



Disfunção respiratória: o que sabemos?

Laís Silva Vidotto^{1,a}, Celso Ricardo Fernandes de Carvalho^{2,b},
Alex Harvey^{1,c}, Mandy Jones^{1,d}

1. Department of Clinical Sciences, Brunel University London, United Kingdom.
2. Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-9500-6223>
- b. <http://orcid.org/0000-0003-3046-3412>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-2409-4008>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-3588-9060>

Recebido: 20 outubro 2017.
Aprovado: 17 fevereiro 2018.

Trabalho realizado no Department of Clinical Sciences, Brunel University London, United Kingdom e no Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

A disfunção respiratória (DR) é um quadro respiratório caracterizado por padrões respiratórios irregulares que ocorrem na ausência de doenças concomitantes ou secundariamente a doenças cardiopulmonares. Embora o principal sintoma seja frequentemente dispneia ou “fome por ar”, a DR também está associada a sintomas não respiratórios, como vertigem e palpitações. A DR pode ser identificada em todas as idades. Sua prevalência entre adultos na atenção primária no Reino Unido é de aproximadamente 9,5%. Além disso, entre indivíduos com asma, um diagnóstico positivo de DR é encontrado em um terço das mulheres e um quinto dos homens. Embora a DR tenha sido investigada por décadas, ela permanece pouco compreendida devido a uma escassez de ensaios clínicos de alta qualidade e de variáveis de desfecho validadas especificamente para essa população. Assim, a DR é frequentemente subdiagnosticada ou diagnosticada incorretamente, devido à similaridade de seus sintomas associados (dispneia, taquicardia e vertigem) aos de outras doenças cardiopulmonares comuns, como DPOC e asma. As altas taxas de diagnóstico incorreto de DR sugerem que os profissionais de saúde não entendam completamente esse quadro e possam, portanto, não fornecer aos pacientes um tratamento adequado. Dada à natureza multifatorial e psicofisiológica da DR, uma avaliação holística e multidimensional parece ser a maneira mais apropriada de melhorar a compreensão e a precisão do diagnóstico. A presente revisão foi desenvolvida como um meio de resumir as evidências disponíveis sobre DR, bem como de melhorar a compreensão do quadro por pesquisadores e profissionais.

Descritores: Hiperventilação; Ventilação pulmonar; Sistema respiratório; Pneumologia.

INTRODUÇÃO

A disfunção respiratória (DR) é um quadro respiratório frequentemente pouco compreendido pelos profissionais de saúde em todo o mundo, levando a seu subdiagnóstico e a diagnósticos equivocados na prática clínica.^(1,2) As razões para seu diagnóstico equivocado incluem a falta de estudos investigando sua fisiopatologia, classificação e sintomas, bem como a semelhança entre os sintomas de DR e os de doenças cardiopulmonares comuns, tais como dispneia, taquicardia, vertigem e parestesia.⁽³⁾ Equívocos sobre as causas, o diagnóstico e o tratamento da DR parecem indicar que os profissionais de saúde não compreendem totalmente esse quadro e podem, portanto, falhar em fornecer aos pacientes um tratamento adequado, o que poderia levar a uma pior qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).⁽⁴⁾ O que se sabe é que a DR envolve diferentes formas de padrões respiratórios anormais,⁽⁵⁾ e que afeta aproximadamente 9,5% de todos os adultos na atenção primária no Reino Unido.⁽⁵⁾ Já foi demonstrado que a DR ocorre em indivíduos de 17 a 88 anos de idade,^(2,6,7) sendo mais comum em mulheres e em indivíduos com asma.^(5,8) Entretanto, a prevalência de DR pode ser superestimada ou subestimada, dado ao fato de que atualmente não existe uma ferramenta padrão ouro para diagnosticar a condição. Assim, nesta revisão, discutiremos a definição de DR, bem como as

evidências básicas de suas características fisiológicas, funcionais e psicológicas. Nossa intenção é melhorar a compreensão da DR por parte dos profissionais de saúde, com base nas evidências científicas disponíveis.

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE DR

A DR geralmente é caracterizada por padrões respiratórios anormais^(4,9) que ocorrem na ausência de doenças orgânicas (ou seja, por causas psicogênicas, como a ansiedade)^(10,11) ou secundários a doenças cardiopulmonares/neurológicas (ou seja, causas orgânicas/fisiológicas como asma e insuficiência cardíaca).^(5,12) Jones et al.⁽⁶⁾ denominaram a primeira de “DR primária” e a segunda de “DR secundária”.⁽⁶⁾ Vale ressaltar que a DR é secundária a causas orgânicas quando as alterações fisiológicas são insuficientes para explicar os sintomas evidentes (por exemplo, dispneia) ou os resultados da gasometria arterial.⁽¹³⁾ A Figura 1 mostra uma representação de “padrões respiratórios anormais”. É importante ressaltar que esses padrões anormais podem aparecer com maior recrutamento dos músculos acessórios da respiração ou em casos de alcalose respiratória crônica^(4,14,15).

Nos últimos anos, pesquisadores têm sugerido algumas classificações alternativas para os diferentes padrões

Correspondência para:

Laís S. Vidotto. Department of Clinical Sciences, Brunel University London, Kingston Lane, Uxbridge, Middlesex, UB8 3PH, London, UK.
Tel: 44 0 1895-268-985. Email: lais.vidotto@brunel.ac.uk

Suporte Financeiro: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

de DR. Barker e Everard⁽⁴⁾ revisaram a literatura e sugeriram uma nova definição de DR: “uma alteração nos padrões biomecânicos normais da respiração que resulta em sintomas intermitentes ou crônicos que podem ser respiratórios e/ou não-respiratórios”. Entre os sintomas respiratórios listados pelos autores estavam dispneia e hiperventilação, enquanto a lista de sintomas não respiratórios incluía vertigem e taquicardia. Os autores também destacaram o fato de que um padrão de respiração desordenado é o principal componente de qualquer forma de DR. A Tabela 1 mostra as classificações de DR propostas por vários autores. As diferenças evidentes entre os estudos sobre a classificação de DR e a terminologia empregada em sua descrição ressaltam a necessidade de passar de um estágio incipiente (de descoberta) para uma fase mais desenvolvida (de diagnóstico e tratamento).

A forma mais bem conhecida de DR é a síndrome de hiperventilação (SHV), que é definida como

hiperventilação aguda ou crônica (volume minuto elevado) em repouso ou durante o exercício/estresse.^(16,17) Como uma forma de DR, a SHV pode ser devida a condições orgânicas/fisiológicas, mas é principalmente causada por fatores psicológicos/comportamentais (por exemplo, ansiedade, depressão, perfeccionismo e sentimentos de inferioridade).^(16,18) Por muitos anos, pensava-se que a SHV estivesse sempre acompanhada por hipocapnia, que pode desencadear sintomas não respiratórios, como vertigem, palpitações, dormência e uma sensação de formigamento.⁽¹⁹⁾ Contudo, estudos recentes indicam que tais sintomas podem ser desencadeados por outros fatores ainda desconhecidos, uma vez que a alcalose respiratória nem sempre está presente na SHV.^(4,13,20)

Há outra forma de DR, conhecida como hiperventilação idiopática (HI), em que os pacientes apresentam hiperventilação assintomática crônica e alcalose respiratória, que não podem ser atribuídas a uma doença subjacente.⁽¹⁸⁾ Jack et al.⁽²¹⁾ mostraram que a

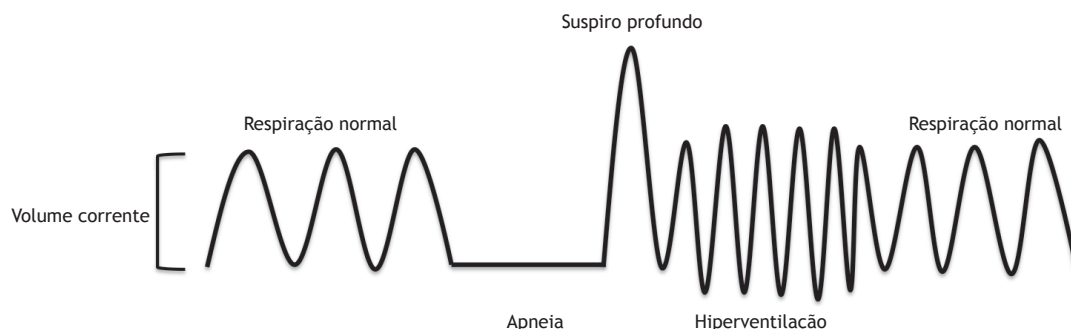


Figura 1. Figura representativa mostrando os padrões respiratórios “normais” e os padrões respiratórios “anormais” apresentados pelos indivíduos com disfunção respiratória. A respiração normal é o volume corrente padrão e a frequência respiratória de um indivíduo; apneia é quando a respiração é retida por um período de tempo; um suspiro profundo é uma inspiração profunda que acontece a qualquer momento durante a respiração; e hiperventilação é um aumento na frequência respiratória, no volume corrente ou em ambos. Nota: A ordem em que os padrões de respiração anormais aparecem pode variar.

Tabela 1. Classificações recentes de disfunção respiratória sugeridas por diferentes autores

Autores	Definição
Classificação	
Boulding et al. ⁽⁹⁾	
Síndrome da hiperventilação	Relacionada à alcalose respiratória ou independente de hipocapnia
Suspiros profundos periódicos	Geralmente associados a um padrão respiratório irregular
Respiração torácica dominante	Pode se manifestar com mais frequência em doenças somáticas
Expiração abdominal forçada	Evidente quando há contração muscular excessiva e inadequada durante a expiração
Assincronia toracoabdominal	Caracterizada por um atraso entre a contração intercostal e abdominal, causando movimentos respiratórios ineficazes
Barker and Everard ⁽⁴⁾	
DR torácica	Mudanças significativas no padrão respiratório que podem ou não estar diretamente ligadas à hiperventilação
DR extratorácica	Comprometimento das vias aéreas superiores manifestado em combinação com distúrbios no padrão respiratório (por exemplo, disfunção das cordas vocais)
DR funcional (uma subdivisão da DR torácica e extratorácica)	Nenhuma alteração estrutural ou funcional diretamente associada a sintomas de DR (por exemplo, paralisia do nervo frênico, miopatia e eventração diafragmática)
DR estrutural (uma subdivisão da DR torácica e extratorácica)	Principalmente associada a alterações anatômicas ou neurológicas (por exemplo, estenose subglótica e paralisia unilateral das cordas vocais)

DR: disfunção respiratória.

HI é causada principalmente por fatores psicológicos, tornando-se uma resposta condicionada. Em um estudo subsequente, Jack et al.⁽¹⁸⁾ levantaram a hipótese de que a HI seja causada por uma responsividade respiratória aumentada a níveis de dióxido de carbono, hipóxia ou um aumento na taxa metabólica, embora essa hipótese não tenha sido testada.

DIAGNÓSTICO DE DR

Questionário Nijmegen

Atualmente, o Questionário Nijmegen (QN) é o instrumento mais amplamente utilizado para identificar indivíduos com DR.^(22,23) O QN foi desenvolvido por van Dixhoorn e Duivenvoorden em 1985.⁽²³⁾ Embora os autores não tenham especificado se os participantes tinham SHV primária ou secundária, eles mencionaram a exclusão de participantes com distúrbios somáticos, o que sugeriria a exclusão daqueles com DR primária. Contudo, eles não incluíram informações quanto aos participantes terem histórico de asma ou outras condições de saúde.

O QN consiste de 16 questões relacionadas a queixas, e a frequência de sintomas pode ser indicada em uma escala que varia de 1 (nunca) a 5 (com muita frequência). Sua sensibilidade e especificidade são de 91% e 95%, respectivamente, em relação ao diagnóstico clínico de SHV. As perguntas estão relacionadas principalmente a fatores fisiológicos (por exemplo, sintomas cardiovasculares e respiratórios) e a fatores psicológicos (por exemplo, tensão). Contudo, vale ressaltar que esse instrumento foi desenvolvido como um questionário baseado em sintomas para rastrear SHV.⁽²³⁾ Na verdade, o QN foi validado somente para uso em pacientes com SHV secundária a asma (ou seja, não foi validado para outras formas de DR).⁽²⁴⁾ Além disso, o QN ainda tem que ser traduzido para o português ou validado para uso no Brasil. Em um artigo recente, um dos criadores do QN afirmou que o questionário tem sido usado incorretamente em todo o mundo,⁽²⁵⁾ uma vez que só deveria ser usado para identificar sintomas anormais relacionados à SHV e não como o teste padrão ouro para diagnosticar DR em si, pois não foi criado para esse propósito. Contudo, dado que a SHV foi a primeira forma de DR a ser investigada e por ainda ser a forma mais bem compreendida da condição, várias ferramentas, além do QN, foram desenvolvidas para facilitar a identificação de hiperventilação (conforme descrito abaixo).

O teste de provocação de hiperventilação para identificar SHV

O teste de provocação de hiperventilação (TPHV) já foi considerado a base do diagnóstico de SHV.⁽²⁶⁾ O TPHV exige que os pacientes respirem o mais profundamente e rapidamente possível por um determinado período de tempo (normalmente 2 ou 3 min). Para determinar se os pacientes têm SHV, os autores que desenvolveram o TPHV sugeriram que os médicos verificassem os relatos de sintomas

e experiências dos pacientes durante o teste. Se um paciente relata sintomas e sensações similares àquelas experimentadas regularmente em suas vidas diárias, a presença de SHV pode ser confirmada.⁽²⁷⁾ Contudo, vários pesquisadores começaram a questionar se o TPHV é uma ferramenta válida para detectar SHV, porque ele não diferencia entre sintomas causados por hipocapnia e aqueles causados por ansiedade ou desconforto mecânico.⁽²⁸⁾ Nesses casos, o TPHV é altamente provável de superestimar a prevalência de SHV.^(13,28) Além disso, uma demora para que os níveis sanguíneos de CO₂ retornassem aos valores basais após um TPHV já foi aceita como diagnóstico de SHV.⁽²⁷⁾ Contudo, foi demonstrado mais tarde que a duração do atraso na recuperação de CO₂ não difere entre pacientes com SHV e indivíduos saudáveis.⁽²⁸⁾

Teste de esforço cardiopulmonar para identificar SHV

Outra forma de facilitar o diagnóstico de SHV é o teste de esforço cardiopulmonar.^(18,20) Esse teste tem sido recomendado quando os pacientes não apresentam sintomas relacionados à SHV em repouso, mas os profissionais de saúde suspeitam que, com base nos relatos do paciente, existe a possibilidade dessas sensações ocorrerem durante o movimento.^(18,20) Essa suposição é baseada em evidências convincentes indicando que, em testes incrementais em um cicloergômetro, indivíduos com HI crônica apresentam menor tensão de CO₂ expirado, maior volume minuto, recuperação mais lenta e maior grau de dispneia (desproporcional ao aumento no volume minuto), bem como suporte de menores cargas de trabalho, do que indivíduos saudáveis.^(18,20,21) Embora o uso do teste de esforço cardiopulmonar também possa facilitar a exclusão de outras causas de dispneia,⁽²⁹⁾ o protocolo para identificação de SHV durante o teste ainda não foi padronizado. Portanto, os testes de esforço parecem ser ferramentas complementares que podem facilitar a detecção de SHV em situações mais complexas, nas quais os pacientes não apresentam nenhum dos sintomas já mencionados em repouso.

CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DA DR

Função pulmonar

Embora os parâmetros dos testes de função pulmonar, como VEF₁ e CVF, sejam amplamente utilizados para classificar doenças respiratórias, eles não parecem distinguir os pacientes com DR. Os dados na literatura que descrevem a função pulmonar na DR são extremamente divergentes.^(30,31) Há evidências convincentes de que indivíduos com DR primária têm função pulmonar normal,^(1,2,17,30) enquanto outros estudos demonstraram que o VEF₁ ou a CVF estão 10-15% abaixo dos valores previstos em tais indivíduos.^(17,31) Além disso, Agache et al.⁽³²⁾ mostraram que o VEF₁ diminuiu mais rapidamente em um período de 12 meses em pacientes com DR induzida por asma (DR secundária) do que naqueles com asma isolada.

Além disso, Jones et al.⁽⁶⁾ relataram que um programa de reeducação respiratória de 26 semanas melhorou o VEF₁ em pacientes com DR primária. Esses achados podem ser explicados pelo fato de alguns pacientes com DR hiperventilar, o que causa hipocapnia, acompanhada pelo calibre reduzido das vias aéreas e o aumento da resistência das mesmas.^(33,34) Está bem estabelecido que, quando dados de ensaios são relatados, os resultados dos testes de função pulmonar devem ser fornecidos como dados brutos (em l ou ml) e como porcentagens dos valores previstos, com o uso de equações de referência específicas para a população estudada.⁽³⁵⁾ Contudo, a maioria dos autores investigando DR (primária ou secundária) avaliou as alterações na função pulmonar analisando apenas dados brutos e não dados percentuais.^(1,2,17,30-32) Outros apresentaram os dados como porcentagens dos valores previstos sem indicar as equações de referência utilizadas em seus cálculos.^(17,30-32)

Courtney et al.⁽³⁰⁾ utilizaram espirometria para avaliar a função pulmonar em um grupo misto de indivíduos saudáveis e indivíduos com quadros clínicos leves (inclusive suspeita de DR). Após os testes de função pulmonar, os participantes foram divididos em dois grupos, com base nos resultados desses testes: normal e anormal. Os autores descobriram que, comparados aos participantes que mostravam função pulmonar normal, aqueles com função pulmonar anormal apresentavam níveis sanguíneos de CO₂ mais baixos, tempos de apneia reduzidos e menor saturação de oxigênio, além de uma pontuação mais alta (isto é, pior) no *Self-Evaluation of Breathing Questionnaire*.⁽³⁰⁾ Esses resultados sugerem que existe um grupo de pacientes com DR e hiperventilação crônica (e, portanto, hipocapnia) que apresenta função pulmonar anormal. Portanto, parece que qualquer conclusão sobre a função pulmonar na DR pode ser considerada uma tentativa de simplificar os fenômenos multifacetados observados em indivíduos com DR.

É importante enfatizar que pesquisadores e profissionais de saúde não devem esperar encontrar resultados espirométricos substancialmente anormais em indivíduos com DR primária, porque ela não é considerada um distúrbio respiratório. Apesar de o fato da hipocapnia ter uma influência no calibre das vias aéreas (ou seja, contrair as vias aéreas),^(33,34) nem todos os pacientes com DR exibem hiperventilação. Portanto, o grau relatado de comprometimento da função pulmonar varia amplamente entre os estudos de DR, o que justifica as tentativas de investigar esse parâmetro mais detalhadamente.

Função muscular respiratória

Vários estudos demonstraram função anormal dos músculos respiratórios (por exemplo, hiperventilação),^(1,11,36) com ou sem um maior recrutamento dos músculos acessórios da respiração, em pacientes com DR primária.^(6,31,37) Em indivíduos saudáveis, situações comuns, como o estresse emocional, causam predominantemente respiração torácica, tensão muscular e aumento do esforço

muscular respiratório.⁽³⁸⁾ Quando esses sintomas são persistentes e não têm causas fisiológicas, são sugestivos de DR.⁽³⁶⁾ Os músculos acessórios da respiração também fornecem controle postural e facilitam a respiração durante situações estressantes, exercício, ou situações de perigo.^(39,40) O estresse emocional e a ansiedade causam tensão nos músculos abdominais, o que inibe o movimento diafragmático. Isso pode induzir a respiração torácica e o maior recrutamento dos músculos acessórios da respiração,^(6,41) resultando em dispneia,^(42,43) aumento do trabalho respiratório⁽¹¹⁾ e fadiga muscular respiratória.⁽⁴⁴⁾

Em várias doenças respiratórias (por exemplo, DPOC e asma), o grau de recrutamento dos músculos acessórios indica a gravidade da doença.^(45,46) O recrutamento de músculos acessórios causado por condições psicológicas frequentemente associadas à DR pode resultar em comprometimento muscular geral, especialmente na parte superior do tórax, ombros e pescoço.⁽⁴⁷⁾ Além disso, alguns pacientes com DR exibem expiração audível e forçada,⁽⁴⁷⁾ o que pode ser indicativo de ativação inadequada da musculatura expiratória em repouso. Muitos autores têm especulado se a função muscular respiratória (FMR) está ou não prejudicada em pacientes com DR.⁽⁴⁸⁾ Portanto, parece não haver evidências suficientes na literatura para apoiar uma posição teórica positiva ou negativa em relação à disfunção muscular respiratória como uma característica de DR.

A literatura existente indica que a FMR na DR foi avaliada inicialmente pela medida do padrão respiratório em repouso como um meio de identificar a respiração torácica/paradoxal, através do uso de técnicas como a avaliação manual do movimento respiratório.^(36,37) Contudo, medidas de padrão respiratório realizadas em repouso não fornecem informações objetivas sobre as propriedades contráteis dos músculos respiratórios. A avaliação manual da técnica do movimento respiratório demonstrou ter maior confiabilidade e validade entre avaliadores do que a pletismografia respiratória por indutância⁽⁴⁹⁾ e é considerada uma ferramenta valiosa no campo clínico, onde os profissionais têm acesso limitado a equipamentos de laboratório. Contudo, medidas fisiológicas mais robustas de FMR como força muscular, resistência e potência mecânica, também devem ser consideradas nessa população.⁽⁵⁰⁾

Segundo Agache et al.,⁽³²⁾ o tratamento da DR frequentemente inclui o fortalecimento do músculo diafragma. Entretanto, na presente revisão, não identificamos estudos que utilizem treinamento muscular respiratório na DR. Além disso, não há evidências que apoiem a ideia de que a FMR esteja comprometida em pacientes com DR; e também não há evidências de que o treinamento muscular inspiratório tenha efeitos benéficos nessa população. É possível que pacientes com DR primária desenvolvam hiperinsuflação dinâmica durante a hiperventilação, o que prejudicaria a FMR por encurtar e enfraquecer os músculos. Contudo, essa teoria ainda não foi testada. Dada à escassez e à natureza inconclusiva dos dados

atualmente disponíveis,^(32,50) recomendamos a avaliação direta da FMR.

Interações cardiopulmonares

A respiração exerce uma grande influência sobre o sistema autônomo.⁽⁵¹⁾ A respiração lenta, controlada (≈ 6 respirações/min) aumenta a amplitude da arritmia sinusal respiratória (ASR), que é um índice, no domínio do tempo, de variabilidade da frequência cardíaca (VFC).⁽⁵²⁾ Além de ser um índice robusto de VFC, a ASR é um fenômeno fisiológico complexo, cuja função ainda não foi totalmente compreendida. A amplitude da ASR (e, portanto, da VFC) diminui durante padrões de respiração taquípneica ou errática. Pacientes com DPOC apresentam uma VFC menor,⁽⁵³⁾ o que pode ser atribuído a seu padrão respiratório anormal. Além disso, uma baixa VFC tem sido associada a indicadores prognósticos negativos em várias populações de pacientes (por exemplo, pacientes com DPOC e pacientes em hemodiálise).^(54,55) Assim, dada à sincronia bem estabelecida entre os sistemas respiratório e cardiovascular,⁽⁵¹⁾ é provável que, em pacientes com DR, a atividade cardiovascular seja atípica (por exemplo, um padrão alterado de pressão arterial e VFC). Portanto, se um paciente com DR é ensinado a respirar de uma forma controlada, a uma frequência respiratória menor, a atividade simpática pode ser atenuada,⁽⁵²⁾ um mecanismo fisiológico que pode otimizar/facilitar a troca gasosa e mitigar os sintomas de DR.

Courtney et al.⁽⁵⁶⁾ detectaram uma relação significativa entre um padrão de respiração predominantemente torácico e índices de VFC que refletem a eficiência cardiopulmonar em pacientes com DR. No passado, argumentou-se que a hiperventilação fosse uma das principais causas de sintomas cardíacos, devido à vasoconstrição cerebral e periférica secundária à hipocapnia.⁽²⁶⁾ Foi sugerido que o mecanismo subjacente é a hiperventilação e a consequente hipocapnia, que suprime as atividades simpática e parassimpática, sendo a maior diminuição observada na atividade parassimpática do coração.^(4,57) A hiperventilação também induz uma redução no fluxo sanguíneo cerebral decorrente da hipocapnia; esse mecanismo provavelmente é responsável pelos sintomas comumente relatados em pacientes com DR, como tontura e instabilidade.⁽⁴⁷⁾ Embora existam reações psicofisiológicas associadas à DR, ainda não está claro se os episódios de padrão irregular de respiração influenciam (direta ou indiretamente) o sistema nervoso autônomo.

Troca gasosa e ventilação

Foi sugerido que pacientes com DR gastam mais energia em repouso devido a seu padrão de respiração irregular,⁽¹¹⁾ o que poderia ser explicado por fatores relacionados à ansiedade e ao aumento do trabalho muscular respiratório. Contudo, Malmberg et al.⁽⁵⁸⁾ mostraram que, quando os participantes estavam em decúbito dorsal, as variáveis de troca gasosa foram

semelhantes entre pacientes com SHV e indivíduos saudáveis. Contudo, quando os participantes estavam em pé, os pacientes com SHV apresentaram níveis menores de CO_2 expirado e maior ventilação minuto (V_E), assim como maiores equivalentes ventilatórios para oxigênio ($V_E/\text{consumo de oxigênio}$), dióxido de carbono ($V_E/\text{produção de dióxido de carbono}$), oxigênio (volume minuto/consumo de oxigênio) e CO_2 (volume minuto/produção de dióxido de carbono), do que os indivíduos saudáveis. Além disso, Jack et al.⁽¹⁸⁾ relataram que pacientes com HI (ou seja, hiperventilação associada à baixa produção de dióxido de carbono, não relacionada a outras doenças e não associada ao medo) exibem hiperventilação permanente, dispneia elevada e menor responsividade ventilatória à hipóxia durante um teste cicloergométrico incremental, em comparação a indivíduos saudáveis. Contudo, os autores descobriram que esses mesmos pacientes apresentavam níveis variáveis de gasto de energia, bem como respostas normais à hipóxia e normocapnia a um nível mais alto de CO_2 (40 mmHg). Portanto, o gasto energético e os níveis de ventilação de pacientes com DR têm sido subpesquisados até o momento. Esses componentes são de grande relevância para aprofundar a compreensão desse quadro respiratório e não devem ser negligenciados durante a coleta, análise e interpretação dos dados.

Características funcionais de DR

Avaliações funcionais

Em pacientes com DR, avaliações funcionais (por exemplo, testes de apneia e avaliação visual de padrões respiratórios) são comumente utilizadas para complementar a identificação desse quadro respiratório.⁽¹⁷⁾ Contudo, há poucas evidências de qualquer correlação importante entre esses desfechos funcionais e os parâmetros fisiológicos subjacentes.^(17,56) Também não há evidências suficientes que suportem correlações diretas entre desfechos funcionais e o escore obtido no QN.^(24,31,36) Além disso, não existem ferramentas especificamente validadas para avaliar indivíduos com DR.⁽³¹⁾

Em 2011, Courtney et al.⁽¹⁷⁾ investigaram um grupo de indivíduos preocupados com sua respiração, mas que não tinham recebido diagnóstico de DR primária ou secundária. Os autores identificaram correlações fracas a inexistentes entre os índices bioquímicos (por exemplo, menor pressão expiratória final de CO_2), tempo de apneia e escores do questionário relacionado a sintomas. Em um estudo mais recente envolvendo pacientes com SHV primária, as medidas de qualidade de vida (QV) (domínios do *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*) correlacionaram-se moderadamente com os escores do QN, a frequência respiratória máxima e a pressão expiratória final de CO_2 , durante o teste de esforço cardiopulmonar.⁽⁵⁹⁾ Como ficou evidente nos estudos acima, ainda não há evidências suficientes de uma correlação entre parâmetros funcionais e sintomas relacionados à DR, sendo necessárias mais investigações. Estudos futuros também devem procurar recrutar um número maior

de pacientes com DR a fim de investigar a influência da DR nas tarefas relacionadas à função, como o teste de apneia.

Capacidade de exercício

A capacidade de exercício é um parâmetro comumente afetado por doenças respiratórias, como a DPOC e a fibrose cística.^(60,61) Contudo, há poucos estudos empregando testes de capacidade de exercício com avaliações fisiológicas/psicológicas durante o exercício em pacientes com DR, e os poucos já realizados produziram resultados controversos. Tais estudos normalmente recrutam pacientes com SHV ou DR secundária, conforme descrito abaixo. Alguns estudos também empregaram testes ergométricos progressivos para confirmar o diagnóstico de SHV, conforme identificado pela presença de hiperventilação durante o exercício e em repouso, em pacientes com asma.⁽²⁰⁾

Warburton e Jack⁽²⁰⁾ sugeriram que o teste de esforço cardiopulmonar é a ferramenta mais sensível para confirmar o diagnóstico de SHV, que pode ser estabelecido quando os pacientes hiperventilam durante o esforço realizado durante atividades físicas, como correr e andar de bicicleta. Contudo, ainda não se sabe se os resultados de desempenho ou as variáveis coletadas durante o exercício são de alguma forma úteis na avaliação de outras formas de DR. Chenivresse et al.⁽⁵⁹⁾ empregaram o teste de esforço cardiopulmonar máximo em um cicloergômetro em pacientes com SHV e registraram uma série de variáveis respiratórias. Os autores descobriram que os pacientes com SHV apresentavam problemas relacionados ao exercício (por exemplo, capacidade aeróbica abaixo de 84% do valor previsto) e hiperventilação não apenas em repouso, mas também (e talvez até mais) durante o exercício. Acharmos interessante que a maioria dos pacientes com SHV naquele estudo apresentava alterações normais no padrão respiratório e um aumento normal na frequência respiratória, bem como respostas cardiovasculares normais, durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo. Contudo, vale ressaltar que os autores compararam seus resultados aos de outros estudos investigando participantes saudáveis; ou seja, não houve uma comparação direta entre pacientes com SHV e indivíduos saudáveis em seu estudo.

Howell⁽¹³⁾ sugeriu que os sintomas de SHV ocorrem predominantemente em repouso, mas podem ocorrer durante o exercício, propondo que tais sintomas não estão diretamente associados à intensidade do exercício realizado.⁽¹³⁾ Jack et al.⁽²¹⁾ investigaram sistematicamente essa proposição e a consideraram verdadeira. No último estudo, observou-se que um grupo de pacientes hiperventilava antes ou no início do teste de esforço, uma condição psicológica denominada ansiedade antecipatória.⁽⁶²⁾ Nesses casos, os pacientes tendem a hiperventilar quando enfrentam uma situação desafiadora. Vale ressaltar que há também uma subcategoria de indivíduos com hiperventilação crônica que apresenta alterações adequadas no CO₂ — do repouso para o exercício ou do repouso para o sono — e

que possuem capacidade de exercício semelhante à de participantes saudáveis. Assim, Jack et al.⁽²¹⁾ sugeriram que variáveis psicológicas como fatores relacionados à ansiedade devam ser avaliadas nessa população, não apenas em repouso, mas também em situações relacionadas a exercício.⁽²¹⁾ Mais recentemente, Courtney et al. argumentaram que, quando as medidas de CO₂ em repouso não forem sugestivas de DR, o CO₂ deve ser medido durante um teste de esforço, em uma situação desafiadora (por exemplo, recuperar uma memória antiga), ou em ambos. Da mesma forma, Hagman et al.⁽¹⁾ identificaram dificuldades respiratórias durante o exercício em pacientes com DR e em pacientes com asma. Em um estudo subsequente, o mesmo grupo de autores constatou que um programa de um a três meses de reeducação respiratória melhorou as dificuldades respiratórias durante o exercício.⁽²⁾ Notavelmente, essa melhora foi mantida ao longo de um período de 5 anos de acompanhamento. São necessários estudos sistemáticos que avaliem a capacidade de exercício, bem como as alterações fisiológicas e psicológicas durante o exercício, em pacientes com DR primária. Dado que a SHV é uma subcategoria da DR e que parece ter um efeito negativo durante o exercício, é extremamente relevante que os resultados dos testes de capacidade de exercício sejam levados em consideração quando há suspeita de DR. A avaliação de indivíduos durante sessões de exercício ou outras situações estressantes para diagnosticar a DR poderia fornecer aos profissionais de saúde uma perspectiva mais ampla, rica e diferenciada da natureza da condição, bem como facilitar/acelerar seu diagnóstico e tratamento.

CARACTERÍSTICAS PSICOSSOCIAIS DA DR

Ansiedade e depressão

Embora os parâmetros respiratórios e cardiovasculares sofram mudanças significativas em situações emocionalmente desafiadoras (ou seja, ocorrência da “resposta de luta ou fuga”) em todos os indivíduos, pacientes com DR comumente experimentam respostas psicofisiológicas anormais quando enfrentam cenários semelhantes.⁽⁹⁾ A DR induz alterações significativas na frequência respiratória, no tempo de apneia e na profundidade da respiração, que são mediadas principalmente por experiências traumáticas atuais ou prévias ou por condições psicológicas (por exemplo, ansiedade). Esses sintomas também podem ocorrer cronicamente, o que leva à deterioração da QV do indivíduo.^(11,63) Assim, foi identificada uma forte correlação entre condição psicológica e alterações na respiração normal, em diferentes contextos (por exemplo, durante performances musicais) em indivíduos saudáveis.⁽⁶⁴⁾ Ansiedade e depressão são comuns entre pacientes com SHV.^(10,21,47,65) De fato, Hagman et al.⁽¹⁾ mostraram que a adição de DR à asma (DR secundária) está associada a níveis mais altos de ansiedade e depressão. Contudo, a incidência de ansiedade/depressão na DR e se tais distúrbios

são fatores essenciais na identificação de DR ainda não foram determinados e requerem mais pesquisas.

QV

Alguns autores sugeriram que os sintomas de DR secundários à asma podem influenciar a QVRS, conforme determinado pelo *Asthma Quality of Life Questionnaire* e pelo *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*, duas ferramentas bem estabelecidas para avaliação da QVRS.^(66,67) Hagman et al.^(1,2) e Chenivesse et al.⁽⁵⁹⁾ avaliaram a QV em indivíduos com SHV primária e constataram que a QVRS foi menor nesses indivíduos do que em grupos de participantes saudáveis. Hagman et al.⁽²⁾ também sugeriram que a reeducação respiratória teve um efeito positivo sobre a QV mesmo ao final de um período de 5 anos de acompanhamento. Contudo, uma revisão sistemática Cochrane investigando tratamento para DR identificou apenas um estudo controlado randomizado (ECR) nesse campo de pesquisa, e esse estudo não incluía uma avaliação da QV.⁽¹⁵⁾ Dado que a DR pode estar associada à QV deficiente, é crucial obtermos uma maior percepção e entendimento do impacto da DR sobre esse parâmetro. Assim, acreditamos que mais pesquisas devam ser realizadas para elucidar os mecanismos psicofisiológicos e comportamentais subjacentes à DR. Identificando esses fatores desencadeantes, os profissionais terão mais chances de fornecer aos pacientes um tratamento adequado e eficaz com várias consequências positivas sobre a QV.

TRATAMENTO DA DR

Há poucos dados na literatura sobre o tratamento de pacientes com DR. Essa escassez pode ser explicada

pelos diferenças entre os estudos em termos dos métodos de recrutamento empregados, o que é compreensível porque não existe uma ferramenta diagnóstica padronizada disponível para DR. Assim, é extremamente importante ser cauteloso ao considerar esses resultados nas áreas de pesquisa ou na prática clínica.

Em 2013, Jones et al.⁽¹⁵⁾ publicaram uma revisão sistemática analisando ECRs em que a DR foi tratada com exercícios respiratórios e que avaliaram os efeitos que esses exercícios tiveram na QV do paciente. Os autores identificaram apenas um desses ECRs, realizado na Holanda,⁽⁶⁸⁾ no qual 41 pacientes com SHV foram avaliados. Nesse estudo, havia dois grupos de intervenção (terapia de relaxamento e terapia de relaxamento mais exercícios respiratórios) e um grupo controle. A terapia de relaxamento era baseada em uma combinação de técnicas de yoga e do método desenvolvido por Jacobson.⁽⁶⁹⁾ Os exercícios respiratórios eram focados na redução da frequência respiratória e no incentivo à respiração diafragmática. Ambos os grupos de intervenção foram tratados em dez sessões de 60 min. O estudo teve dois desfechos principais: o número e a intensidade de ataques de hiperventilação; e os sintomas experimentados. Contudo, os autores não especificaram como esses parâmetros foram avaliados. Os resultados mostram que houve uma redução significativa no número e na intensidade de ataques de hiperventilação em ambos os grupos de intervenção em comparação ao grupo controle e que a melhora dos pacientes no grupo com terapia de relaxamento mais exercícios respiratórios foi superior à do grupo tratado somente com a terapia de relaxamento.

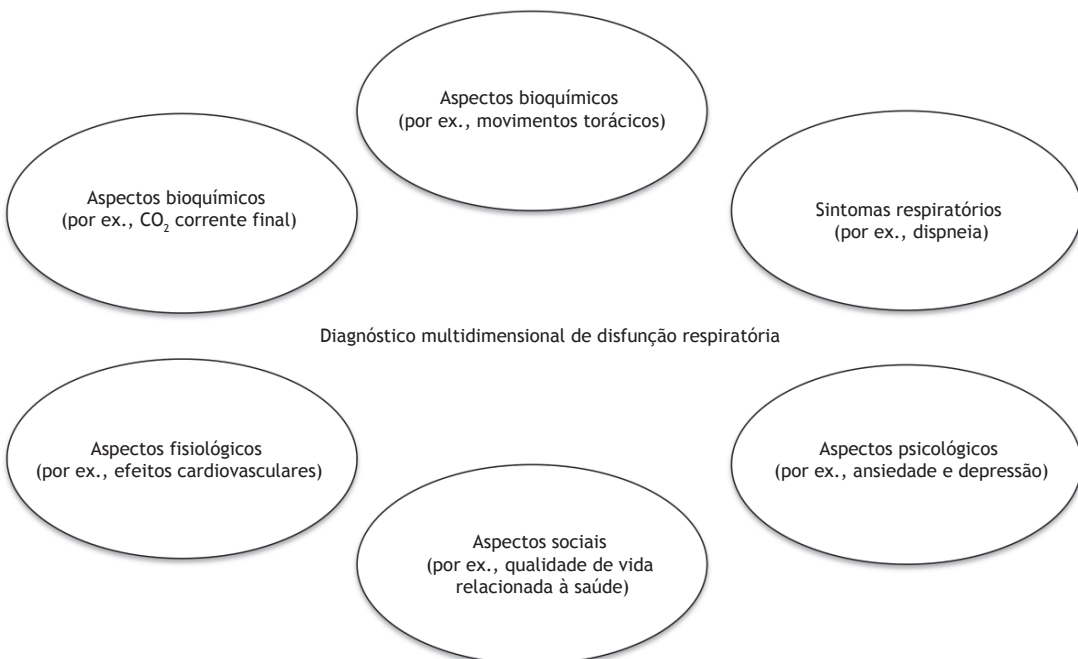


Figura 2. Diagrama representativo dos aspectos propostos envolvidos no diagnóstico multidimensional de disfunção respiratória.

Além do ECR citado acima, a principal abordagem terapêutica utilizada para os pacientes com DR é a reeducação respiratória.^(2,6) Em 2003, Thomas et al.⁽⁶⁶⁾ verificaram que pacientes com DR secundária à asma apresentaram melhora significativa dos sintomas após reeducação respiratória. Em 2011, Hagman et al.⁽²⁾ concluíram que pacientes com DR se beneficiam da reeducação respiratória, mesmo ao final de um período de 5 anos de acompanhamento. Em 2015, Jones et al.⁽⁶⁾ verificaram que a terapia manual não agrega benefícios à reeducação respiratória na mesma população. Contudo, as diferenças entre os métodos de recrutamento, bem como entre os programas de reeducação respiratória e a falta de descrição dos protocolos, mostram a necessidade de mais ensaios clínicos neste campo de pesquisa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à natureza complexa e multifacetada da DR, é necessária uma avaliação holística multidimensional para o diagnóstico preciso desse quadro respiratório. Sendo esse o caso, três domínios-chave — aspectos bioquímicos, aspectos biomecânicos e sintomas

respiratórios — exigem uma investigação mais aprofundada para melhorar nossa compreensão da DR.^(17,25) Além disso, com base em nossa análise crítica da literatura existente, acreditamos que os domínios psicológico, social e fisiológico também têm um impacto significativo na patologia e gravidade da DR (Figura 2). Finalmente, o tratamento de pacientes com DR precisa ser mais bem investigado, não apenas por causa da falta de uma ferramenta diagnóstica que permita o recrutamento consistente de participantes, mas também devido à escassez de ECRs que testem protocolos bem definidos para esse grupo de pacientes.

A falta de estudos que investiguem os sintomas respiratórios de DR, assim como seus aspectos bioquímicos, biomecânicos, psicológicos, sociais e fisiológicos, perpetua a má compreensão e muitas vezes resulta em atraso no diagnóstico da doença. Portanto, o desenvolvimento de uma ferramenta de avaliação multidimensional específica para DR, bem como um conjunto de medidas padronizadas de desfechos clínicos para identificar e monitorar a eficácia do tratamento são pré-requisitos essenciais para melhorar os serviços prestados a indivíduos com DR.

REFERÊNCIAS

- Hagman C, Janson C, Emtner M. A comparison between patients with dysfunctional breathing and patients with asthma. *Clin Respir J*. 2008;2(2):86-91. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2007.00036.x>
- Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining - a five-year follow-up of patients with dysfunctional breathing. *Respir Med*. 2011;105(8):1153-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.006>
- Barker NJ, Jones M, O'Connell NE, Everard ML. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12(12):CD010376. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010376>
- Barker N, Everard ML. Getting to grips with "dysfunctional breathing." *Paediatr Respir Rev*. 2015;16(1):53-61. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.10.001>
- Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Price D. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim Care Respir J*. 2005;14(2):78-82. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2004.10.007>
- Jones M, Troup F, Nugus J, Roughton M, Hodson M, Rayner C, et al. Does manual therapy provide additional benefit to breathing retraining in the management of dysfunctional breathing? A randomised controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2015;37(9):763-70. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.941020>
- De Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare but relevant comorbidity. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1068-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00130212>
- Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ*. 2001;322(7294):1098-100. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7294.1098>
- Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing : a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir J*. 2016;25(141):287-94. <https://doi.org/10.1183/16000617.0088-2015>
- Han JN, Stegen K, De Valck C, Clément J, Van de Woestijne KP. Influence of breathing therapy of complaints, anxiety, and breathing pattern with hyperventilation syndrome and anxiety disorders. *J Psychosom Res*. 1996;41(5):481-93. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(96\)00220-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(96)00220-6)
- Gilbert C. Emotional sources of dysfunctional breathing. *J Bodyw Mov Ther*. 1998;2(4):224-30. [https://doi.org/10.1016/S1360-8592\(98\)80019-3](https://doi.org/10.1016/S1360-8592(98)80019-3)
- DeGuire S, Gevirtz R, Hawkinson D, Dixon K. Breathing retraining: a three-year follow-up study of treatment for hyperventilation syndrome and associated functional cardiac symptoms. *Biofeedback Self Regul*. 1996;21(2):191-8. <https://doi.org/10.1007/BF02284695>
- Howell JB. The hyperventilation syndrome: a syndrome under threat? *Thorax*. 1997;52 Suppl 3:S30-4. <https://doi.org/10.1136/thx.52.2008.S30>
- Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*. 2009;64 Suppl 1:i1-51. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.110726>
- Jones M, Harvey A, Marston L, O'Connell NE. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5(5):CD009041 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009041.pub2>
- Gardner WN. The pathophysiology of hyperventilation disorders. *Chest*. 1996;109(2):516-34. <https://doi.org/10.1378/chest.109.2.516>
- Courtney R, Greenwood KM, Cohen M. Relationships between measures of dysfunctional breathing in a population with concerns about their breathing. *J Bodyw Mov Ther*. 2011;15(1):24-34. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.06.004>
- Jack S, Rossiter HB, Pearson MG, Ward SA, Warburton CJ, Whipp BJ. Ventilatory responses to inhaled carbon dioxide, hypoxia, and exercise in idiopathic hyperventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(2):118-25. <https://doi.org/10.1164/rccm.200207-7200C>
- Kerr WJ, Gliebe PA, Dalton JW. Physical Phenomena Associated with Anxiety States: The Hyperventilation Syndrome. *Cal West Med*. 1938;48(1):12-6.
- Warburton CJ, Jack S. Can you diagnose hyperventilation? *Chron Respir Dis*. 2006;3(3):113-5. <https://doi.org/10.1191/1479972306cd116ed>
- Jack S, Rossiter HB, Warburton CJ, Whipp BJ. Behavioral influences and physiological indices of ventilatory control in subjects with idiopathic hyperventilation. *Behav Modif*. 2003;27(5):637-52. <https://doi.org/10.1177/0145445503256318>
- Vansteenkiste J, Rochette F, Demedts M. Diagnostic tests of hyperventilation syndrome. *Eur Respir J*. 1991;4:393-9.
- van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res*. 1985;29(2):199-206. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(85\)90042-X](https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90042-X)
- Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, Haniotou A, Evangelodimou A, Fildissis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire-NQ. *J Asthma*. 2014;51(8):839-46. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.922190>
- van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *Eur Respir J*. 2015;1(1). pii: 00001-2015.
- Hegel MT, Abel GG, Etscheidt M, Cohen-Cole S, Wilmer CI. Behavioral

- treatment of angina-like chest pain in patients with hyperventilation syndrome. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1989;20(1):31-9. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(89\)90005-0](https://doi.org/10.1016/0005-7916(89)90005-0)
27. Grossman P, de Swart JC. Diagnosis of hyperventilation syndrome on the basis of reported complaints. *J Psychosom Res*. 1984;28(2):97-104. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(84\)90001-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(84)90001-1)
 28. Hornsveid HK, Garssen B, Dop MJ, van Spiegel PI, de Haes JC. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet*. 1996;348(9021):154-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)02024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)02024-7)
 29. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
 30. Courtney R, Cohen M. Investigating the claims of Konstantin Buteyko, M.D., Ph.D.: The relationship of breath holding time to end tidal CO₂ and other proposed measures of dysfunctional breathing. *J Altern Complement Med*. 2008;14(2):115-23. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.7204>
 31. Courtney R, Greenwood KM. Preliminary investigation of a measure of dysfunctional breathing symptoms: The Self Evaluation of Breathing Questionnaire (SEBQ). *Int J Osteopath Med*. 2009;12(4):121-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2009.02.001>
 32. Agache I, Ciobanu C, Paul G, Rogoza L. Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma - incidence and risk factors. *Clin Trans Allergy*. 2012;2(1):18. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-2-18>
 33. Combes P, Fauvage B. Combined effects of hypocapnia and nicardipine on airway resistance: a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51(6):385-8. <https://doi.org/10.1007/s002280050218>
 34. Brijker F, van den Elshout FJ, Heijdra YF, Bosch FH, Folgering HT. Effect of acute metabolic acid/base shifts on the human airway calibre. *Respir Physiol*. 2001;124(2):151-8. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(00\)00196-1](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(00)00196-1)
 35. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 36. Courtney R, van Dixhoorn J, Greenwood KM, Anthonissen EL. Medically unexplained dyspnea: partly moderated by dysfunctional (thoracic dominant) breathing pattern. *J Asthma*. 2011;48(3):259-65. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.554942>
 37. Courtney R, Cohen M, Reece J. Comparison of the Manual Assessment of Respiratory Motion (MARM) and the Hi Lo Breathing Assessment in determining a simulated breathing pattern. *Int J Osteopath Med*. 2009;12(3):86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2008.10.002>
 38. De Troyer A, Estenne M. Functional anatomy of the respiratory muscles. *Clin Chest Med*. 1988;9(2):175-93.
 39. Janssens L, Pijnenburg M, Claeys K, McConnell AK, Troosters T, Brumagne S. Postural strategy and back muscle oxygenation during inspiratory muscle loading. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(7):1355-62. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182853d27>
 40. Sieck GC, Ferreira LF, Reid MB, Mantilla CB. Mechanical properties of respiratory muscles. *Compr Physiol*. 2013;3(4):1533-67. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130003>
 41. Hruska Jr R. Influences of dysfunctional respiratory mechanics on orofacial pain. *Dent Clin North Am*. 1997;41(2):211-27.
 42. Wolf SG. Diaphragmatic spasm : a neglected cause of dyspnoea and chest pain. *Integr Physiol Behav Sci*. 1994;29(1):74-6. <https://doi.org/10.1007/BF02691282>
 43. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):180-4. <https://doi.org/10.1513/pats.200508-093DO>
 44. Lewit K. Manipulative therapy in rehabilitation of the locomotor system. 3rd ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 1999.
 45. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995;8(8):1398-420. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08081398>
 46. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: Global Initiative for Asthma; 2016.
 47. Cluff RA. Chronic hyperventilation and its treatment by physiotherapy: discussion paper. *J R Soc Med*. 1984;77(10):855-62. <https://doi.org/10.1177/014107688407701011>
 48. Law N, Ruane LE, Low K, Hamza K, Bardin PG. Dysfunctional breathing is more frequent in chronic obstructive pulmonary disease than in asthma and in health. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;247:20-23. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.08.011>
 49. Courtney R, van Dixhoorn J, Cohen M. Evaluation of breathing pattern: comparison of a Manual Assessment of Respiratory Motion (MARM) and respiratory induction plethysmography. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008;33(2):91-100. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9052-3>
 50. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
 51. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*. 2004;125(2):683-90. <https://doi.org/10.1378/chest.125.2.683>
 52. Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M, et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714-8. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000179581.68566.7d>
 53. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;106(5):1432-7. <https://doi.org/10.1378/chest.106.5.1432>
 54. Suzuki M, Hiroshi T, Aoyama T, Tanaka M, Ishii H, Kishihara M, et al. Nonlinear measures of heart rate variability and mortality risk in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1454-60. <https://doi.org/10.2215/CJN.09430911>
 55. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PIZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1998;113(2):327-33. <https://doi.org/10.1378/chest.113.2.327>
 56. Courtney R, Cohen M, van Dixhoorn J. Relationship between dysfunctional breathing patterns and ability to achieve target heart rate variability with features of "coherence" during biofeedback. *Altern Ther Health Med*. 2011;17(3):38-44.
 57. Lum LC. Respiratory alkalosis and hypocarbia. The role of carbon dioxide in the body economy. *Chest Heart Stroke J*. 1978;2(1):31-4.
 58. Malmberg LP, Tamminen K, Sovijärvi AR. Orthostatic increase of respiratory gas exchange in hyperventilation syndrome. *Thorax*. 2000;55(4):296-301. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.4.295>
 59. Chenivesse C, Similowski T, Bautin N, Fournier C, Robin S, Wallaert B, et al. Severely impaired health-related quality of life in chronic hyperventilation patients: exploratory data. *Respir Med*. 2014;108(3):517-23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.024>
 60. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J*. 2011;37(2):416-25. <https://doi.org/10.1183/09031936.00031810>
 61. van de Weert-van Leeuwen PB, Slieker MG, Hulzebos HJ, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;39(4):893-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00086211>
 62. Tobin MJ, Perez W, Guenther SM, D'Alonzo G, Dantzer DR. Breathing pattern and metabolic behavior during anticipation of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(4):1306-12. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.60.4.1306>
 63. Conway AV. Breathing and feeling. In: Timmons B, Ley R, editors. Behavioral and psychological approaches to breathing disorders. London: Springer; 1994. p. 243-51. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9383-3_18
 64. Studer R, Danuser B, Hildebrandt H, Arial M, Gomez P. Hyperventilation complaints in music performance anxiety among classical music students. *J Psychosom Res*. 2011;70(6):557-64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.11.004>
 65. Han JN, Stegen K, Simkens K, Caubergs M, Schepers R, Van den Bergh O, et al. Unsteadiness of breathing in patients with hyperventilation syndrome and anxiety disorders. *Eur Respir J*. 1997;10(1):167-76. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10010167>
 66. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Prodger P, Price D. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(2):110-5. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.2.110>
 67. Ritz T, Rosenfield D, Meuret AE, Bobb C, Steptoe A. Hyperventilation symptoms are linked to a lower perceived health in asthma patients. *Ann Behav Med*. 2008;35(1):97-104. <https://doi.org/10.1007/s12160-007-9014-7>
 68. Lindeboom I, van der Giessen G. Hyperventilation and therapy [Article in Dutch]. *Dutch J Phys Ther*. 1980;90(1):18-21.
 69. Jacobson E. Progressive relaxation. 2nd ed. Oxford: Univ Chicago Press; 1938. 44 p.