

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS
UFMG

FERNANDA MACHADO TAVEIRA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA EM PACIENTES COM
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

BELO HORIZONTE
2012

FERNANDA MACHADO TAVEIRA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA EM PACIENTES COM
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Projeto a ser apresentado ao Programa de
Pós Graduação em Neurociências da
Universidade Federal de Minas Gerais -
UFMG, para obtenção do título de
Mestre em Neurociências.
Orientador: Renan Barros Domingues
Co-orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

BELO HORIZONTE
2012

FERNANDA MACHADO TAVEIRA

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Neurociências.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Renan Barros Domingues
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Orientador

Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Co-orientador

Prof^a. Dra. Paula Luciana Scalzo
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Prof. Dr. Paulo Pereira Christo
Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de
Belo Horizonte - IEP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes assistidos pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA) e pelo ambulatório de Esclerose Múltipla da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), que contribuíram voluntariamente para a realização desta pesquisa na expectativa de que os novos conhecimentos adquiridos possam resultar em novos sonhos e benefícios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, presença constante em minha vida, fonte de fé e perseverança, em todos os momentos;

Aos meus pais, Eduardo e Sonia, pelo amor incondicional e por acreditarem e me apoiarem nessa vitória;

À minha irmã, Elisa, pelo companheirismo e cumplicidade;

Ao Pedro, meu grande incentivador nesta jornada, por todo o carinho dispensado e todos os momentos de compreensão e paciência;

À Prof^a. Mariângela Braga Pereira Nielsen, responsável pela minha inserção no campo da pesquisa em Esclerose Múltipla e primeira profissional a me apoiar, amparar e incentivar na busca pelo conhecimento;

Ao Dr. Renan Barros Domingues, peça fundamental na execução desta pesquisa, pelo apoio e atenção dispensados em todos os momentos e pelos ensinamentos compartilhados;

Ao Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior, pelo seu voto de confiança, pela orientação nos momentos difíceis e por dividir seus valiosos conhecimentos, essenciais para a execução deste projeto.

RESUMO

Introdução: Por acometer as vias motoras, a Esclerose Múltipla (EM) está associada à redução da força muscular, incluindo os músculos respiratórios. As complicações respiratórias são reconhecidas como a principal causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com EM avançada. De fato, na fase terminal da EM, aproximadamente metade dos pacientes evolui ao óbito por complicações respiratórias, sendo a pneumonia aspirativa, atelectasia ou insuficiência respiratória as causas mais frequentes. A progressão de tais complicações surge em geral como consequência direta de dois principais fatores: fraqueza e fadiga dos músculos respiratórios (inspiratórios e expiratórios) e incapacidade de se manter as vias aéreas livres de secreções. A progressão da EM pode levar a uma redução na capacidade física e na resistência cardiorrespiratória, que por sua vez ajudam na diminuição da capacidade vital e força muscular, acarretando na elevação da frequência cardíaca em repouso e ao exercício, fadiga, ansiedade e depressão.

Objetivos: Verificar o comportamento dos parâmetros respiratórios nos pacientes com EM, comparando os valores mensurados com controles saudáveis e parâmetros normativos. Correlacionar a alteração da função respiratória com o grau de incapacidade, fadiga, qualidade de vida, depressão, ansiedade e sonolência.

Materiais e Métodos: O estudo, do tipo caso-controle, foi composto por uma amostra de 30 pacientes com diagnóstico de EM e 30 sujeitos saudáveis. Tanto os pacientes quanto o grupo controle foram submetidos a mensuração da Pressão Inspiratória Máxima (P_{Imáx}) e Pressão Expiratória Máxima (P_{Emáx}), através da manovacuometria, e pela mensuração do Pico de Fluxo Expiratório (PFE), avaliado através do “peak flow”. As seguintes escalas e questionários específicos também foram aplicados: Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS), Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS), Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS), Escala de Severidade de Fadiga (FSS), Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU), Questionário de Função Visual (NEI-VFQ-25), Inventário de Depressão de Beck (BDI), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), Escala de Sonolência de Epworth (ESS-BR). Foi proposto a utilização de um indicador Quadro Respiratório (iQR) com o objetivo de consolidar a informação dos três parâmetros citados. Para tanto, utilizou-se a metodologia Análise Fatorial. Na análise estatística foi considerado o intervalo de confiança de 95%, adotado o nível

de significância de $p < 0,05$. A função poder dos testes estatísticos, em relação à amostra, foi estimada através do método de reamostragem Bootstrap. A verificação da normalidade na distribuição dos dados foi realizada utilizando-se o teste de Kalmogorov-Smirnov. Para as análises de comparação foi utilizado o teste não paramétrico de Mann Whitney e para as análises de correlação o teste não paramétrico de correlação de Spearman. **Resultados:** Os pacientes analisados apresentaram tempo médio de doença de 8,57 anos e EDSS $2,63 \pm 1,65$. Todos os parâmetros respiratórios apresentaram-se reduzidos nos pacientes em comparação com o grupo controle (PI_{máx}, $p = 0,0092$; PE_{máx}, $p = 0,0034$; PFE, $p = 0,0051$; iQR, $p < 0,001$). Pacientes com EM apresentaram índices de BDI ($p = 0,0393$), BAI ($p < 0,0001$), MFIS ($p = 0,005$) e FSS ($p = 0,018$) significativamente maiores do que o grupo controle. Correlações significativas foram encontradas entre iQR e MFIS ($p = 0,037$), FSS ($p = 0,010$), BAI ($p = 0,038$) e DEFU ($p = 0,029$) e entre PI_{máx} e BDI ($p = 0,0161$). O EDSS apresentou correlação significativa e positiva com GNDS ($p = 0,0174$), FSS ($p = 0,0271$) e BAI ($p = 0,0312$), e negativa com DEFU ($p = 0,0102$). A depressão foi correlacionada positivamente com os escores de GNDS ($p = 0,0007$), MFIS ($p = 0,0002$) e FSS ($p = 0,0037$), enquanto as variáveis DEFU ($p = 0,0002$) e NEI-VFQ-25 ($p = 0,0001$) apresentaram correlação negativa. Houve correlação positiva entre ansiedade e iQR ($p = 0,038$), GNDS ($p < 0,0001$), MFIS ($p < 0,0001$), FSS ($p = 0,0003$) e negativa com DEFU ($p < 0,0001$) e NEI-VFQ-25 ($p = 0,0002$). O impacto e severidade de fadiga foram correlacionados ao iQR ($p = 0,037$; $p = 0,010$), BDI ($p = 0,0002$; $p = 0,0037$) e BAI ($p < 0,0001$; $p = 0,0003$). **Conclusão:** O estudo contribuiu significativamente para a compreensão da função respiratória na EM, pois confirmou o comprometimento respiratório de pacientes com EM, tanto inspiratório quanto expiratório, desde o início da doença e propôs um novo indicador para o estudo das funções respiratórias na EM, o iQR. Os dados do presente estudo sugerem que o comprometimento respiratório possa ser um dos fatores que contribui para a presença de fadiga e para a queda da qualidade de vida, além de estar correlacionado com a ansiedade e depressão. A avaliação respiratória deveria ser feita rotineiramente em pacientes com EM. O papel da reabilitação respiratória precoce nesta população deverá ser avaliado através de estudos futuros.

Palavras-Chave: Esclerose Múltipla; Músculos Respiratórios; Fadiga; Testes de Função Respiratória; Reabilitação.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is associated with muscle strength reduction, including respiratory muscles. Respiratory complications are the most important cause of death among patients with advanced MS. Aspiration pneumonia, atelectasis, and respiratory insufficiency are frequent in this group of patients. These complications arise as a consequence of fatigue and weakness of respiratory muscles, as well as the inability to keep airways free of secretions. MS progression can reduce physical capacity thus reducing the resistance to exercise and physical activity. **Objectives:** We aimed to compare respiratory parameters between MS patients and controls, as well as to correlate respiratory function with neurologic disability, fatigue, quality of life, depression, anxiety, and daytime somnolence. **Patients and Methods:** It was a case-control study with 30 MS patients and 30 healthy controls matched by age and gender. Maximum inspiratory pressure (P_Imax), maximum expiratory pressure (P_Emax), and Peak Flow (PFE) were measured. Expanded scale of incapacity state (EDSS), Guy's neurologic disability scale (GNDS), modified fatigue impact scale (MFIS), fatigue severity scale (FSS), health related quality of life scale (DEFU), visual ability scale (NEI-VFQ-25), Beck depression inventory (BDI), Beck anxiety inventory (BAI), Epworth somnolence scale (ESS-BR) were applied to patients and controls. A respiratory index was proposed to unify respiratory parameters (iQR) by using factorial analysis. The power of the statistic tests was evaluated with Bootstrap test. Kalmogorov-Smirnov test was used for normality evaluations. Mann Whitney was used to compare patients and controls continuous data. Spearman test was used for correlations. **Results:** The mean time of disease and mean EDSS were 8.57 years and 2,63 ± 1,65, respectively. All respiratory parameters were significantly reduced in MS patients when compared with controls (P_Imáx, p = 0,0092; P_Emáx, p = 0,0034; PFE, p = 0,0051; iQR, p < 0,001). MS patients had significantly lower scores of BDI (p = 0,0393), BAI (p < 0,0001), MFIS (p = 0,005), and FSS (p = 0,018) than controls. Statistically significant correlations were found: iQR and MFIS (p = 0,037), FSS (p = 0,010), BAI (p = 0,038),

and DEFU ($p = 0,029$); PImax and BDI ($p = 0,0161$). EDSS was significantly correlated with GNDS ($p = 0,0174$), FSS ($p = 0,0271$), BAI ($p = 0,0312$), and DEFU ($p = 0,0102$). BDI was significantly correlated with GNDS ($p = 0,0007$), MFIS ($p = 0,0002$), FSS ($p = 0,0037$), DEFU ($p = 0,0002$), and NEI-VFQ-25 ($p = 0,0001$). BAI was correlated with iQR ($p = 0,038$), GNDS ($p < 0,0001$), MFIS ($p < 0,0001$), FSS ($p = 0,0003$), DEFU ($p < 0,0001$), and NEI-VFQ-25 ($p = 0,0002$). Impact and severity of fatigue were correlated with iQR ($p = 0,037$; $p = 0,010$), BDI ($p = 0,0002$; $p = 0,0037$), and BAI ($p < 0,0001$; $p = 0,0003$). **Conclusion:** The present study brought relevant contributions to the understanding of respiratory function in MS. We confirmed the presence of inspiratory and expiratory dysfunctions in MS, even in the early stage of the disease. We proposed a new index to facilitate the respiratory evaluation of patients with MS. Respiratory dysfunction was correlated with anxiety and depression. The present data suggest that respiratory involvement may be one of the causes of fatigue and reduced life quality among MS patients. Respiratory evaluation should be carried out in patients with MS and future studies should clarify the role of early respiratory rehabilitation in this population.

Key-words: Multiple Sclerosis; Respiratory Muscles; Fatigue; Respiratory Function Tests; Rehabilitation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SNC – Sistema Nervoso Central

EM – Esclerose Múltipla

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

SNP's - Polimorfismos de Nucleotídeo único

HHV-6 - Vírus Humano da Herpes - 6

EBV - Epstein-Barr Vírus

BHE – Barreira Hemato – Encefálica

IFN- γ – Interferon gama

TNF - Fator de Necrose Tumoral

ATP – Trifosfato de Adenosina

NO – Óxido Nítrico

Na⁺ - Sódio

K⁺ - Potássio

Ca²⁺ - Cálcio

DIT – Disseminação de lesões no tempo

DIS - Disseminação de lesões no espaço

RM – Ressonância Magnética

RR – Forma Remitente-Recorrente

PP - Forma Primária Progressiva

SP - Forma Secundária Progressiva

INF β 1a IM – Interferon Beta 1a intramuscular

INF β 1a SC – Interferon Beta 1 a subcutâneo

INF β 1b SC – Interferon Beta 1b subcutâneo

AG - Acetato de Glatirâmer

CV - Capacidade Vital

VR - Volume Residual

VGT - Volume de Gás Torácico

VEF 1 - Volume Expiratório Forçado no 1 segundo

PFE - Pico de Fluxo Expiratório

FEF 50% - Fluxo Expiratório Forçado em 50% da CV exalada

FEF 25% - Fluxo Expiratório Forçado em 75% da CV exalada

PI_{máx} - Pressão Inspiratória Máxima
PE_{máx} - Pressão Expiratória Máxima
CVF - Capacidade Vital Forçada
IDP - Índice de Disfunção Pulmonar
FEF 25-75% - Fluxo Expiratório Forçado Médio entre 25 e 75% da CV exalada
P_{MOW} - Pressão Máxima na boca
P_{GA} - Pressão Gástrica da tosse
CPT - Capacidade Pulmonar Total
PFT - Pico de Fluxo da Tosse
ATS - American Thoracic Society
Threshold IMT - Treinador Muscular Inspiratório
Threshold PEEP – Treinador Muscular com Pressão Expiratória Positiva
CRE Metropolitano - Centro Regional de Especialidades
SESA - Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
DTM - Disfunção Temporomandibular
MEEM - Mini Exame do Estado Mental
EDSS - Escala de Incapacidade Funcional Expandida
GNDS - Escala de Incapacidade Neurológica de Guy
MFIS - Escala Modificada de Impacto da Fadiga
FSS - Escala de Severidade de Fadiga
DEFU - Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida
NEI-VFQ-25 - Questionário de Função Visual do *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*
BDI - Inventário de Depressão de Beck
BAI - Inventário de Ansiedade de Beck
ESS-BR - Escala de Sonolência de Epworth
iQR - indicador Quadro Respiratório
KMO - Teste Kaiser-Meyer-Olkin
(ρ) - Coeficiente de correlação de Spearman

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores que influenciam no comprometimento respiratório	22
Quadro 2 - Critérios de RM para demonstração da DIS de acordo com McDonald 2010	24
Quadro 3 - Critérios de RM para demonstração da DIT de acordo com McDonald 2010	25
Quadro 4 - Equações de regressão para o cálculo das pressões respiratórias máximas em função da idade, de acordo com o sexo	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos de avaliação da função respiratória em pacientes com EM	32
Tabela 2 - Estudos de avaliação do treinamento respiratório em pacientes com EM	35
Tabela 3 - Pico de fluxo expiratório previsto em homens saudáveis	45
Tabela 4 - Pico de fluxo expiratório previsto em mulheres saudáveis	46
Tabela 5 - Testes de adequação à análise fatorial	47
Tabela 6 - Percentual de variância explicada de cada dimensão	48
Tabela 7 - Características clínica e valores de parâmetros respiratórios de pacientes e controles	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Plmáx pacientes X Plmáx controles	57
Figura 2 - Comparação dos grupos entre a distância de Plmáx mensurada e estimada	57
Figura 3 - PEmáx pacientes X PEmáx controles	58
Figura 4 - Comparação dos grupos entre a distância de PEmáx mensurada e estimada	59
Figura 5 - PFE pacientes X PFE controles	60
Figura 6 - Comparação dos grupos entre a distância do PFE mensurado e estimado	61
Figura 7 - iQR pacientes X iQR controles	62
Figura 8 - iQR X MFIS	63
Figura 9 - iQR X FSS	63
Figura 10 - iQR X BAI	64
Figura 11 - iQR X DEFU	64
Figura 12 - BDI pacientes X BDI controles	66
Figura 13 - Correlação entre BDI, impacto e severidade de fadiga	67
Figura 14 - BAI pacientes X BAI controles	68
Figura 15 - Correlação BAI, impacto e severidade da fadiga	68

Figura 16 - Função poder do teste de Mann-Whitney para a comparação da variável distância entre PImáx Mensurada e Estimada entre os grupos controle e paciente	71
Figura 17 - Função poder do teste de Mann-Whitney para a comparação da variável distância entre PEmáx Mensurada e Estimada entre os grupos controle e paciente	72
Figura 18 - Função poder do teste de Mann-Whitney para a comparação da variável distância entre Pico de Fluxo Expiratório Mensurado e Estimado entre os grupos controle e paciente	72
Figura 19 - Função poder do teste de Mann-Whitney para a comparação da variável Quadro Respiratório entre os grupos controle e paciente	73
Figura 20 - Função poder do teste de correlação de Spearman qualquer uma das oito variáveis descritas anteriormente e a variável Quadro Respiratório	74

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 DEFINIÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	19
1.2 FISIOPATOLOGIA	19
1.2.1. Fisiopatologia das alterações respiratórias	21
1.3 EPIDEMIOLOGIA	23
1.4 DIAGNÓSTICO	23
1.4.1 Formas clínicas	25
1.4.2 Sintomas	25
1.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	26
1.6 COMPROMETIMENTO VENTILATÓRIO	27
1.7 SINTOMAS RESPIRATÓRIOS	29
1.7.1 Dispnéia	29
1.7.2 Fadiga	29
1.7.3 Comprometimento da tosse	30
1.8 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA	31
1.9 TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DO COMPROMETIMENTO VENTILATÓRIO EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA	34
1.10 JUSTIFICATIVA	37
1.11 HIPÓTESE	38
2 OBJETIVOS	39
2.1 OBJETIVO GERAL	39
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3 MATERIAIS E MÉTODOS	40
3.1 TIPO DE ESTUDO	40
3.2 LOCAL	40
3.3 PARTICIPANTES	40
3.3.1 Amostra	40
3.3.2 Critérios de Inclusão	41
3.3.3 Critérios de Exclusão	41
3.4 PROTOCOLO	41
3.4.1 Manovacuometria	42

3.4.1.1 Mensuração da Pressão Inspiratória Máxima (PImáx)	43
3.4.1.2 Mensuração da Pressão Expiratória Máxima (PEmáx)	43
3.4.1.3 Cálculo das Pressões Máximas Inspiratória e Expiratória estimadas	43
3.4.2 “Peak Flow”	44
3.4.2.1 Média do Pico de Fluxo Expiratório estimado	45
3.4.3 Quadro Respiratório	46
3.4.4 Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)	49
3.4.5 Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS)	49
3.4.6 Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS)	50
3.4.7 Escala de Severidade de Fadiga (FSS)	50
3.4.8 Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU)	50
3.4.9 Questionário de Função Visual do National Eye Institute <i>Visual Function Questionnaire</i> (NEI-VFQ-25)	51
3.4.10 Inventário de Depressão de Beck (BDI)	51
3.4.11 Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	51
3.4.12 Escala de Sonolência de Epworth (ESS-BR)	52
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	53
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	54
6 RESULTADOS	55
6.1 PRESSÃO INSPIRATÓRIA MÁXIMA (PImáx)	56
6.1.1 Resultados Descritivos da PImáx	56
6.1.2 Comparação da PImáx com Grupo Controle e valores estimados	56
6.1.3 Correlações da PImáx	57
6.2 PRESSÃO EXPIRATÓRIA MÁXIMA (PEmáx)	58
6.2.1 Resultados Descritivos da PEmáx	58
6.2.2 Comparação da PEmáx com Grupo Controle e valores estimados	58
6.2.3 Correlações da PEmáx	59
6.3 PICO DE FLUXO EXPIRATÓRIO (PFE)	60
6.3.1 Resultados Descritivos do PFE	60
6.3.2 Comparação do PFE com Grupo Controle e valores estimados	60
6.3.3 Correlações do PFE	61
6.4. INDICADOR QUADRO RESPIRATÓRIO (iQR)	61
6.4.1 Comparação com Grupo Controle	61
6.4.2 Correlações do iQR	62

6.5 ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL EXPANDIDA (EDSS)	65
6.5.1 Resultados Descritivos do EDSS	65
6.5.2 Correlações do EDSS	65
6.6 INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)	66
6.6.1 Resultados Descritivos do BDI	66
6.6.2 Comparação com Grupo Controle	66
6.6.3 Correlações do BDI	66
6.7 INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)	67
6.7.1 Resultados Descritivos do BAI	67
6.7.2 Comparação com Grupo Controle	67
6.7.3 Correlações do BAI	68
6.8 ESCALA MODIFICADA DE IMPACTO DE FADIGA (MFIS)	69
6.8.1 Resultados Descritivos da MFIS	69
6.8.2 Comparação com Grupo Controle	69
6.8.3 Correlações da MFIS	69
6.9 ESCALA DE SEVERIDADE DE FADIGA (FSS)	69
6.9.1 Resultados Descritivos da FSS	69
6.9.2 Comparação com Grupo Controle	70
6.9.3 Correlações da FSS	70
6.10 ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS-BR)	70
6.10.1 Resultados Descritivos da ESS-BR	70
6.10.2 Comparação com Grupo Controle	70
6.10.3 Correlações da ESS-BR	71
6.11 FUNÇÃO PODER DOS TESTES	71
6.11.1 Função poder dos testes de Mann-Whitney	71
6.11.2 Função poder dos testes de correlação de Spearman	73
7 DISCUSSÃO	75
8 CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS	83
APÊNDICES	89
APÊNDICE A	90
ANEXOS	91
ANEXO A -	92
ANEXO B -	95

ANEXO C -	106
ANEXO D -	108
ANEXO E -	109
ANEXO F -	110
ANEXO G -	116
ANEXO H -	119
ANEXO I -	121