista. Nessa situação, a DL_{CO} e a SaO_2 no esforço são claramente reduzidas, refletindo o grave comprometimento da troca gasosa. Em muitas DPIs, a patência das grandes vias aéreas é usualmente preservada, e índices de fluxos corrigidos para os volumes pulmonares, tais como a relação VEF_1/CVF ou $FEF_{25-75\%}/CVF$, situam-se em valores normais ou acima do normal, especialmente nas doenças fibrosantes [8].

Nas diretrizes da *British Thoracic Society (BTS)* [6, 7, 22], foram revisados alguns pontos importantes sobre a função pulmonar, juntamente com seus graus de recomendação:

- Todos os pacientes com DPI devem fazer espirometria e DL_{CO} no início do tratamento para mensurar a gravidade da doença.
- Na FPI e na PINE, os níveis de DL_{CO} iniciais são melhores preditores de desfechos do que os valores das outras provas de função pulmonar realizadas em repouso. Um valor de DL_{CO} < 40% é indicativo de doença avançada em pacientes com PII.
- Na FPI, uma queda de 10% da CVF basal ou 15% da DL_{CO} nos primeiros 6-12 meses identifica pacientes com maior mortalidade.
- A dessaturação durante o teste de caminhada dos 6 minutos, na avaliação inicial, é um forte determinante do prognóstico em pacientes com FPI, comparado aos testes de função pulmonar realizados no repouso .

Assim, a função pulmonar de repouso e hipoxemia induzida pelo exercício podem auxiliar na definição do prognóstico das DPIs e no encaminhamento dos pacientes para o transplante de pulmão. Além disso, a espirometria e capacidade de difusão são úteis para monitorizar a resposta do paciente à terapia [22].

2.3 MECANISMOS CLÁSSICOS DE LIMITAÇÃO AO EXERCÍCIO NA DPI

A capacidade funcional e de exercício são importantes preditores de saúde física em humanos de maneira geral [23-26]. Pacientes com DPI apresentam incapacidade funcional crônica [3], sendo frequentemente limitados em suas atividades por dispneia e fadiga [27, 28].

Entre os mecanismos fisiopatológicos da DPI destaca-se uma combinação de fatores, incluindo as restrições mecânicas, limitação ventilatória, anormalidades nas trocas gasosas, limitação de difusão, limitação circulatória, anormalidades na extração de oxigênio muscular, alterações no drive respiratório, padrão de “hipoinsuflação dinâmica” durante o esforço [34], bem como reduções nos volumes pulmonares estáticos e complacência pulmonar reduzida.

A diminuição da tolerância ao exercício e a queda da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) durante o exercício, observado nos pacientes com DPI, são causadas pela combinação de anormalidades na relação ventilação-perfusão (VA/Q) e na difusão alvéolo-capilar [29], assim como na mecânica respiratória [30, 31] e por alterações na resposta circulatória [32].

Em pacientes com DPI demonstrou-se um volume minuto elevado, um volume de ar corrente (VC) baixo e frequência respiratória (FR) mais elevada que em normais para uma dada taxa de incremento da carga durante o exercício. Ademais, o VC se reduz proporcionalmente à diminuição da capacidade vital. Por causa de anormalidades na mecânica respiratória, a capacidade ventilatória máxima é significativamente menor, e o stress ventilatório para uma dada carga de trabalho é muito maior nesses pacientes quando comparado a pessoas normais [3, 29, 30].

A redução da DL_{CO} é outra marca em DPI. Dentre os parâmetros da fisiologia pulmonares de repouso, a DL_{CO} demonstrou a melhor correlação com VO_2 [33].

A falta de condicionamento físico pode ser devido a múltiplos fatores, pois pacientes com DPI sofrem com a dispneia e fadiga, levando a um ciclo vicioso de inatividade física que acaba agravando os sintomas, comprometendo assim sua qualidade de vida. Uma das razões para a dispneia pode ser um drive respiratório

superior durante o exercício atribuído por aumento dos reflexos aferentes provenientes de pulmão [33].

A limitação circulatória também desempenha um papel importante no exercício [32]. Em pacientes com DPI o VO_2 se correlacionou melhor com medidas de comprometimento circulatório do que com medidas de ventilação ou de troca gasosa. O comprometimento circulatório foi também a principal limitação ao exercício em pacientes com DPI restritivos, apresentando resultados limitantes, como a destruição do capilar pulmonar e a vasoconstrição pulmonar hipóxica, levando a hipertensão pulmonar (HP) e a disfunção cardíaca em alguns pacientes. Assim, a HP pode ser comum em pacientes com FPI com uma resposta anormal da frequência cardíaca ao exercício. Em pacientes com tal sobreposição, a pressão sistólica da artéria pulmonar (sPAP) em repouso se correlaciona com parâmetros de exercício, indicativos da troca gasosa e comprometimento circulatório, mas não com a mecânica pulmonar comprometida [34, 35]. Também tem sido documentado que em FPI, devido ao acometimento circulatório, se tem uma redução da demanda de oxigênio transportada para os tecidos.

A disfunção cardíaca foi documentada durante o exercício em pacientes com sarcoidose, muitos desses sem sinais evidentes de comprometimento cardíaco, função pulmonar ou dessaturação de O_2 [41]. Isto pode representar infiltração granulomatosa subclínica do miocárdio.

Como citado anteriormente já se tem um embasamento fisiológico de que o comprometimento circulatório é o principal contribuinte para a limitação ao exercício. Dentro dessa proposta Hansen & Wasserman (Figura 3) [3] estudaram os testes de exercício cardiopulmonar (TECP) de 42 pacientes com DPI, sugerindo que o defeito fisiológico acerca da redução do VO_2 de pico está mais relacionado a limitação

circulatória do que a ventilatória. Os autores defendem que a doença vascular pulmonar é primária e que posteriormente há o comprometimento na troca gasosa.

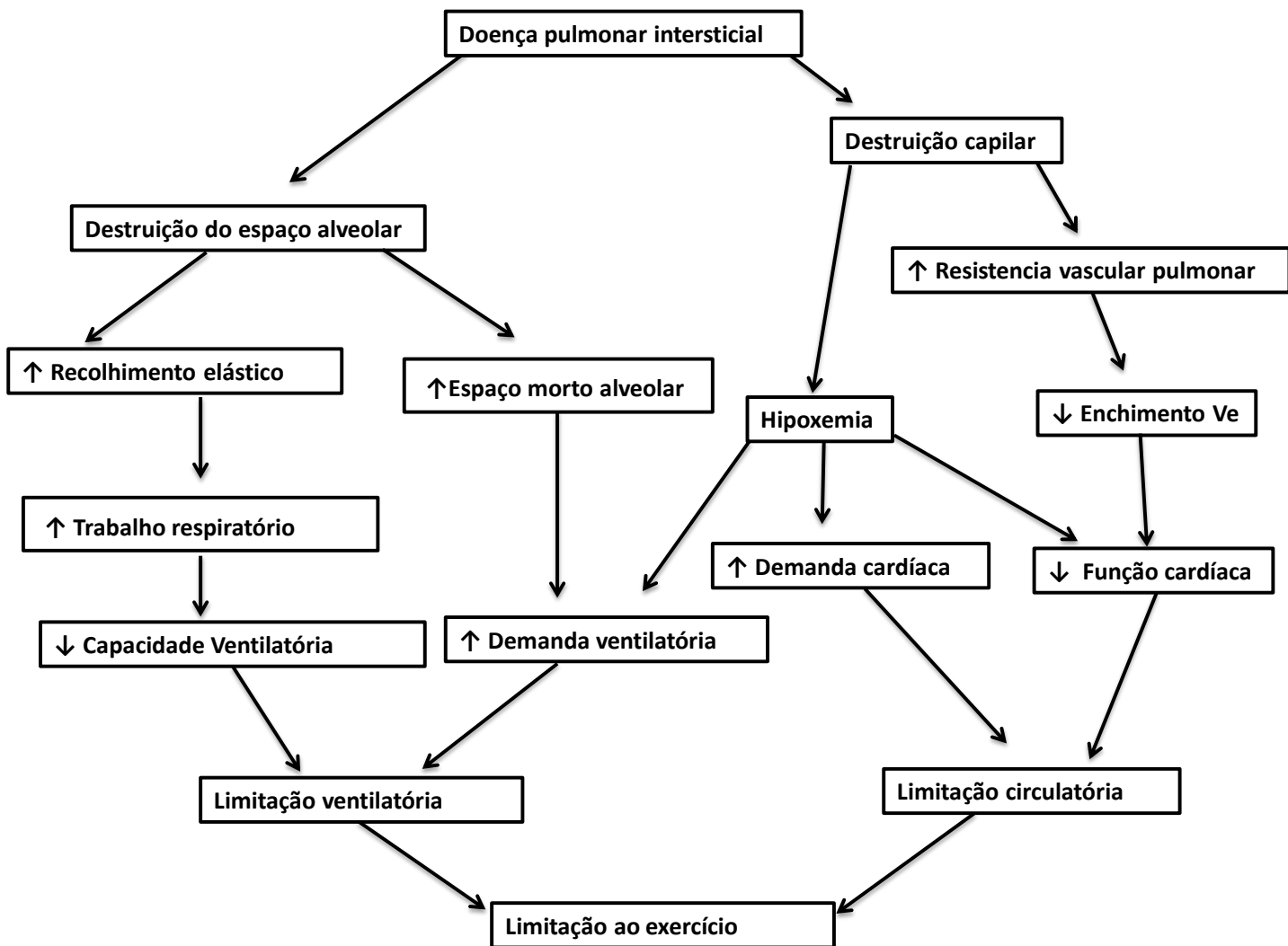


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos de limitação ao exercício na DPI. Adaptado da referência [3].

2.4 DISFUNÇÃO MUSCULAR RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA EM DPI

A disfunção muscular periférica está emergindo como um importante fator para a limitação ao exercício em DPI, pois os mesmos apresentam um acometimento

periférico importante [36, 37]. Em alguns estudos a força do quadríceps apresentou relação com a capacidade funcional nesse tipo de pacientes [38, 39]. Em um desses estudos 41 pacientes com FPI, que foram diagnosticados de acordo com o consenso internacional [5], o torque muscular do quadríceps foi reduzido para uma média de 65% do previsto, sendo que o mesmo era um preditor independente de VO_2 pico, juntamente com capacidade vital e o equivalente ventilatório de CO_2 no final do exercício [38].

Existe uma relação similar entre o pico de torque do quadríceps e a capacidade de exercício em pacientes com sarcoidose, os mesmos demonstraram fadiga da musculatura periférica [40]. Nesse estudo, a média do valor de torque do quadríceps foi de 67% do previsto e foi inversamente relacionada com a dose diária média de corticosteroides, recebido nos 6 meses antes do estudo.

A força muscular respiratória também pode ter um impacto no desempenho do exercício sendo que esses pacientes têm demonstrado um acometimento da musculatura respiratória [41] devido ao padrão de resposta fisiopatológico ao exercício [29, 30, 42]. Visto que a hiperpneia gera fadiga pela contração exacerbada dos músculos do diafragma e abdominais, que desenvolvem falha antes da tarefa e podem desencadear um maior recrutamento dos músculos da caixa torácica [43], bem como a hipóxia, que exacerba tanto a fadiga muscular abdominal quanto a diafragmática [44]. Isso foi clarificado em um estudo recente que verificou que a fadiga muscular abdominal se desenvolve durante o exercício na maioria dos pacientes com DPI em associação com o aumento da atividade dos músculos expiratórios associados à redução do volume pulmonar expiratório final (VPEF) [31].

No entanto, a contribuição da força muscular respiratória e periférica para a limitação ao exercício em DPI tem sido controversa, com alguns estudos demonstrando haver relação [38, 39] enquanto outros não [36].

2.5 AREA MUSCULAR DO PEITORAL

A AMP obtida por TC de tórax fornece índices relevantes de morbidade e variáveis funcionais de exercício em pacientes com DPOC, demonstrando que podem ser preditivos de características relacionadas com a DPOC, mais importantes do que o índice de massa corporal (IMC) [45]. No entanto, a relação com desfechos clinicamente relevantes, tais como hospitalização e morte, requer investigação adicional. A AMP é uma medida conveniente que pode ser facilmente obtida no contexto clínico, além do IMC [45]. A avaliação da AMP poderia ser associada com características clínicas de outros músculos esqueléticos em pacientes com DPI. Em tal caso, a TC de tórax daria informações clinicamente relevantes além das características do parênquima pulmonar.

Como exemplificado na Figura 5 proveniente de estudo feito em pacientes com DPOC [45], a avaliação quantitativa da AMP é realizada em uma fatia axial única do tórax acima do arco aórtico. Esta fatia é escolhida porque é facilmente identificável e pode ser replicada através de uma grande coorte de indivíduos. Os músculos do peitoral da esquerda e da direita maiores e menores são identificados no tórax anterior e realizadas medidas de área. Os músculos são sombreados manualmente, utilizando uma gama de atenuação predefinida de -50 e 90 unidades Hounsfield (HU), embora este foi modificado caso a caso. A AMP foi apresentada como a área total (em cm²) de direita e de esquerda peitoral maior e menor avaliada neste plano axial [45].

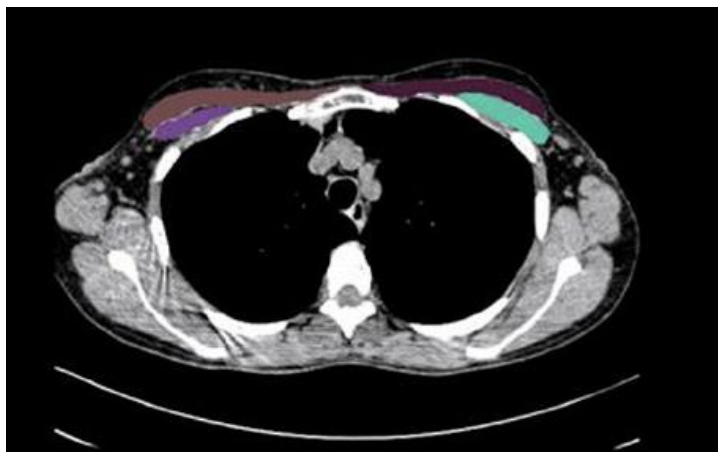


Figura 4. Determinação da área muscular peitoral (sombreadas em verde e roxo) obtida por tomografia computadorizada de tórax [45].

2.6 TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

O TECP é considerado o “padrão ouro” para avaliação de capacidade aeróbia. Compreende o estudo simultâneo das respostas dos sistemas cardiovascular e ventilatório diante de uma carga imposta de exercício incremental até o limite máximo dos sintomas tolerados pelo paciente [42, 46].

A intolerância ao esforço constitui um aspecto clínico essencial a uma ampla faixa de doenças, notadamente as cardiopulmonares, estando intimamente associada à deterioração da qualidade de vida e elevada morbimortalidade [47]. Testes de exercício são utilizados em uma grande variedade de situações clínicas, fornecendo informações que não podem ser obtidas a partir de testes de função pulmonar de repouso [42].

As medidas das trocas gasosas nas vias aéreas (consumo de oxigênio e liberação de gás carbônico) são acompanhadas por aferições ventilatórias (FR, VC e ventilação minuto (VE)), cardíacas (frequências cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e eletrocardiográficas) e avaliação da saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso (SpO_2) [42, 47, 48].

Uma avaliação usando a escala categórica de Borg [49] dos sintomas que limitam o exercício também é realizada. Recentemente disponibilizadas na prática clínica, podem ser feitas medidas seriadas da capacidade inspiratória (CI) durante o exercício para a avaliação dos volumes pulmonares operantes [42].

As indicações para testes de exercício clínico estão listados nas - Indicações clínicas do Teste Cardiopulmonar de Exercício [42]:

A. Avaliação da presença e etiologia da intolerância ao esforço, investigação da dispneia crônica de origem indeterminada Discriminação dos mecanismos preponderantes em indivíduos com múltiplas causas possíveis

B. Quantificação da intolerância ao esforço na doença cardiorrespiratória

C. Avaliação da indicação e resposta a intervenções terapêutica

Drogas com ação cardiovascular e/ou pulmonar

Oxigenioterapia

D. Análise prognóstica

Insuficiência Cardíaca Crônica

Doença Respiratória Crônica

E. Risco pré-operatório e avaliação pós-operatória

Cirurgia torácica ressectiva

Cirurgia redutora do volume pulmonar

Cirurgia abdominal alta ou eletiva de grande porte

F. Transplante cardíaco

Indicação

Avaliação longitudinal pós-transplante

G. Transplante pulmonar e cardiopulmonar

Avaliação da tolerância ao exercício pré e pós-transplante

Indicação

H. Prescrição e acompanhamento de treinamento físico

Reabilitação Cardiovascular

Reabilitação Pulmonar

I. Diagnóstico da broncoconstrição induzida pelo exercício

J. Quantificação da intolerância ao esforço na doença pulmonar ocupacional

Avaliação da disfunção e incapacidade

O TECP tem sido classicamente avaliado através de protocolos incrementais (pequenos e progressivos incrementos de carga realizado em cicloergômetros ou esteiras) [42, 47]. O parâmetro comumente usado para avaliar a capacidade aeróbia máxima é o VO_2 , que é o resultado da demanda celular de oxigênio para uma dada carga de trabalho. É determinado pelo fluxo sanguíneo e pela extração de oxigênio pelos tecidos. A capacidade aeróbica mensurada por meio do VO_2 depende dos componentes respiratórios, cardiovasculares, hematológicos e de mecanismos oxidativos do músculo em exercício. Existem também outras variáveis-chave obtidas no TECP, como: 1) O pulso de oxigênio, obtido pela relação entre VO_2 e a FC, reflete a quantidade de oxigênio consumida em cada batimento cardíaco. 2) A reserva ventilatória (RV), que reflete a relação entre a demanda e a capacidade ventilatória máxima (normalmente estimada pela manobra de ventilação voluntária máxima - VVM), é a maneira tradicional de se fazer a verificação de limitação ventilatória ao exercício [42].

2.7 TESTE DE FORÇA DE MEMBROS INFERIORES

Como já citado anteriormente, a força dos membros inferiores, mais especificamente do músculo do quadríceps é um importante preditor de capacidade funcional em saudáveis bem como em pacientes com DPI e DPOC [36-39, 50-52].

Pode ser obtida por método volitivo, que requer menos recursos e mais simples que o “padrão ouro”, não-volitivo por eletroestimulação magnética [53].

A força exercida pelos músculos extensores do joelho durante contrações isométricas podem ser aferidas com célula de carga ligada à alavanca de rotação da máquina. O sujeito é posicionado de modo que o centro de rotação da alavanca será alinhado com a articulação do joelho. Os valores de CVM podem ser normalizados pela massa corporal dos sujeitos [54]. Após a familiarização com o protocolo e uma experimentação prática, se indica um aumento da força de zero ao máximo mantendo a força máxima durante cerca de 5s com os investigadores fazendo um forte encorajamento verbal. Três a quatro ensaios devem ser realizados, com pelo menos 3 minutos de descanso entre os ensaios, para obtenção de uma avaliação adequada [52, 55].

2.8 TESTES DE FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

Como citado anteriormente pacientes com DPI podem apresentar força dos músculos respiratórios reduzida [31, 41, 56] sendo importante a avaliação dessa musculatura para avaliação clínica e terapêutica do paciente [57]. A principal vantagem dos testes com manovacuômetro de maneira não-invasiva é que eles dão uma estimativa de pressões inspiratórias ou expiratórias, são simples para realizar, e são bem tolerados pelos pacientes. Passagem de sistemas de cateter balão para o esôfago e / ou estômago não são exigidos

Para medir a pressão inspiratória máxima (P_Imax) os indivíduos devem ser orientados a realizarem o máximo esforço para inspirarem. O teste deverá ser repetido seis vezes, na posição sentada, com os braços apoiados. O maior valor será considerado, não podendo haver uma diferença maior do que 10% entre dois valores mais altos. A medida da pressão inspiratória pode ser realizada por meio de um transdutor de pressão. Após dois ciclos de respiração corrente, o indivíduo expira lentamente até um volume pulmonar próximo ao volume residual (VR) e, em seguida, realizará uma inspiração máxima contra o circuito ocluído. O valor obtido para a P_Imax será verificado diretamente no transdutor de pressão [57].

Já para medir a pressão expiratória máxima (P_Emax) os indivíduos devem ser orientados a realizarem o máximo esforço para expirarem. O teste deverá ser repetido seis vezes, na posição sentada, com os braços apoiados. O maior valor será considerado, não podendo haver uma diferença maior do que 10% entre dois valores mais altos. O indivíduo primeiramente inspira até alcançar sua capacidade pulmonar total e, em seguida, efetua um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Valsalva) [57].

3 JUSTIFICATIVA

Com as evidências crescentes e ainda controversas que a dispneia e a capacidade de exercício na DPI podem estar relacionadas, pelo menos em parte, à disfunção muscular respiratória e periférica, justifica-se a realização de um estudo investigando tal questão. Acrescentar as mensurações de AMP por TC de tórax pode trazer informações adicionais, visto que a AMP já foi associada à severidade da doença, à capacidade de exercício diminuída, à força dos músculos respiratórios e à mortalidade em pacientes com DPOC.

Em relação às forças respiratória e periférica, sabe-se que durante o exercício máximo existe uma interação fisiológica natural entre a musculatura expiratória e os músculos locomotores [58-60]. Essa interação já foi estudada em um grupo de pacientes com DPOC [61], mostrando que esse fator pode acentuar o desenvolvimento de fadiga dos músculos abdominais e do diafragma. Assim tanto a fadiga respiratória quanto a do quadríceps devem ser consideradas para se compreender a interação complexa de fatores que levam à intolerância ao exercício. Ainda não foi realizado um estudo semelhante em pacientes com DPI em relação ao impacto dos mecanismos fisiopatológicos de limitação ao exercício sobre a interação das musculaturas respiratória e periférica avaliadas em um mesmo estudo.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a relação entre a força muscular respiratória e periférica com a tolerância e percepção de dispneia ao exercício em pacientes com DPI fibrosante, Verificando dentro desse contexto se a avaliação de AMP poderia ser associada com a força desenvolvida por outros músculos esqueléticos em pacientes com DPI.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar se a área dos músculos peitorais mensurada por TC de tórax tem relação com a força de músculos esqueléticos respiratórios e periféricos
- Determinar se há relação independente entre a função muscular (força e fadiga) respiratória e periférica com a capacidade de exercício e dispneia ao esforço em pacientes com DPI
- Comparar a força muscular respiratória e periférica antes e após exercício em pacientes com DPI e controles saudáveis

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. West, J.B. and J.B. West, *Respiratory physiology--the essentials*. 9th ed. 2008, Baltimore: Williams & Wilkins. x, 185 p.
2. Wasserman, K., *Principles of exercise testing and interpretation : including pathophysiology and clinical applications*. 5th ed. 2012, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. xiii, 572 p.
3. Hansen, J.E. and K. Wasserman, *Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease*. *Chest*, 1996. **109**(6): p. 1566-76.
4. American Thoracic, S. and S. European Respiratory, *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(2): p. 277-304.
5. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(6): p. 788-824.
6. Bradley, B., et al., *Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society*. *Thorax*, 2008. **63 Suppl 5**: p. v1-58.
7. Bush, A., *Interstitial lung disease guideline*. *Thorax*, 2009. **64**(6): p. 548; author reply 548.

8. Tisiologia, S.B.d.P.e., *Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. J Bras Pneumol, 2012. **38**(2): p. p.S1-S133.
9. Miller, M.R., et al., *Standardisation of spirometry*. Eur Respir J, 2005. **26**(2): p. 319-38.
10. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research, N., et al., *A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2010. **363**(7): p. 620-8.
11. Cordier, J.F., *Update on cryptogenic organising pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia)*. Swiss Med Wkly, 2002. **132**(41-42): p. 588-91.
12. Wells, A.U. and C.M. Hogaboam, *Update in diffuse parenchymal lung disease 2007*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(6): p. 580-4.
13. Johkoh, T., et al., *Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients*. Radiology, 1999. **211**(2): p. 555-60.
14. Nishimura, K., et al., *Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT*. Radiology, 1992. **182**(2): p. 337-42.
15. Hansell, D.M., et al., *Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging*. Radiology, 2008. **246**(3): p. 697-722.
16. Swensen, S.J., G.L. Aughenbaugh, and J.L. Myers, *Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung*. Radiology, 1997. **205**(1): p. 229-34.

17. Coultas, D.B., et al., *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(4): p. 967-72.
18. Gribbin, J., et al., *Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK*. Thorax, 2006. **61**(11): p. 980-5.
19. Raghu, G., et al., *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(7): p. 810-6.
20. Iwai, K., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(3): p. 670-5.
21. Karakatsani, A., et al., *Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece*. Respir Med, 2009. **103**(8): p. 1122-9.
22. Chetta, A., E. Marangio, and D. Olivieri, *Pulmonary function testing in interstitial lung diseases*. Respiration, 2004. **71**(3): p. 209-13.
23. Myers, J., et al., *Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing*. N Engl J Med, 2002. **346**(11): p. 793-801.
24. Morris, C.K. and V.F. Froelicher, *Cardiovascular benefits of improved exercise capacity*. Sports Med, 1993. **16**(4): p. 225-36.
25. Kokkinos, P., et al., *Exercise capacity and mortality in black and white men*. Circulation, 2008. **117**(5): p. 614-22.
26. Williams, P.T., *Dose-response relationship between exercise and respiratory disease mortality*. Med Sci Sports Exerc, 2014. **46**(4): p. 711-7.
27. O'Donnell, D.E., et al., *Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases*. Respir Physiol Neurobiol, 2009. **167**(1): p. 116-32.

28. Dowman, L., C.J. Hill, and A.E. Holland, *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **10**: p. CD006322.
29. Marciniuk, D.D., et al., *Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease*. J Appl Physiol (1985), 1994. **77**(2): p. 963-73.
30. Faisal, A., et al., *Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders*. Am J Respir Crit Care Med, 2015.
31. Elia, D., et al., *Respiratory muscle fatigue following exercise in patients with interstitial lung disease*. Respiration, 2013. **85**(3): p. 220-7.
32. Degani-Costa, L.H., et al., *Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease*. Eur Respir J, 2015.
33. Markovitz, G.H. and C.B. Cooper, *Exercise and interstitial lung disease*. Curr Opin Pulm Med, 1998. **4**(5): p. 272-80.
34. Armstrong, H.F., et al., *Impact of pulmonary hypertension on exercise performance in patients with interstitial lung disease undergoing evaluation for lung transplantation*. Respirology, 2014. **19**(5): p. 675-82.
35. Boutou, A.K., et al., *Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension*. Respirology, 2011. **16**(3): p. 451-8.
36. Mendoza, L., et al., *Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia*. Respirology, 2014. **19**(1): p. 138-43.
37. Mendes, P., et al., *Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease*. Respirology, 2015. **20**(6): p. 953-9.

38. Nishiyama, O., et al., *Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest, 2005. **127**(6): p. 2028-33.
39. Watanabe, F., et al., *Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia*. Respir Med, 2013. **107**(4): p. 622-8.
40. Marcellis, R.G., et al., *Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis*. Eur Respir J, 2011. **38**(3): p. 628-34.
41. Waltersbacher, S., et al., *Respiratory muscle function in interstitial lung disease*. Eur Respir J, 2013. **42**(1): p. 211-9.
42. American Thoracic, S. and P. American College of Chest, *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(2): p. 211-77.
43. Renggli, A.S., et al., *Development of respiratory muscle contractile fatigue in the course of hyperpnoea*. Respir Physiol Neurobiol, 2008. **164**(3): p. 366-72.
44. Verges, S., D. Bachasson, and B. Wuyam, *Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans*. Respir Res, 2010. **11**: p. 109.
45. McDonald, M.L., et al., *Quantitative computed tomography measures of pectoralis muscle area and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study*. Ann Am Thorac Soc, 2014. **11**(3): p. 326-34.
46. Beaver, W.L., K. Wasserman, and B.J. Whipp, *On-line computer analysis and breath-by-breath graphical display of exercise function tests*. J Appl Physiol, 1973. **34**(1): p. 128-32.

47. Balady, G.J., et al., *Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2010. **122**(2): p. 191-225.
48. Guazzi, M., et al., *EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(23): p. 2917-27.
49. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. *Med Sci Sports Exerc*, 1982. **14**(5): p. 377-81.
50. Swallow, E.B., et al., *Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax*, 2007. **62**(2): p. 115-20.
51. Jeffery Mador, M., T.J. Kufel, and L. Pineda, *Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 447-53.
52. Petrella, J.K., et al., *Age differences in knee extension power, contractile velocity, and fatigability*. *J Appl Physiol (1985)*, 2005. **98**(1): p. 211-20.
53. Mador, M.J., E. Bozkanat, and T.J. Kufel, *Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects*. *Chest*, 2003. **123**(4): p. 1104-11.
54. Aagaard, P., et al., *Mechanical muscle function, morphology, and fiber type in lifelong trained elderly*. *Med Sci Sports Exerc*, 2007. **39**(11): p. 1989-96.
55. Tracy, B.L. and R.M. Enoka, *Steadiness training with light loads in the knee extensors of elderly adults*. *Med Sci Sports Exerc*, 2006. **38**(4): p. 735-45.

56. Baydur, A., et al., *Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis*. Chest, 2001. **120**(1): p. 102-8.
57. American Thoracic Society/European Respiratory, S., *ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(4): p. 518-624.
58. Verges, S., et al., *Expiratory muscle fatigue impairs exercise performance*. Eur J Appl Physiol, 2007. **101**(2): p. 225-32.
59. Romer, L.M. and M.I. Polkey, *Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance*. J Appl Physiol (1985), 2008. **104**(3): p. 879-88.
60. Taylor, B.J., S.C. How, and L.M. Romer, *Exercise-induced abdominal muscle fatigue in healthy humans*. J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(5): p. 1554-62.
61. Bachasson, D., et al., *Quadriceps and respiratory muscle fatigue following high-intensity cycling in COPD patients*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e83432.

Relationship of Pectoralis Muscle Area and Skeletal Muscle Strength in Patients with Interstitial Lung Disease.

Abstract

Background: Pectoralis muscle area (PMA) is an easily derived computed tomography-based assessment that can provide insight into clinical features of other skeletal muscles. Respiratory and locomotor muscle dysfunction has been increasingly recognized in patients with interstitial lung disease (ILD). Its contribution to exercise performance has been controversial. We aimed investigate if PMA is related with respiratory and locomotor skeletal muscle strength in ILD patients, and if skeletal muscle function is compromised and independently related with exercise capacity and dyspnea in these patients.

Methods: Cross-sectional study where subjects performed incremental cycling cardiopulmonary exercise testing with maximal inspiratory pressure (MIP), maximal expiratory pressure (MEP), and quadriceps maximal voluntary contraction (MVC) before and after exercise.

Results: Thirty patients with ILD (forced vital capacity [FVC] and lung diffusing capacity for carbon monoxide [DL_{CO}] of $60\pm 15\%$ and $38\pm 10\%$ of predicted, respectively) and 15 healthy control subjects were studied. Patients presented significantly lower values of MIP and quadriceps strength compared to controls. PMA were significantly associated only with quadriceps MVC ($r=0.52$; $p<0.01$). Only expiratory muscles showed a significant strength decline after exercise, without difference comparing patients and controls. In multivariate regression analysis, only FVC remained as independent predictor

of peak aerobic capacity and MEP post exercise remained as independent predictor of peak exercise dyspnea even adjusting for FVC.

Conclusion: In patients with ILD, PMA was associated only with quadriceps strength. They presented lower inspiratory and quadriceps muscle strength compared to controls. Nevertheless, skeletal muscle strength or fatigue was not independently related with exercise capacity in these patients. On the other hand, post exercise MEP remained as an independent predictor of exercise dyspnea.

Key words: Interstitial Lung Diseases, Diffuse Parenchymal Lung Diseases, Skeletal Muscle, Respiratory Muscles, Exercise, Dyspnea.

Introduction

Pectoralis muscle area (PMA) is a convenient computed tomography (CT)-based assessment that can be collected in the routine algorithm evaluation of patients with interstitial lung disease (ILD). PMA may provide insight into clinical features of other skeletal muscles. Accordingly, it was recently shown that chest CT measurements of PMA was associated with more severe disease,¹ diminished exercise capacity, respiratory muscle force, and mortality² in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Furthermore, PMA was associated with mortality in smokers even after adjustment for body mass index (BMI), age, male sex, pack yrs smoked, current smoking status and COPD presence.³

Exercise intolerance and dyspnea are dominant symptoms in patients with interstitial lung disease (ILD). They progress relentlessly with time, leading to avoidance of activity with potential skeletal muscle deconditioning and poor health related quality of life.⁴

Reduced exercise capacity in ILD is multifactorial, but restrictive mechanics, severe gas-exchange derangements and intolerable exertional symptoms are often considered the primary mechanisms.⁵ Notwithstanding, respiratory^{6,7,8,9} and locomotor muscle dysfunction^{9,10,11,12,13} has been increasingly recognized in these patients. However, its contribution to exercise limitation has been controversial. Impaired exercise capacity was reported to be

related to respiratory muscle dysfunction^{7,12} or quadriceps weakness⁹⁻¹¹, while other studies did not identify such relationships regarding respiratory muscles¹⁴ or quadriceps⁹ strength. Additionally, expiratory muscle fatigue was observed after exercise and correlated with peak aerobic capacity in ILD patients, which was not observed with diaphragm strength.¹⁵ At last, whether quadriceps fatigue occurs following exercise or contributes to exercise capacity is unknown.

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) provides an integrated assessment of contributors to functional limitation and disease progression. Strong relationships have been described between peak aerobic capacity ($p\dot{V}O_2$) and mortality.^{16,17,18,19} Furthermore, $p\dot{V}O_2$ has been shown to be reproducible in ILD,²⁰ representing a useful means to objectively measure exercise capacity.

Based on this background, we reasoned that PMA assessment could be associated with force developed by other skeletal muscles in patients with ILD. In such case, the routine chest CT would give extra clinically relevant information beyond lung parenchyma characteristics. We further believe that skeletal muscle force is reduced in patients with ILD and could be related to exercise capacity and dyspnea. Therefore, we also aimed investigate, through clinically available tools, if skeletal muscle function (strength and fatigue) is compromised and independently related to those clinical outcomes in patients with ILD.

Method

Design

Cross-sectional study with data collection from April 2014 to October 2015. Institutional research ethics committee approved the study (HCPA N° 14-0280) and all patients gave written informed consent. Clinical evaluation and resting lung function tests were obtained from routine medical assistance. In one study visit, subjects performed incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET) with skeletal muscle (respiratory and quadriceps) measurements before and 3-15 minutes after peak exercise (in the following order: maximal

inspiratory pressure [MIP], maximal expiratory pressure [MEP], and quadriceps maximal voluntary contraction [MVC]).

Participants

Patients with ILD were recruited from a specialist ILD clinic during the study period. The diagnosis of ILD was established by consensus among two pulmonologists and one experienced thorax radiologist based on clinical features, thorax high resolution CT (HRCT), lung function and in some cases, lung biopsy.^{21,22} All patients with clinically stable condition at the period of the study with a diagnosis of fibrotic interstitial lung disease and free from cardiovascular, musculoskeletal or neurological disease that could compromise exercise performance were invited to participate. Patients were excluded if they are receiving home oxygen therapy or if there were any clinical features suggesting the presence of myopathy (abnormal muscle enzymes, muscle pain or fatigue). Healthy controls participants were recruited from the community by invitation.

Study Procedures

Lung function

Spirometry, plethysmographic lung volumes and single breath diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DL_{CO}) were measured using automated testing equipment (Eric Jaeger®, GmbH, Würzburg, Germany) in accordance with ERS/ATS recommendations.

Pectoralis muscle area (PMA)

Quantitative CT assessment of pectoralis muscle area was performed on the first axial image above the aortic arch as previously described.¹ Briefly, the left and right pectoralis major and minor muscles were manually identified using a predefined attenuation range of -50 and 90 HU (although modifications were allowed when the user found excluded muscle regions) and measures of

area were performed for each subject. PMA was presented as the aggregate area (in cm²) of the right and left pectoralis major and minor assessed in this axial plane.

Respiratory Muscle Strength

MIP and MEP were measured in sitting position at residual volume and total lung capacity, respectively. The pressure was measured with a pressure transducer (MVD-300®, Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) using a flanged mouthpiece with a small air leak (2mm). At least five measurements were performed and the highest values (peak values) were recorded with a difference lower than 10% between the two highest values. Measurements were presented in absolute (cmH₂O) and percentage of predicted values.²³

Quadriceps Strength

Knee extensor muscles strength was measured during bilateral isometric contractions with a calibrated load cell (BTS-200kg®, Berman load cells, Weigtech, São Paulo, Brazil) attached to a fixed knee extension chair (NT-840®, Buik, Rio de Janeiro, Brazil). The knee joint was aligned with the axis of rotation. After familiarization with the procedure and a practice trial, the subjects were instructed to increase force in ~5s and held the maximal force during approximately 5s while the investigators provided strong verbal encouragement.^{24,25} Three to four trials were performed with at least 3 min of rest between trials. The peak force was recorded as the measure of MVC (Kg) with a difference lower than 10% between the two highest values. To standardize for body size the ratio MVC kg/body weight (kg) was used.

Cardiopulmonary exercise testing

CPET were performed on an electrically braked cycle ergometer (ER-900®, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany) with a breathe-by-breathe exercise testing system (Oxycon delta®, Jaeger, Würzburg, Germany). The incremental protocol consisted of a steady state resting period of 2 minutes, a

subsequent 2 minutes warming up by unloaded pedaling, followed by an incremental exercise phase of 5-10W/minute according clinical judgment until their maximal tolerance. Shortness of breath and leg effort perception²⁶ were obtained each 2 min from rest to peak exercise. To adjust for different exercise capacity and achieved peak ventilation, dyspnea perception at maximal tolerance was divided by peak ventilation. Oxyhemoglobin saturation (SpO₂) was measured by pulse oximetry (Takaoka Oxicap®, São Paulo, Brazil). Maximum voluntary ventilation (MVV) was estimated as 37.5 x forced expiratory volume in the first second (FEV₁).²⁷ Peak aerobic capacity was presented as absolute and percent predicted values.²⁸

Statistical analysis

Data are presented as mean ± SD, unless otherwise specified. To compare baseline characteristic between groups Student t test or Mann-Whitney U test were used. Values before and after exercise were compared using generalized estimating equation. The Pearson or Spearman correlation coefficients were used to analyze correlations between parametric and non-parametric variables, respectively, as appropriate. The degree of variation of muscle strength measurements was evaluated with the coefficient of variation (ratio of the standard deviation to the mean). Skeletal muscle variables to predict $\dot{V}O_2$ (% predicted) and exercise dyspnea (Peak Borg Dyspnea/Peak Ventilation) were analyzed in a univariate linear regression. Variables with a p value <0.05 were included in a multivariable linear regression model adjusted for traditional parameters considered to be related with exercise capacity in these patients (forced vital capacity [FVC] and DL_{CO} expressed as % of predicted). In order to avoid multicollinearity, variables with collinearity statistic (VIF) >10 were withdrawn from the analysis, maintaining only the variable with the greater standardized coefficient (β) in univariate regression. The probability of a type I error was set at 5% (p<0.05).

Twenty three patients with ILD would be necessary to significantly detect a moderate association (r=0.50) between primary outcomes with a statistical

power of 80%. In addition, the inclusion of 27 patients and 14 controls were estimated to detect a difference in maximal expiratory pressure of 20 cmH₂O (SD~20) between groups as previously described¹³ [31, 41] with an error type I and II of 5 and 20%, respectively.

Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences, Version 18.0 for Windows (SPSS; Chicago, IL).

Results

Thirty patients with ILD and 15 control subjects took part in the study. ILD diagnosis included 6 patients with idiopathic pulmonary fibrosis, 10 patients with nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) (without a recognizable potential causes, e.g. connective tissue disease [CTD] or drug exposure), 7 with fibrotic hypersensitivity pneumonitis (HP), 6 with associated CTD (4 with rheumatoid arthritis, one with systemic sclerosis and another with undifferentiated CTD) and one with lymphocytic interstitial pneumonia (LIP). Four patients with associated CTD, 4 with NSIP, and 3 with HP were receiving oral prednisone (10-20mg/day) plus a second immunosuppressive drug (azathioprine; 50-100 mg/day) at the time of study procedures.

Baseline characteristics of studied subjects are given in table 1 and 2. On average, patients presented a mild reduction in total lung capacity (TLC) and exercise capacity, with a severe reduction in DL_{CO}. The majority of patients (24/30; 74%) had restrictive ventilatory pattern as evidenced by reduced TLC (<80% of predicted). The coefficient of variation (CV) for MIP, MEP and quadriceps MVC were 7.6% ± 0.6%, 7.3% ± 0.9% and 8.2% ± 0.8%, respectively.

In patients, PMA were significantly associated only with quadriceps strength (Figure 1). On the other hand, peak aerobic capacity was significantly correlated only with MIP (pre and post exercise) while did not with changes after exercise (Δ) of any skeletal muscle strength assessed. However, in a multivariate regression model only FVC remained as independent predictor of peak aerobic capacity (Table 3). Exercise dyspnea was relate with MIP and MEP measured post exercise. In a multivariate regression model MEP post exercise

remained as independent predictor of peak exercise dyspnea even adjusting for FVC (Table 4).

Patients presented significantly lower values of MIP and quadriceps strength compared to controls both before and after exercise. There was no significant difference in muscle strength comparing patients with and without current use of immunosuppressive therapy. Only expiratory muscles strength showed a significant decline after exercise, without difference in the magnitude of this variation between patients and controls (Figure 2). Finally, the magnitude of Δ MEP was not related with $p\dot{V}O_2$ or exercise dyspnea in both groups.

Discussion

PMA was (moderately) associated only with quadriceps force in patients with ILD, without relation with maximal inspiratory or expiratory strength. Although quadriceps and inspiratory muscle force was significantly reduced in ILD patients compared to healthy controls, only MIP was related with peak exercise capacity in univariate analysis. Nevertheless, when adjusted for other variables related with disease pathophysiology and severity (namely, FVC and DL_{CO}) only FVC remained in the model to predict $p\dot{V}O_2$. Only expiratory muscle fatigue was observed after exercise, which did not influence exercise capacity. Nevertheless, MEP after exercise was an independent predictor of exercise dyspnea even after adjustment for potential confounders.

PMA is a relatively new CT-derived anthropometric measure providing additional clinically relevant information regarding skeletal muscle size from readily available exams of the chest without additional costs or radiation exposure to the patients. A significant association was found between PMA and quadriceps strength, a variable described in previous work as independently related with exercise capacity.⁹⁻¹¹ This suggests the usefulness of PMA, readily available on existing radiology viewing stations, as a simple tool to estimate the function of skeletal muscles from other parts of the body. This may allow clinicians to explore these measures in their patients and potentially related

with relevant clinical outcomes. Surprisingly, quadriceps strength was not related with exercise capacity in the present study, maybe due to the more severe disease of the currently studied patients compared to previous reports^{10,11} (mean FVC: 60 *vs* ~75% %predicted). In addition, the magnitude of a conventional cross-sectional evaluation of PMA (trunk muscle) was related with the magnitude of maximal force generation of peripheral skeletal muscle while did not with maximal force generation of trunk muscles (MIP or MEP). It seems that PMA does not provide a comprehensive assessment of body composition or can fully assess regional differences in skeletal muscle function.

Traditional mechanisms to explain exercise limitation in patients with ILD highlight several factors ranging from ventilatory²⁹ and gas exchange abnormalities³⁰ to circulatory impairment.³¹ Nevertheless, pulmonary function testing neither excludes nor quantifies the extent of exercise limitation.³² It was previously described that patients with various types of ILD demonstrated normal resting pulmonary function studies but abnormal exercise capacity.³¹ It raises the question if other mechanisms could be potentially implicated in exercise intolerance. Patients with chronic lung disease are prone to peripheral muscle dysfunction resulting from inactivity-induced deconditioning, systemic inflammation, oxidative stress, blood gas disturbances, and sarcopenia.³³ Accordingly, lower limb muscle dysfunction is frequent in individuals with COPD and is described as an important cause of their exercise limitation.^{34,35} In addition, ILD patients still experience exercise limitation after lung transplant despite (near) normal lung function, which may be explained by skeletal muscle dysfunction.³⁶ As previously commented, some studies described skeletal muscle strength related with exercise capacity in patients with ILD.⁶⁻¹³ Our study adds information and controversy to the limited data addressing skeletal muscle dysfunction in these patients: inspiratory muscle strength was related with peak exercise capacity while quadriceps force did not. However, when ventilatory and lung diffusing parameters were included in a multivariate model, only FVC remained as independent predictor of peak aerobic capacity. It suggests that skeletal muscle function is just a marker associated with the

main pathophysiologic features of the disease, i.e. lower skeletal muscle force associated with greater ventilatory derangements.

Dyspnea intensity during exercise increases in association with increasing respiratory effort both in ILD and COPD patients. The ability of the respiratory system to appropriately respond to the increased inspiratory neural drive is significantly diminished in both patient groups.³⁷ It is considered that exertional dyspnea in patients with various lung diseases generally occurs due to an imbalance between ventilatory demand and capacity.⁵ Therefore, strong correlations have been described between increasing dyspnea intensity during exercise and physiological measures that relate the intensity of exercise ventilation relative to the estimated maximum capacity to ventilate.³⁸ In this context, lower roof to increase ventilation (lower FVC) and reduced maximal force to promote the demanded ventilation is intuitive to be related with exercise dyspnea. Nevertheless, MIP was not independently associated with exercise performance and dyspnea. In ILD, respiratory muscles and in particular the diaphragm were less disadvantaged compared with COPD due to the relatively lower functional residual capacity and more favorable length-tension characteristics.³⁹ Furthermore, short-term incremental exercise to exhaustion did not alter stimulated transdiaphragmatic pressure, probably explained by exercise duration too short for the cumulative work history of the diaphragm to reach fatiguing levels.⁴⁰ In turn, the role of expiratory muscles in respiratory sensation was described as less important than inspiratory muscles in patients with COPD,⁴¹ but was less examined in patients with ILD. Progressive recruitment of accessory respiratory muscles would be expected to increase sensory input to the central nervous system and, therefore, increase the intensity of dyspnea.⁴² In this context, the proportion of more easily fatigable fast-twitch fibers is higher and the oxidative capacity is substantially lower in expiratory muscles compared to diaphragm. These findings, in combination with the fact that the expiratory muscles are engaged to a similar extent as the inspiratory muscles during dynamic exercise, suggest that the expiratory muscles may be particularly prone to fatigue and contribute to exercise

performance and dyspnea.⁴³ In fact, statistically significant and similar MEP decline after exercise was observed both in patients and controls. While the magnitude of change was not related with exercise capacity (differing from previous report)¹⁵ or dyspnea, post exercise values of MEP remained as independent variable (together with FVC) related with intensity of dyspnea. It could be inferred that, during exercise, abdominal muscles are vigorously contracting to achieve expiration and facilitate subsequent inspiration, contributing to expiratory muscle fatigue. Greater recruitment of expiratory muscle would result in lower values of MEP post exercise which was related with exercise dyspnea. This finding raises the question of whether abdominal muscle fatigue could be clinically relevant, i.e. target of interventions to increase MEP and relief dyspnea in ILD patients.

Limitations

The disparate findings across different studies about the relation between skeletal muscles strength with exercise capacity perhaps relates to an heterogeneous disease distribution and varying degrees of disease in the patient populations. Furthermore, significant correlations do not necessarily imply causal relationships. The infrequent nature of the disease, resulting in small sampled studies without adjustment for potential confounders, probably contributed to the variety of results described. Lastly, the validity of effort dependent muscle force evaluations has been questioned,⁴⁴ mainly because it may be influenced by sub-maximal effort and individual motivation. However, we are confident in the reproducibility of muscle strength measurements (all CV <10%); the likelihood is low that a repeated sub-maximal efforts could be delivered with such precision. In addition, our aim was evaluate the strength and muscle fatigue contributions to exercise intolerance and dyspnea that could be used in clinical practice.

Conclusion

PMA assessment was associated only with quadriceps strength in patients with ILD. Although these patients had lower inspiratory and quadriceps muscle forces compared to healthy controls, skeletal muscle strength or fatigue was not independently related with exercise capacity in these patients. On the other hand, post exercise maximal expiratory muscle force remained as an independent variable related with exercise dyspnea.

REFERENCES

- ¹ McDonald ML, Diaz AA, Ross JC, San Jose Estepar R, Zhou L, Regan EA, Eckbo E, Muralidhar N, Come CE, Cho MH, Hersh CP, Lange C, Wouters E, Casaburi RH, Coxson HO, Macnee W, Rennard SI, Lomas DA, Agusti A, Celli BR, Black-Shinn JL, Kinney GL, Lutz SM, Hokanson JE, Silverman EK, Washko GR. Quantitative computed tomography measures of pectoralis muscle area and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):326-34.
- ² Mendonca D, Zhao H, Washko GR, Estepar RSJ, Criner GJ, Kim V. Pectoralis Muscle Area Measurements Are Associated With Degree Of Exercise Capacity And Mortality In Individuals With Advanced Emphysema. *AJRCCM* 2015 doi:10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A6379
- ³ Diaz A, Harmouche R, Ross J, Estepar RSJ, Kinney G, Hokanson J, Washko G. *European Respiratory Journal* 2015; 46 (suppl 59). DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA620>
- ⁴ Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 1999; 116: 1175-1182.
- ⁵ Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.
- ⁶ Baydur A, Alsalek M, Louie SG, et al. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 102-108.
- ⁷ Kabitz H, Lang F, Waltersbacher S, et al. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest* 2006; 130: 1496-1502.
- ⁸ Marcellis RGJ, Lenssen AF, Elfferich MDP, et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 628-634.
- ⁹ Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock AJ, Demedts MG, Decramer M. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax*. 2005 Jan;60(1):32-8.
- ¹⁰ 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 Jun;127(6):2028-33.

¹¹ Watanabe F, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Ogawa T, Arizono S, Nishiyama O, Hasegawa Y. Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2013 Apr;107(4):622-8.

¹² Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D, Cavada G, Kemp SV, Natanek SA, Jackson AS, Polkey MI, Wells AU, Hopkinson NS. Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2014;19(1):138-43.

¹³ Walterspacher S, Schlager D, Walker DJ, Müller-Quernheim J, Windisch W, Kabitz HJ. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):211-9.

¹⁴ Brancaleone P, Perez T, Robin S, Neviere R, Wallaert B. Clinical impact of inspiratory muscle impairment in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004 Oct;21(3):219-27.

¹⁵ Elia D, Kelly JL, Martolini D, Renzoni EA, Boutou AK, Chetta A, et al. Respiratory muscle fatigue following exercise in patients with interstitial lung disease. *Respiration*. 2013;85(3):220-7.(4):622-8.

¹⁶ Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med* 2005; 99: 14311439.

¹⁷ Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 11501157.

¹⁸ Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 402407.

¹⁹ Triantafyllidou C, Manali E, Lyberopoulos P, Kolilekas L, Kagouridis K, Gyftopoulos S, Vougas K, Kotanidou A, Alchanatis M, Karakatsani A, Papiris SA. The Role of Cardiopulmonary Exercise Test in IPF Prognosis. *Pulm Med*. 2013;2013:514817.

²⁰ Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG. Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer testing in patients with restrictive lung disease. *Thorax*. 1993;48(9):894-8.

²¹ Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48.

²² Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers

J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824.

²³ Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function testes. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32:719-727.

²⁴ Tracy BL, Enoka RM. Steadiness Training with Light Loads in the Knee Extensors of Elderly Adults. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(4):735-45.

²⁵ Petrella JK, Kim JS, Tuggle SC, Hall SR, Bamman MM. Age differences in knee extension power, contractile velocity, and fatigability. *Journal of Applied Physiology* 2005; 98(1): 211-220.

²⁶ Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-381.

²⁷ Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(2 Pt 2):S49-55.

²⁸ Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1304-13.

²⁹ Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG. Dead space loading and exercise limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1994;105(1):183-9.

³⁰ Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD. Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 994-1001.

³¹ Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996; 109: 1566-1576.

³² 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: 1005-1012.

³³ Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-1413.

³⁴ Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:976-980.

³⁵ Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, Gosker HR, Schols AM, Moxham J, Polkey MI, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J* 2010;36:81-88.

³⁶ Reinsma GD, ten Hacken NH, Grevink RG, van der Bij W, Koeter GH, van Weert E. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1310-1316.

³⁷ Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, Neder JA, O'Donnell DE. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 25. [Epub ahead of print]

³⁸ Leblanc P, Bowie DM, Summers E, Jones NL, Killian KJ. Breathlessness and exercise in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 21-25.

³⁹ de Troyer A, Yernault JC. Inspiratory muscle force in normal subjects and patients with interstitial lung disease. *Thorax* 1980; 35: 92-100.

⁴⁰ Romer LM, Miller JD, Haverkamp HC, Pegelow DF, Dempsey JA. Inspiratory muscles do not limit maximal incremental exercise performance in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 156: 353-361, 2007.

⁴¹ Laveneziana P, Webb KA, Wadell K, Neder JA, O'Donnell DE. Does increased expiratory muscle activity contribute to dyspnea during exercise in COPD? *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 199: 24-33.

⁴² Romer LM, Polkey MI. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol* (1985) 2008;104(3):879-88.

⁴³ Taylor BJ, How SC, Romer LM. Exercise-induced abdominal muscle fatigue in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985) 2006;100(5):1554-62.

⁴⁴ NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(2):474-80.

Table 1. Baseline characteristics of studied subjects.

Variables	Patients (N= 30)	Controls (N= 15)
Male sex, n° (%)	14 (46.7%)	7 (46.7%)
Age, years	61.7 ± 8.7	60.2 ± 7.9
Weight, Kg	72.3 ±13.5	67.2 ± 11.4
Height, cm	160 ± 8.3	161 ± 6.4
BMI, Kg/m ²	28.1 ± 4.2	25.5 ± 3.2*
mMRC Scale	2.5 (1 - 4)	0 (0 - 0)*
Resting Lung Function		
FEV ₁ , L (%pred)	1.62 ± 0.37 (62 ± 15)	2.85 ± 0.63 (102±13)*
FEV ₁ post BD, L (%pred)	1.61 ± 0.39 (62 ± 14)	-
FVC, L (%pred)	2.04 ± 0.59 (60 ± 15)	3.67±0.73 (104 ±12)*
FVC post BD, L (%pred)	1.92 ± 0.48(59 ± 15)	-
FEV ₁ / FVC, %	81 ± 1	77 ± 1
FEV ₁ / FVC post BD, %	85 ± 0.7	-
TLC, L (%pred)	3.70 ± 0.58 (71 ± 15)	-
FRC, L (%pred)	2.31 ± 0.49 (81 ± 22)	-
RV, L (%pred)	1.77 ± 0.46 (92 ± 30)	-
DL _{CO} , mmol/ min/kPa (%pred)	2.93 ± 0.8 (38 ± 10)	-
MIP, cmH ₂ O (%pred)	81 ± 25 (87 ± 24)	109 ± 36 (106 ± 33)*
MEP, cmH ₂ O (%pred)	94 ± 32 (98 ± 23)	107 ± 40 (111 ± 30)
SpO ₂ , %	96.5 ± 2.1	98.5± 0.8
Muscle strength and size		
Quadriceps MVC kg/body kg	0.33 (0.14 - 0.90)	0.59 (0.30 - 1.40)*
PMA cm ²	33.41 ± 11.5	-

Data are presented as mean±SD or median (range), unless otherwise stated.

Definition of abbreviations: BMI: body mass index; mMRC: modified Medical research Council; FEV₁: forced expiratory volume in one second; %pred: % predicted; BD: bronchodilator; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; FRC: functional residual capacity; RV: residual volume; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; SpO₂: oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry; Quadriceps MVC: Quadriceps isometric maximal voluntary contraction; PMA: Pectoralis muscle area

*p<0.05.

Table 2. Measurements during incremental cardiopulmonary exercise testing.

Variables	Patients	Controls
<i>Peak exercise</i>		
$\dot{V}O_2$, mL/min (% predicted)	1088 ± 277 (75±13)	1595 ± 550 (110±19)*
$\dot{V}O_2$, mL/Kg/min	14.6 ± 2.6	23.3 ± 4.5*
$\dot{V}CO_2$, mL/min	1138 ± 334	1985 ± 707*
$\dot{V}E$, L/min	46.4 ± 14.7	64.6± 25.7*
VT, L	1.02 ± 0.24	1.82 ± 0.47*
<i>f</i> , breaths/min	46± 11	34± 7*
$\dot{V}E$ /MVV	0.76 ± 0.15	0.59 ± 0.13*
$\Delta\dot{V}E$ / $\Delta\dot{V}CO_2$, L/L	38.5±9.8	27.8±3.1*
IC, L (% predicted)	1.40 ± 0.27 (55±13)	2.61 ± 0.62(95±13)*
Δ IC, L	0.08 ± 0.2	0.17 ± 0.17
HR, beats/min (% predicted)	123 ± 20 (76 ± 11)	144 ± 12 (103±28)*
O ₂ pulse, mL min ⁻¹ /beats min ⁻¹	8.8 ± 2.1	11.1 ± 3.8
$\Delta\dot{V}O_2$ / Δ work, mL/min/watts	9.7 ± 3.5	9.4 ± 1.7
Peak workload, watts (%predicted)	49 ± 18(51 ± 18)	109 ± 35(106 ± 18)*
SpO ₂ , %	88 ± 7	98 ± 1*
Δ SpO ₂ , %	-8.2 ± 5.3	0.2 ± 1.2*
Borg dyspnea score	5.9 (1-10)	3.9 (1-10)*
Borg Dyspnea/Ventilation, units/L	0.14 (0.01 - 0.30)	0.05 (0.01 - 0.20)*
Borg leg effort score	6.3 (1-10)	5.9 (1-10)
<i>Anaerobic threshold</i>		
$\dot{V}O_2$, mL/min (% predicted)	771 ± 173 (53 ± 6)	1083 ± 417 (74 ± 19)*

Data presented as means ± SD or median (range).

Definition of abbreviations: $\dot{V}O_2$ = oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$ = carbon dioxide output; $\dot{V}E$ = minute ventilation; VT=tidal volume; *f*=breathing frequency; MMV=maximum voluntary ventilation; IC=inspiratory capacity; Δ IC= IC change from rest; HR= heart rate; SpO₂= oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry. *p<0.05

Table 3. Independent variables associated with peak aerobic capacity in patients with ILD.

Variables	Unstandardized coefficient	r value	p value
UNIVARIATE MODEL			
FVC, %pred	0.440	0.51	0.005
DL _{CO} , %pred	0.557	0.45	0.039
MIP, %pred	0.212	0.40	0.030
MEP, %pred	0.139	0.25	0.174
MVC, Kg/bodyKg	- 16.228	0.23	0.205
PMA, cm ²	-0.393	0.35	0.059
MULTIVARIABLE MODEL*			
FVC, %pred	0.398	-----	0.024
DLCO, %pred	-----	-----	0.133

For abbreviations definitions see Table 1.

* Constant (intercept): 36.3; Coefficient of regression (R): 0.64

Table 4. Independent variables associated with peak exercise dyspnea (adjusted to peak exercise ventilation) in patients with ILD.

Variables	Unstandardized coefficient	r value	p value
UNIVARIATE MODEL			
FVC, %pred	-0.02	0.49	0.005*
DL _{CO} , %pred	0.00	0.04	0.836
MIP, %pred	-0.00	0.46	0.009*
MEP, %pred	-0.01	0.34	0.062
MVC, Kg/bodyKg	0.01	0.04	0.795
PMA, cm ²	0.00	0.05	0.773
MULTIVARIABLE MODEL*			
FVC, %pred	-0.003	-----	0.001*
MEP post exercise, %pred	-0.001	-----	0.152

For abbreviations definitions see Table 1.

* Constant (intercept): 36.3; Coefficient of regression (R): 0.64

Figure 1. Relationship between pectoralis muscle area (PMA) with maximal respiratory and locomotor muscle force.

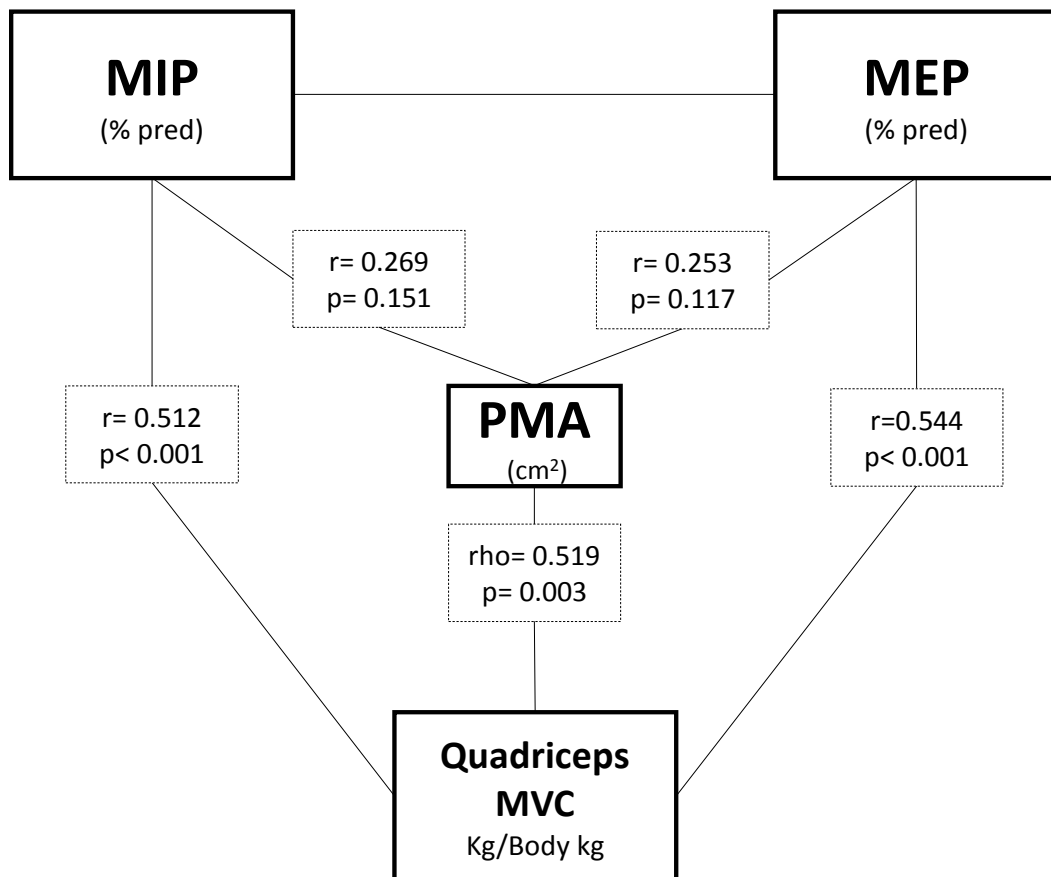
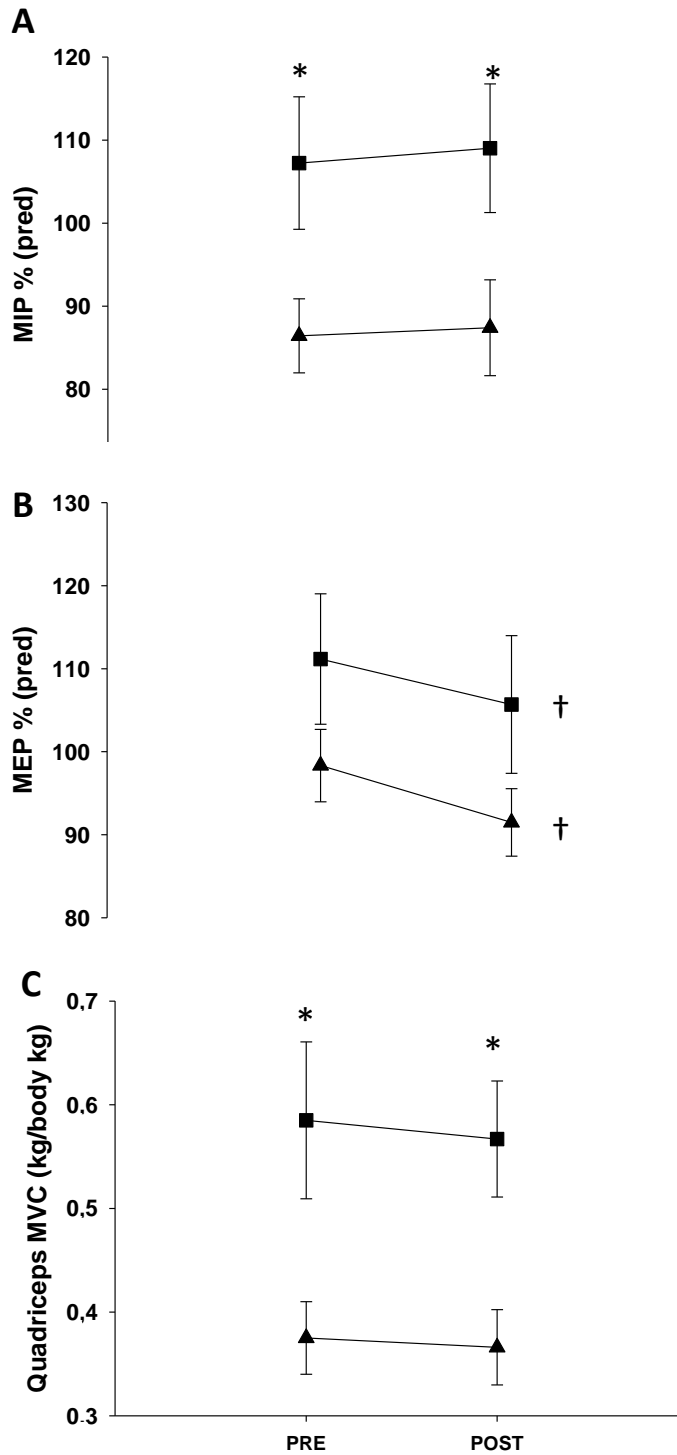


Figure 2. Skeletal muscle force before and after maximal exercise testing contrasting patients and healthy controls.



▲ ILD ■ Control * p < 0.05 Between groups † p < 0.05 From pre-exercise intra group

7 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos do estudo, as conclusões e respostas foram as seguintes:

- A AMP foi associada apenas com a força do quadríceps em pacientes com DPI.
- A força muscular ou fadiga não foi relacionada de forma independente com a capacidade de exercício nesses pacientes. A força muscular expiratória máxima pós exercício demonstrou ser uma variável independente relacionada com a dispneia ao esforço.
- Pacientes com DPI apresentaram menor força muscular inspiratória e do quadríceps em comparação com controles saudáveis. Somente a força dos músculos expiratórios mostrou um declínio significativo após o exercício, similar em ambos os grupos

8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O achado de correlação da AMP com a força muscular periférica pode ser útil no futuro para indicar que a musculatura periférica está com força reduzida através de um método (TC de tórax) empregado rotineiramente na avaliação inicial desses pacientes. Diferente de estudos anteriores, em nossos dados a função muscular (força e fadiga) periférica e respiratória não teve associação independente (ajustada para variáveis ventilatórias (CVF) e de troca gasosa (DL_{CO})) com a capacidade de exercício. Isso pode ser reflexo da maior gravidade da doença nos pacientes do presente estudo em relação aos estudos anteriores. De qualquer forma, isso sugere que em pacientes com doença mais avançada, a força muscular inspiratória e periférica, embora significativamente menor comparativamente a indivíduos saudáveis, não representem fatores decisivos para a intolerância ao exercício.

Os pacientes com DPI apresentaram exclusivamente fadiga de musculatura expiratória com o exercício, sendo que a força muscular expiratória foi fator independente associado com dispneia ao esforço. Visando perspectivas futuras esta constatação levanta a questão de saber se a fadiga muscular abdominal poderia ser clinicamente relevante, ou seja, alvo de intervenções para aumentar a P_{max} e aliviar a dispneia em pacientes com DPI.