



**CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE INOMOGENEIDADE NA VENTILAÇÃO,
ANORMALIDADE DE PEQUENAS VIAS AÉREAS E INTOLERÂNCIA AO
EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DPOC**

CLÁUDIO ALESSANDRO LACERDA DE DEUS

Rio de Janeiro – RJ

2017



**CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE INOMOGENEIDADE NA VENTILAÇÃO,
ANORMALIDADE DE PEQUENAS VIAS AÉREAS E INTOLERÂNCIA AO
EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DPOC**

Dissertação apresentada ao Mestrado em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta como requisito para obtenção do grau de mestre, na linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro – RJ

2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM



**ASSOCIAÇÃO ENTRE INOMOGENEIDADE NA VENTILAÇÃO,
ANORMALIDADE DE PEQUENAS VIAS AÉREAS E INTOLERÂNCIA AO
EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DPOC**

CLÁUDIO ALESSANDRO LACERDA DE DEUS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta como requisito parcial para obtenção do título de Mestre na linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Data da aprovação:

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: _____

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. FERNANDO SILVA GUIMARÃES
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. ARTHUR DE SÁ FERREIRA
CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: _____

Prof. Dr. THIAGO THOMAZ MAFORT
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus filhos Pedro Luiz e Joana com a intenção de que saibam que, somente com esforço, estudo e dedicação, são construídas as conquistas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pela compreensão, apoio e carinho ao longo desta investida em qualificação pessoal e profissional.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, todo respeito e gratidão.

Aos professores doutores Fernando Guimarães e Patrícia Vigário, obrigado pela parceria e colaboração para a realização da pesquisa.

Aos professores do Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação, sou grato pelos ensinamentos que oportunizaram a cada uma das disciplinas cumpridas.

Aos colegas de turma, obrigado pela convivência nos momentos de angústia e alegria.

Aos pacientes, muito obrigado pela colaboração e participação em todas as etapas da pesquisa.

RESUMO

Introdução: Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, representando significativo impacto sócio-econômico e um problema prioritário de saúde pública. Seu impacto global segue em ascensão por conta da exposição continuada aos fatores de risco e pelo envelhecimento da população. A espirometria é essencial para a confirmação diagnóstica; entretanto, por focar na estratificação da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo - pela análise do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) -, guarda pouca correlação com os resultados centrados no paciente tais como dispneia, intolerância ao exercício, má qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e aumento na mortalidade. Em busca de elucidar as limitações ventilatórias comuns no paciente com DPOC, vem aumentando o interesse na utilização do teste do *washout* do nitrogênio (TW_{N_2}), que detecta a má distribuição na ventilação e a doença de pequenas vias aéreas, mesmo quando outros testes de função pulmonar (TFP) ainda trazem valores dentro da normalidade. Por outro lado, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) promove a avaliação integrada das respostas cardiorrespiratórias ao esforço, analisando respostas metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares durante o exercício dinâmico e possuindo, assim, importante potencial diagnóstico e prognóstico em pacientes com DPOC. **Objetivo:** Avaliar a contribuição do TW_{N_2} em respiração única em prever a QVRS e a tolerância durante o TECP em pacientes com DPOC. **Métodos:** Neste estudo transversal foram incluídos 31 pacientes com DPOC. Os participantes foram submetidos à avaliação clínica, escala de dispneia *modified Medical Research Council* (m-MRC) e questionários de QVRS, incluindo o escore *COPD assessment test* (CAT), o *36-Item Short Form Health Survey* (SF36) e o *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Também foram submetidos aos TFP, incluindo espirometria, pletismografia de corpo inteiro e TW_{N_2} . Por fim, foi avaliada a capacidade funcional e a tolerância ao exercício durante o TECP. **Resultados:** Foram avaliados 16 homens e 15 mulheres. A média de idade foi de $67,5 \pm 9,9$ anos, enquanto a carga tabágica foi $50,9 \pm 26,2$ maços-ano. Foi observado que, quanto maior a inomogeneidade na ventilação medida pela inclinação da fase III do TW_{N_2} em respiração única ($SIII_{N_2}$), menores foram o consumo de oxigênio (VO_{2pico}) e a reserva ventilatória (RVE) medidos no pico de exercício, com correlações negativas entre as variáveis ($r = -0,681$, $P < 0,0001$; $r = -0,799$, $P < 0,0001$, respectivamente). Também foi verificado que, quanto maior a $SIII_{N_2}$, maior o impacto negativo sobre a QVRS avaliada através do CAT ($r = 0,591$, $P < 0,0005$) e do sumário do componente físico medido pelo SF36 ($r = -0,475$, $P < 0,007$). **Conclusões:** A associação observada entre a inomogeneidade na ventilação e a intolerância ao exercício indica que o TW_{N_2} deva ser explorado como uma ferramenta complementar na avaliação do paciente com DPOC.

Palavras-chave: DPOC; função pulmonar; *washout* de nitrogênio; hiperinsuflação pulmonar; capacidade funcional; exercício; consumo de oxigênio; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main causes of morbidity and mortality, representing a significant socioeconomic impact and a major public health problem. Its global impact continues to rise due to the continued exposure to risk factors and the aging of the population. Spirometry is essential for diagnostic confirmation, but because it focuses on the stratification of airway obstruction severity - by the analysis of forced expiratory volume in the first second (FEV_1) -, it has little correlation with patient-centered outcomes such as dyspnea, exercise tolerance, health-related quality of life (HRQoL), and mortality. In order to elucidate the common ventilatory limitations in the COPD patient, interest in the use of the single breath nitrogen washout test (N_2SBW) has increased. N_2SBW detects poor distribution of pulmonary ventilation and small airway disease, even when other lung function tests (PFTs) still bring values within normal range. On the other hand, the cardiopulmonary exercise test (CPET) promotes the integrated evaluation of cardiorespiratory responses to exercise by analyzing metabolic, ventilatory and cardiovascular responses during dynamic exercise, thus having an important diagnostic and prognostic potential in patients with COPD. **Objective:** To evaluate the contribution of N_2SBW in predicting HRQoL and tolerance during CPET in patients with COPD. **Methods:** In this cross-sectional quantitative study 31 patients were included. The patients underwent clinical evaluation, modified Medical Research Council (m-MRC) dyspnea scale, and the HRQoL questionnaires including COPD assessment test (CAT) score, 36-Item Short Form Health Survey (SF36), and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). They were also submitted to PFTs, including spirometry, body plethysmography, and N_2SBW . Finally, they were evaluated for their functional capacity and exercise tolerance during CPET. **Results:** Sixteen men and 15 women were evaluated. The mean age was 67.5 ± 9.9 years, while the smoking load was 50.9 ± 26.2 pack-years. It was observed that the greater the inhomogeneity in ventilation measured by the phase III slope of the nitrogen washout test in single breathing ($SIII_{N_2}$), the lower the oxygen consumption (peak VO_2) and breathing reserve measured in the exercise peak due to negative correlations between the variables ($r = -0.681$, $P < 0.0001$; $r = -0.799$, $P < 0.0001$, respectively). It was also verified that the higher the $SIII_{N_2}$ there will be a greater negative impact on the HRQoL evaluated through the CAT ($r = 0.591$, $P < 0.0005$) and physical component summary measured by SF36 ($r = -0.475$, $P < 0.007$). **Conclusions:** The observed correlation between the ventilation inhomogeneity and exercise intolerance indicates that N_2SBW should be explored as a complementary tool in the evaluation of patients with COPD.

Keywords: COPD; pulmonary function; nitrogen washout; pulmonary hyperinflation; functional capacity; exercise; oxygen consumption; quality of life.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVD	Atividades de vida diária
BOLD	Iniciativa para Estudo do Impacto das Doenças Obstrutivas Pulmonares (do Inglês: <i>Burden of Obstructive Lung Diseases</i>)
CAT	Teste de avaliação do paciente com DPOC (do Inglês: <i>COPD assessment test</i>)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	Capacidade inspiratória
CO₂	Dióxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GOLD	Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (do Inglês: <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
HPD	Hiperinsuflação pulmonar dinâmica
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física (do Inglês: <i>International physical activity questionnaire</i>)

LFE	Limitação ao fluxo expiratório
METs	Equivalentes metabólicos (do Inglês: <i>Metabolic equivalents</i>)
m-MRC	Escala modificada de dispneia (do Inglês: <i>modified Medical Research Council</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
O₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PLATINO	Projeto Latino Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RVE	Reserva ventilatória
Rva	Resistência das vias aéreas
SGva	Condutância específica de vias aéreas
SIH_{N2}	Inclinação da fase III do teste do <i>washout</i> de nitrogênio em respiração única
SpO₂	Saturação periférica de oxigênio
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TECP	Teste do exercício cardiopulmonar
TFP	Testes de função pulmonar
TOF	Técnica de oscilações forçadas
TW_{N2}	Teste do <i>washout</i> de nitrogênio
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta
VC	Volume corrente
VCO₂	Produção de dióxido de carbono
VE	Ventilação-minuto
VEpico	Pico de ventilação-minuto durante o exercício máximo
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF₁/CVF	Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital
VE/ VCO₂	Equivalente ventilatório do dióxido de carbono
VF	Volume de fechamento
VF/CV	Razão entre o Volume de fechamento e Capacidade vital
VO₂	Consumo de oxigênio
VO₂pico	Pico de consumo de oxigênio durante o exercício máximo
VO₂/FC	Pulso de oxigênio
VPFE	Volume pulmonar ao final da expiração
VR	Volume residual
VRI	Volume de reserva inspiratória
ΔN₂₋₇₅₀₋₁₂₅₀	Diferença na concentração do N ₂ entre 750 mL e 1250 mL do gás expirado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa de progresso do estudo BOLD e sítios pesquisados no estudo.	19
Figura 2. Classificação integrada da DPOC através dos grupos A, B, C e D.	24
Figura 3. Nova classificação integrada “ABCD” da DPOC.	25
Figura 4. Comparação da dinâmica pulmonar em indivíduos sob condições normais de fluxo nas vias aéreas e em indivíduos com DPOC.	29
Figura 5. Fases registradas durante a manobra de respiração única para o cálculo da distribuição do gás.	33
Figura 6. Inclinação da fase III ($S_{III_{N_2}}$) no TW_{N_2}.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação espirométrica da DPOC adaptada do documento 22 atualizado GOLD, 2017.

SUMÁRIO

FOLHA DE APRESENTAÇÃO	iii
DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vi
ABSTRACT	Vii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	viii
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
SUMÁRIO	xiii
1. INTRODUÇÃO	16
1.1. A doença pulmonar obstrutiva crônica	16
1.2. Epidemiologia da DPOC	18
1.3. Fatores de risco e diagnóstico da DPOC	20
1.4. A classificação espirométrica da DPOC	21
1.5. A classificação integrada da DPOC	22
1.6. Considerações sobre a fisiopatologia da DPOC em relação à espirometria	26
1.7. Limitação de fluxo expiratório corrente, hiperinsuflação dinâmica e dispneia	27
2. FUNÇÃO PULMONAR NA DPOC	30
2.1. Espirometria	30
2.2. Pletismografia de corpo inteiro	31
2.3. Teste do <i>washout</i> de nitrogênio	32
3. CAPACIDADE FUNCIONAL AO EXERCÍCIO NA DPOC	35
3.1. Testes de exercício na DPOC	36
3.1.1. Teste de exercício cardiopulmonar	36
4. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE NA DPOC	38
5. JUSTIFICATIVA	40
6. OBJETIVOS	41

6.1. Geral	41
6.2. Específicos	42
7. MATERIAIS E MÉTODOS	42
7.1. Locais de estudo	42
7.2. Tipo de estudo	43
7.3. Caracterização da amostra	43
7.3.1. Sujeitos	43
7.3.2. Critérios de elegibilidade	43
7.3.3. Critérios de exclusão	44
7.3.4. Critérios para suspender ou encerrar a pesquisa	44
7.4. Instrumentos utilizados na coleta de dados	45
7.4.1. Teste de avaliação do paciente com DPOC – CAT	45
7.4.2. Questionário internacional de atividade física (IPAQ)	46
7.4.3. Escala de dispneia modificada da <i>Medical Research Council</i>	47
7.4.4. Questionário genérico de avaliação de qualidade de vida – SF 36- Short Form 36 Health Survey (SF36)	47
7.4.5. Questionário do Hospital St. George na Doença respiratória - St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)	47
7.4.6. Testes de função pulmonar	48
7.4.7. Teste de exercício cardiopulmonar	48
8. PROPOSTA DE ATIVIDADES E TRABALHO	50
9. ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
10. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	51
11. REFERÊNCIAS	52
12. PRODUÇÃO	57
12.1. Manuscrito 1 - Submetido à <i>Physiotherapy Theory and Practice</i>	57
13. CONCLUSÕES	86
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
15. APÊNDICES	88
15.1. Termo de consentimento livre e esclarecido	88

15.2. Ficha de avaliação clínico-funcional	90
16. ANEXOS	91
16.1. Teste de Avaliação do Paciente com DPOC (CAT)	91
16.2. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ – versão 6)	92
16.3. Escala de dispneia da <i>Medical Research Council</i> – MRC (versão em Português)	97
16.4. Versão brasileira do questionário de qualidade de vida - SF-36	98
16.5. Questionário do Hospital St. George na Doença Respiratória - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	101
16.6. Parecer de aprovação do projeto de pesquisa	107
16.7. Comprovante de submissão do manuscrito	110

1. INTRODUÇÃO

1.1. A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença frequente, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo aéreo. Esta limitação é atribuída a anormalidades nas pequenas vias aéreas e ou nas unidades alveolares, geralmente causadas por exposição significativa às partículas ou gases nocivos (GOLD, 2017).

Na DPOC, ocorre uma combinação de doença de pequenas vias aéreas, por bronquiolite obstrutiva, com destruição do parênquima pulmonar, sendo esta última evidenciada por áreas de enfisema (GOLD, 2017). Há perda da capacidade de recolhimento elástico pulmonar, aumento da resistência de vias aéreas (Rva) e consequente limitação ao fluxo expiratório (LFE), promovendo progressivo aprisionamento de ar com aumento do volume pulmonar ao final da expiração (VPFE). Isto define a presença de hiperinsuflação pulmonar e a consequente redução da capacidade inspiratória (CI) (NAYCI & TASDELEN, 2012).

Durante o exercício, ocorre consistente redução da CI, refletindo a hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HPD). Esta parece ser a principal causa de dispneia ao esforço e de reduzido desempenho ao exercício nos pacientes com DPOC (PETROVIC et al., 2012). O desenvolvimento da HPD é insidioso e mais prevalente em estágios avançados da DPOC. Porém, evidências recentes sugerem que ela também ocorre em muitos pacientes com doença leve, independente da presença da hiperinsuflação em condições estáticas. A presença de HPD é clinicamente relevante nos pacientes com DPOC em razão de sua contribuição para dispneia, intolerância ao exercício, limitações musculoesqueléticas,

morbidade e redução dos níveis de atividade física associados à doença (GAGNON et al., 2014).

Embora as medidas espirométricas, incluindo as de fluxo expiratório, sejam pré-requisitos para o diagnóstico e classificação da DPOC, os efeitos da doença sobre os volumes pulmonares estáticos e dinâmicos se correlacionam melhor com a sintomatologia do paciente e sua limitada capacidade funcional. Além disto, a HPD está associada com a redução do nível de atividade física diária, que é um importante componente da qualidade de vida (QV) (GAGNON et al., 2014).

É comum que a definição de gravidade da doença ocorra pela análise espirométrica do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), após o uso de broncodilatadores. É também frequente que o aumento ou diminuição na taxa de declínio do VEF_1 seja utilizado para analisar resultados de resposta a tratamento e prevenção de progressão de doença em pesquisas clínicas. Contudo, as mais importantes consequências da DPOC para os pacientes são a sintomatologia e QV, enquanto a correlação entre o VEF_1 e grau de dispneia, estado de saúde, tolerância ao exercício e frequência de exacerbações da doença se mostra fraca -, fato demonstrado em alguns estudos nacionais (LOPES & MELO, 2016).

Na sintomatologia experimentada pelos pacientes com DPOC, a dispneia é o mais comum. Efetivamente este problemático sintoma e sua associação com a deterioração do estado de saúde representam grande desafio. A cronicidade da dispneia, a redução da capacidade para o exercício e a inatividade física habitual estão inexoravelmente interligadas e são fortes preditoras de redução da sobrevida na DPOC (O'DONNELL et al., 2016).

1.2. EPIDEMIOLOGIA DA DPOC

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 65 milhões de pessoas apresentem DPOC de moderada a grave. Cerca de 90% das mortes por DPOC ocorrem nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Em 2005, a OMS apontou o total de mortes pela DPOC em número superior a 3 milhões de pessoas, correspondendo a 5% de todas as mortes no mundo. Em 2002, a DPOC figurava como a quinta principal causa de morte, mas estima-se que será a terceira principal causa de morte em todo o mundo em 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Na América Latina, o estudo PLATINO (Projeto Latino Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar), contou com a participação de diversos países da América Latina, dentre eles o Brasil. As cidades escolhidas para a investigação foram São Paulo (Brasil), Cidade do México (México), Montevideu (Uruguai) e Caracas (Venezuela). O estudo determinou a prevalência da DPOC, que variou de 7,8% no México a 19,8% no Uruguai. No Brasil, a prevalência foi de 15,8% na cidade de São Paulo. Esse número observado para a população brasileira representa uma prevalência estimada de 7,3 milhões de indivíduos. Em nosso país vem ocorrendo progressivamente um aumento do número de óbitos por DPOC nos últimos 20 anos em ambos os sexos (MENEZES et al., 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2015).

Outro estudo epidemiológico de larga escala para avaliação do Impacto de Doenças Pulmonares Obstrutivas, denominado *Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD), ilustrado na Figura 1, já foi concluído em 29 países e ainda cursa em outros nove. Busca avaliar a prevalência e a presença de fatores de risco para a DPOC em indivíduos de 40 anos ou mais. Os resultados apontam para pior função pulmonar em relação aos estudos

prévios com prevalência de DPOC moderada a muito grave em 10,1%, sendo 11,8% entre homens e 8,5% entre as mulheres, além de 3-11% de prevalência entre os não fumantes. Com base no estudo BOLD e outros de larga escala, foram estimados 384 milhões de casos de DPOC no ano de 2010, com uma prevalência global de 11,7% (intervalo de confiança de 95%: 8,4%-15%) (GOLD, 2017).

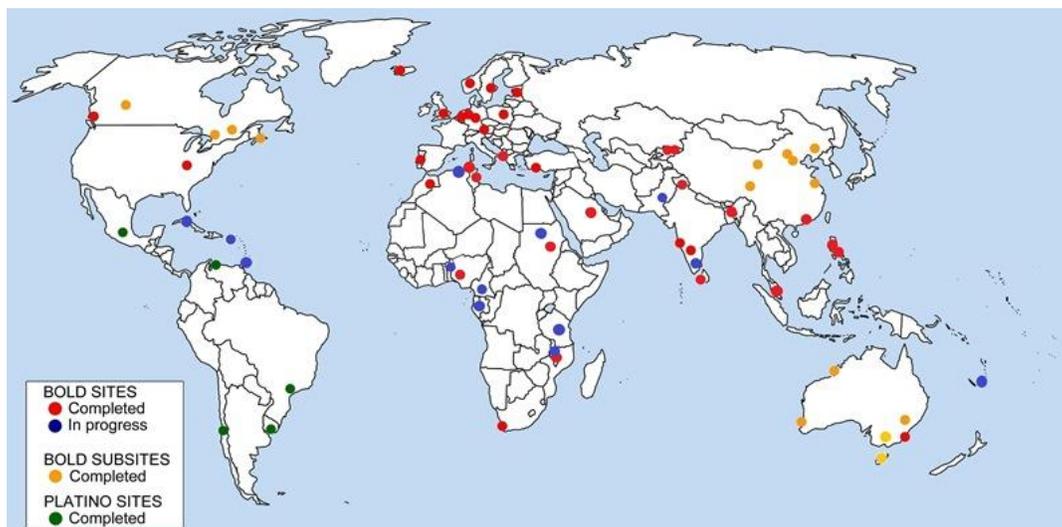


Figura 1. Mapa de progresso do estudo BOLD e sítios pesquisados no estudo PLATINO.

Fonte: <http://www.boldstudy.org/>

A Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*) elenca a DPOC como a quarta causa de morte no mundo e a descreve como altamente prevalente, sendo a principal causa de morbidade crônica e mortalidade. O impacto global está em ascensão por conta da exposição continuada aos fatores de risco e pelo envelhecimento da população (GOLD, 2017).

1.3. FATORES DE RISCO E DIAGNÓSTICO DA DPOC

O diagnóstico clínico da DPOC deve ser considerado em pacientes que cursam com dispneia, tosse crônica ou expectoração, e/ou história de exposição aos fatores de risco da doença. Neste contexto clínico, a realização da espirometria é essencial para a confirmação da obstrução ao fluxo aéreo. A prevalência de erros diagnósticos e do subdiagnóstico está na faixa de 64%, devido a vários fatores, principalmente à baixa utilização de espirometria, estimada para apenas 20% dos casos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2016).

A principal etiologia da DPOC é o tabagismo ativo, cujo banimento seria suficiente para reduzir drasticamente o número de casos da doença. Durante muitos anos, considerou-se que apenas 15% dos fumantes desenvolveriam DPOC. Nas últimas décadas, entretanto, demonstrou-se que a continuidade do tabagismo determina obstrução ao fluxo aéreo em até 50% dos indivíduos com mais de 70 anos (MENEZES et al., 2005). A exposição ao tabaco é a principal etiologia da doença, mas outros poluentes ambientais, como partículas e gases (queima de biomassa), também são importantes. A exposição à biomassa tem sido um desses fatores alvo. Em todo o mundo, são quase 3 bilhões de pessoas expostas à fumaça da combustão de biomassa, seja para cozinhar ou como fonte de energia para o aquecimento doméstico. Nesses locais, incluindo grande parte da população rural do Brasil, a poluição doméstica também é responsável pela etiologia da DPOC (MENEZES et al., 2005; Ministério da Saúde do Brasil, 2015).

Assim, tabagismo, fumo passivo, exposição ocupacional à poeiras ou agentes químicos, poluição ambiental, poluição por queima de biomassa para aquecimento de ambientes internos ou cozimento de alimentos, infecções respiratórias recorrentes na

infância, alteração genética com grave deficiência de alfa1-antitripsina (inibidor de protease), o estado socioeconômico e o envelhecimento populacional são tidos por fatores de risco (GOLD, 2017).

1.4. A CLASSIFICAÇÃO ESPIROMÉTRICA DA DPOC

A espirometria é um teste de função pulmonar que faz o diagnóstico e avalia a gravidade do distúrbio ventilatório obstrutivo em pacientes com DPOC. Tal distúrbio é identificado em medidas e gráficos do volume e fluxo do ar expirado. São utilizadas manobras expiratórias forçadas que permitem a leitura do VEF_1 e da capacidade vital forçada (CVF), que representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo a partir do ponto de máxima inspiração (PEREIRA et al., 2002). Para o diagnóstico de DPOC, é necessária a presença de distúrbio ventilatório obstrutivo e que, após uso de broncodilatador inalatório, ocorra um resultado da relação entre o VEF_1 e a CVF inferior a 0,70 - $VEF_1/CVF < 0,70$ pós-BD (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2016).

A gravidade da DPOC é definida pelo VEF_1 , em valor percentual do predito, estando esse índice relacionado com a mortalidade, o risco de exacerbação e os desfechos clínicos como, por exemplo, as exacerbações. A iniciativa GOLD classifica a gravidade da DPOC segundo os valores de VEF_1 . Entretanto, o uso da relação VEF_1/CVF , sem considerar os seus valores preditos ajustados para a idade para definir o diagnóstico de DPOC pode causar diagnósticos falso-positivos, especialmente em idosos (Tabela 1) (TIMMINS et al., 2012).

Tabela 1. Classificação espirométrica da DPOC adaptada do documento atualizado GOLD, 2017.

Classificação	Gravidade	Valores de VEF₁
GOLD 1	Leve	VEF ₁ ≥80% predito
GOLD 2	Moderado	50% ≤ VEF ₁ <80% predito
GOLD 3	Grave	30% ≤ VEF ₁ <50% predito
GOLD 4	Muito grave	VEF ₁ <30% predito

1.5. A CLASSIFICAÇÃO INTEGRADA DA DPOC

A classificação espirométrica da DPOC faz uso do VEF₁ para estratificar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo. Entretanto, há pouca correlação entre as reduções do VEF₁ e os resultados centrados no paciente, tais como dispneia, intolerância ao exercício, má qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e aumento da mortalidade (BRUSASCO et al., 2015).

A avaliação da DPOC deve determinar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, bem como o seu impacto no estado de saúde do paciente e o risco de eventos futuros como exacerbações, internações hospitalares e morte. Para tanto, os seguintes aspectos devem ser considerados: sintomatologia atual do paciente, gravidade da anormalidade espirométrica, risco de exacerbações e presença de comorbidades (GOLD, 2017).

A iniciativa GOLD propôs, em 2011, a classificação integrada com divisão em grupos A, B, C e D, ilustrados na Figura 2. A sintomatologia atual do paciente é avaliada pelo resultado do preenchimento da escala de dispneia da *modified Medical Research*

Council (m-MRC) e do teste de avaliação do paciente DPOC (*COPD assessment test - CAT*). A gravidade da anormalidade espirométrica remonta à classificação GOLD 1, 2, 3 e 4. O risco de exacerbações, entendidas por piora nos sintomas respiratórios e necessidade de mudanças na terapia medicamentosa, pode ser estimado de três maneiras: 1) utilizando a classificação espirométrica, em que GOLD 3 e 4 indica alto risco; 2) utilizando a história de exacerbações do próprio paciente, em que duas ou mais exacerbações em um ano indicando alto risco; e 3) utilizando o histórico de hospitalizações no ano antecedente (GOLD, 2015).

Na interpretação da Figura 2, o Grupo A apresenta baixo risco de exacerbações e menos sintomas. Neste, os pacientes recebem classificação espirométrica GOLD 1 ou 2, risco/história de exacerbação 0 ou 1 sem referir hospitalização, apresentam sintomatologia atual avaliada pelo m-MRC de valor 0 ou 1 e contagem do CAT <10. No grupo B, há baixo risco de exacerbações, porém mais sintomas: GOLD 1 ou 2, risco/história de exacerbação 0 ou 1 sem referir hospitalização, escore CAT ≥ 10 e m-MRC grau ≥ 2 . No grupo C, há maior mudança no perfil de risco para exacerbações, porém com poucos sintomas: GOLD 3 ou 4, risco/história de exacerbações ≥ 2 exacerbações por ano (ou ≥ 1 hospitalização por exacerbação), escore do CAT <10 e m-MRC grau 0-1. No grupo D, se enquadram os pacientes com maior perfil de risco para exacerbações e maior incidência de sintomatologia: GOLD 3 ou 4, risco/história de exacerbações ≥ 2 exacerbações por ano (ou ≥ 1 hospitalização por exacerbação), escore do CAT ≥ 10 e m-MRC ≥ 2 (GOLD, 2015).

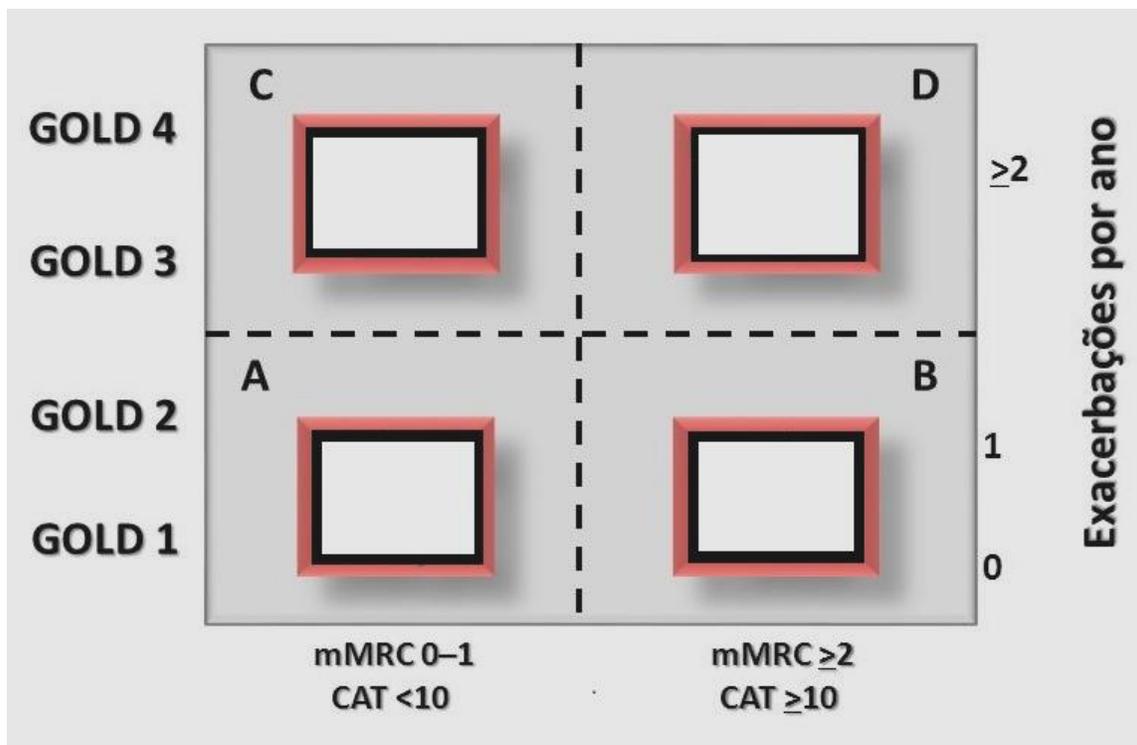


Figura 2. Classificação integrada da DPOC através dos grupos A, B, C e D. Fonte: www.gold.COPD.com

A ferramenta “ABCD” tem sido muito utilizada nos últimos anos e representa um importante avanço. Essa ferramenta vai além da classificação espirométrica e incorpora os impactos relatados pelo paciente, além de destacar a importância da prevenção das exacerbações no seguimento do paciente com DPOC. Todavia, foram identificadas importantes limitações, que são justificativas de sua revisão. Em primeiro lugar, a classificação integrada não se fez melhor que a espirométrica em prever mortalidade ou outros importantes desfechos. Além disso, os pacientes classificados no grupo “D” tinham seus resultados modificados por dois parâmetros (função pulmonar e/ou número de exacerbações), causando certa confusão. Assim, a iniciativa GOLD aprimorou a sistemática

para se efetuar a classificação integrada, conforme esquematizado na Figura 3 (GOLD, 2017).

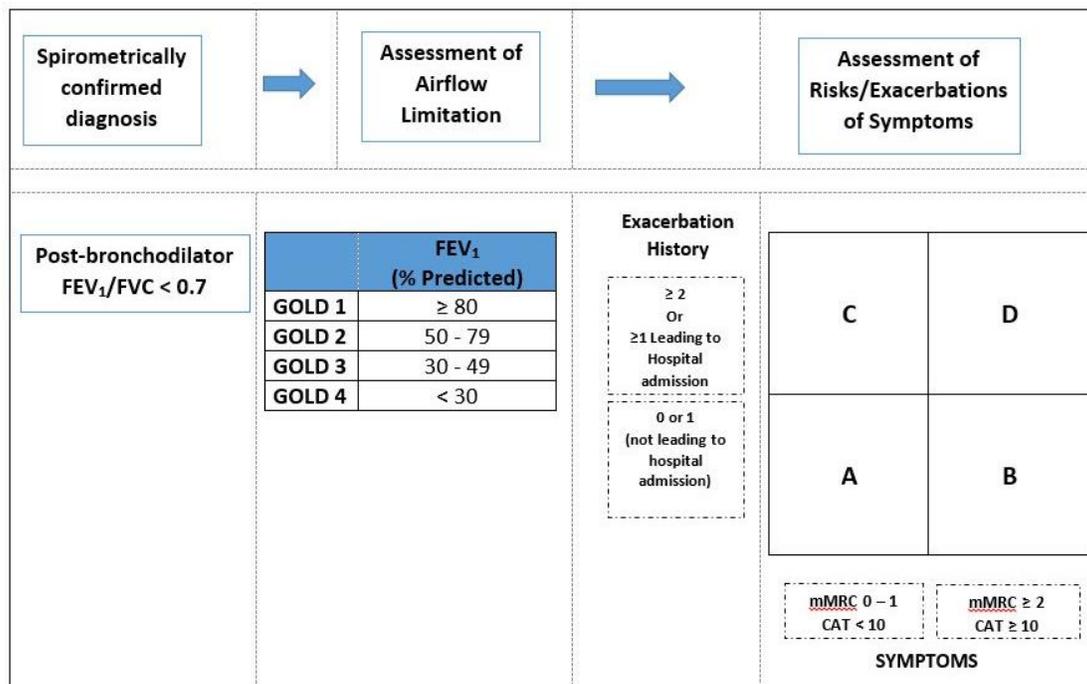


Figura 3. Nova classificação integrada “ABCD” da DPOC. Fonte: <https://i0.wp.com/www.upinhealth.com/wp-content/uploads/2016/12/New-GOLD-ABCD-Assessment-Tool-2017.jpg>

Assim, o primeiro passo é a confirmação do diagnóstico da DPOC por meio da espirometria ($VEF_1/CVF < 0,70$ pós-BD). Em sequência, a classificação da gravidade da obstrução ao fluxo expiratório (análise de VEF_1). E, finalmente, a avaliação dos riscos e de exacerbação dos sintomas. Deve ser notada a separação entre a classificação espirométrica e os grupos “ABCD” (sintomas e histórico de exacerbações). O VEF_1 mantém sua relevância ao nível populacional para prever mortalidade e hospitalizações ou propostas

de tratamento não farmacológico como, por exemplo, cirurgias de redução volumétrica e transplante pulmonar. No entanto, no nível individual, claramente perde sua precisão, não devendo ser utilizada isoladamente para determinar todas as opções terapêuticas. Esta nova forma de abordagem reconhece a limitação do VEF_1 para a tomada de decisão clínica em nível individual. Destaca por outro lado a importância da sintomatologia do paciente e dos riscos de exacerbações para guiar a terapêutica (GOLD, 2017).

1.6. CONSIDERAÇÕES SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA DPOC EM RELAÇÃO À ESPIROMETRIA

O VEF_1 e a relação VEF_1/CVF medem o dano às vias aéreas e parênquima pulmonar de forma global, mas não refletem a heterogeneidade da fisiopatologia. Tais medidas ditam o diagnóstico de obstrução do fluxo aéreo (VEF_1/CVF) e a gravidade da DPOC (VEF_1 em % do predito), mas sem distinção entre o componente de enfisema e o de doença de pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva), que possuem diferentes implicações clínicas em termos de resposta ao tratamento, de caracterização dos sintomas e de prognóstico. O enfisema é a destruição do parênquima pulmonar. Causa redução da área de superfície disponível para a troca gasosa, o que implica na perda de retração elástica e gera estreitamento, limitando o fluxo expiratório e fechando das vias aéreas. Já a doença de pequenas vias aéreas cursa com inflamação, fibrose, espessamento de parede e presença excessiva de muco - causas de obstrução ao fluxo aéreo (TIMMINS et al., 2012).

A medida do VEF_1 se dirige ao propósito de diagnóstico e estadiamento da DPOC, mas guarda pobre correlação com o desempenho ao exercício, a dispneia e a QV (COOPER, 2009).

1.7. LIMITAÇÃO DE FLUXO EXPIRATÓRIO CORRENTE, HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA E DISPNEIA

Em DPOC o componente de enfisema determina perda de retração elástica do parênquima pulmonar, reduzindo a pressão de retração elástica máxima. O equilíbrio entre a força muscular inspiratória e a distensibilidade do sistema, ora altamente complacente, ocorre a volumes pulmonares acima do normal, determinando elevação de capacidade pulmonar total (CPT) (BARRETO, 2002).

A capacidade residual funcional (CRF) também se eleva às custas de mecanismos estáticos e dinâmicos. De forma estática, em razão da perda de retração elástica e alta complacência - modificando a curva de relação volume-pressão do sistema respiratório -, com o equilíbrio mecânico ocorrendo em volumes acima da faixa normal. De forma dinâmica, por conta da limitação de fluxo expiratório corrente e hiperinsuflação pulmonar. Aqui, o processo expiratório passivo interrompe-se pela inspiração seguinte antes que a expiração anterior se complete. Isto aumenta a pressão positiva intrínseca ao final da expiração – PEEP_i –, ou seja, no encerramento da expiração antes que a diferença de pressão através do sistema respiratório passivamente alcance o zero (BARRETO, 2002).

Havendo LFE corrente, o fluxo expiratório não poderá ser aumentado, nem mesmo pelo incremento do esforço muscular expiratório e elevação nas pressões pleural e alveolar, por já ser máximo no nível do volume corrente (VC). O sistema respiratório estará limitado na qualidade de gerador de fluxo, e maiores taxas de fluxo expiratório só poderão ser atingidas por redução de resistência nas vias aéreas ou aumento da capacidade de recolhimento elástico dos pulmões (BARRETO, 2002).

Se a LFE se desenvolver durante o exercício, o VPFE começará a aumentar e a CI a diminuir, sinalizando a existência de HPD (TANTUCCI, 2013). Na presença de LFE, o VPFE aumenta, requerendo mais trabalho respiratório sob maior custo energético. Durante o exercício, aumentos do VPFE com HPD se desenvolvem, o que resulta em piora da dispneia e da QV. VPFE, HPD e CI se correlacionam mais fortemente ao grau de dispneia e tolerância ao exercício comparativamente ao VEF_1 . O fenômeno fisiopatológico de hiperinsuflação é a conexão central entre as medidas de função pulmonar, a capacidade para o exercício e o desencadeamento de sintomas (COOPER, 2009).

Na DPOC, diante da alteração patológica de hiperinsuflação excessiva dos pulmões, ocorre diminuição linear da CI ao compasso do aumento da LFE. Assim, a diminuição da CI reflete o aumento da obstrução das vias aéreas, mesmo em pacientes com doença espirometricamente classificada como leve, onde o VEF_1 é quase inalterado. A medida de CI é considerada um bom indicador de gravidade, enquanto a proporção da CI em relação à CPT prediz mortalidade e falência respiratória (LANGE et al., 2016).

Durante o exercício, o VPFE aumenta, a CI e o volume de reserva inspiratória (VRI) diminuem e a expansão do VC é limitada à medida que se aproxima a CPT (Figura 1). Na DPOC avançada, a CI é muito baixa, podendo significar um VRI atingindo mínimos valores (~ 0,5 L abaixo da CPT) em baixas intensidades de exercício. Aumentos adicionais da ventilação tornam-se impossíveis e o exercício é encerrado. Durante o exercício, o *drive* respiratório central continua a aumentar, mas a capacidade da reposta muscular respiratória aos impulsos neurais diminui progressivamente em razão dos efeitos da HPD (redução crítica no VRI). Torna-se necessário um esforço respiratório muito maior para gerar o

mesmo volume corrente em repouso, conduzindo assim a uma intolerável falta de ar (LANGE et al., 2016).

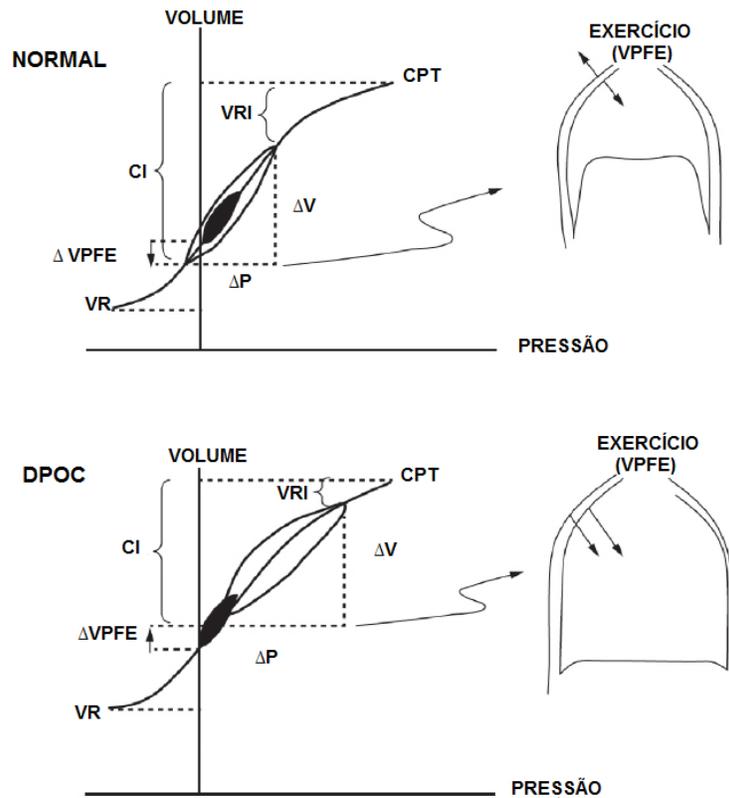


Figura 4. Comparação da dinâmica pulmonar em indivíduos sob condições normais de fluxo nas vias aéreas e em indivíduos com DPOC mostrando as curvas pressão-volume no nível corrente durante o repouso (área preenchida) e ao exercício (área aberta). Fonte: Adaptação da figura reproduzida por LANGE et al., 2016.

2. FUNÇÃO PULMONAR NA DPOC

Os testes de função pulmonar (TFP) são essenciais para o diagnóstico e avaliação de gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, podendo ser utilizados ainda na determinação do prognóstico e na avaliação da resposta terapêutica na DPOC. A espirometria é o TFP mais importante e mais utilizado na prática clínica. Avanços tecnológicos melhoraram a qualidade do teste espirométrico e viabilizaram incorporar novos TFP na prática clínica e na pesquisa, sendo previsto um impacto positivo para tornar o diagnóstico da DPOC precoce e, ainda, facilitar melhor avaliação e acompanhamento do paciente (LOPES & MELO, 2016).

2.1. ESPIROMETRIA

A espirometria mensura o ar que entra e sai dos pulmões. Ela auxilia na prevenção das afecções pulmonares e permite diagnosticar e quantificar os distúrbios ventilatórios. Valores obtidos devem ser corrigidos e comparados com os previstos adequados à população avaliada. A interpretação dos seus resultados deve ser feita à luz dos dados clínicos e epidemiológicos. O distúrbio ventilatório obstrutivo se expressa pelo reduzido fluxo expiratório em relação ao volume pulmonar expirado, enquanto o distúrbio ventilatório restritivo é sugerido na presença de um padrão com CVF reduzida e fluxos expiratórios corrigidos normais (PEREIRA et al., 2002).

As medidas do VEF₁, embora amplamente utilizadas para classificar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo em portadores de DPOC, pouco traduzem os sintomas clínicos, a capacidade funcional para o exercício e a resposta aos broncodilatadores, sendo necessárias outras avaliações e parâmetros (GELB et al., 2004).

2.2. PLETISMOGRAFIA DE CORPO INTEIRO

A pletismografia de corpo inteiro permite medir os volumes pulmonares absolutos. Ela capta todo o volume compressível no tórax, não sendo afetada pela presença de espaços aéreos mal ventilados. Estes espaços aéreos, especialmente em pacientes com enfisema bolhoso, geram valores subestimados do volume pulmonar pelas técnicas de diluição de gases. Por isso, a pletismografia de corpo inteiro é considerada o exame padrão-ouro para medir os volumes pulmonares estáticos em pacientes obstrutivos graves (PEREIRA et al., 2002).

A exposição aos fatores de risco para DPOC, em indivíduos susceptíveis, determina uma inflamação crônica pulmonar e gera mudanças estruturais do parênquima - resultando em enfisema -, além de uma quebra do padrão normal de inflamação, reparo e defesa – ocasionando fibrose em pequenas vias aéreas. Há, por conseguinte, perda da capacidade de recolhimento elástico, limitação do fluxo expiratório, aprisionamento de ar e hiperinsuflação pulmonar (GOLD, 2017).

No paciente com DPOC, a pletismografia de corpo inteiro frequentemente mostra aumento de volume residual (VR), CRF, CPT e razão VR/CPT. Também pode haver aumento na Rva e redução na condutância específica de vias aéreas (SGva) (CASTRO et al., 2012).

A razão CI/CPT, conforme Albuquerque et al. (2006 *apud* Lopes & Melo, 2016), se faz funcionalmente mais representativa que índices tradicionais de análise de limitação ao fluxo aéreo e de hiperinsuflação pulmonar e é forte preditor para a acentuada redução do consumo máximo de oxigênio durante o exercício, além de preditor independente de mortalidade para o paciente com DPOC.

2.3. TESTE DO WASHOUT DE NITROGÊNIO

A estrutura do sistema respiratório permite a adequada distribuição e mistura do gás inalado com o gás pré-existente na árvore respiratória. No entanto, a distribuição da ventilação não se faz homogênea. Há inomogeneidade na distribuição da ventilação nas zonas de condução do ar até os bronquíolos terminais. Há inomogeneidade relativa à limitação da capacidade de difusão dos gases em ácinos estruturalmente alterados e alargados por condição patológica. A heterogeneidade na distribuição dos gases é resultante do encontro do ar na zona intermediária das zonas de condução e de difusão (ROBINSON et al., 2013).

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse sobre o uso do teste do *washout* do nitrogênio (TW_{N_2}) no intuito de medir a função de pequenas vias aéreas e a homogeneidade na distribuição da ventilação em diversas condições clínicas. O TW_{N_2} detecta a má distribuição da ventilação pulmonar e a doença de pequenas vias aéreas, mesmo quando outros testes de função pulmonar, incluindo a espirometria, ainda trazem valores dentro da normalidade. O TW_{N_2} analisa a função das pequenas vias aéreas, a “zona silenciosa” dos pulmões que, na presença da DPOC, causa significativa resistência à ventilação (LOPES, 2015).

O TW_{N_2} pode ser realizado através de duas técnicas distintas: a da respiração única e a que envolve múltiplas respirações. Enquanto a técnica da respiração única mede a mistura do gás dentro de uma única respiração, a técnica das múltiplas respirações mede a eficiência da depuração (*clearance*) do gás dentro dos pulmões. A técnica de respiração única mede a distribuição da ventilação, analisando a concentração do nitrogênio (N_2) durante a expiração da CV após uma única inspiração de 100% de oxigênio (O_2).

Graficamente, o volume expirado é plotado contra a concentração de N_2 (ROBINSON et al., 2013; LOPES, 2015)

Basicamente, há quatro fases que são registradas durante a manobra, conforme visto na Figura 5: 1) fase I (espaço morto anatômico): corresponde ao gás das vias aéreas superiores com 100% de O_2 ; 2) fase II (fase brônquica): ocorre uma elevação abrupta na concentração de N_2 com mistura de ar alveolar e brônquico; 3) fase III (fase alveolar): há um *plateau* do gás alveolar no qual as concentrações de O_2 e N_2 mudam lentamente e uniformemente – esta fase consiste inteiramente de gás alveolar; e 4) fase IV: há uma elevação abrupta na concentração de N_2 conforme as vias aéreas da base pulmonar se fecham e uma maior proporção de N_2 dos ápices pulmonares é exalada.

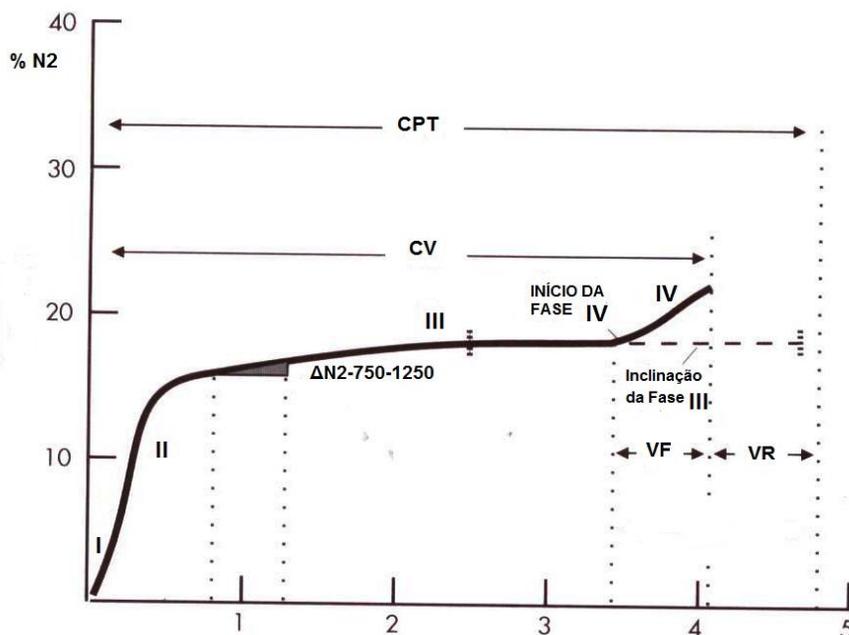


Figura 5. Fases registradas durante a manobra de respiração única para o cálculo da distribuição do gás.

Fonte: adaptação da figura reproduzida por LOPES et al., 2015.

Os principais parâmetros derivados da TW_{N_2} em respiração única são os seguintes (LOPES, 2015):

- $\Delta N_{2-750-1250}$: É a diferença na concentração do N_2 entre 750 mL e 1250 mL do gás expirado (o volume expirado inicial de 750 mL contém gás de espaço morto das fases I e II e, por isso, não é utilizado para avaliar a distribuição da ventilação).
- Inclinação da fase III ($SIII_{N_2}$): É a alteração na concentração de N_2 entre 25% e 75% do volume expirado. É relatada como $\% \Delta N_2$ por litro de volume pulmonar. Valores normais variam entre 0,5% e 1,5%. Valores elevados são indicativos de heterogeneidade na ventilação e refletem diferenças nas constantes de tempo, que são dependentes tanto da resistência como da complacência locais.
- Volume de fechamento (VF): É a porção da CV que é exalada após o início do fechamento das vias aéreas. Vai do início da fase IV até o VR. É relatado como percentagem da CV, sendo seu valor normal abaixo de 20%. Valores >20% podem ser observados nas seguintes situações: 1) idosos; 2) portadores de doença obstrutiva insipiente; 3) síndrome restritiva grave, uma vez que o volume da CRF é menor que o volume de fechamento; e 4) insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que o calibre das pequenas vias aéreas é comprimido por edema.

Marcantes anormalidades na distribuição da ventilação ocorrem na DPOC e o TW_{N_2} pode dar a compreensão dos mecanismos que justificam a má distribuição da ventilação e também a localização da doença. Valores aumentados do $SIII_{N_2}$ e da razão

entre VF e CV (VF/CV) são indicativos de heterogeneidade na ventilação e doença de pequenas vias aéreas, respectivamente (Figura 6) (ROBINSON et al., 2013).

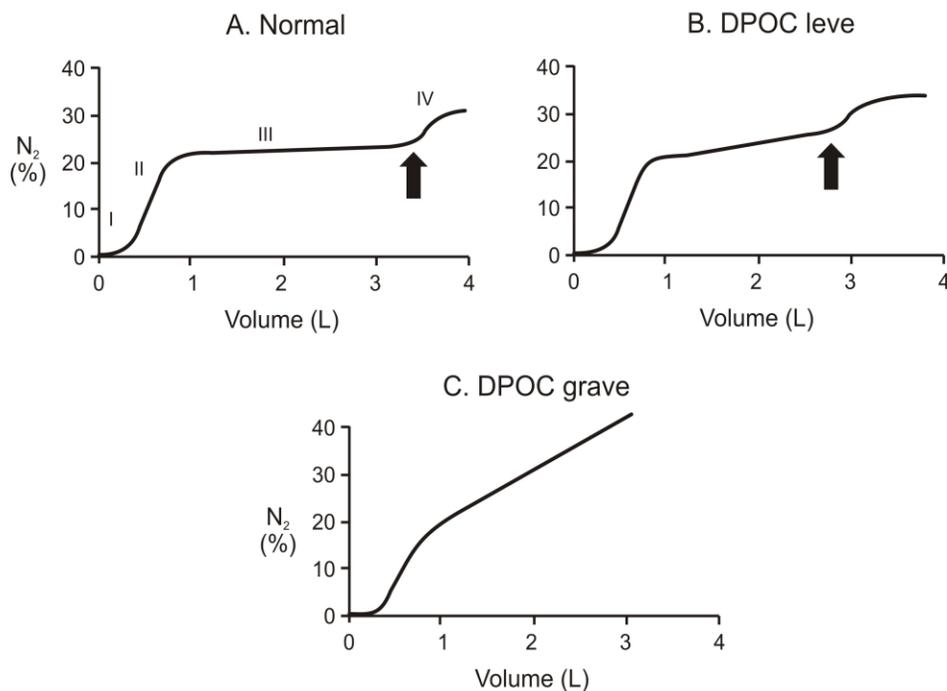


Figura 6. Inclinação da fase III ($S_{III_{N_2}}$) no TW_{N_2} : A) Indivíduos normais; B) DPOC leve e; C) DPOC grave. Fonte: Próprio autor.

3. CAPACIDADE FUNCIONAL AO EXERCÍCIO NA DPOC

A inatividade física é um importante alvo para a terapia da DPOC. O paciente declina progressivamente sua função física, o que gradualmente agrava seus sintomas. Frequentemente torna-se inapto ao trabalho, socialmente isolado e experimenta privação do sono e depressão (COOPER, 2009).

A redução de capacidade funcional ao exercício na DPOC está relacionada com a incidência de exacerbações e com a taxa de mortalidade. O principal mecanismo envolvido para a menor atividade física está na HPD, uma vez que respirar sob volumes pulmonares progressivamente maiores acarreta maior trabalho respiratório e maior percepção de dispneia. Contudo, há pouca associação entre o grau de obstrução das vias aéreas, avaliado pelos resultados espirométricos de VEF_1 , e o decréscimo esperado na capacidade funcional ao exercício (GARCIA-RIO et al., 2009).

3.1. TESTES DE EXERCÍCIO NA DPOC

Os testes de exercício em indivíduos com DPOC são meios úteis para avaliar o grau de incapacidade, o prognóstico, a presença de hipoxemia induzida pelo exercício e a resposta ao tratamento. Por sua correlação com a CI e com a ocorrência da HPD, podem ser melhores preditores do desempenho durante o exercício que a análise espirométrica do VEF_1 . Comumente utilizado na prática clínica e no âmbito da pesquisa, o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) apresenta boa validade e confiabilidade, tendo como vantagem adicional a pouca necessidade de recursos técnicos e o fato de ser a caminhada uma forma familiar de exercício. Já o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) provê medidas de dados fisiológicos e informação diagnóstica, revelando o desempenho cardíaco e pulmonar de forma mais fidedigna e completa (ÇİFTÇİ ET AL., 2014).

3.1.1 Teste de Exercício Cardiopulmonar

O TECP avalia os limites e os mecanismos da tolerância ao exercício. Fornece índices da reserva funcional dos sistemas orgânicos envolvidos na resposta ao exercício e

detecta a limitação dos sistemas no pico de exercício (ROCA & RABINOVICH, 2005). O TECP promove a avaliação integrada das respostas cardiorrespiratórias ao esforço por meio das análises das respostas metabólicas, ventilatórias, cardiovasculares e subjetivas (sintomas) durante o exercício dinâmico (envolvendo grandes grupos musculares e deslocando massa corpórea). Por isso, possui importante potencial diagnóstico e prognóstico, para além das investigações isoladas no repouso (NEDER & NERY, 2002).

Utilizando incremento rápido, em rampa, do exercício em esteira ou em cicloergômetro, o TECP monitora, a cada ciclo da respiração, as variáveis metabólicas e cardiopulmonares - consumo de oxigênio (VO_2), liberação de dióxido de carbono (VCO_2), ventilação-minuto (VE) e frequência cardíaca (FC). Gera informações gráficas integradas que possibilitam identificar o pico de consumo de O_2 durante o exercício máximo (VO_{2pico}) e o limiar de lactato. O TECP integra as variáveis obtidas, caracterizando perfis de resposta como pulso de O_2 (VO_2/FC) e equivalente ventilatório do CO_2 (VE/VCO_2) (ROCA & RABINOVICH, 2005). A reserva ventilatória (RVE) pode ser calculada como a diferença entre a ventilação voluntária máxima (VVM), medida em repouso, e a VE_{pico} , sendo relatada como percentual da VVM [$1 - (VE/MVV) \times 100$] (SIETSEMA et al., 1992). A reserva da frequência cardíaca (RFC) pode ser calculada como a diferença entre as frequências cardíacas obtidas em repouso e no pico de exercício [$(220 - age) - FC_{pico}$] (WEISMAN & ZEBALLOS, 2001).

Apesar da classificação da DPOC pelo documento GOLD mostrar que o declínio progressivo do VEF_1 mantém relação com a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo, não se pode estabelecer que ocorre o mesmo com o VO_{2pico} , uma vez que há uma fraca correlação entre VEF_1 e VO_{2pico} . Assim, faz-se necessária a avaliação não apenas da

função pulmonar como também do consumo de oxigênio e do padrão respiratório no paciente com DPOC. A avaliação do padrão respiratório resulta da análise da relação entre a ventilação-minuto (VE) e o VC durante o exercício incremental. São descritas três fases: fase 1) relação linear entre VE e VC; fase 2) aumento significativo da VE, sendo este causado principalmente pelo aumento de frequência respiratória (FR) e pequeno aumento do VC; e fase 3) aumento do VE exclusivamente pelo aumento de FR, podendo haver, ao final desta fase, queda do VC (FRISK et al., 2015).

Frisk et al. (2015) examinaram mudanças no VO_{2pico} , no pico de ventilação-minuto durante o exercício máximo (VE_{pico}) e no padrão respiratório em uma análise de pacientes com DPOC ao longo de um intervalo de 4,5 anos por meio da realização de dois TECP. Houve reduções significativas no VO_{2pico} ($P < 0,001$) e no VE_{pico} ($P < 0,001$), que foram relacionadas ao decréscimo da CI em repouso e ao VEF_1 bem como à persistência do tabagismo ao longo do período de observação. O padrão respiratório foi modificado para um menor VC máximo e um menor VC em dado valor de VE. A redução do VEF_1 foi relacionada às mudanças das curvas de parâmetros descrevendo o padrão respiratório.

Recomenda-se o TECP por ser o teste de exercício que mais precocemente detecta as anormalidades que afetam a capacidade funcional dos sistemas respiratório e cardiovascular (WEISMAN & ZEBALLOS, 2001).

4. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE NA DPOC

A QVRS é uma importante medida auto-relatada pelo paciente, destacando-se como uma medida descritiva individualizada e como desfecho em importantes estudos

clínicos. Instrumentos para aferi-la podem ser específicos para a doença ou genéricos. Os instrumentos específicos têm foco nos sintomas e limitações funcionais, enquanto os genéricos são mais amplamente aplicáveis e independem da doença subjacente, permitindo comparações da QVRS entre indivíduos doentes e saudáveis, ou ainda o comparativo do impacto de diferentes doenças (WACKER et al., 2016).

A QVRS na DPOC é determinada por certos fatores, incluindo gênero, parâmetros de função pulmonar, índice de massa corporal, tabagismo, sintomatologia, comorbidades, depressão, ansiedade e exacerbações. Fatores como dispneia, depressão, ansiedade e intolerância ao exercício têm apresentado maior correlação com o estado de saúde do que a classificação espirométrica. O VEF_1 demonstra correlação de fraca à moderada, variando entre -0,11 e -0,51 na dependência do questionário utilizado (TSILIGIANNI et al., 2011).

A DPOC traz consequências sistêmicas que implicam progressiva perda de força muscular e de condicionamento físico. O somatório de dispneia, descondicionamento físico e fraqueza muscular ocasionam importantes limitações funcionais, que são traduzidas na redução da capacidade de realizar atividades de vida diária (AVD) (KOVELIS et al., 2008).

Pacientes com DPOC experimentam redução da capacidade funcional, de socialização e de bem-estar, as quais influenciam negativamente a QVRS. Assim, além de tratar a obstrução persistente ao fluxo aéreo, as intervenções devem direcionar a uma melhora da QVRS - uma importante medida a ser avaliada (SILVA et al., 2013). Pela estreita relação entre AVD, QVRS, morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC, fica clara a importância da avaliação adequada das limitações funcionais (KOVELIS et al., 2008).

Além de causar grande impacto na morbidade e mortalidade, a DPOC acarreta deterioração progressiva na QVRS dos pacientes. A QVRS é prejudicada pela sintomatologia e manifestações sistêmicas, que pioram com a cronicidade e a própria morbidade da DPOC (WACKER et al, 2016).

Ainda que se saiba ser a incapacidade funcional um dos fatores que mais afetam a QVRS dos pacientes com DPOC, vige uma lacuna na literatura sobre as associações entre o grau de limitação da atividade física, o desempenho nas AVD, a função pulmonar e o desempenho durante o exercício, em especial o TECP (CHUANG et al. 2016).

5. JUSTIFICATIVA

O fato de a DPOC ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade e representar impacto sócio-econômico significativo faz com que ela seja um problema prioritário de saúde pública (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2016).

Os TFP, além de serem ferramentas importantes para o diagnóstico e avaliação de gravidade em pacientes com DPOC, podem ser usados nos mais variados cenários clínicos, incluindo a determinação do prognóstico e a avaliação da resposta terapêutica (GOLD, 2017).

A espirometria é o TFP mais utilizado na avaliação e manejo desses pacientes, mas o VEF₁ apresenta limitação por ser um marcador de obstrução de vias aéreas proximais enquanto a obstrução na DPOC reside principalmente nas vias aéreas distais. Avanços tecnológicos nas ferramentas utilizadas para aferir a função pulmonar conduziram à sofisticação tecnológica dos métodos clássicos de avaliação funcional e, também, novos

TFP vêm sendo progressivamente incorporados na prática do dia-a-dia (LOPES & MELO, 2016).

Neste contexto, o TW_{N_2} ganha relevância pela simplicidade da ferramenta de avaliação e por ser uma técnica não invasiva - e, por ser capaz de detectar heterogeneidade na distribuição da ventilação e doença de pequenas vias aéreas mesmo quando os TFP tradicionais ainda apresentem valores normais. Valores aumentados da $SIII_{N_2}$ e da razão VF/CV são indicativos de heterogeneidade da ventilação e doença de pequenas vias aéreas, respectivamente (ROBINSON et al, 2013).

Há correlação entre parâmetros obtidos nos TFP, especialmente no tocante ao $SIII_{N_2}$ do TW_{N_2} , com a distância percorrida no TC6M – significantes correlações foram encontradas para $SIII_{N_2}$ com a 6MWD ($r = -0,796$; $P = 0,0001$) e com o CAT ($r = 0,728$; $P = 0,0001$) (LOPES & MAFORT 2014).

Testes de exercício em pacientes com DPOC são medidas úteis de avaliação de incapacidade, prognóstico da doença e qualificação da resposta ao tratamento, e ainda, de detecção de hipoxemia induzida pelo exercício. Na prática clínica, utilizam-se o TC6M e o TECP. O TECP possibilita dados de fisiologia e informação diagnóstica durante a análise de desempenho cardíaco e pulmonar, sendo o VO_2 pico utilizado como padrão na avaliação da capacidade para o exercício (ÇIFTCI et al., 2014).

6. OBJETIVOS

6.1. GERAL

- Avaliar a contribuição do N_2 SBW em prever a QVRS e o desempenho dos pacientes com DPOC durante o TECP.

6.2. ESPECÍFICOS

- Verificar a associação da função das pequenas vias aéreas (VF/CV do TW_{N_2} e, VEF_1 e VEF_1/CVF da espirometria) com o VO_{2pico} , VE e RVE obtidos ao exercício máximo.
- Mensurar a associação da distribuição da ventilação ($SIII_{N_2}$ do TW_{N_2} e $FEF_{25-75\%}$ da espirometria) com o VO_{2pico} e RVE obtidos ao exercício máximo.
- Medir a associação entre $SIII_{N_2}$ e instrumentos de medida de QVRS – CAT, SGRQ, SF 36 – em indivíduos com DPOC.
- Verificar a associação entre VF/CV e instrumentos de medida de QVRS – CAT, SGRQ, SF 36 – em indivíduos com DPOC.
- Verificar a associação dos demais parâmetros obtidos pelos TFP (CVF, VR, CPT e VR/CPT) com o VO_{2pico} , VE e RVE obtidos ao exercício máximo.
- Mensurar a associação entre CVF, VR, CPT e VR/CPT e instrumentos de medida de QVRS – CAT, SGRQ, SF 36 – em indivíduos com DPOC.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

7.1. LOCAIS DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Centro Municipal de Saúde Newton Bethlem da Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro, no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro e no Laboratório de Análise do Movimento Humano do Centro Universitário Augusto Motta.

7.2. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo transversal, com avaliação quantitativa dos dados amostrais.

7.3. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

7.3.1. Sujeitos

Para estimar o tamanho da amostra, foi utilizado o software MedCalc 8.2 (MedCalc Software Mariakerke, Bélgica). A busca operou-se pelo desfecho principal - a associação entre a $SIII_{N_2}$ medida pelo TW_{N_2} e a VO_{2pico} determinada pelo TECP em pacientes com DPOC. O tamanho da amostra estimou que um mínimo de 52 sujeitos fosse necessário para possibilitar a correlação mínima de 0,30 (fraca ou superior), com um nível de significância de 5% e poder do teste de 70%.

Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), que já foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).

7.3.2. Critérios de elegibilidade

- ✓ Confirmação diagnóstica de DPOC (relação $VEF_1/CVF < 0,70$ pós-broncodilatador).
- ✓ Idade ≥ 40 anos;
- ✓ História de tabagismo de ao menos 10 maços-ano;
- ✓ Estabilidade clínica.
- ✓ Capacidade para exercitar-se.

7.3.3. Critérios de exclusão

- ✓ Exacerbação da DPOC nas últimas quatro semanas;
- ✓ Infecções respiratórias nas últimas quatro semanas;
- ✓ Relato de doença pleuropulmonar prévia não relacionada à COPD;
- ✓ Uso de terapia suplementar de oxigênio;
- ✓ Pacientes previamente submetidos à cirurgia torácica;
- ✓ Incapacidade de deambular;
- ✓ Incapacidade de realizar os TFP e/ou o TECP.
- ✓ Presença de comorbidades susceptíveis de reduzir a capacidade de exercício (por exemplo, condições musculoesqueléticas, doença cardíaca instável ou déficit neurológico).

7.3.4. Critérios para suspensão ou encerramento da pesquisa

Foram previstos riscos inerentes aos testes realizados, estes minimizados e controlados pela triagem dos pacientes por critérios de exclusão, pelo acompanhamento clínico regular dos pacientes no Posto de Saúde onde ocorreu o recrutamento e, ainda, pela presença e participação do médico durante as coletas dos dados.

À qualquer momento, os pacientes poderiam manifestar sua vontade em não dar continuidade às etapas da pesquisa, suspendendo ou encerrando sua participação. Além disto, se fossem observados quaisquer indícios de prejuízo à saúde dos mesmos, poderia haver a imediata suspensão dos testes e mesmo o encerramento da participação na pesquisa.

Durante o TECP, foram considerados os riscos de: desorientação e perda da coordenação, tonturas e pré-lipotímia, dispneia intolerável, cianose, depressão significativa

do segmento ST, inversão de ondas T e surgimento de onda Q, ectopia ventricular progressiva e multiforme, aparecimento de onda R sobre onda T, salvas de três ou mais extrassístoles ventriculares, taquicardia paroxística ventricular, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus, pressão arterial sistólica > 250mmHg, pressão arterial diastólica > 120mmHg, queda da pressão sistólica > 20mmHg, padrão de bloqueio de ramo esquerdo, insuficiência cronotrópica intensa, taquicardia supraventricular sustentada, SatO₂ durante o exercício < 80% e claudicação sintomática (NEDER & NERY, 2002).

7.4. INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA COLETA DE DADOS

A participação na pesquisa foi condicionada à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (APÊNDICE 1). Na sequência, foram preenchidas uma Ficha de Avaliação Clínico-Funcional (APÊNDICE 2), a escala de dispneia modificada da *Medical Research Council* (ANEXO 3) e respondidos os questionários de QVRS. Em outra data, os participantes foram submetidos aos TFP, incluindo o TW_{N2} e, por fim, na última data, foram avaliados a sua capacidade funcional e a tolerância ao exercício durante o TECP.

7.4.1. Teste de avaliação do paciente com DPOC - CAT (Anexo 1)

A DPOC repercute não apenas pela limitação persistente do fluxo aéreo, mas também pelos efeitos extrapulmonares. Ocasionalmente reduz a capacidade funcional, diminui o grau de socialização e bem-estar do paciente, influenciando negativamente sua QVRS. Por isto, a avaliação da apresentação sintomatológica crônica, resultante das manifestações sistêmicas da doença, se torna importante ponto de avaliação (SILVA et al., 2013).

O CAT possui versão em Língua Portuguesa, que é validada para a população brasileira. É um questionário composto por oito itens relacionando: tosse, secreção, dor torácica, dispneia ao subir rampa, limitações nas atividades diárias, confiança para sair de casa, sono e energia. Para cada item, verifica uma pontuação variável de 0 a 5 pontos e o somatório de pontos de cada item pode variar até o valor máximo de 40 pontos (SILVA et al., 2013).

7.4.2. Questionário internacional de atividade física (IPAQ) (Anexo 2)

O questionário internacional de atividade física (AF) (*International physical activity questionnaire - IPAQ*), lançado em 1998 pela OMS, tem por objetivo determinar o nível de AF de uma população. É um método objetivo de mensuração utilizado na intenção de estabelecer a extensão da relação entre AF, saúde e doença. Parece ter validade e reprodutibilidade similares às de outros instrumentos utilizados internacionalmente para medir o nível de AF (MATSUDO et al., 2001).

Na versão longa, o IPAQ apresenta cinco seções avaliando AF: 1) no trabalho; 2) como meio de transporte; 3) em casa; 4) durante recreação, exercício, esporte e lazer; e 5) tempo gasto sentado. Os dados obtidos ao preenchimento de cada seção são somados, o que possibilita calcular o total de AF em minutos por semana. Os minutos por semana para cada AF podem ser estimados em equivalentes metabólicos (*metabolic equivalents – METs*), ao utilizar o compêndio de Ainsworth (2000), dando margem ao cálculo de gasto energético. As atividades vigorosas variam de 5,5 a 8 METs e as moderadas de 3,3 a 4 METs (MATSUDO et al., 2001).

Por conta do declínio funcional e da inatividade física terem potencial inferência para o agravamento da DPOC, o conhecimento do nível de AF do paciente se torna extremamente útil. Para tanto, nesta pesquisa, optaremos pelo uso do IPAQ na sua versão longa.

7.4.3. Escala de dispneia modificada da *Medical Research Council* (Anexo 3)

A escala de dispneia modificada da *Medical Research Council* (m-MRC) é um instrumento subjetivo para avaliar a limitação nas AVD em pacientes DPOC, tendo sido validada e considerada reprodutível. Possui versão em Língua Portuguesa. De simples aplicação, possui apenas cinco itens, dentre os quais o paciente escolhe qual o seu nível de limitação nas AVD devido à dispneia (KOVÉLIS *et al.*, 2008).

7.4.4. Questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 - *Short Form 36 Health Survey (SF36)* (Anexo 4)

O SF36 é um questionário genérico, auto-aplicativo, constituído por 36 questões e subdividido em 8 domínios, os quais podem ser agregados em dois grandes grupos: sumário do componente físico (SCF) e sumário do componente mental (SCM). O valor varia de 0 a 100, sendo que números maiores representam uma melhor QVRS (CICONELLI *et al.*, 1999).

7.4.5. Questionário do Hospital St. George na Doença respiratória - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (Anexo 5)

O SGRQ é uma ferramenta auto-administrada, validada e bem conhecida para mensuração de sintomas, atividades e QV de pacientes com doenças respiratórias crônicas, particularmente naqueles com DPOC. É composto de 50 itens e dividido em três domínios: sintomas (8 itens), atividade (16 itens) e impacto (26 itens). Cada item tem um peso derivado, e os valores mais baixos indicam uma melhor QVRS (SOUSA et al., 2000).

7.4.6. Testes de função pulmonar

Os TFP, espirometria e pletismografia corporal, foram realizados no equipamento Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, EUA), do Hospital Universitário Pedro Ernesto, utilizando-se a padronização da American Thoracic Society (MILLER et al, 2005). Os valores de referência foram os brasileiros (NEDER et al., 1999; PEREIRA et al., 2007) e os resultados foram expressos como valores em percentual do previsto.

Adicionalmente, foi feito o TW_{N_2} no equipamento HDpft 3000 (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA). O TW_{N_2} seguiu as recomendações do consenso da American Thoracic Society / European Respiratory Society (ROBINSON et al, 2013).

7.4.7. Teste de exercício cardiopulmonar

O TECP foi realizado numa esteira ergométrica (Inbramed, ATL, Porto Alegre, Brazil) acoplada a um analisador metabólico (MedGraphics VO2000, Medical Graphics, Inc., St. Paul, MN, EUA), do Centro Universitário Augusto Motta e obedeceu as

recomendações prévias (AMERICAN THORACIC SOCIETY AND AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003). Utilizou-se o protocolo de rampa, onde a inclinação e a carga foram individualizadas, adequando-se a capacidade de cada indivíduo num tempo ideal de intensidade de exercício estimado entre 8 e 12 minutos. Houve monitorização constante da saturação de oxigênio, da RFC e dos traçados do eletrocardiograma de 12 derivações. As medidas de pressão arterial foram obtidas a cada dois minutos durante todo o exercício e também no período de recuperação. A RFC foi calculada como a diferença entre as frequências cardíacas obtidas em repouso e no pico de exercício $[(220 - \text{age}) - \text{FCpico}]$ (WEISMAN & ZEBALLOS, 2001). Para interpretação dos resultados, foram utilizadas as equações para preditos nacionais (NEDER et al, 1999).

8. PROPOSTA DE ATIVIDADES E TRABALHO

Os pacientes foram recrutados no Centro Municipal de Saúde Newton Bethlem, da Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro, onde preencheram os questionários. A confirmação diagnóstica de DPOC e os TFP, incluindo o TW_{N_2} , foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Os TECP foram realizados no Laboratório de Análise do Movimento Humano, do Centro Universitário Augusto Motta. Estas etapas ocorreram em três datas distintas, com intervalo máximo de 1 mês entre elas.

Todos os indivíduos da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1).

9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade das variáveis. Uma vez estabelecida a distribuição normal das variáveis, foi possível utilizar a correlação linear de Pearson (teste de significância do coeficiente de correlação). As associações das variáveis CAT, SF36 SCF, SF36 SCM, SGRQ, VO_2 pico e RV com variáveis demográficas, clínicas e de função pulmonar foram analisadas. As associações entre a escala m-MRC (resultado dicotômico) e variáveis demográficas, clínicas e de função pulmonar foram determinadas usando o teste *t* de *Student* para amostras independentes. O teste de Mann-Whitney foi usado para variáveis numéricas sem distribuição normal e o teste qui-quadrado para variáveis categóricas. As análises de regressão linear múltipla foram utilizadas para identificar variáveis demográficas, clínicas e de função pulmonar que fossem preditoras independentes para as variáveis de desfecho. Os dados foram analisados no software SAS

versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA). Foram considerados significativos os P-valores menores que 0,05.

10. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi submetido e devidamente aprovado pelo CEP da UNISUAM (CAAE No. 52885116.6.0000.5235). O estudo seguiu as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que estabelece os preceitos éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012), e também as diretrizes da Declaração de Helsinki. Antes da realização de qualquer etapa da pesquisa, todos os pacientes ou seus responsáveis foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e orientados a assinar o TCLE.

As informações obtidas são sigilosas. Os resultados do estudo estão disponíveis aos envolvidos que se interessarem.

11. REFERÊNCIAS

- Barreto SSM. Volumes pulmonares. *J Pneumol*. 2008; 28(supl 3): 83-94.
- Brusasco V, Barisione G, Crimi E. Pulmonary physiology: Future directions for lung function testing in COPD. *Respirology*. 2015; 20(2): 209-218.
- Castro AA, Kümpel C, Rangueri RC, Oliveira MD, Dornelles RA, Brito ER, et al. Daily activities are sufficient to induce dynamic pulmonary hyperinflation and dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinics*. 2012; 67(4): 319-325.
- Chuang ML, Lin IF, Lee CY. Clinical assessment tests in evaluating patients with chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study. *Medicine*. 2016; 95: 47.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999; 39(3): 143-150.
- Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir Med*. 2009; 103(3): 325-334.
- Çiftci F, Şen E, Akkoca Yıldız Ö, Saryal S. A comparison of cardiopulmonary exercise test and 6 minutewalking test in determination of exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks*. 2014; 62(4): 259-266.
- Frisk B, Hardie JA, Espehau B, Strand LI, Moe-Nilssen R, Eagan TML, et al. Peak oxygen uptake and breathing pattern in COPD patients – a four-year longitudinal study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015; 15: 93.
- Gagnon P, Guenette JA, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 187-201.

- Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(6): 506-512.
- Gelb AF, Gutierrez CA, Weisman IM, Newsom R, Taylor CF, Zamel N. Simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest.* 2004; 126(6): 1855-1860.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. <http://www.goldcopd.org/>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2015. <http://www.goldcopd.org/>.
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(12): 1008-1018.
- Lopes AJ. A retomada do teste do washout do nitrogênio na prática pneumológica. *Pulmão RJ.* 2015; 24(1):14-18.
- Lopes AJ, Mafort TT. Correlations between small airway function, ventilation distribution, and functional exercise capacity in COPD patients. *Lung.* 2014; 192(5): 653-659.
- Lopes AJ, Melo PL. Brazilian studies on pulmonary function in COPD patients: what are the gaps? *International Journal of COPD.* 2016; 11: 1553-1567.

- Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. [International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease](#). 2016; 11 (1st World Lung Disease Summit): 3-12.
- Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Ativ Física & Saúde*. 2001; 6(2): 5-18.
- Menezes AMB, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al . Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(5): 1565-1573.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force 2005 Standardisation of spirometry. *The European Respiratory Journal* 2005 26: 319–338.
- Ministério da Saúde do Brasil. [homepage on the Internet]. Brasilia. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>.
- Nayci SA, Tasdelen B. An integrated index combined by dynamic hyperinflation and exercise capacity in the prediction of morbidity and mortality in COPD. *Respir Care*. 2012; 57(9): 1452-1459.
- Neder AN, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(Supl 3): 166-206.

- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE 1999 Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1999;32:703-717
- Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, Whipp BJ 1999 Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *The European Respiratory Journal* 14: 1304–1313
- O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2016; 25: 227–229.
- Pereira CA, Viegas CAA, Rufino R. Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *J Pneumol.* 2002; 28(Supl 3): 122-138.
- Petrovic M, Reiter M, Zipko H, Pohl W, Wanke T. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 797-805.
- Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J.* 2013; 41(3): 507-522.
- Roca J, Rabinovich R. Clinical exercise testing. *Eur Respir Mon,* 2005; 31: 146–165.
- Sietsema KE, Kraft M, Ginzton L, Sharma OP. Abnormal oxygen uptake responses to exercise in patients with mild pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 1992; 102: 838–845.
- Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2013; 39(4):402-408.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: Diretrizes Brasileiras para o Manejo da DPOC (Adaptação para o Brasil do Consenso Latino-Americano de DPOC), 2016.

<http://sbpt.org.br/consensos-diretrizes-nacionais/>.

Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumol.* 2000; 26(3): 119-128.

Tantucci C. 2013. Expiratory flow limitation definition, mechanisms, methods, and significance. *Pulm Med.* 2013; 749860.

Timmins SC et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. *Chest.* 2012; 142(2): 312-319.

Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, Molen, T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J.* 2011; 20(3): 257-268.

Wacker ME, Jörres RA, Karch A, Wilke S, Heinrich J, Karrasch S et al. Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC Pulmonary Medicine.* 2016; 16: 70.

Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. *Clinics in Chest Medicine.* 2001; 22: 679-701.

World Health Organization. [homepage on the Internet]. Disponível em: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.

12. PRODUÇÃO

12.1. MANUSCRITO 1 - SUBMETIDO À PHYSIOTHERAPY THEORY AND PRACTICE.

CONTRIBUTION OF THE NITROGEN SINGLE-BREATH WASHOUT TEST FOR PREDICTING PERFORMANCE DURING CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING IN PATIENTS WITH COPD

Authors names and affiliations:

Cláudio Alessandro Lacerda de Deus, PT, MSc^a, Patrícia dos Santos Vigário, PE, PhD^a,
Fernando Silva Guimarães, PT, PhD,^{a,b}, Agnaldo José Lopes, MD, PhD,^{a,c}

^aRehabilitation Sciences Post-Graduation Program, Augusto Motta University Center, Rio de Janeiro, Brazil; ^bSchool of Physiotherapy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ^cPost-Graduation Program in Medical Sciences, School of Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

CONTACT Agnaldo José Lopes, MD, PhD. E-mail: phel.lop@uol.com.br. Address: Rehabilitation Sciences Post-Graduation Program, Augusto Motta University Center, Rua Araguaia, 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, 22745-271, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

ABSTRACT

Background: It is accepted that pulmonary function tests (PFTs) traditionally used in clinical practice do not predict exercise intolerance accurately in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and that other techniques used for the evaluation of lung function are necessary to describe the complexity of the disease. In recent years, there has been growing interest in the use of the nitrogen single-breath washout (N₂SBW) test in COPD.

Objective: To assess the contribution of the N₂SBW test in predicting the quality of life and performance of patients with COPD during cardiopulmonary exercise testing (CPET).

Methods: This cross-sectional study included 31 patients with COPD subjected to PFTs (including the N₂SBW test) and CPET. These patients were also evaluated using the following questionnaires: COPD assessment test (CAT), 36-Item Short Form Health Survey (SF36) and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Results: The phase III slope of the N₂SBW test and CAT were independently predictive of oxygen uptake and breathing reserve at peak exercise. Residual volume, forced vital capacity, and forced expiratory volume in one second were independently predictive for the SF36–physical component summary, SF36–mental component summary, and breathing reserve, respectively. The SGRQ did not present any independent variables that could explain the model.

Conclusions: In patients with COPD, inhomogeneity of ventilation is a strong determinant of exercise intolerance assessed by CPET and, to a lesser extent, a determinant of quality of life.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; cardiopulmonary exercise testing; ventilatory efficiency; pulmonary function tests; quality of life

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem worldwide, affecting the health-related quality of life (HRQoL) of individuals and causing disability and high morbidity and mortality (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017). Because of population ageing, the prevalence of COPD will continue to increase in the coming decades, and this disease will have a significant economic impact. The burden of COPD is increasing, and this disease is expected to be the third major cause of death worldwide by 2030 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017). For patients with COPD, their HRQoL is impaired by symptoms and systemic manifestations, which worsen with disease chronicity and morbidity (Wacker et al, 2016). Moreover, functional disability strongly affects the HRQoL of patients with COPD. However, few studies have evaluated the association between the degree of physical activity limitation, the performance of activities of daily living (ADLs), lung function, and performance during exercise (Chuang, Lin, and Lee, 2016).

Pulmonary function tests (PFTs) are valuable tools for the diagnosis and assessment of the severity of COPD and can be used in many clinical situations, including the evaluation of prognosis and response to therapy (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017). Spirometry is the most commonly used functional test in the evaluation and management of these patients, despite the limitation that the forced expiratory volume in one second (FEV_1) is a marker of airflow obstruction in the proximal

airways whereas airflow obstruction in COPD occurs primarily in the distal airways (Agusti et al, 2010; Jarenbäck, Ankerst, Bjermer, and Tufvesson, 2016). In recent decades, there have been significant technological advances in the tools used to measure lung function. Despite the technological sophistication of the traditional functional assessment methods, new PFTs are gradually being incorporated into clinical practice (Lopes and de Melo, 2016). There has been growing interest in the use of the single-breath washout (N_2 SBW) test because it is a simple, non-invasive tool and can detect heterogeneity in the distribution of ventilation and small airway disease in cases in which traditional PFTs indicate normal values (Robinson et al, 2013). Increased values of the phase III slope of N_2 SBW ($S_{III_{N_2}}$) and closing volume/vital capacity (CV/VC) indicate heterogeneity in the distribution of ventilation and small airway disease, respectively (Robinson et al, 2013). Two recent studies used the walking test and found that the increase in $S_{III_{N_2}}$ was correlated with worsening of dyspnoea and reduction of the six-minute walking distance (6MWD) in patients with COPD (Lopes and Mafort, 2014; Boeck et al, 2016).

Among the various tests used to evaluate the functional capacity of the respiratory and cardiovascular systems, cardiopulmonary exercise testing (CPET) can detect abnormalities earlier (Weisman and Zeballos, 2001). With CPET, patients with COPD are limited by the reduced ventilatory capacity and increased ventilatory demand during the exercises. Dynamic lung hyperinflation contributes to the lower physical capacity and is a pulmonary adaptation to hyperpnoea and to the high metabolic demand that occurs during exercise (Lopes and de Melo, 2016). Difficulty breathing and exercise intolerance have been associated with excessive ventilatory response to exercise in patients with COPD, even among those with relatively well-preserved FEV_1 (O'Donnell et al, 2014; Elbehairy et

al, 2015). In fact, the PFTs traditionally used in clinical practice do not predict exercise intolerance accurately, and CPET has been proposed as the gold standard method to evaluate exercise intolerance in patients with COPD (Jarenbäck, Ankerst, Bjermer, and Tufvesson, 2016; O'Donnell et al, 2016).

Considering that airflow limitation aggravated by exercise is a major contributor to the reduced functional capacity in patients with COPD, detection of this limitation during the CPET is essential. However, CPET is costly, time-consuming, not always accessible, and needs to be operated by specialized professionals (Weisman and Zeballos, 2001). Moreover, the PFTs traditionally used in clinical practice in patients with COPD do not present a good correlation with the parameters measured by CPET. Therefore, other methods for the assessment of lung function are necessary to better predict exercise intolerance. The objective of this study was to evaluate the contribution of the N₂SBW test and other resting lung function tests in predicting the performance of patients with COPD during CPET. We also evaluated the contribution of the N₂SBW test and other resting lung function tests in predicting the HRQoL of these patients.

METHODS

Patients

Between April 2015 and January 2017, we conducted a cross-sectional study involving 38 consecutive patients with COPD recruited at the Newton Bethlem Hospital, Rio de Janeiro, Brazil. A diagnosis of COPD was confirmed by spirometry and corresponded to a post-bronchodilator FEV₁/forced vital capacity (FVC) ratio smaller than 0.7 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017). The exclusion criteria were age less than 40

years, smoking load of fewer than 10 pack-years, previous pleuropulmonary disease not related to COPD, use of supplemental oxygen therapy, previous thoracic surgery, respiratory exacerbations or infections in the past 4 weeks, and any comorbid conditions that might reduce exercise capacity (e.g., musculoskeletal conditions, unstable heart disease, and neurological deficit). Participants were classified into stages I-IV and A-D according to the GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017). The project was approved by the Research Ethics Committee of the Augusto Motta University Center under CAAE No. 52885116.6.0000.5235 and was in compliance with the Declaration of Helsinki. All subjects signed the consent form.

Measurements

Clinical data

Modified Medical Research Council (m-MRC) scale

The m-MRC scale is a subjective tool that assesses limitations in ADLs and has been validated for the Portuguese language (Kovellis et al, 2008). A simple application, this instrument contains only five items, with patients selecting which category indicates their level of limitation in ADLs due to dyspnoea.

COPD assessment test (CAT) questionnaire

The CAT is a specific questionnaire used to measure the HRQoL of patients with COPD. This one-dimensional measure contains eight items related to the impairment of health status. At the end of the test, the scores of all the responses are summed, and the clinical

impact of COPD is evaluated according to the stratification of CAT scores. The total score ranges from 0 to 40, and higher scores indicate poorer health status (Silva et al, 2013).

Thirty-six-item short form health survey (SF36)

The SF36 is a generic self-applied questionnaire consisting of 36 questions divided into eight areas, which in turn can be grouped into two broad categories: physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS). The value range is from 0 to 100, and higher numbers indicate better HRQoL (Ciconelli et al, 1999).

St. George's respiratory questionnaire (SGRQ)

The SGRQ is a validated, well-known self-administered tool that measures symptoms, ADLs, and HRQoL of patients with chronic respiratory diseases, particularly COPD. It consists of 50 items and is divided into three domains: symptoms (eight items), activity (16 items), and impact (26 items). Each item has a derived weight, and lower values indicate better HRQoL (Sousa, Jardim, and Jones, 2000).

Resting lung function

The PFTs used were spirometry and body plethysmography. The tests were conducted using the Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA) in the Pedro Ernesto University Hospital of the State University of Rio de Janeiro, Brazil, following the standardization of the American Thoracic Society (Miller et al, 2005). The reference values used were the Brazilian values (Neder, Andreoni,

Peres, and Nery, 1999; Pereira, Rodrigues, and Sato, 2007), and the results were expressed as percentages of the predicted values.

In addition, we conducted the N₂SBW test with a 3000 HDpft (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA), following the recommendations of the American Thoracic Society/European Respiratory Society consensus statement (Robinson et al, 2013). Briefly, individuals exhaled until reaching the residual volume (RV) and then inhaled 100% O₂ until reaching total lung capacity (TLC). Then, the patients exhaled slowly until RV at a flow rate of approximately 0.3–0.5 L/s. The concentration of exhaled N₂ was recorded by a device located at the airway opening. Two indices derived from this procedure were reported as a percentage of the predicted values (Buist and Ross, 1973): SIII_{N₂}, which is the change in the N₂ concentration between 25% and 75% of the expiratory volume; and the CV/VC ratio, which is the percentage of the VC that is exhaled after the beginning of airway closure.

Cardiopulmonary exercise testing (CPET)

The CPET was executed on a treadmill (Inbramed, ATL, Porto Alegre, Brazil) coupled with a metabolic analyser (MedGraphics VO2000, Medical Graphics, Inc., St. Paul, MN, USA) in the Laboratory of Human Movement at the Augusto Motta University following previous recommendations (American Thoracic Society and American College of Chest Physicians, 2003). We used the ramp protocol, in which the slope and load were individualized, adapted to the capacity of each individual using an optimal period of exercise intensity estimated between eight and 12 minutes. There was constant monitoring of oxygen saturation, heart reserve (HR), and 12-lead electrocardiogram tracings, and blood

pressure was measured every two minutes throughout the exercise period. Oxygen uptake (VO_2), carbon dioxide output (VCO_2), minute ventilation (VE), and related variables were calculated breath-by-breath (Weisman and Zeballos, 2001). Breathing reserve was calculated as the difference between the maximum voluntary ventilation (MVV) at rest and peak minute ventilation (VE) and was reported as a percentage of MVV $[1 - (\text{VE}/\text{MVV}) \times 100]$ (Sietsema, Kraft, Ginzton, and Sharma, 1992). Heart rate reserve (HRR) was calculated as the difference between the heart rates obtained at rest and peak exercise $[(220 - \text{age}) - \text{peak HR}]$ (Weisman and Zeballos, 2001). The equations for the predicted Brazilian values were used for interpretation of the results (Neder et al, 1999).

Data analysis

The Shapiro-Wilk test was used to verify the hypothesis of normality of variables. The results were expressed as means \pm SDs or frequencies (percentages). The associations between the variables CAT, SF36 PCS, SF 36 MCS, SGRQ, peak oxygen uptake (peak VO_2), and breathing reserve with demographic, clinical, and lung function variables were analysed using Pearson correlation coefficients. The associations between the m-MRC scale (dichotomous outcome) and demographic, clinical, and pulmonary function variables were determined using the Student t-test for independent samples, the Mann-Whitney test for non-Gaussian data, and the chi-squared test for categorical data. Multiple linear regression analysis was used to identify the demographic, clinical, and pulmonary function variables that were independent predictors of the outcome variables. Data were analysed using SAS software version 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Differences were considered significant when p values were less than 0.05.

RESULTS

Among the 38 patients evaluated for inclusion in the study, seven were excluded for the following reasons: respiratory exacerbations in the month before recruitment ($N=3$), history of pleuropulmonary disease not associated with COPD ($N=3$), and use of home oxygen therapy ($N=1$). The average age was 67.5 ± 9.9 years, and the average smoking load was 50.9 ± 26.2 pack-years. All but four patients were treated with inhaled bronchodilators and/or inhaled corticosteroids. The demographic and clinical data are summarized in Table 1, and the resting lung function tests and CPET data are shown in Table 2.

Insert tables 1 and 2 about here

The univariate correlations between the demographic, clinical, lung function, and CPET data are shown in Table 3. Peak VO_2 correlated negatively with SIII_{N_2} ($r=-0.681$, $p<0.0001$) and positively with FEV_1 and forced expiratory flow during the middle half of the FVC ($\text{FEF}_{25-75\%}$) ($r=0.441$, $p=0.013$; and $r=0.393$, $p=0.029$, respectively). Breathing reserve correlated negatively with SIII_{N_2} , CV/VC , RV , and RV/TLC ($r=-0.799$, $p<0.0001$; $r=-0.471$, $p=0.007$; $r=-0.401$, $p=0.025$; and $r=-0.608$, $p=0.0003$, respectively) and positively with FEV_1 , FVC , FEV_1/FVC , and $\text{FEF}_{25-75\%}$ ($r=0.721$, $p<0.0001$; $r=0.592$, $p=0.0004$; $r=0.670$, $p<0.0001$; and $r=0.635$, $p=0.0001$, respectively). We also evaluated the changes in the demographic, clinical, lung function, and CPET variables according to the m-MRC scale (class <2 vs. class ≥ 2). The results of this analysis indicated no significant differences in the variables according to the distribution of patients in the classes of the m-MRC scale.

Insert table 3 about here

The results of multiple linear regression analysis are shown in Table 4. $SIII_{N_2}$ was an independent predictor of the CAT score, peak VO_2 , and breathing reserve. RV, FVC, and FEV_1 were independent predictors of SF36 PCS, SF 36 MCS, and breathing reserve, respectively. The SGRQ did not present any independent variables that could explain the model. The univariate correlation analysis of the variables included in the multiple regression models is shown in Figure 1.

Insert table 4 e Figure 1 about here

DISCUSSION

The main findings of this study were that in patients with COPD, the greater the inhomogeneity in ventilation, the lower were the oxygen consumption and breathing reserve at peak exercise. The inhomogeneity of ventilation also negatively affected the HRQoL of these patients. Compared with the heterogeneity in ventilation, the changes in small airways measured by the N_2 SBW test had a lower impact on the CPET parameters and HRQoL. In addition, other lung function variables measured by spirometry and plethysmography at rest adversely affected performance during exercise and the HRQoL of patients with COPD. To our knowledge, this study is the first to evaluate the correlation between the parameters of the N_2 SBW test and the CPET in patients with COPD.

Although COPD is primarily a lung disease, it also causes significant systemic effects that can lead to a decline in health status, functional exercise capacity, and HRQoL (Vestbo et al, 2013). A recent meta-analysis indicated that CAT could be used as a complementary tool in the clinical assessment of patients to predict exacerbations of COPD, deterioration in health status, depression, and mortality (Karloh et al, 2016). Only three studies involving 444 patients had described regression models that predicted the CAT score using clinical, spirometry, and body plethysmography variables and did so with r^2 values that explained less than 50% of the variance (Kelly et al, 2012; Papaioannou et al, 2014; Morishita-Katsu et al, 2016). Considering that the heterogeneity of ventilation was not evaluated by any of these studies, we believe that this parameter is important because in our study, $S_{III_{N_2}}$ alone explained 35% of the variability of the CAT score. Our findings indicate that clinical variables and traditional PFTs did not enter the regression model, probably because of the strong association between CAT and $S_{III_{N_2}}$. In contrast to CAT, it is of note that we were unable to build a regression model for the m-MRC scale. This result was expected because the CAT score is a multidimensional scale that includes seven other items, not only shortness of breath, whereas the m-MRC scale is one-dimensional and assesses only dyspnoea (Karloh et al, 2016).

In this study, the SF36 PCS was associated with various physiological parameters at rest. However, the strongest correlation was observed between the increase in RV and decrease in SF36 PCS, and the RV was the only physiological parameter that entered the SF36 PCS regression model. Air trapping caused by the combined effect of peripheral airway disease and increased ventilatory demand imposes critical mechanical restrictions and worsens dyspnoea, which, in turn, leads to the decline of the HRQoL of patients with

COPD (O'Donnell et al, 2016). It is of interest that after evaluating patients with heterogeneous emphysema who underwent lung volume reduction surgery, Oey, Morgan, Spyt, and Waller (2010) observed a significant reduction in air trapping that was proportional to the improvement in the HRQoL measured by the SF-36 PCS.

Similar to our findings, Katsu-Morishita et al. (2016) evaluated 109 subjects with stable COPD and observed a weak correlation between the SGRQ score and clinical and functional variables at rest. With regard to exercise, Mirdamadi et al. (2016) evaluated 37 patients with COPD (GOLD I-III) and found no significant correlations between peak VO_2 and the SGRQ score ($r=-0.27$, $p=0.10$). Similarly, other researchers found that peak VO_2 was a poor indicator of health status (Verhage et al, 2013; Chuang, Lin, and Lee, 2016), suggesting that CPET parameters at peak exercise may not be effective for evaluating the ADLs of patients. Although specific for COPD, the SGRQ instrument is lengthy, often stressful to the patient, and measures the health status using several parameters, which may, at least in part, be responsible for the loss of correlation with clinical and physiological data (Morishita-Katsu et al, 2016).

Exercise intolerance impairs the HRQoL in COPD. Although physical limitations to exercise are undoubtedly multifactorial, ventilatory factors are often the main limitation for poor performance during exercise in patients with COPD (O'Donnell et al, 2016). The increased ventilatory demand in these patients is primarily caused by inefficient ventilation. In the present study, we observed that SIII_{N_2} (but not the CV/VC ratio) was an independent predictor of peak VO_2 . Of note, Jones et al. (2016) evaluated 19 patients with COPD with mild to moderate airflow obstruction and found that those with low peak VO_2 had a higher ventilatory inefficiency (higher ventilation (VE)/carbon dioxide output (VCO_2) nadir)

during the CPET. Therefore, we believe that increased $SIII_{N_2}$ at rest indirectly indicates the ventilatory inefficiency detected during symptom-limited maximal exercise.

In our study, the strongest correlation was observed between $SIII_{N_2}$ and breathing reserve measured at peak exercise ($r=-0.799$, $p<0.0001$). Breathing reserve depends on several factors that are responsible for the ventilatory demand, including metabolic demand, body mass, dead space ventilation, and neuroregulatory mechanisms (Weisman and Zeballos, 2001). A low breathing reserve suggests that the individual's exercise capacity may be limited by the ventilatory capacity. Jones et al. (2016) evaluated patients with mild to moderate COPD and observed that the ventilation “wasted” in emphysematous areas (but not small airway disease) was associated with a decrease in ventilatory efficiency in the CPET. This result explains, at least in part, the finding that the increase in $SIII_{N_2}$ is a strong contributor to the depletion of ventilatory reserve observed in our study and that $SIII_{N_2}$ is independent of the reached peak VO_2 and the degree of airflow obstruction. In fact, there is mounting evidence that COPD patients with relatively well-preserved FEV_1 may have substantial levels of emphysema in computed tomography (CT) and that these abnormalities are associated with significant patient-centred outcomes, including shortness of breath and exercise intolerance (Yamasawa, Tasaka, Betsuyaku, and Yamaguchi, 2015; Bhatt et al, 2016). Emphysema increases the air spaces, decreases the alveolar attachments to the small airways, and impairs microvascular perfusion, which together cause a significant maldistribution of ventilation (Hueper et al, 2015; Jones et al, 2016).

In contrast to the variations in $SIII_{N_2}$, our results indicate that changes in the CV/VC ratio may not be a major determinant of clinical variables and CPET measures in patients with COPD because $SIII_{N_2}$ was not included in any of the regression models that were built.

In fact, the inhomogeneity in the distribution of ventilation reflects the gas transport efficiency both in the central airways (convection-dependent) and peripheral airways (diffusion-dependent). Although the small airways may negatively affect the total airway resistance and restrict the distribution of ventilation to some extent, the changes in lung mechanics in many of these patients are mild (Robinson, Goldman, and Gustafsson, 2009).

Our study has the following limitations. First, the study evaluated a small number of subjects from a single centre and is cross-sectional; therefore, the temporal effect on the stability of the response of each evaluated tool is unknown. Second, chest CT could help elucidate the maldistribution of ventilation because there is growing evidence that emphysema is associated with low exercise tolerance in COPD, even in patients with mild to moderate airflow obstruction (Jones et al, 2016). Third, we did not assess important clinical characteristics of COPD in the regression models studied, including comorbidities, exacerbations, and the number of hospitalizations, which could have enabled us to obtain more robust models. Despite these limitations, our study provides valuable information for the assessment of the N₂SBW test in randomized controlled trials. In this context, the N₂SBW test may contribute to the categorization of patients and evaluation of the response to various clinical and surgical therapies for COPD.

CONCLUSIONS

There is a relationship between the measures of the N₂SBW test and CPET parameters in patients with COPD. In these subjects, inhomogeneity in ventilation is a strong determinant of exercise intolerance assessed by the CPET and, to a lesser extent, a determinant of HRQoL. Compared to the N₂SBW test, the variables measured by spirometry and

plethysmography more strongly influenced the HRQoL and, to a lesser degree, oxygen consumption in patients with COPD. The contribution of the N₂SBW test in COPD should be further explored because it has the potential to be used as a complementary tool in clinical practice for these patients.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank the Brazilian Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ).

DECLARATION OF INTEREST

The authors report no declarations of interest.

REFERENCES

- Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators 2010 Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 11: 122
- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians 2003 ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167: 211–277
- Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, Boriek AM, Casaburi R, Criner GJ, Diaz AA, Dransfield MT, Curran-Everett D, Galbán CJ, Hoffman EA, Hogg JC, Kazerooni EA, Kim V, Kinney GL, Lagstein A, Lynch DA, Make BJ, Martinez FJ, Ramsdell JW, Reddy R, Ross BD, Rossiter HB, Steiner RM, Strand MJ, van Beek EJ, Wan ES, Washko GR, Wells JM, Wendt CH, Wise RA, Silverman EK, Crapo JD, Bowler RP, Han MK; COPDGene Investigators 2016 Association between functional small airways disease and FEV1 decline in COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194: 178–184
- Boeck L, Gensmer A, Nyilas S, Stieltjes B, Re TJ, Tamm M, Latzin P, Stolz D 2016 Single-breath washout tests to assess small airway disease in COPD. *Chest* 150: 1091–1100
- Buist AS, Ross BB 1973 Predicted values for closing volumes using a modified single breath nitrogen test. *American Review of Respiratory Disease* 107: 744–752

- Chuang ML, Lin IF, Lee CY 2016 Clinical assessment tests in evaluating patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 95: e5471.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR 1999 [Brazilian-Portuguese version of the SF-36: a reliable and valid quality of life outcome measure]. *Revista Brasileira de Reumatologia* 39: 143–150
- Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, Yang L, Webb KA, Neder JA, Guenette JA, Mahmoud MI, O'Donnell DE 2015 Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD. *Chest* 147: 1235–1245
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org/>
- Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, Austin JH, Bluemke DA, Carr J, Choi J, Goldstein TA, Gomes AS, Hoffman EA, Kawut SM, Lima J, Michos ED, Post WS, Po MJ, Prince MR, Liu K, Rabinowitz D, Skrok J, Smith BM, Watson K, Yin Y, Zambeli-Ljepovic AM, Barr RG 2015 Pulmonary microvascular blood flow in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192: 570–580
- Jarenbäck L, Ankerst J, Bjermer L, Tufvesson E 2016 Acinar ventilation heterogeneity in COPD relates to diffusion capacity, resistance and reactance. *Respiratory Medicine* 110: 28–33

- Jones JH, Zelt JT, Hirai DM, Diniz CV, Zaza A, O'Donnell DE, Neder JA 2016 Emphysema on thoracic CT and exercise ventilatory inefficiency in mild-to-moderate COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Epub ahead of print]
- Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E 2016 The COPD assessment test: what do we know so far?: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest* 149: 413–425
- Kelly JL, Bamsey O, Smith C, Lord VM, Shrikrishna D, Jones PW, Polkey MI, Hopkinson NS 2012 Health status assessment in routine clinical practice: the chronic obstructive pulmonary disease assessment test score in outpatients. *Respiration* 84: 193–199
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F 2008 Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 34: 1008–1018.
- Lopes AJ, de Melo PL 2016 Brazilian studies on pulmonary function in COPD patients: what are the gaps? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 11: 1553–1567
- Lopes AJ, Mafort TT 2014 Correlations between small airway function, ventilation distribution, and functional exercise capacity in COPD patients. *Lung* 192: 653–659

- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force 2005 Standardisation of spirometry. *The European Respiratory Journal* 2005 26: 319–338
- Mirdamadi M, Rahimi B, Safavi E, Abtahi H, Peiman S 2016 Correlation of cardiopulmonary exercise testing parameters with quality of life in stable COPD patients. *Journal of Thoracic Disease* 8: 2138–2145
- Morishita-Katsu M, Nishimura K, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishiyama O, Nakayasu K, Imaizumi K, Hasegawa Y 2016 The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 11: 1543–1551
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE 1999 Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1999;32:703-717
- Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, Whipp BJ 1999 Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *The European Respiratory Journal* 14: 1304–1313
- O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA 2016 Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *European Respiratory Review* 25: 333–347

- O'Donnell DE, Maltais F, Porszasz J, Webb KA, Albers FC, Deng Q, Iqbal A, Paden HA, Casaburi R; 205.440 investigators 2014 The continuum of physiological impairment during treadmill walking in patients with mild-to-moderate COPD: patient characterization phase of a randomized clinical trial. *PloS One* 9: e96574
- Oey IF, Morgan MD, Spyt TJ, Waller DA 2010 Staged bilateral lung volume reduction surgery - the benefits of a patient-led strategy. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 37: 846–852
- Papioannou M, Pitsiou G, Manika K, Kontou P, Zarogoulidis P, Sichletidis L, Kioumis IP 2014 COPD assessment test: a simple tool to evaluate disease severity and response to treatment. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 11: 489–495
- Pereira CAC, Rodrigues SC, Sato T 2007 New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 33: 397–406
- Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM 2009 Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 78: 339–355
- Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, Thamrin C, Arets HG, Aurora P, Fuchs SI, King GG, Lum S, Macleod K, Paiva M, Pillow JJ, Ranganathan S, Ratjen F, Singer F, Sonnappa S, Stocks J, Subbarao P, Thompson BR, Gustafsson PM 2013 Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *The European Respiratory Journal* 41: 507–522
- Sietsema KE, Kraft M, Ginzton L, Sharma OP 1992 Abnormal oxygen uptake responses to exercise in patients with mild pulmonary sarcoidosis. *Chest* 102: 838–845

- Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED 2013 Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 39: 402–408
- Sousa TC, Jardim JR, Jones P 2000 Validation of the Saint George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 26; 119–128
- Verhage TL, Vercoulen JH, van Helvoort HA, Peters JB, Molema J, Dekhuijzen PN, Heijdra YF 2010 Maximal exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a limited indicator of the health status. *Respiration* 80: 453–462
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R 2013 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187: 347–365.
- Wacker ME, Jörres RA, Karch A, Wilke S, Heinrich J, Karrasch S, Koch A, Schulz H, Watz H, Leidl R, Vogelmeier C, Holle R; COSYCONET-Consortium 2016 Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BioMed Central Pulmonary Medicine* 16: 70.
- Weisman IM, Zeballos RJ 2001 Clinical exercise testing. *Clinics in Chest Medicine* 22: 679–701
- Yamasawa W, Tasaka S, Betsuyaku T, Yamaguchi K 2015 Correlation of a decline in aerobic capacity with development of emphysema in patients with chronic

obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. PloS One 10:
e0125053

FIGURE LEGEND

Figure 1. Relationship of peak oxygen uptake (peak VO_2) with the phase III slope of nitrogen single-breath washout (SIII_{N_2}) ($r=-0.681$, $p<0.0001$) (**A**). Relationship of breathing reserve with the SIII_{N_2} ($r=-0.799$, $p<0.0001$) (**B**) and the forced expiratory volume in one second (FEV_1) ($r=0.721$, $p<0.0001$) (**C**).

Figure 1 (A)

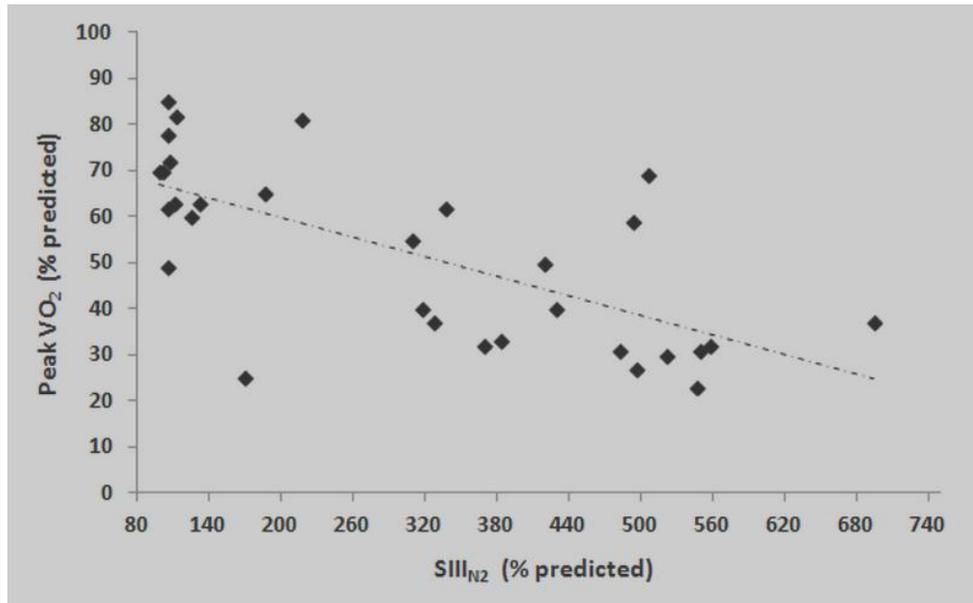


Figure 1 (B)

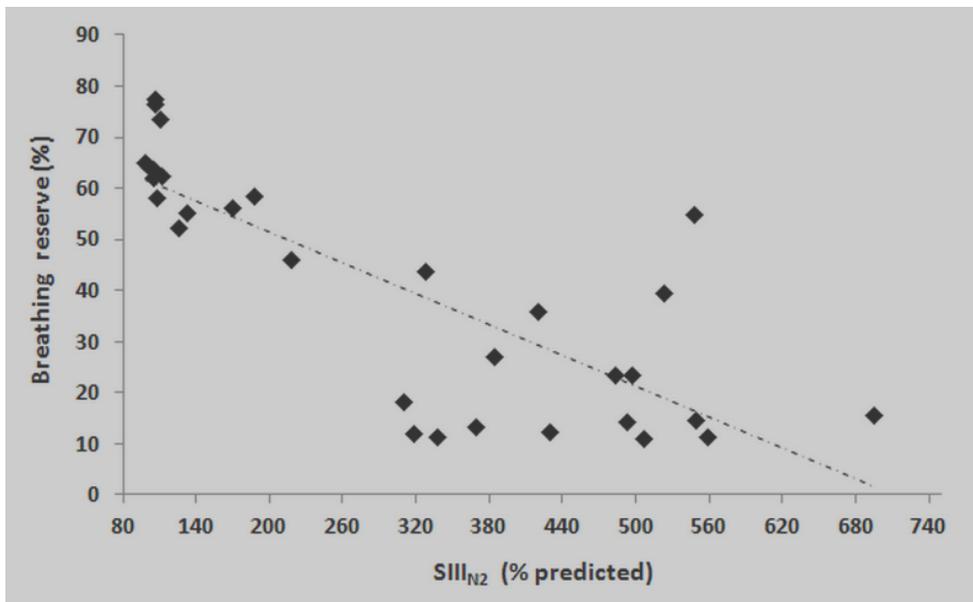
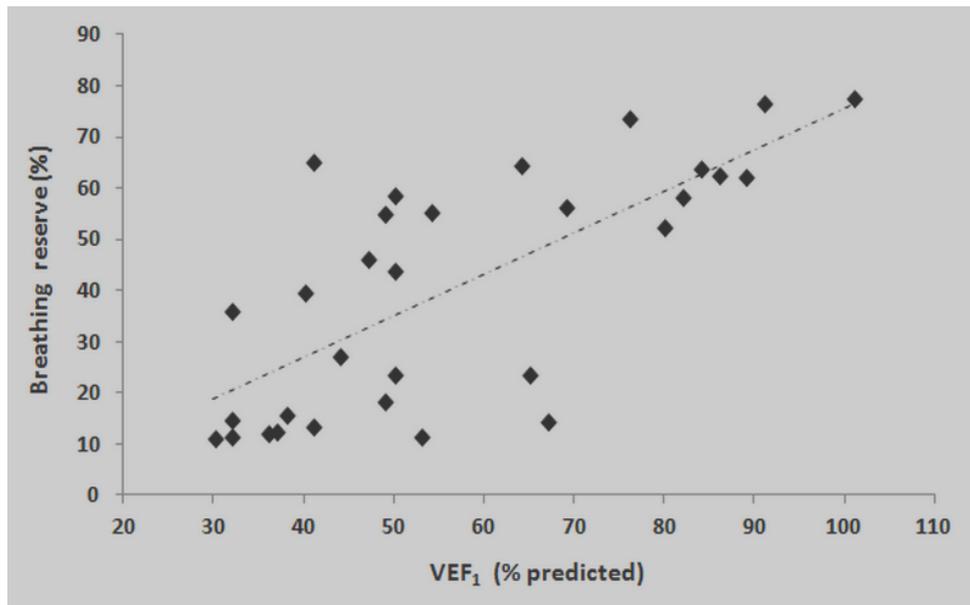


Figure 1 (C)



TABLES**Table 1.** Demographic and clinical data of the patients studied.

Demographic characteristics	Values
Sex (male)	15 (48.4)
Age (years)	67.5 ± 9.9
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 4.8
GOLD stages	
1–2	18 (58.1)
3–4	13 (41.9)
A–B	17 (54.8)
C–D	14 (45.2)
Clinical data	
m-MRC scale	
≤2	19 (61.3)
>2	12 (38.7)
CAT score	18.6 ± 11.5
SF36 PCS	46.8 ± 19.1
SF36 MCS	57.1 ± 10.2
SGRQ	45.1 ± 20.6

Results are means ± SD or number (%).

BMI = body mass index; GOLD = Global Initiative for Obstructive Lung Disease; m-MRC = modified medical Research Council; CAT = COPD assessment test; SF36 PCS = 36-Item Short Form Health Survey–physical component summary; SF36 MCS = 36-Item Short Form Health Survey–mental component summary; SGRQ = St. George’s Respiratory Questionnaire.

Table 2. Data on resting lung function and the cardiopulmonary exercise testing.

Resting lung function	
FVC (% predicted)	82.9 ± 19.3
FEV ₁ (% predicted)	56.7 ± 20.6
FEV ₁ /FVC (%)	52.5 ± 12
FEF _{25-75%} (% predicted)	24.3 ± 15.5
TLC (% predicted)	120.2 ± 28.7
RV (% predicted)	172.4 ± 77.4
RV/TLC (%)	55.6 ± 13.2
Nitrogen single-breath washout test	
SIII _{N₂}	307.3 ± 184.8
CV/VC	183.0 ± 91.0
Cardiopulmonary exercise testing	
Peak VO ₂ (% predicted)	52.0 ± 19.2
RER max	1.25 ± 0.23
O ₂ pulse max (% predicted)	64.7 ± 20.4
HRR (beats/min)	35 ± 17.5
Breathing reserve (%)	40.6 ± 23.2

Results are means ± SD or number (%).

FVC = forced vital capacity; FEV₁ = forced expiratory volume in one second; FEF_{25-75%} = forced expiratory flow during the middle half of the FVC; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; SIII_{N₂} = phase III slope of nitrogen single-breath washout; CV/VC = closing volume / vital capacity; peak VO₂ = peak oxygen uptake; RER max = maximum respiratory exchange ratio (VCO₂/VO₂) at peak exercise; O₂ pulse max = maximum oxygen pulse (VO₂/heart rate) at peak exercise; HRR = heart rate reserve.

Table 3. Pearson's correlation coefficients for demographic, clinical, pulmonary function and cardiopulmonary exercise testing variables.

Variables	CAT		SF36 PCS		SF36 MCS		SGRQ		Peak VO ₂		Breathing reserve	
	<i>R</i>	<i>p</i> value	<i>r</i>	<i>p</i> value	<i>r</i>	<i>p</i> value	<i>r</i>	<i>p</i> value	<i>r</i>	<i>p</i> value	<i>r</i>	<i>p</i> value
Age	-0.102	0.58	0.017	0.93	0.074	0.69	-0.175	0.35	-0.021	0.91	-0.352	0.052
BMI	-0.203	0.27	0.286	0.12	0.090	0.63	-0.191	0.30	0.076	0.68	0.284	0.12
Cigarette*	-0.038	0.84	-0.138	0.46	-0.065	0.73	0.126	0.50	-0.151	0.42	-0.119	0.52
FVC	-0.412	0.021	0.482	0.006	0.359	0.047	-0.320	0.079	0.272	0.14	0.592	0.0004
FEV ₁	-0.331	0.069	0.533	0.002	0.351	0.05	-0.335	0.065	0.441	0.013	0.721	<0.0001
FEV ₁ /FVC	-0.253	0.17	0.455	0.010	0.253	0.17	-0.261	0.16	0.317	0.082	0.670	<0.0001
FEF _{25-75%}	-0.189	0.31	0.478	0.006	0.354	0.051	-0.308	0.092	0.393	0.029	0.635	0.0001
TLC	0.323	0.076	-0.664	<0.0001	0.012	0.95	0.193	0.30	-0.005	0.98	-0.235	0.20
RV	0.410	0.022	-0.730	<0.0001	-0.083	0.66	0.311	0.089	-0.126	0.50	-0.401	0.025
RV/TLC	0.489	0.005	-0.664	<0.0001	-0.171	0.36	0.188	0.31	-0.175	0.35	-0.608	0.0003
SIII _{N2}	0.591	0.0005	-0.475	0.007	-0.218	0.24	0.122	0.51	-0.681	<0.0001	-0.799	<0.0001
CV/VC	0.267	0.15	-0.505	0.004	-0.235	0.20	0.156	0.40	-0.025	0.90	-0.471	0.007

CAT = COPD assessment test; SF36 PCS = 36-Item Short Form Health Survey–physical component summary; SF36 MCS = 36-Item Short Form Health Survey–mental component summary; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; peak VO₂ = peak oxygen uptake; BMI = body mass index FVC = forced vital capacity; FEV₁ = forced expiratory volume in one second; FEF_{25-75%} = forced expiratory flow during the middle half of the FVC; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; SIII_{N2} = phase III slope of nitrogen single-breath washout; CV/VC = closing volume / vital capacity.

* Pack-years.

Table 4. Multiple linear regression analysis: relationship between the demographic, clinical, pulmonary function and cardiopulmonary exercise testing variables of the studied subjects.

Outcome variable	Independent variables	B	SE	<i>p</i> value	Cumulative R^2
CAT	SIII _{N2}	0.0369	0.0093	0.0004	0.35
SF36 PCS	RV	-0.1804	0.0314	<0.0001	0.53
SF36 MCS	FVC	0.1906	0.0919	0.047	0.13
Peak VO ₂	SIII _{N2}	-0.0707	0.0141	<0.0001	0.46
Breathing reserve	SIII _{N2}	-0.0716	0.0171	0.0002	0.71
	FEV ₁	0.3869	0.1534	0.017	

B = regression coefficient; SE = standard error; CAT = COPD assessment test; SIII_{N2} = phase III slope of nitrogen single-breath washout; SF36 PCS = 36-Item Short Form Health Survey–physical component summary; RV = residual volume; SF36 MCS = 36-Item Short Form Health Survey–mental component summary; FVC = forced vital capacity; peak VO₂ = peak oxygen uptake; FEV₁ = forced expiratory volume in one second.

13. CONCLUSÕES

- Dentre os parâmetros espirométricos, somente as variáveis VEF₁ e FEF_{25-75%} apresentaram correlações positivas com o VO₂ pico ($r=0,441$, $p=0,013$; e $r=0,393$, $p=0,029$, respectivamente), mas que foram inferiores à correlação do SIII_{N2} com o VO₂ pico. Ou seja, a quantificação da obstrução ao fluxo aéreo não necessariamente reflete a intolerância ao exercício.
- A medida de inclinação da fase alveolar do TW_{N2} (SIII_{N2}) apresentou correlação negativa com as variáveis de intolerância durante o TECP –, RVE e VO₂pico, ($r=-0,799$, $p<0,0001$; $r=-0,681$, $p<0,0001$, respectivamente).
- O SIII_{N2} se correlacionou positivamente com o questionário específico CAT ($r=0,591$, $p=0,0005$). Já com o sumário do componente físico (SCF) do questionário genérico de QVRS – SF-36, houve correlação negativa ($r=-0,475$, $p=0,007$).
- A razão VF/CV medida pelo TW_{N2}, indicativa de doença de pequenas vias aéreas, correlacionou negativamente com o SCF do SF-36 ($r=-0,505$, $p=0,004$).
- Dentre os parâmetros da pletismografia de corpo inteiro, a razão VR/CPT apresentou correlação negativa com a RVE durante o exercício máximo ($r=-0,608$, $p=0,0003$).
- Os parâmetros da pletismografia de corpo inteiro CPT, VR e VR/CPT correlacionaram negativamente com o SCF do SF-36 ($r=-0,664$, $p<0,0001$; $r=-0,730$, $p<0,0001$; $r=-0,664$, $p<0,0001$, respectivamente).

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo presente estudo, demonstramos que, quão maior a inhomogeneidade da ventilação, menor a tolerância ao esforço devido à baixa reserva ventilatória e a ineficiência de captação, transporte e aproveitamento do O_2 para o metabolismo aeróbico.

Neste estudo, a $S_{III_{N_2}}$ (e não a razão VF/CV) foi um fator preditivo independente para o VO_{2pico} .

Maior inhomogeneidade da ventilação (medida em repouso) pode, indiretamente, traduzir ineficiência ventilatória no pico de exercício durante o TECP.

Uma vez verificada a contribuição da inhomogeneidade da ventilação para o comprometimento do desempenho de pacientes com DPOC durante o TECP, nosso estudo fornece subsídio para a aplicabilidade clínica do TW_{N_2} como ferramenta complementar no seguimento de pacientes com DPOC. Entretanto, estudos longitudinais são necessários para avaliar o comportamento das variáveis fornecidas pelo TW_{N_2} em protocolos farmacológicos e não farmacológicos para pacientes com DPOC, incluindo a reabilitação pulmonar e o condicionamento físico.

15. APÊNCIDES

15.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento livre e Esclarecido para pesquisa

(Resolução nº466, de 12 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde)

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), do estudo intitulado **Impacto da Inomogeneidade da Ventilação e Anormalidade de Pequenas Vias Aéreas sobre o Consumo de Oxigênio Durante o Exercício em Pacientes com DPOC**, conduzido pelo pesquisador **Cláudio Alessandro Lacerda de Deus**. Este estudo tem como objetivo avaliar a relação entre as medidas obtidas através do Teste do *washout* de nitrogênio e outros parâmetros de função pulmonar com o consumo de oxigênio no Teste do exercício cardiopulmonar, grau de falta de ar e qualidade de vida em pacientes com DPOC, e justifica-se pois a avaliação dos pacientes com DPOC em busca de novas perspectivas para abordagem terapêutica pode agregar valor ao diagnóstico precoce em relação tanto ao declínio da função pulmonar como a reabilitação.

Sua participação no estudo será submeter-se a alguns testes/exames para avaliar vários aspectos do seu estado de saúde. Será avaliada sua função pulmonar nos exames/testes denominados espirometria, pletismografia de corpo inteiro, capacidade de difusão do monóxido de carbono e teste do *washout* de nitrogênio. Será avaliada sua capacidade funcional para o exercício durante o teste de exercício cardiopulmonar. O (a) sr (a) responderá 2 questionários para avaliar sua qualidade de vida e preencherá uma simples escala sobre falta de ar. Durante todos os testes/exames, haverá um médico e/ou fisioterapeuta, além do pesquisador responsável, garantindo a supervisão de todos os procedimentos.

Através dos resultados dessa pesquisa, o (a) senhor (a) terá alguns benefícios como: informações sobre seu estado de saúde relacionado à sua função pulmonar, sua capacidade funcional para o exercício e sua qualidade de vida. Esses dados serão divulgados em meio científico.

Poderão ocorrer desconfortos e riscos decorrentes do estudo, entre eles: tonteira, desmaio, palpitação, elevação ou diminuição da pressão arterial e falta de ar nos testes de função pulmonar ou durante o teste de exercício cardiopulmonar que poderá ainda ocasionar dor muscular, arritmias cardíacas e queda da prejuízo no transporte de oxigênio no seu sangue. No caso específico do teste de exercício cardiopulmonar, haverá sempre a presença de um médico para acompanhar o seu exame.

Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados do estudo. Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Este estudo não deve lhe gerar despesas pessoais, nem compensação financeira relacionada a sua participação. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta corrente ou cheque ou dinheiro. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações

legalmente estabelecidas. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso ao pesquisador responsável Cláudio Alessandro Lacerda de Deus, que poderá ser encontrado nos telefones (21) 97228-8686 ou (21) 2622-5625. Se tiver alguma observação ou dúvida sobre a conduta da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 3882-9702, e-mail: comitedeeticaunisiam@unisiam.edu.br. É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, o (a) Sr. (a) poderá declarar seu livre consentimento em participar, demonstrando estar ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

15.2. FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-FUNCIONAL

Data: ___/___/___

Registro: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Estado civil: _____

Profissão: _____

Idade: _____

Sexo: _____

Raça: _____

Peso: _____

Altura: _____

IMC: _____

Classificação GOLD: _____

Fumante atual: SIM () NÃO () Se sim, quantos cigarros por dia? _____

Ex-fumante? Há quanto tempo? _____

HDA: _____

HPP: _____

Medicações em uso: _____

FC: _____

PA: _____

SpO₂: _____

16. ANEXOS

16.1. TESTE DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM DPOC (CAT)

O seu nome:

Data de hoje:



Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™ – CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz Estou muito triste

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tenho tosse o tempo todo	<input type="text"/>
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma pressão no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto uma grande pressão no peito	<input type="text"/>
Não sinto falta de ar quando subo luma ladeira ou um andar de escada	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	<input type="text"/>
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Durmo profundamente	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	<input type="text"/>
Tenho muita energia (disposição)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	<input type="text"/>
			PONTUAÇÃO TOTAL <input type="text"/>

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

16.2. QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ – versão 6)

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ (INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE – IPAQ).

Nome: _____ Data: ___/___/___
 Idade: ____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.
 Quantos anos completos você estudou: _____
 De forma geral sua saúde está:
 () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos, como parte do seu trabalho**? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**? _____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**? _____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**: _____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 2a.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**? _____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem? _____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA andando de carro, ônibus, metrô ou trem**? _____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício) _____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro? _____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício) _____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício) _____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense *somente* naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3b.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3d.** **3d.** Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da última semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4b**

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre**

por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei ,

basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4d.**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no

total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5.**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas ____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas ____ minutos

**16.3. ESCALA DE DISPNEIA DA *MEDICAL RESEARCH COUNCIL* - MRC
(VERSÃO EM PORTUGUÊS)**

1. Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.
2. Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
3. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.
4. Para para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
5. Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo.

16.4. Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida - SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou	1	2	3	4	5	6

tranquilo?						
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

16.5. QUESTIONÁRIO DO HOSPITAL ST. GEORGE NA DOENÇA RESPIRATÓRIA - ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ)

Questionário do Hospital Saint George de qualidade de vida (SGRQ)

Este questionário foi desenvolvido para nos ajudar a saber mais sobre os problemas que sua respiração tem lhe causado e a maneira como isto afeta sua vida. Usamos o questionário para saber que aspectos de sua enfermidade que lhes causam mais problemas.

Por favor, leia cuidadosamente as instruções e pergunte o que não entender.

PARTE 1

Estas perguntas exploram quais problemas respiratórios você teve durante os últimos 3 meses.

<i>Marque com um X somente uma resposta em cada pergunta.</i>	Quase todos os dias da semana	Vários dias da semana	Poucos dias no mês	Só em caso de infecções respiratórias	Nunca
1. Durante os últimos 3 meses, tem tossido:	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
2. Durante os últimos 3 meses, houve expectoração:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Durante os últimos 3 meses, teve falta de ar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Durante os últimos 3 meses, teve crises de sibilos (chiados) no peito:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durante os últimos 3 meses, quantas vezes teve problemas respiratórios que foram graves ou muito desagradáveis?	Mais de 3 vezes <input type="checkbox"/> (4)	3 vezes <input type="checkbox"/> (3)	2 vezes <input type="checkbox"/> (2)	1 vez <input type="checkbox"/> (1)	Nenhuma vez <input type="checkbox"/> (0)
6. Quanto tempo durou a pior das suas crises respiratórias? (<i>Passa à pergunta 7 caso não tenha havido nenhuma crise grave</i>)	Uma semana ou mais <input type="checkbox"/> (3)	3 dias ou mais <input type="checkbox"/> (2)	1 ou 2 dias <input type="checkbox"/> (1)	Menos de um dia <input type="checkbox"/> (0)	
7. Durante os últimos 3 meses, em uma semana normal, quantos dias tem passado bem (com pouco problema respiratório)?	Nenhum dia bem <input type="checkbox"/> (4)	1 ou 2 dias bem <input type="checkbox"/> (3)	3 ou 4 dias bem <input type="checkbox"/> (2)	Quase todos os dias estive bem <input type="checkbox"/> (1)	Todos os dias estive bem <input type="checkbox"/> (0)
8. Se seu peito chia, é pior pela manhã quando se levanta?	Não <input type="checkbox"/> (0)	Sim <input type="checkbox"/> (1)			

PARTE 2

Seção 1	<i>Como descreveria sua enfermidade respiratória? Marque com um X somente uma resposta</i>	É meu problema mais importante	Causa muitos problemas <input type="checkbox"/> (2)	Causa poucos problemas <input type="checkbox"/> (1)	No me causa problema nenhum <input type="checkbox"/> (0)
	<i>Se alguma vez houve um trabalho remunerado, marque com um X uma das seguintes opções:</i>	<input type="checkbox"/> (3) Meu problema respiratório me obrigou a deixar de trabalhar por completo <input type="checkbox"/> (2)	Meu problema respiratório interfere (ou interferiu) no meu trabalho ou me fez trocar de emprego <input type="checkbox"/> (1)	Meu problema respiratório não afeta (ou não afetou) meu trabalho <input type="checkbox"/> (0)	
Seção 2	<i>Estas perguntas se relacionam com as atividades que <u>atualmente</u> lhe causam falta de ar. Para cada opção marque com um x verdadeiro ou falso, segundo seu caso.</i>		Verdadeiro	Falso	
	Sentar-se quieto/a ou encostar-se quieto/a na cama	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)		
	Durante higiene pessoal ou vestir-se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Caminhar pela casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Caminhar fora da casa, em um terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Subir um lance de escadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Subir por uma rampa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Fazer exercício ou praticar algum esporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Seção 3	<i>Estas perguntas também têm a ver com sua tosse e a falta de ar que <u>atualmente</u> sofre. Para cada opção marque com um X verdadeiro o falso, segundo seu caso.</i>		Verdadeiro	Falso	
	Dói ao tossir	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)		
	Canso ao tossir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Falta o ar ao falar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Falta o ar ao me agachar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Minha tosse ou minha respiração me incomodam quando durmo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Canso facilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Seção 4	<i>Estas perguntas se relacionam com outros efeitos que seu problema respiratório pode estar lhe causando <u>atualmente</u>. Para cada opção marque com um X verdadeiro ou falso, segundo seja o caso:</i>				

	Verdadeiro	Falso
Tenho vergonha de tossir ou da minha respiração quando estou com outras pessoas	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Meu problema respiratório é um incomodo para minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assusto ou sinto pânico quando não posso respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinto que não posso controlar meu problema respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não creio que meus problemas respiratórios vão melhorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa de meu problema respiratório, me tornei uma pessoa frágil ou inválida.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer exercícios é arriscado pra mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tudo o que faço me custa muito trabalho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 5

Estas perguntas se referem a sua medicação. Se você não toma nenhuma, passe diretamente à Seção 6.

Para cada opção marque com um X verdadeiro o falso, segundo seu caso

	Verdadeiro	Falso
A medicação que tomo não me ajuda muito	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Tenho vergonha tomar meus remédios diante de outras pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenho efeitos secundários desagradáveis provocados pela medicação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A medicação que tomo interfere muito em minha vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 6

Estas são perguntas sobre como suas atividades podem ser afetadas por sua respiração. Em cada pergunta marque com um X verdadeiro a opção de verdadeiro, se uma ou mais partes da pergunta se aplicam a você devido a seu problema respiratório, do contrário, marque-a como falsa.

	Verdadeiro	Falso
	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Levo muito tempo para higiene pessoal e para me vestir		
Não posso tomar banho ou levo muito tempo para fazê-lo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminho mais lentamente que outras pessoas ou preciso parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levo muito tempo para terminar os afazeres domésticos ou preciso parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caso queira subir um andar pelas escadas, tenho que ir lentamente o parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se me apresso ou caminho mais rápido, tenho que diminuir a velocidade ou parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna mais difícil subir ladeiras, escadas carregando coisas, regar as plantas, jogar bola, dançar com meus filhos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna mais difícil carregar coisas pesadas, trabalhar no campo, caminhar rápido (8 km/h) ou jogar futebol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração, torna difícil fazer trabalho manual muito pesado, correr, andar de bicicleta ou praticar esportes dinâmicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 7

Gostaríamos de saber de que forma seu problema respiratório afeta sua vida diária.

Por favor, marque com um X a opção de verdadeiro ou falso. (Lembre-se que deve marcar a opção verdadeiro somente nos casos em que sua respiração lhe impedir de realizar essa atividade)

	Verdadeiro	Falso
Não posso praticar esportes ou fazer exercícios	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
Não posso sair para me distrair ou para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso fazer os serviços domésticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não posso me mover para longe da minha cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A seguir há uma lista com outras atividades que seu problema respiratório pode impedi-lo de realizar. Não é necessário que as marque, são somente alguns exemplos de como a falta de ar pode afetar sua vida.

- Sair para caminhar ou passear com uma criança no carrinho
- Fazer os serviços domésticos ou regar o jardim
- Ter relações sexuais
- Ir à igreja ou a algum lugar para se divertir
- Sair quando faz mau tempo ou estar em habitações muito úmidas
- Visitar a família ou os amigos, ou brincar com seus filhos

Por favor anote outras atividades importantes que seu problema respiratório o impede de realizar

Por último, marque com um X a opção que melhor descreve em que seu problema respiratório o afeta:

Não me impede de fazer nada do que eu gostaria de fazer

(0)

Impede-me de fazer uma ou duas coisas que gostaria de fazer

(1)

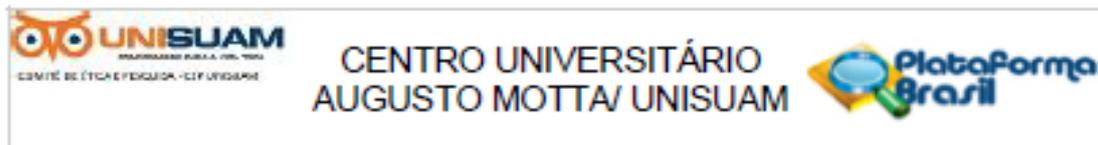
Impede-me de fazer a maioria das coisas que gostaria de fazer

(2)

Impede-me de fazer tudo que gostaria de fazer

(3)

16.6. PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA INOMOGENEIDADE DA VENTILAÇÃO E ANORMALIDADE DE PEQUENAS VIAS AÉREAS SOBRE O CONSUMO DE OXIGÊNIO DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DPOC

Pesquisador: Claudio Alessandro Lacerda de Deus

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52885116.6.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.460.892

Apresentação do Projeto:

O referido projeto sobre o Impacto da Inomogeneidade da Ventilação e Anormalidade de Pequenas Vias Aéreas sobre o Consumo de Oxigênio Durante o Exercício em Pacientes com DPOC, mostra -se de fácil compreensão pela forma clara com se apresenta, mostrando sua relevância e benefícios para os voluntários participantes da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Avallar a correlação entre as medidas obtidas através do TWN2 e outros parâmetros de função pulmonar, consumo de oxigênio no TECP, grau de dispneia e QV em pacientes com DPOC. Acredito que a pesquisa é interessante pois visa avallar a correlação entre as medidas obtidas através da espirometria, pletismografia de corpo inteiro, DLCO e força muscular respiratória, sendo assim o objetivo da pesquisa apresenta-se claro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios são mencionados tanto no projeto quanto no TCLE, de maneira clara e objetiva.

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@unisiam.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



Continuação do Parecer: 1.460.892

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os critérios de avaliação expostos na lista de verificação disponibilizados ao pesquisador, visam proporcionar qualidade ao projeto. O referido projeto atende os critérios de verificação segundo a Resolução 466/12, cuja solicitação do parecer anterior foi atendida (inclusão de carta de anuência).

Instituição coparticipante).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O referido TCLE, atende aos critérios de verificação da lista de avaliação do mesmo.

Recomendações:

Não a recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_653132.pdf	10/03/2016 20:34:19		Acelto
Outros	Carta_Anuencia.pdf	10/03/2016 20:13:08	Claudio Alessandro Lacerda de Deus	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	22/01/2016 13:50:47	Claudio Alessandro Lacerda de Deus	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.doc	22/01/2016 13:38:56	Claudio Alessandro Lacerda de Deus	Acelto

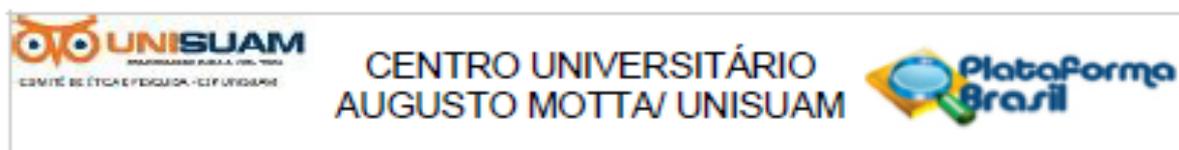
Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)

Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010

UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@unuam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.460.892

Ausência	TCLE.doc	22/01/2016 13:38:56	Claudio Alessandro Lacerda de Deus	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	22/01/2016 13:29:36	Claudio Alessandro Lacerda de Deus	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 22 de Março de 2016

Assinado por:
SUSANA ORTIZ COSTA
 (Coordenador)

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@unisuum.edu.br

16.7. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

De [Physiotherapy Theory and Practice](#)
Remetente onbehalfof+ellen.hasson+angelo.edu@manuscriptcentral.com
Para claulacerda@globo.com
Data 06/02/2017 19:57
06-Feb-2017

Dear Mr Cláudio Lacerda de Deus:

A manuscript titled **CONTRIBUTION OF THE NITROGEN SINGLE-BREATH WASHOUT TEST FOR PREDICTING PERFORMANCE DURING CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING IN PATIENTS WITH COPD (UPTP-2017-0051)** has been submitted by Mr Cláudio Lacerda de Deus to **Physiotherapy Theory and Practice**.

You are listed as a co-author for this manuscript. The online peer-review system, Manuscript Central, has automatically created a user account for you.

The site URL and your USER ID for your account is as follows:

SITE URL: <https://mc.manuscriptcentral.com/uftp>
USER ID: claulacerda@globo.com
https://mc.manuscriptcentral.com/uftp?URL_MASK=73f47736d2434f779042c671d8d3ccea

Please note that your password is case-sensitive.

When logged into the site you will be able to check the status of papers you have authored/co-authored. Please do log in to <https://mc.manuscriptcentral.com/uftp> to update your account information, and to change your password to one of your choice.

Thank you for your participation.

Sincerely,
Physiotherapy Theory and Practice Editorial Office