

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**



Álvaro Huber dos Santos

**Manobra de Hiperventilação
Metrônomo-Induzida na Detecção de
Hiperinsuflação Dinâmica em
Pacientes com DPOC**

UFCSPA
**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2016

Álvaro Huber dos Santos

Manobra de Hiperventilação Metrônomo-Induzida na Detecção de Hiperinsuflação Dinâmica em Pacientes com DPOC

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira

Porto Alegre

2016

Catálogo na Publicação

Huber dos Santos, Álvaro
Manobra de Hiperventilação Metrônomo-Induzida na
Detecção de Hiperinsuflação Dinâmica em Pacientes com
DPOC / Álvaro Huber dos Santos. -- 2016.
73 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2016.

Orientador(a): Paulo José Zimmermann Teixeira.

1. DPOC. 2. Hiperinsuflação Dinâmica. 3. Teste de
Função Pulmonar. 4. Exercício. 5. Metrônomo. I. Título.

Dedico esta dissertação a todas as pessoas que contribuíram, direta ou indiretamente, para a conclusão de mais uma etapa em minha vida. Aqui, mais um sonho realizado, mais uma graça de Deus para comigo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, da inteligência e da sabedoria! Dele provém todo o Conhecimento!

A minha esposa que, com todo amor, carinho e companheirismo, sempre me incentivou a alcançar este objetivo e nunca deixou eu desanimar! Muito obrigado, meu amor!

Ao meu orientador e professor, Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira, por acreditar em mim e por me transmitir seus conhecimentos e suas experiências de vida. Meu muito obrigado, professor!

Ao professor Dr. Danilo Cortozi Berton, agradeço pelos momentos de grande paciência e de atenção para comigo. Agradeço, ainda, pela partilha dos seus conhecimentos. Foram essenciais!

Gostaria de agradecer também algumas pessoas que contribuíram para este trabalho: Marília Giotti, Juliessa Florian, Giele, Elenice, pela paciência, disponibilidade e espontaneidade em me ajudar nos momentos que precisei. Muito obrigado!

Aos colegas de pesquisa, Rodrigo Quevedo de Lima, Vanderléia Breda e Ivo Bohn Jr., pelo empenho e dedicação que tiveram durante o estudo.

Aos demais investigadores do trabalho, colegas do Laboratório de Estudos da Atividade Física, do Exercício e dos Esportes/LEAFES da Federação de Estabelecimentos de Ensino Superior em Novo Hamburgo/FEEVALE, Rafael Machado de Souza e Cássia Cinara da Costa, pelo empenho e pela colaboração ativa no trabalho.

Agradeço aos meus pais, por me trazerem até aqui e por me transmitir os valores que edificaram o meu ser. Agradeço por me proporcionarem a oportunidade de estudar, mesmo com tantas dificuldades, mas com muito amor e empenho! Jamais esquecerei e sou eternamente grato!

Agradeço a minha irmã e, também, a minha afilhada, Giovana, pelo companheirismo de sempre!

Agradeço a uma família muito especial para mim, que agora também é a minha família: a família Fofa! Obrigado por sempre serem companheiros e dispostos a ajudar em qualquer ocasião! Também nunca esquecerei.

*Bem-aventurado o homem que acha sabedoria,
E o homem que adquire conhecimento.*

Provérbios 3:13

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença caracterizada por persistente limitação ao fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. Esta limitação é usualmente progressiva e associa-se a uma resposta inflamatória crônica das vias aéreas e dos pulmões a partículas nocivas ou gases, principalmente causada pelo cigarro. Contudo, fatores como poeira ocupacional, inalação de fumaça de lenha, infecções respiratórias na infância, deficiência de α -1-antitripsina também têm sido associados à doença. A resposta inflamatória decorrente do cigarro e de outras partículas nocivas, somada a mecanismos como desequilíbrio dos sistemas protease/antiprotease e oxidante/antioxidante, levam a alterações estruturais como remodelamento da via aérea e perda da elasticidade do parênquima pulmonar, resultando em limitação crônica ao fluxo aéreo. O diagnóstico é definido pela espirometria, quando a relação entre o VEF₁ e a Capacidade Vital Forçada (VEF₁/CVF) pós-broncodilatador for $\leq 70\%$. Esta limitação ao fluxo impõe uma restrição à mecânica ventilatória, sendo potencializada no exercício dinâmico, que pode induzir ao aumento do volume pulmonar expiratório final (VPEF), fenômeno referido como Hiperinsuflação Dinâmica (HD), principal fator limitante ao exercício em pacientes com DPOC. Medidas seriadas de CI refletem as alterações no VPEF (CPT - CI) no teste de exercício, indicando a presença de HD, sendo relacionada com dispneia e intolerância ao exercício nestes pacientes. Este fenômeno gera um impacto negativo nas atividades de vida diária e na qualidade de vida destes sujeitos. O Teste de Exercício Cardiorespiratório (TECP) é o teste padrão-ouro na avaliação de pacientes com DPOC suscetíveis ao desenvolvimento da HD. Contudo, ele é um exame de alta tecnologia, custo elevado e de alta complexidade, exigindo supervisão médica, monitoração contínua dos parâmetros e dos sintomas durante o teste. No cenário atual, em que cada vez mais se buscam testes e procedimentos mais simples, que exigem recursos menos complexos, a manobra de hiperventilação surge como uma alternativa clínica útil na avaliação de pacientes com DPOC suscetíveis ao desenvolvimento de HD. Além de ser tecnicamente mais simples do que os testes de exercício, a manobra necessita apenas de um espirômetro portátil capaz de medir a capacidade vital lenta (CVL) e pode ser realizada em qualquer ambiente. A CI mensurada por meio da manobra de CVL emerge como uma medida reprodutível de hiperinsuflação ba-

sal. Atualmente, a manobra de hiperventilação tem sido usada na avaliação da resposta a terapia broncodilatadora e na detecção de HD em pacientes fluxo-limitados durante as atividades de vida diária. Dois diferentes tipos de protocolos da técnica de manobra de hiperventilação têm sido usados na avaliação de pacientes com DPOC suscetíveis ao desenvolvimento de HD: protocolo com frequência respiratória (FR) incremental versus protocolo com FR constante. O objetivo do presente estudo consiste em avaliar a concordância entre a HD induzida pela Manobra de Hiperventilação com protocolo constante e a HD induzida pelo Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental em pacientes com DPOC moderada a muito grave.

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1 – Aprisionamento de Ar Durante a Expiração em Indivíduos Saudáveis e na DPOC	23
Figura 2 – Volumes Pulmonares Operantes no Exercício: Sujeitos Saudáveis Vs. DPOC	25
Figura 3 – Comparação das Alças Fluxo-Volumes entre Indivíduos com DPOC e Indivíduos Saudáveis	29

ARTIGO

Figura 1 – Desenho do Estudo	47
Figura 2 – Relação entre Ventilação e Hiperinsuflação Dinâmica em cada Método	52
Figura 3 – Método Gráfico de Bland-Altman	53

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1 - Classificação Espirométrica da DPOC.....	18
---	----

ARTIGO

Tabela 1 – Características Basais do Estudo	49
Tabela 2 – Alterações nos Parâmetros Ventilatórios Após Hiperventilação e no Pico do Exercício em Pacientes com DPOC Moderada a Muito Grave.....	50
Tabela 3 – Alterações nos Volumes Pulmonares Operantes Após a Hiperventilação e no Pico do Exercício em Pacientes Com DPOC Moderada a Muito Grave	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAT	Alfa-1-Antitripsina
AVDS	Atividades de Vida Diária
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclass
CI	Capacidade Inspiratória
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CT	Catalase
CVF	Capacidade Vital Forçada
C.V	Coeficiente de Variação
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EO	Estresse Oxidativo
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FR	Frequência Respiratória
GPX	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione
HD	Hiperinsuflação Dinâmica
LFA	Limitação ao Fluxo Aéreo
SOD	Superóxido Dismutase
T _E	Tempo Expiratório
TECP	Teste de Exercício Cardiopulmonar
T _I	Tempo Inspiratório
T _I /T _{OT}	Tempo Inspiratório/Tempo Total do Ciclo
V _E	Volume-Minuto
VEF ₁	Volume Expirado Forçado no Primeiro Segundo
VEF ₁ /CVF	Relação VEF ₁ /CVF
VPEF	Volume Pulmonar Expiratório Final
VPIF	Volume Pulmonar Inspiratório Final
VRI	Volume de Reserva Inspiratório
V _T	Volume Corrente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO	15
2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)	15
2.1.1 Definição da DPOC	15
2.1.2 Epidemiologia	16
2.1.3 Diagnóstico e Classificação Espirométrica da DPOC	18
2.1.4 Patologia, Patogênese e Fisiopatologia da DPOC	19
2.1.4.1 Patologia	19
2.1.4.2 Patogênese	20
2.1.4.2.1 <i>Inflamação na DPOC</i>	20
2.1.4.2.2 <i>Espécies Reativas de Oxigênio na DPOC</i>	21
2.1.4.2.3 <i>Desequilíbrio Protease-Antiprotease</i>	22
2.1.4.3 Fisiopatologia	22
2.1.4.3.1 <i>Limitação ao Fluxo Aéreo e Aprisionamento de Ar</i>	22
2.1.5 Volumes Pulmonares Operantes na DPOC	24
2.1.6 Hiperinsuflação Dinâmica e Intolerância ao exercício na DPOC	26
2.1.7 Avaliação da Hiperinsuflação Dinâmica	28
2.1.8 Manobra de Hiperventilação Metrônomo-Induzida	30
3 OBJETIVO GERAL	31
4 REFERENCIAL TEÓRICO	32
5 ARTIGO	42
5.1 Introdução	45
5.2 Métodos	46
5.3 Resultados	48
5.4 Discussão	53
5.5 Referências	57
6 CONCLUSÃO GERAL	60
ANEXOS	61
ANEXO A - Instruções Redatoriais do Jornal Brasileiro de Pneumologia	61
ANEXO B – Parecer do CEP ou CEUA	71

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença caracterizada por obstrução crônica ao fluxo aéreo, em que a limitação ventilatória corresponde ao fator de maior restrição funcional nestes pacientes, resultando em dispneia e intolerância ao exercício.¹ Além disso, a doença gera um impacto negativo na realização das atividades de vida diária e na qualidade de vida destes indivíduos.^{2,3}

A Hiperinsuflação Pulmonar é um fenômeno altamente prevalente nos estágios mais avançados da doença. Contudo, novas evidências sugerem que ela também pode ocorrer em pacientes com doença leve, independente da presença de hiperinsuflação no repouso.⁴ É uma condição comumente encontrada na DPOC, que decorre da combinação do recolhimento elástico reduzido dos pulmões e da limitação crônica ao fluxo aéreo, resultando no aumento dos volumes pulmonares, acima dos valores preditos. Em situação de aumento da demanda ventilatória, como no exercício, ocorre um aprisionamento progressivo de ar nestes pacientes, resultando em Hiperinsuflação Dinâmica (HD), dispneia e intolerância ao exercício.^{5,6}

Apesar do Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) ser considerado teste padrão de referência para avaliar as causas de intolerância ao exercício em indivíduos com doenças respiratórias crônicas e cardiovasculares, ele exige aderência total do paciente, monitoração contínua durante o teste, além de ser considerado um exame de alta tecnologia e de custo elevado. Além disso, o TECP exige profissionais experientes na execução e na supervisão, além de requerer um ambiente estruturado para a realização do exame, inviabilizando, muitas vezes, a sua prescrição e a sua incorporação na prática clínica.^{7,8}

O presente estudo justifica-se pela necessidade de busca de métodos diagnósticos clinicamente viáveis, de fácil aplicação, baixo custo, porém com reprodutibilidade e sensíveis às alterações que ocorrem no curso da doença. Além da necessidade de métodos de avaliação que viabilizem a prática clínica, evidencia-se outra necessidade quanto ao uso, de modo que possam ser executados em ambientes com pouca estrutura como laboratórios, consultórios, serviços de reabilitação pulmonar, locais que não dispõem do TECP.

O objetivo do presente estudo consiste em verificar se a manobra de hiperventilação, um procedimento simples, pode detectar a Hiperinsuflação Dinâmica de forma reprodutível e confiável, quando comparada a HD induzida pelo TECP Incremental em pacientes com DPOC moderada a muito grave.

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

2.1.1 Definição da DPOC

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença caracterizada por uma persistente limitação ao fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. Esta limitação ao fluxo é usualmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória crônica das vias aéreas e dos pulmões a partículas nocivas ou gases, principalmente causada pelo cigarro.^{9,10} O tabaco permanece como principal fator de risco para a DPOC. Entretanto, fatores como exposição ocupacional, o ambiente e a infecção e a suas relações com o desenvolvimento da doença têm despertado o interesse em muitos investigadores.^{11,12,13}

A DPOC deve ser tratada como uma doença sistêmica e com manifestações extrapulmonares, que devem ser levadas em consideração na avaliação da gravidade da doença. A DPOC é a maior causa de morbidade e mortalidade no mundo inteiro. Algumas manifestações clínicas, como disfunção muscular esquelética, insuficiência cardíaca, cardiopatias isquêmicas, osteoporose, diabetes, síndrome metabólica, depressão e intolerância ao exercício também têm sido associadas à doença.^{14,15} Portanto, evidencia-se a necessidade de investigar o impacto que esta doença causará no futuro, permitindo uma intervenção precoce e um gerenciamento efetivo.^{16,17}

2.1.2 Epidemiologia

Atualmente, a DPOC vem sendo considerada um importante desafio de saúde pública, gerando um forte impacto socioeconômico no mundo inteiro. A prevenção e a implantação de programas de cessação do tabagismo são importantes medidas epidemiológicas no combate à doença, a fim de reduzir o impacto da DPOC nas condições de saúde da população e na economia.^{18,19,20} A doença ocupa o terceiro lugar em mortalidade no mundo, permanecendo atrás somente das Cardiopatias Isquêmicas e do Acidente Vascular Encefálico.²¹

No Projeto Latino-Americano para a investigação de doença pulmonar obstrutiva, estudo PLATINO, envolvendo cinco grandes cidades da América Latina (São Paulo, Brasil; Cidade do México, México; Santiago, Chile; Montevidéu, Uruguai e Caracas, Venezuela) foram encontradas prevalências da doença entre 7,8% e 20%. Montevidéu foi a cidade com a maior proporção de pessoas com DPOC em comparação com as demais. No Brasil, a doença foi mais frequente entre os homens em relação as mulheres (19,5% Vs. 14,5%). Nas demais cidades analisadas, a prevalência da doença foi maior entre no gênero masculino.²²

Contudo, existe uma grande variação na prevalência reportada de DPOC, parecendo situar-se entre 4% e 10%, em países em que a mensuração foi rigorosamente bem realizada.²³ O grupo de pesquisa *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) desenvolveu métodos para estimar a prevalência na DPOC e para a obtenção de informações sobre fatores de risco para a doença. Estes métodos podem ser usados em países com diferentes níveis de desenvolvimento. O estudo BOLD investigou a prevalência de DPOC em doze centros de diferentes locais do mundo. Neste estudo, envolveram-se 9425 indivíduos que realizaram a espirometria com broncodilatador e que responderam a questionários sobre sintomas respiratórios, estado de saúde e exposição a fatores de risco da doença. A prevalência geral de DPOC encontrada neste estudo foi de 10,1%, sendo que nos homens foi de 11,8% e nas mulheres de 8,5%.^{24,25}

O cigarro é um dos fatores de risco mais conhecidos para a o desenvolvimento da DPOC, tendo um papel importante na gênese da inflamação na doença.

²⁶ Quase todas as células inflamatórias estão aumentadas nas pequenas vias aéreas

de portadores de DPOC. ²⁷Um inquérito de saúde realizado na Inglaterra, envolvendo 8215 adultos, mostrou que a prevalência de tabagismo foi maior nos indivíduos com diagnóstico de DPOC e naqueles indivíduos em estágios mais avançados da doença. ²⁸ Em outro estudo, realizado no Oriente Médio, na Jordânia, envolvendo 512 indivíduos submetidos a espirometria, a prevalência de DPOC foi de 8,2%, sendo maior nos indivíduos que fumaram mais, evidenciando a relação do tabaco com a doença. ²⁹ Tais achados confirmam a associação entre o cigarro e a DPOC. O tabagismo é responsável por mais de 5 milhões de óbitos por ano e representa cerca de 10% das mortes de adultos em todo o mundo. A DPOC é uma importante e crescente causa de morbidade e mortalidade no mundo, permanecendo o cigarro como o principal fator de risco para a doença. ³⁰ Contudo, outros fatores de risco têm sido associados à limitação crônica ao fluxo aéreo, tais como poeira ocupacional, inalação de fumaça de lenha. ³¹ Estudos prévios mostram a relação da exposição ocupacional com o declínio da função pulmonar. ^{32,33} Em um estudo ecológico, onde foram analisados os dados de três grandes estudos (BOLD, PLATINO e ECRHS II) de base populacional, envolvendo indivíduos com DPOC estágio II ou mais, os resultados mostram um incremento de 0,8% na prevalência de DPOC a cada 10% de aumento na prevalência de exposição. Neste estudo, os autores encontraram uma associação significativa entre poeira ocupacional e a DPOC, independente do sexo do indivíduo. ³⁴ Em uma coorte prospectiva, no início de quatro anos de acompanhamento a exposição ao pó de cimento, foram registrados transversalmente os dados de sintomas respiratórios e de função pulmonar em 4265 funcionários de 24 fábricas de cimento na Europa. Após o seguimento, os resultados suportam a hipótese de que a poeira do cimento pode levar ao surgimento de sintomas respiratórios e ao desenvolvimento de obstrução crônica de vias aéreas. ³⁵ Em um estudo caso-controle, foram recrutados 60 casos (mulheres), admitidos no hospital por exacerbação da DPOC e 60 controles (mulheres), selecionados do laboratório de função pulmonar, em consulta anterior à intervenção cirúrgica. Os resultados deste estudo dão suporte a uma associação significativa entre a exposição da queima de madeira e de carvão à DPOC existente, não só em países em desenvolvimento, como também em países desenvolvidos. ³⁶ Deste modo, a exposição ocupacional prévia aumenta a probabilidade de DPOC, independente dos efeitos do tabagismo. Dado que um em cada cinco casos da doença pode ser atribuído à exposição ocupacional, políticas de saúde

pública são necessárias para combater não somente a exposição ao cigarro, mas também aos fatores de risco ocupacionais da doença. ³⁷

2.1.3 Diagnóstico e Classificação Espirométrica da DPOC

Desde 2001, crescentes avanços vêm ocorrendo na padronização do diagnóstico, no gerenciamento e na prevenção da DPOC. ³⁸ O diagnóstico é definido pela espirometria, quando a relação entre o VEF₁ e a Capacidade Vital Forçada (VEF₁/CVF) pós-broncodilatador for inferior a 70%, de acordo com a maioria das recomendações. Nestes indivíduos, tanto o VEF₁ quanto a CVF estão diminuídos. Este fenômeno implica no estreitamento das vias aéreas durante a expiração, de modo que a relação VEF₁/CVF encontra-se abaixo do percentil 5 do valor previsto. ^{9,39} O estadiamento da DPOC é realizado pela classificação espirométrica, de acordo com o percentual do VEF₁ mensurado em relação ao valor previsto (*Tabela 1*). ⁴⁰

Tabela 1 – Classificação Espirométrica da DPOC

<i>Em pacientes com VEF₁/CVF < 0,7[#]</i>		
GOLD 1	Leve	VEF ₁ ≥ 80 % do Predito
GOLD 2	Moderado	50% ≤ VEF ₁ < 80% do Predito
GOLD 3	Grave	30% ≤ VEF ₁ < 50% do Predito
GOLD 4	Muito grave	VEF ₁ < 30% do Predito

Classificação Espirométrica da DPOC pela gravidade de acordo com o GOLD. ⁹ Abreviações: VEF₁= Volume Expirado Forçado no Primeiro Segundo; CVF= Capacidade Vital Forçada. [#] Baseada no VEF₁ Pós-broncodilatador.

O VEF₁ tem sido muito utilizado na DPOC como a principal variável que define não só a presença da doença, mas sua severidade e a resposta a diferentes intervenções terapêuticas. Além disso, o VEF₁ tem sido considerado preditor de mortalidade nesta população, sendo utilizado como desfecho principal em resultados clínicos durante os episódios de exacerbação. ^{41,42,43} Contudo, a espirometria deve

ser realizada com qualidade aceitável e de acordo com as orientações de diretrizes e especialistas. A qualidade da execução do teste é de fundamental importância, a fim de não influenciar no resultado final. Isso ocorre, por exemplo, se o desempenho da exalação máxima, indicada pelo tempo de expiração forçada, for ineficaz. Assim, a mensuração da capacidade vital ficará comprometida e, conseqüentemente, a relação VEF_1/CVF , levando a um viés no diagnóstico do distúrbio ventilatório.⁴⁴ Contudo, a medida de VEF_1 é altamente variável, sendo as taxas de declínio maior entre fumantes ativos, pacientes com reversibilidade broncodilatadora e com fenótipo enfisematoso.⁴⁵

2.1.4 Patologia, Patogênese e Fisiopatologia da DPOC

2.1.4.1 Patologia

Atualmente, acredita-se que a inflamação anormal nas vias aéreas, decorrente da exposição crônica ao cigarro e a outros fatores ocupacionais, seja considerada o principal mecanismo patogênico na DPOC. A resposta inflamatória ocorre nas vias aéreas, no parênquima e nos vasos pulmonares, levando ao enfisema e ao remodelamento das vias aéreas, resultando em hipertrofia da musculatura lisa e fibrose. Estas alterações estruturais promovem obstrução progressiva ao fluxo aéreo nestes sujeitos.⁴⁶

No pulmão enfisematoso, as vias aéreas de calibre menor que 2 mm de diâmetro são os locais mais acometidos. A obstrução crônica ao fluxo aéreo é causada pela combinação de alterações nas pequenas vias aéreas (obstrução brônquica) e destruição do parênquima pulmonar (enfisema). A obstrução é a consequência do processo de reparo dos tecidos e do remodelamento das vias aéreas, levando ao espessamento das paredes, reduzindo a luz da via e aumentando a resistência. Estas alterações estão diretamente relacionadas com a classificação espirométrica e com o declínio da função pulmonar.^{47,48}

O cigarro tem um papel importante na gênese da resposta inflamatória que ocorre no indivíduo com DPOC. A exposição crônica à fumaça do cigarro está

associada ao enfisema e à inflamação, onde algumas vias de processos inflamatórios têm sido amplamente estudadas.^{49,50} Interessantemente, mesmo com a cessação do tabagismo, a inflamação nas vias aéreas permanece. Contudo, ainda é diferenciada em relação a sujeitos fumantes ativos com a doença.^{51,52}

2.1.4.2 Patogênese

2.1.4.2.1 Inflamação na DPOC

A inflamação tem um importante papel na patogênese da doença. A progressão da doença está associada ao acúmulo de exsudato inflamatório mucoso no lúmen das vias e a infiltração na parede, por células inflamatórias inativas e células do sistema imunológico. A presença de células inflamatórias é observada nas paredes das vias aéreas centrais (macrófagos, linfócitos CD8⁺ e neutrófilos), no lúmen (neutrófilos), nas vias aéreas periféricas (linfócitos CD8⁺ e neutrófilos), no parênquima (linfócitos CD8⁺) e nas artérias pulmonares (linfócitos CD8⁺). Estas alterações levam à fibrose, inflamação e destruição do tecido pulmonar.^{49,53,54,55,56} Outros marcadores inflamatórios como a Proteína C Reativa, Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e Interleucinas 6, 8 e 10 (IL-6, IL-8, IL-10) têm sido estudados e relacionados com a patogênese em portadores de DPOC.^{57,58,59,60}

Inúmeros mediadores inflamatórios estão envolvidos na resposta inflamatória característica da doença. Os mediadores são ativados não somente pelas células inflamatórias ativadas (macrófagos alveolares, neutrófilos e linfócitos T), mas também por células estruturais derivadas do trato respiratório como células epiteliais, endoteliais e fibroblastos. Estes mediadores promovem a resposta inflamatória, levando a broncoconstrição, alterações vasculares, hipersecreção de muco e alterações estruturais nas vias aéreas e no parênquima pulmonar.⁶¹ A resposta inflamatória nas vias aéreas pode estar aumentada, inclusive, durante os episódios de exacerbação da doença, indicando um possível envolvimento da inflamação na fisiopatologia da exacerbação da DPOC.⁶² Este processo inflamatório leva ao remodelamento e estreitamento das vias aéreas, além de destruir as unidades alveolares ad-

jaçentes às mesmas e diminuição do recolhimento elástico dos pulmões. Todas estas alterações estruturais diminuem significativamente a habilidade das vias aéreas em permanecer abertas durante a expiração, gerando aprisionamento de ar nos pulmões.⁶³

2.1.4.2.2 Espécies Reativas de Oxigênio na DPOC

O Estresse Oxidativo (EO) pode causar dano celular por oxidação de ácidos nucléicos, proteínas e membranas de lipídios. As Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) têm sido associadas à patogênese de muitas doenças e muitos processos biológicos, como carcinogênese, aterosclerose, envelhecimento e inflamação. Além disso, o pulmão é um local frequentemente injuriado por oxidantes exógenos como a poluição do ambiente e por endógenos como a produção de EROs derivadas de células inflamatórias. Na DPOC, altos níveis de oxidantes têm sido encontrados no condensado do exalado pulmonar, no escarro e no lavado brônquico destes sujeitos.⁶⁴

A via aérea ou o epitélio alveolar inflamado promovem o estresse oxidativo. Em compensação, para equilibrar os níveis de EROs, existe um sistema antioxidativo atuante, como as enzimas Superóxido Dismutase (SOD), catalase (CT), tioredoxina/peroxiredoxina, Glutathione Peroxidase (GPx) e metabólicos como ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (Vitamina E), melatonina, tioredoxina e Glutathione (GSH).⁶⁵ O desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante contribui para o desenvolvimento e progressão da obstrução ao fluxo aéreo, além de também estar associado aos episódios de exacerbação da doença.⁶⁶ Com isso, uma elevada formação de EROs pode levar a danos celulares, pode ser considerado um fator amplificador do mecanismo patológico da doença. Assim, a formação de EROs contribui para o ciclo vicioso da inflamação, estresse oxidativo, e destruição/remodelamento das vias aéreas nestes indivíduos.⁶⁷ O cigarro é responsável pela geração de oxidantes liberados pelas células inflamatórias ativadas e também pela redução de antioxidantes endógenos. Desta forma, contribui para o desequilíbrio oxidativo/antioxidativo, bem como para o desenvolvimento e progressão da doença.^{68,69}

2.1.4.2.3 Desequilíbrio Protease-Antiprotease

Outro mecanismo envolvido na patogênese da DPOC é o desequilíbrio protease-antiprotease. Este desequilíbrio ocorre entre proteínas que quebram os componentes do tecido conjuntivo (proteases) e as proteínas que protegem contra este processo (antiprotease).^{70,71} As células inflamatórias ativadas encontradas na DPOC liberam proteinases elastolíticas que danificam a matriz extracelular dos pulmões, levando à destruição da elastina, principal componente de fibras elásticas do parênquima pulmonar.^{10,72} Este desequilíbrio proteinase-antiproteinase está associado à inflamação característica marcada da DPOC e a consequente destruição das unidades alveolares.⁷³ A enzima Alfa-1-Antitripsina (AAT) protege o tecido pulmonar contra elastase neutrofílica, que possui uma atividade catalítica potente contra diversas substâncias da matriz extracelular, tais como a elastina. Em pacientes com deficiência de alfa-1-antitripsina, distúrbio genético, de herança autossômica codominante, o tecido dos pulmões sofre um ataque proteolítico descontrolado da elastase neutrofílica, resultando na quebra dos componentes do tecido conjuntivo e, consequentemente, destruição dos alvéolos.^{69,74}

2.1.4.3 Fisiopatologia

2.1.4.3.1 Limitação ao Fluxo Aéreo e Aprisionamento de Ar

A limitação crônica ao fluxo aéreo durante a ventilação em volume corrente é uma condição mecânica fisiopatológica bem definida, que ocorre em pacientes com DPOC, em repouso ou durante o exercício, quando o fluxo expiratório não pode ser aumentado pelo aumento do esforço dos músculos expiratórios. Portanto, a limitação ao fluxo aéreo é definida pelo decréscimo anormal da taxa de fluxo expiratório em um dado volume pulmonar. Com isso, o aumento do fluxo expiratório pode ser alcançado somente pelo aumento dos volumes pulmonares operantes, isto é, aumento do Volume Pulmonar Expiratório Final (VPEF) e movimento em direção a Capacidade Pulmonar Total (CPT).⁷⁵ A limitação ao fluxo é causada pela disfunção

das pequenas vias aéreas, destruição do parênquima pulmonar (enfisema), com consequente diminuição do recolhimento elástico dos pulmões, levando ao aumento da resistência nas vias aéreas. Ambos os fatores potencializam a limitação ao fluxo aéreo. Estes fatores colaboram para a ocorrência de colapso durante a expiração e obstrução brônquica.⁷⁶ As alterações no parênquima pulmonar e no lúmen, principalmente das pequenas vias aéreas, são mais significativas nos estágios mais avançados da doença e estas alterações foram associadas com o declínio da função pulmonar nestes sujeitos.⁴⁷

Em pacientes fluxo-limitados, a capacidade de esvaziar os pulmões em cada ventilação é criticamente dependente do tempo disponível para a expiração. Em uma proporção significativa de pacientes DPOC, o tempo expiratório durante a respiração espontânea de repouso é simplesmente insuficiente para permitir o esvaziamento total dos pulmões, levando ao aprisionamento de ar (*Figura 1*).

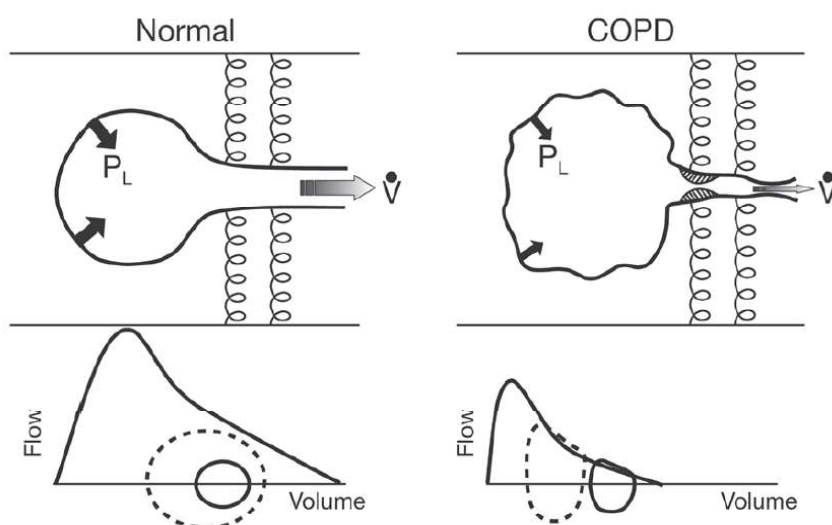


Figura 1 - Aprisionamento de ar durante a expiração em indivíduos saudáveis e na DPOC, resultado em hiperinsuflação. Reproduzido de Thomas.⁷⁷

Em pacientes com DPOC, o VPEF pode aumentar temporariamente acima do valor de repouso, quando há um aumento abrupto da demanda ventilatória, como durante o exercício. Este aumento do VPEF resulta em diminuição da CI e consequentemente em Hiperinsuflação Dinâmica (HD). O grau de HD pode ser ava-

liado pela mensuração da diminuição da Capacidade Inspiratória (CI) em duas medidas seriadas. O aumento da demanda metabólica também imposta pelo exercício resulta em aumento da frequência respiratória (FR) e, neste caso, ocorre o aprisionamento de ar dentro dos pulmões. Assim, estes pacientes hiperinsufladores apresentam uma limitação na expansão do volume corrente e a ventilação passa a depender do aumento da FR, contribuindo ainda mais para o ciclo vicioso da HD.^{77, 78}

2.1.5 Volumes Pulmonares Operantes na DPOC

A HD reflete o aumento dos volumes pulmonares operantes durante o exercício dinâmico, gerando aumento do esforço ventilatório, sobrecarga da musculatura inspiratória, dissociação neuroventilatória progressiva, levando a intolerância ao exercício e dispneia. Em muitos pacientes com DPOC, o recolhimento elástico reduzido combinado com a disfunção das pequenas vias aéreas leva à hiperinsuflação com a progressão da doença. A hiperinsuflação é definida quando a CPT é > 120 % do valor previsto, devido ao aumento da complacência pulmonar, decorrente do aprisionamento de ar dentro dos pulmões.^{4,5,75} Em situações de aumento da demanda ventilatória, como no exercício, ocorre uma mudança nos volumes pulmonares operantes, onde o VPEF aumenta progressivamente em pacientes fluxo-limitados, refletindo em decréscimo da Capacidade Inspiratória (CI) e, consequentemente, desenvolvimento de HD. Além disso, o Volume Pulmonar Inspiratório Final (VPIF) atinge níveis elevados, alcançando a CPT, reduzindo significativamente o Volume de Reserva Inspiratório (VRI), como mostra a *Figura 2*.

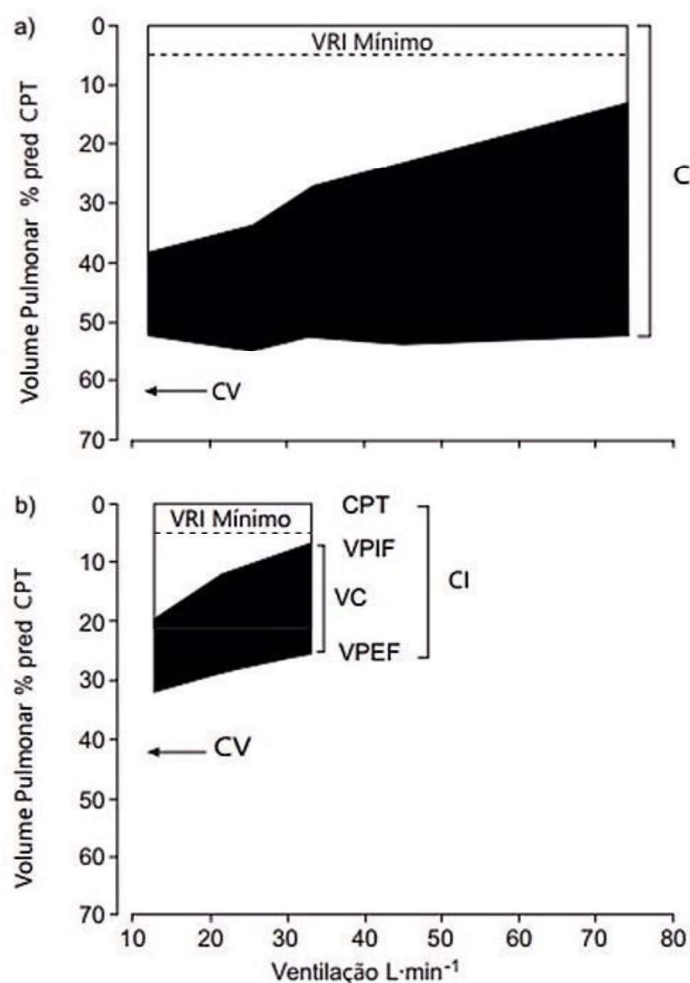


Figura 2 – Volumes pulmonares operantes no exercício: sujeitos saudáveis (a) Vs. DPOC (b). CPT= Capacidade Pulmonar Total; VPIF= Volume Pulmonar Inspiratório Final; V_T = Volume Corrente; VPEF= Volume Pulmonar Expiratório Final; CI= Capacidade Inspiratória; CV= Capacidade Vital; VRI= Volume de Reserva Inspiratório. Adaptado de O'Donnell.⁷⁹

Em pulmões de indivíduos saudáveis, o fluxo expiratório é suficiente para permitir o esvaziamento completo de ar inalado antes da próxima inalação, mesmo quando a respiração atinge a ventilação máxima. À medida que aumenta a ventilação minuto (V_E) para atender a demanda ventilatória, o Volume Corrente (V_T) avança na CI. Deste modo, o VPEF e, por conseguinte, a CI permanecem relativamente inalterados com o aumento da ventilação minuto. Assim, o V_T é capaz de aumentar progressivamente à medida que a V_E aumenta. Indivíduos com DPOC não têm esta habilidade de expandir o volume corrente quando uma maior ventilação é exigida, ocorrendo decréscimo da CI e do VRI, resultando em HD, que é dependente do fluxo

e do tempo expiratório. Com uma CI limitada, incremento na ventilação somente poderá ser atingido com aumento da FR. Desse modo, com a taquipneia, o tempo expiratório é ainda mais reduzido, resultando em aumento dos volumes pulmonares operantes em sujeitos com DPOC exposto ao exercício.⁷⁹

2.1.6 Hiperinsuflação Dinâmica e Intolerância ao exercício na DPOC

A DPOC já é conhecida como uma doença com repercussões sistêmicas, onde um amplo espectro de limitações físicas e funcionais podem ser atribuídas diretamente à doença. A deterioração da função pulmonar tem sido associada a limitações funcionais nos pacientes.^{80,81} Diversos estudos mostram que os mecanismos de deterioração funcional na DPOC são multifatoriais. No entanto, a limitação crônica ao fluxo aéreo, hiperinsuflação, ineficiência ventilatória e a dispneia têm um papel central neste processo. A dispneia leva a diminuição progressiva das atividades que requerem algum tipo de esforço, começando com atividades não-essenciais (lazer) e progredindo para as atividades básicas de vida diária. Com isso, o nível de atividade física decresce e leva ao descondicionamento físico, que não só resulta em aumento da dispneia, como também impacta negativamente no estado geral de saúde e no prognóstico destes indivíduos. A dispneia é o principal sintoma limitante ao exercício, impactando na qualidade de vida em sujeitos com DPOC.^{82,83} Dispneia, intolerância ao exercício e limitação nas atividades de vida diária já estão presentes mesmo nos estágios iniciais e este quadro de inatividade física pode contribuir de forma negativa para o avanço da doença. A HD é o principal fator de limitação e intolerância ao exercício na DPOC.⁸⁴ Este fenômeno de aprisionamento de ar nos pulmões durante o exercício é considerado comum na doença. As respostas ventilatórias ao exercício diferem entre pacientes hiperinsufladores e não-hiperinsufladores. Adicionalmente, a presença de hiperinsuflação basal é considerada um importante preditor de capacidade funcional em pacientes hiperinsufladores. Deste modo, os volumes pulmonares estão diretamente relacionados com a capacidade de exercício nestes indivíduos.⁸⁵

Pacientes com DPOC hiperinsufladores apresentam uma resposta cardiovascular insuficiente ao exercício, mostrando que a HD pode afetar o desempenho

não somente pela restrição ventilatória, mas também devido a função cardiovascular.⁸⁶ Pacientes com hiperinsuflação mais severa apresentam um baixo pulso de oxigênio e a incapacidade de aumentar adequadamente o mesmo durante o exercício contribui de forma significativa como fator cardiovascular limitante ao exercício. Deste modo, a HD promove consequências na função cardíaca, potencializando a limitação no desempenho ao exercício.⁸⁷ Além disso, a hiperinsuflação de repouso apresenta relação com VO_2 pico e com o volume-minuto, resultando na deterioração da capacidade de exercício nestes pacientes.⁸⁸ A HD influencia a interação entre os sistemas cardiovascular, respiratório e locomotor durante o exercício. Contudo, o mecanismo exato desta integração fisiológica precisa ser melhor compreendido.⁸⁹

Mesmo durante as Atividades de Vida Diárias (AVDS), os pacientes com DPOC podem desenvolver a HD, apresentando dispneia e fadiga precoce nos membros inferiores. Isto ocorre, porque estes sujeitos não têm reserva ventilatória e, em situações que demandam esforço físico, como as AVDS, interrompem a atividade, reduzindo progressivamente o tempo total gasto nas atividades diárias, em consequência da limitação ventilatória.^{90,91} A inatividade física é uma característica marcada da DPOC. Indivíduos com a doença são menos ativos quando comparados com sujeitos saudáveis, permanecendo menos tempo caminhando e em pé, bem como mais tempo deitados e sentados. Gastam menos tempo realizando as AVDS em comparação com sujeitos sem a doença.⁹² A HD, durante as AVDS, ocorre independente da severidade da doença, podendo estar relacionada à hiperinsuflação no estado basal. A combinação de ambas (dinâmica e estática), refletida pela diminuição do VRI, não piora com o aumento da obstrução ao fluxo aéreo, mostrando que o VRI pode ser um parâmetro de grande utilidade na avaliação da HD após as AVDS do que apenas o VPEF. Estes resultados sugerem que a HD, durante as AVDS, é frequentemente encontrada em pacientes com DPOC moderada a muito grave, contribuindo importantemente para a limitação nas atividades de vida diária e para uma pior qualidade de vida. Sem dúvida, a HD é o principal fator de limitação nas AVDS em pacientes com DPOC.^{93,94,95}

A HD gera impacto não somente nas AVDS, como também promove prejuízos à qualidade de vida destas pessoas, principalmente àqueles pacientes com doença mais severa.^{96,97} Além disso, a deterioração da qualidade de vida está diretamente relacionada à piora da função pulmonar, piora da dispneia e com o aumento

da idade.^{98,99} *Marin et al.*¹⁰⁰ verificaram a relação da qualidade de vida com o Índice Bode, preditor de mortalidade na DPOC. Deste modo, os autores concluem que os escores de qualidade de vida apresentam relação com mortalidade. A avaliação da Qualidade de Vida na DPOC tem sido usada como uma medida geral genérica do comprometimento dos pacientes. Interessantemente, a HD e a capacidade de exercício são consideradas preditores independentes de morbidade e mortalidade em sujeitos com DPOC. Ambas as avaliações devem ser consideradas para avaliar o impacto e as consequências clínicas da doença.¹⁰¹

A intolerância ao exercício e o aumento da dispneia são fenômenos relacionados fortemente com o decréscimo da CI durante o exercício, que resulta da inabilidade do indivíduo com DPOC em expandir o V_T , diminuindo significativamente o VRI.¹⁰² A limitação ao exercício é de origem multifatorial, devido à restrição mecânica ventilatória, anormalidade nas trocas gasosas e disfunção da musculatura periférica. Pacientes com doença mais severa geralmente interrompem o exercício quando a sua habilidade máxima de ventilar atinge uma capacidade máxima reduzida. A ocorrência de HD tem sido reconhecida como o principal fator responsável pelo surgimento de dispneia intolerável durante o exercício.^{103,104} Geralmente, o exercício é interrompido pela dispneia causada pela V_E elevada e pela marcada redução da Reserva Ventilatória (RV). Com isso, a ineficiência ventilatória se correlaciona com a redução na capacidade de exercício.¹⁰⁵ No exercício máximo, pacientes com fluxo-limitados apresentam aumento do VPEF, diminuição da CI e redução do tempo de exercício, mostrando a relação dos volumes pulmonares operantes com a capacidade de exercício.¹⁰⁶

2.1.7 Avaliação da Hiperinsuflação Dinâmica

Os testes de exercício estão cada vez mais sendo usados para avaliar as causas de intolerância ao exercício e sintomas relacionados, de modo a determinar a capacidade funcional e o grau de comprometimento nas doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas. Na DPOC, estes testes têm sido amplamente utilizados para avaliar as limitações ventilatórias e a resposta à terapia broncodilatadora.^{107,108} O Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) avalia de forma global e integrada as

respostas dos sistemas cardiovascular, hematopoiético, neuropsicológico, musculoesquelético e respiratório durante o exercício, em níveis máximo e submáximo.¹⁰⁹ O TECP fornece informações sobre as alterações que ocorrem nos volumes pulmonares durante o exercício, na forma de curvas fluxo-volume obtidas durante o exame. A comparação das curvas fluxo-volume no repouso e no exercício possibilita identificar o aumento no VPEF e, conseqüentemente, o decréscimo da CI, sendo este fenômeno referido com HD. O TECP é o instrumento que avalia periodicamente o comportamento da CI e o padrão de hiperinsuflação dos pacientes com DPOC, sendo considerado o teste padrão-ouro na avaliação da HD.^{8,110} O VPEF geralmente varia entre as situações de repouso e de exercício. Quando a ventilação (V_E) aumenta em pacientes fluxo-limitados, como ocorre no exercício, o VPEF sofre um aumento potencializado, acima dos valores de repouso. Inversamente, em indivíduos saudáveis, o VPEF pode até mesmo diminuir durante o aumento da V_E no exercício, principalmente nos indivíduos mais jovens. Conseqüentemente, a CI tende a cair durante o exercício em indivíduos com DPOC, indicando aumento dos volumes pulmonares operantes, fenômeno que não é observado em indivíduos sem limitação ao fluxo aéreo (*Figura 3*).¹¹¹

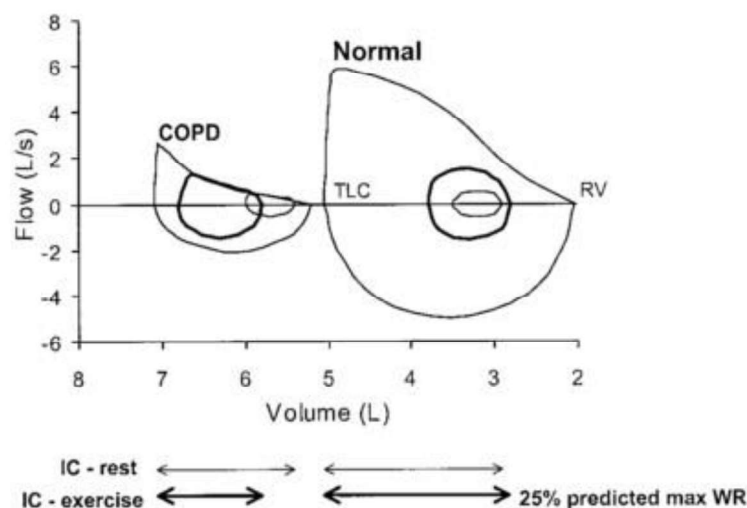


Figura 3—Comparação das alças fluxo-volumes entre indivíduos com DPOC e indivíduos saudáveis. Na DPOC, o VPEF está aumentado durante o exercício e, com isso, ocorre a queda da CI. Em contraste, o VPEF pode até diminuir em indivíduos sem limitação ao fluxo quando expostos ao exercício.

A relação entre a HD e o exercício tem sido amplamente estudada. A dispneia e a intolerância ao exercício são decorrentes do aumento dos volumes pulmonares durante o exercício em sujeitos com limitação ao fluxo aéreo.¹¹² As medidas de CI e de outros volumes pulmonares têm sido usadas para detectar a HD em pacientes com DPOC submetidos a testes de exercício.^{85,113} Estes volumes pulmonares são avaliados rotineiramente em protocolos de teste de exercício máximo, com incremento progressivo de carga, a fim de detectar a HD.^{114,115} O TECP Incremental Sintoma-limitado tem sido usado para avaliar o comportamento da CI e a sua relação com a tolerância ao exercício. Medidas seriadas de CI refletem o aumento do VPEF (CPT – CI) no teste de exercício, indicando a presença de HD.¹¹⁶ A relação entre HD e a capacidade de exercício tem sido alvo de muitos investigadores. A CI tem sido considerada uma das principais variáveis de estudo na DPOC, sendo usada como desfecho para estudos prognósticos, funcionais e ensaios clínicos envolvendo terapia broncodilatadora e outras intervenções.^{117,118,119,120,121}

2.1.8 Manobra de Hiperventilação Metrônomo-Induzida

A espirometria relaxada tem se mostrado clinicamente relevante para a avaliação da CI, sendo usada recentemente como medida complementar da avaliação tradicional de limitação ao fluxo aéreo nos pacientes. A CI mensurada na espirometria emerge como uma medida considerada reprodutível de hiperinsuflação basal.¹²²

A manobra de hiperventilação tem sido usada inclusivamente na avaliação da resposta a terapia broncodilatadora^{123,107, 124,125} e na detecção de HD durante as atividades de vida diária.¹²⁶ Adicionalmente, usando um ponto de corte de 11.1% no decréscimo de CI, a manobra de hiperventilação apresentou uma sensibilidade de 85% e especificidade de 85% para identificar os sujeitos que hiperinsuflaram no teste de exercício.¹²⁷

Em um estudo recente, os autores investigaram o efeito da taquipneia induzida por um metrônomo, na resistência e na reatância de vias aéreas de pacientes com DPOC. Os resultados mostraram que a FR aumentada, induzida por um metrônomo, leva ao aumento da resistência das vias aéreas e consequentemente, ao de-

envolvimento de HD.¹²⁸ O uso da manobra de hiperventilação na detecção de pacientes com DPOC suscetíveis ao desenvolvimento de HD e a comparação com testes de exercício têm sido previamente publicados na literatura.^{124,123,107,129,127,130,125} *Gelb et al.*¹³¹ compararam pela primeira vez a manobra de hiperventilação com metrônomo ao TECP incremental em cicloergômetro, na detecção de HD em pacientes com DPOC. Neste estudo, os autores concluíram que ambos os métodos provocaram um decréscimo significativo e similar na CI.

Atualmente, dois protocolos de aplicação da técnica de manobra de hiperventilação com metrônomo têm sido usados na avaliação da HD em pacientes com DPOC: protocolo de hiperventilação com FR constante e protocolo com FR incremental.^{132,126,133,123,129,127} A manobra de hiperventilação tem sido usada na avaliação da resposta a terapia broncodilatadora e na detecção de HD em pacientes fluxo-limitados durante as atividades de vida diária.^{133,123,129}

O presente trabalho se justifica pela necessidade de conhecimento acerca de testes e procedimentos tecnicamente mais simples, que requeiram recursos menos complexos, desde que sejam reproduzíveis em relação aos testes de referência. Avaliações simplificadas viabilizam a sua incorporação na prática clínica, de modo que estas possam ser realizadas em qualquer ambiente, inclusive nos centros de reabilitação pulmonar e demais serviços de ambulatório.

3 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do estudo consiste em avaliar a concordância entre a HD induzida pela Manobra de Hiperventilação com metrônomo e a HD induzida pelo Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental em pacientes com DPOC moderada a muito grave.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

- 1.O'Donnell D.E. Breathlessness in Patients with Chronic Airflow Limitation: Mechanisms and Management. *Chest*. 1994;106:904-912.
- 2.Pitta F., Troosters T., Spruit M.A., Probst V.S., Decramer M., Gosselink R. Characteristics of Physical Activities in Daily Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):972-977.
- 3.Zamzam M.A., Azab N.Y., Wahsh R.A.E., Ragab A.Z., Allam E.M. Quality of Life in COPD Patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012;61(4):281-289.
- 4.Gagnon P., Guenette J.A., 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.
- 5.O'Donnell D.E., Laveneziana P. Physiology and Consequences of Lung Hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2006;15(100):61-67.
- 6.O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-777.
- 7.Çiftci F., Şen E., Yıldız Ö.A., Saryal S. A Comparison of Cardiopulmonary Exercise Test and 6 Minute Walking Test in Determination of Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberk Toraks* 2014;62(4):259-266.
- 8.AHA. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
- 9.GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -executive summary. *NHLBI/WHO*. 2015:1-112.
- 10.MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):258–266.
- 11.Vergnenegre A., D'Arco X., Melloni B., Antonini M.T., Courat C., Dupont-Cuisinier M., et al. Work related distal airway obstruction in an agricultural population. *Occup Environ Med*. 1995;52(9):581-586.
- 12.Szczyrek M., Krawczyk P., Milanowski J., Jastrzebska I., Zwolak A., Daniluk J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Farmers and Agricultural Workers - An Overview. *Ann Agric Environ Med*. 2011;18(2):310-313.
- 13.Hnizdo E., Vallyathan V. Chronic Obstructive Pulmonary Disease due to Occupational Exposure to Silica Dust: A Review of Epidemiological and Pathological Evidence. *Occup Environ Med*. 2003;60(4):237-243.

- 14.Gosker H.R., Wouters E.F., Vusse G.J.v.d., Schols A.M. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: Underlying Mechanisms and Therapy Perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1033-1047.
- 15.Díez J.d.M., García T.G., Maestu L.P. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(Supl 11):20-25.
- 16.Dourado V.Z., Faganello M.M., Tanni S.E., Vale S.A., Sanchez F.F., Godoy I. Systemic Manifestations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):161-171.
- 17.Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Burden and Future Projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412.
- 18.Viegi G., Pistelli F., Sherrill D.L., Maio S., Baldacci S., Carrozzi L. Definition, Epidemiology and Natural History of COPD. *Eur Respir J*. 2007;30(5):993-1013.
- 19.Boland M.R., Kruis A.L., Tsiachristas A., Assendelft W.J., Gussekloo J., Blom C.M., et al. Cost-effectiveness of Integrated COPD Care: The Recode Cluster Randomised Trial. *BMJ Open*. 2015;5(10).
- 20.Cupurdija V. Economic Impact of Leading Prosperity Diseases: COPD in South East Europe. *Front Public Health*. 2015;3:50.
- 21.WHO. World Health Organization | World Health Report 2015 [updated 2015-05-09 18:14:51; cited 2015 12/29]. Available from: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/.
- 22.Menezes A.M.B., Perez-Padilla R., Jardim J.R.B., Muiño A., Lopez M.V., Valdivia G., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Five Latin American Cities (The Platino Study): A Prevalence Study. *The Lancet*. 2005;366:1875-1881.
- 23.Halbert R.J., Isonaka S., George D., Iqbal A. Interpreting COPD Prevalence Estimates: What Is the True Burden of Disease? *Chest*. 2003;123(5):1684-1692.
- 24.Buist A.S., Vollmer W.M., Sullivan S.D., Weiss K.B., Lee T.A., Menezes A.M., et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (Bold): Rationale and Design [ABSTRACT]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2005;2(2):277-283.
- 25.Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., et al. International Variation in the Prevalence of COPD (THE BOLD STUDY): A Population-Based Prevalence Study. *The Lancet*. 2007;370:741-750.
- 26.Teramoto S. COPD: Pathogenesis from the Viewpoint of Risk Factors. *Intern Med*. 2007;46(2):77-80.
- 27.Oh J.Y., Sin D.D. Lung Inflammation in COPD: Why does it Matter? *Mol Med Rep*. 2012;4:23.

28. Shahab L., Jarvis M.J., Britton J., West R. Prevalence, Diagnosis and Relation to Tobacco Dependence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in A Nationally Representative Population Sample. *Thorax*. 2006;61(12):1043-1047.
29. Omari M.A., Khassawneh B.Y., Khader Y., Dauod A.S., Bergus G. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Adult Male Cigarettes Smokers: A Community-Based Study in Jordan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:753-758.
30. Laniado-Laborin R. Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Parallel Epidemics of the 21 Century. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(1):209-224.
31. Bagatin E., Jardim J.R.d.B., Stirbulov R. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 2:S35-40.
32. Liao S.-Y., Lin X., Christiani D.C. Occupational Exposures and Longitudinal Lung Function Decline. *Am J Ind Med*. 2015;58(1):14-20.
33. Marchetti N., Garshick E., Kinney G.L., McKenzie A., Stinson D., Lutz S.M., et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD Gene. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):756-762.
34. Blanc P.D., Menezes A.M., Plana E., Mannino D.M., Hallal P.C., Toren K., et al. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. *Eur Respir J*. 2009;33(2):298-304.
35. Nordby K.C., Fell A.K., Noto H., Eduard W., Skogstad M., Thomassen Y., et al. Exposure to Thoracic Dust, Airway Symptoms and Lung Function in Cement Production Workers. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1278-1286.
36. Orozco-Levi M., Garcia-Aymerich J., Villar J., Ramı A., Anto J.M., Gea J. Wood Smoke Exposure and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J*. 2006;27(3):542-546.
37. Trupin L., Earnest G., Pedro M.S., Balmes J.R., Eisner M.D., Yelin E., et al. The Occupational Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J*. 2003;22(3):462-469.
38. Pauwels R., Buist A., Calverley P., Jenkins C., Hurd S. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-1276.
39. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., et al. Interpretative Strategies for Lung Function Tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968.
40. B.R. Celli, MacNee W., Agusti A., Anzueto A., Berg B., Buist A.S., et al. Standards for the Diagnosis and Treatment of Patients with COPD: A Summary of the ATS/ERS Position Paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-946.

- 41.Vestbo J., Lange P. Natural history of COPD: Focusing on change in FEV1. *Respirology*. 2016;21(1):34-43.
- 42.Celli B.R., Cote C.G., Lareau S.C., Meek P.M. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008;102 Suppl 1:S27-35.
- 43.Niewoehner D.E., Collins D., Erbland M.L. Relation of FEV 1 to Clinical Outcomes During Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1201-1205.
- 44.Arne M., Lisspers K., Stallberg B., Boman G., Hedenstrom H., Janson C., et al. How Often is Diagnosis of COPD Confirmed with Spirometry? *Respir Med*. 2010;104(4):550-556.
- 45.Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D., Yates J.C., Agusti A., Bakke P., et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second Over Time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184-1192.
- 46.Kim V., Rogers T.J., Criner G.J. New Concepts in the Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):478-485.
- 47.Kurashima K., Hoshi T., Takaku Y., Kanauchi T., Nakamoto K., Ueda M., et al. Changes in the Airway Lumen and Surrounding Parenchyma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:523-532.
- 48.McDonough J.E., Yuan R., Suzuk M., Seyednejad N., Elliott W.M., Sanchez P.G., et al. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567-1575.
- 49.Dong R., Xie L., Zhao K., Zhang Q., Zhou M., He P. Cigarette Smoke-Induced Lung Inflammation in COPD Mediated Via Ltb4/Blt1/Socs1 Pathway. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:31-41.
- 50.Wang L., Zhao L., Lv J., Yin Q., Liang X., Chu Y., et al. BLT1-dependent Alveolar Recruitment of CD4+CD25+ Foxp3+ Regulatory T Cells Is Important for Resolution of Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):989-998.
- 51.Boschetto P., Quintavalle S., Zeni E., Leprotti S., Potena A., Ballerin L., et al. Association Between Markers of Emphysema and More Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 2006;61(12):1037-1042.
- 52.Wen Y., Reid D.W., Zhang D., Ward C., Wood-Baker R., Walters E.H. Assessment of Airway Inflammation Using Sputum, Bal, and Endobronchial Biopsies in Current and Ex-Smokers with Established COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:327-334.
- 53.Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., Woods R., Elliott W.M., Buzatu L., et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-2653.
- 54.Szilasi M., Dolinay T., Nemes Z., Strausz J. Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pathol Oncol Res*. 2006;12(1):52-60.

- 55.Cao Y., Gong W., Zhang H., Liu B., Li B., Wu X., et al. A Comparison of Serum and Sputum Inflammatory Mediator Profiles in Patients with Asthma and COPD. *J Int Med Res.* 2012;40(6):2231-2242.
- 56.Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic Airway Inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(1):39-47.
- 57.Attaran D., Lari S.M., Towhidi M., Marallu H.G., Ayatollahi H., Khajehdaluae M., et al. Interleukin-6 and Airflow Limitation in Chemical Warfare Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:335-340.
- 58.Moraes M.R., Costa A.C., Corrêa K.S., Junqueira-Kipnis A.P., Rabahi M.F. Interleukin-6 and Interleukin-8 Blood Levels' Poor Association with The Severity and Clinical Profile Of Ex-Smokers With COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:735-743.
- 59.Mak J.C., Chan-Yeung M.M., Ho S.P., Chan K.S., Choo K., Yee K.S., et al. Elevated Plasma TGF-beta1 Levels In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* 2009;103(7):1083-1089.
- 60.Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F., Feudjo-Tepie M., Soriano J.B., Vessey R.S., et al. C-Reactive Protein in Patients with COPD, Control Smokers and Non-Smokers. *Thorax.* 2006;61(1):23-28.
- 61.Barnes P.J. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):515-548.
- 62.Tsoumakidou M., Siafakas N.M. Novel Insights into the Aetiology and Pathophysiology of Increased Airway Inflammation During COPD Exacerbations. *Respir Res.* 2006;7:1-10.
- 63.Maestrelli P. Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Ist Super Sanita.* 2003;39(4):495-506.
- 64.Ciencewicki J., Trivedi S., Kleeberger S.R. Oxidants and the Pathogenesis of Lung Diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):456–470.
- 65.Cornwell W.D., Kim V., Song C., Rogers T.J. Pathogenesis of Inflammation and Repair in Advanced COPD. *Respir Crit Care Med.* 2010;31(3):257-266.
- 66.Stanojkovic I., Kotur-Stevuljevic J., Milenkovic B., Spasic S., Vujic T., Stefanovic A., et al. Pulmonary Function, Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Severe COPD Exacerbation. *Respir Med.* 2011;105:31-37.
- 67.Domej W., Oettl K., Renner W. Oxidative Stress and Free Radicals in COPD - Implications and Relevance For Treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1207-1224.
- 68.Dove R.E., Leong-Smith P., Roos-Engstrand E., Pourazar J., Shah M., Behndig A.F., et al. Cigarette Smoke-Induced Induction of Antioxidant Enzyme Activities in Airway Leukocytes is Absent in Active Smokers with COPD. *Eur Clin Respir J.* 2015;2:1-11.

69. Foronjy R., D'Armiento J. The Effect of Cigarette Smoke-derived Oxidants on the Inflammatory Response of the Lung. *Clin Appl Immunol Rev*. 2006;6(1):53-72.
70. Sharafkhaneh A., Hanania N.A., Kim V. Pathogenesis of Emphysema: From the Bench to the Bedside. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):475-477.
71. Taraseviciene-Stewart L., Voelkel N.F. Molecular Pathogenesis of Emphysema. *J Clin Invest*. 2008;118(2):394-402.
72. Shapiro S.D. Proteolysis in the Lung. *Eur Respir J*. 2003;44:30-32.
73. Tudor R.M., Yoshida T., Arap W., Pasqualini R., Petrache I. Cellular and Molecular Mechanisms of Alveolar Destruction in Emphysema: an Evolutionary Perspective. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):503-510.
74. Teramoto S. COPD Pathogenesis from the Viewpoint of Risk Factors. *Intern Med*. 2007;46(2):77-79.
75. Tantucci C. Expiratory Flow Limitation Definition, Mechanisms, Methods, and Significance. *Pulm Med*. 2013;2013:1-7.
76. Larsson K. Aspects on Pathophysiological Mechanisms in COPD. *J Intern Med*. 2007;262(3):311-340.
77. Thomas M., Decramer M., O'Donnell D.E. No Room to Breathe: The Importance of Lung Hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J* 2013;22(1):101-111.
78. Madueño A., Martín A., Péculo J.-A., Antón E., Paravisini A., León A. Usefulness of Inspiratory Capacity Measurement in COPD Patients in the Primary Care Setting. *Int J Gen Med* 2009;2:219-225.
79. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:770-777.
80. Eisner M.D., Blanc P.D., Yelin E.H., Sidney S., Katz P.P., Ackerson L., et al. COPD as a Systemic Disease: Impact on Physical Functional Limitations. *Am J Med*. 2008;121(9):789-796.
81. Eisner M.D., Iribarren C., Yelin E.H., Sidney S., Katz P.P., Ackerson L., et al. Pulmonary Function and the Risk of Functional Limitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1090-1101.
82. Katajisto M., Kupiainen H., Rantanen P., Lindqvist A., Kilpeläinen M., Tikkanen H., et al. Physical Inactivity in COPD and Increased Patient Perception Of Dyspnea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:743-755.
83. Takara L.S., Cunha T.M., Barbosa P., Rodrigues M.K., Oliveira M.F., Nery L.E., et al. Dynamics of Chest Wall Volume Regulation During Constant Work Rate Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(12):1276-1283.

- 84.O'Donnell D.E., Gebke K.B. Activity Restriction in Mild COPD: a Challenging Clinical Problem. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:577-588.
- 85.Chen R., Lin L., Tian J.-W., Zeng B., Zhang L., Chen X., et al. Predictors of Dynamic Hyperinflation During the 6-Minute Walk Test in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *J Thorac Dis*. 2015;7(7):1142-1150.
- 86.Tzani P., Aiello M., Elia D., Boracchia L., Marangio E., Olivieri D., et al. Dynamic Hyperinflation is Associated with a Poor Cardiovascular Response to Exercise in COPD patients. *Respir Res*. 2011;12:1-8.
- 87.Vassaux C., Torre-Bouscoulet L., Zeineldine S., Cortopassi F., Paz-Diaz H., Celli B.R., et al. Effects of Hyperinflation on the Oxygen Pulse as a Marker of Cardiac Performance in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1275-1282.
- 88.Frisk B., Hardie J.A., Espehaug B., Strand L.I., Moe-Nilssen R., Eagan T.M.L., et al. Peak Oxygen Uptake and Breathing Pattern in Copd Patients - a Four-Year Longitudinal Study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:2-11.
- 89.Denis E. O'Donnell. Dynamic Lung Hyperinflation and its Clinical Implication in COPD. *Rev Mal Respir*. 2009;26:19-29.
- 90.Castro A.A.M., Kumpel C., Rangueri R.C., Oliveira M.D., Dornelles R.A., Brito E.R., 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.
- 91.Lahaije A., Helvoort H.v., Dekhuijzen P., Heijdra Y. Physiologic Limitations During Daily Life Activities in COPD Patients. *Respir Med*. 2010;104(8):1152-1159.
- 92.Pitta F., Troosters T., Spruit M.A., Decramer M., Gosselink R. Activity Monitoring for Assessment of Physical Activities in Daily Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(10):1979-1985.
- 93.Hannink J.D.C., Helvoort H.A.C.v., Dekhuijzen P.N.R., Heijdra Y.F. Dynamic Hyperinflation During Daily Activities: Does COPD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Stage Matter? *Chest*. 2010;137(5):1116-1121.
- 94.Lahaije A.J.M.C., Helvoort H.A.C.v., Dekhuijzen P.N.R., Vercoulen J.H., Heijdra Y.F. Resting and ADL-induced Dynamic Hyperinflation Explain Physical Inactivity in COPD Better than FEV1. *Respir Med*. 2013;107(6):834-840.
- 95.Garcia-Rio F., Lores V., Mediano O., Rojo B., Hernanz A., Lo 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.
- 96.Habraken J.M., van der Wal W.M., Ter Riet G., Weersink E.J., Toben F., Bindels P.J. Health-related Quality of Life and Functional Status in End-Stage COPD: a Longitudinal Study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):280-288.

97. Garrido P.C., Díez J.d.M., Gutiérrez J.R., Centeno A.M., Vázquez E.G., Miguel Á.G.d., et al. Negative Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Health-Related Quality of Life of Patients. Results of the EPIDEPOC Study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:1-9.
98. Ståhl E., Lindberg A., Jansson S.-A., Rönmark E., Svensson K., Andersson F., et al. Health-related Quality of Life is Related to COPD Disease Severity. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:1-8.
99. Akinci A.C., Pinar R., Demir T. The Relation of the Subjective Dyspnoea Perception with Objective Dyspnoea Indicators, Quality of Life and Functional Capacity in Patients with COPD. *J Clin Nurs*. 2013;22(7-8):969-976.
100. Marin J.M., Cote C.G., Diaz O., Lisboa C., Casanova C., Lopez M.V., et al. Prognostic Assessment in COPD: Health Related Quality of Life and the Bode Index. *Respir Med*. 2011;105(6):916-921.
101. Özgür E.S., Naycı S.A., Cengiz Özge, Taşdelen 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.
102. Guenette J.A., Webb K.A., O'Donnell D.E. Does Dynamic Hyperinflation Contribute to Dyspnoea During Exercise in Patients with COPD? *Eur Respir J*. 2012;40(2):322-329.
103. Palange P., Ward S.A., Carlsen K.-H., Casaburi R., Gallagher C.G., R. Gosselinke, et al. Recommendations on the use of Exercise Testing in Clinical Practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.
104. Neder J.A., Jones P.W., Nery L.E., Whipp B.J. Determinants of the Exercise Endurance Capacity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2):497-504.
105. Caviedes I.R., Delgado I., Soto R. Ventilatory Inefficiency as a Limiting Factor for Exercise in Patients With COPD. *Respir Care*. 2012;57(4):583-589.
106. Ceylan E. Evaluation of Dynamic Hyperinflation and Exercise Capacity in Patients with COPD. *J Clin Exp Invest*. 2014;5(3):424-428.
107. Gelb A.F., Taylor C.F., Cassino C., Shinar C.M., Schein M.J., Zamel N. Tiotropium Induced Bronchodilation and Protection from Dynamic Hyperinflation is Independent of Extent of Emphysema in Copd. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(3):237-242.
108. Scuarcialupi M.E.A., Berton D.C., Cordoní P.K., Squassoni S.D., Fiss E., Neder J.A. Can Bronchodilators Improve Exercise Tolerance in COPD. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):111-118.
109. ATS/ACCP. Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277.

- 110.Cordoni P.K., Berton D.C., Squassoni S.D., Scuarcialupi M.E.A., Neder J.A., Fiss E. Dynamic Hyperinflation During Treadmill Exercise Testing in Patients with Moderate to Severe COPD. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):13-23.
- 111.O'Donnell D.E. Ventilatory Limitations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(7):S647-S655.
- 112.Satake M., Shioya T., Uemura S., Takahashi H., Sugawara K., Kasai C., et al. Dynamic Hyperinflation and Dyspnea During The 6-Minute Walk Test in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:153-158.
- 113.Wibmer T., Rudiger S., Kropf-Sanchen C., Stoiber K.M., Rottbauer W., Schumann C. Relation of Exercise Capacity with Lung Volumes Before and After 6-Minute Walk Test in Subjects with COPD. *Respir Care*. 2014;59(11):1687-1695.
- 114.Frisk B., Espehaug B., Hardie J.A., Strand L.I., Moe-Nilssen R., Eagan T.M.L., et al. Airway Obstruction, Dynamic Hyperinflation, and Breathing Pattern During Incremental Exercise In COPD Patients. *Physiol Rep*. 2014;2(2):1-8.
- 115.Thomas J. LoRusso, Elashoff J.D., Belman M.J., Koerner S.K. Prediction of Maximal Exercise Capacity in Obstructive and Restrictive Pulmonary Disease. *Chest* 1993;104:1748-1754.
- 116.Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H., Borzone G., Leiva A., Milic-Emil J., et al. Role of Inspiratory Capacity on Exercise Tolerance in COPD Patients with and Without Tidal Expiratory Flow Limitation at Rest. *Eur Respir J*. 2000;16(2):269-275.
- 117.Watz H., Krippner F., Kirsten A., Magnussen H., Vogelmeier C. Indacaterol Improves Lung Hyperinflation and Physical Activity in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *BMC Pulm Med*. 2014;14(158):1-8.
- 118.Casaburi R., Maltais F., Porszasz J., Albers F., Deng Q., Iqbal A., et al. Effects of Tiotropium on Hyperinflation and Treadmill Exercise Tolerance in Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(9):1351-1361.
- 119.French A., Balfe D., Mirocha J.M., Falk J.A., Mosenifar Z. The Inspiratory Capacity/Total Lung Capacity Ratio as a Predictor of Survival in an Emphysematous Phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1305-1312.
- 120.Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in Resting Inspiratory Capacity and Hyperinflation With Tiotropium in COPD Patients With Increased Static Lung Volumes. *Chest*. 2003;124(5):1743-1748.
- 121.Casaburi R., Porszasz J. Reduction of Hyperinflation by Pharmacologic and Other Interventions. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:185-189.

- 122.Laveneziana P., O'Donnell D.E. The Role of Spirometry in Evaluating Therapeutic Responses in Advanced COPD. *Dis Manage Health Outcomes* 2007;15(2):91-100.
- 123.Fujimoto K., Yoshiike F., Yasuo M., Kitaguchi Y., Urushihata K., Kubo K., et al. Effects of Bronchodilators on Dynamic Hyperinflation Following Hyperventilation in Patients with Copd. *Respirology*. 2007;12(1):93-99.
- 124.Gelb A.F., Colleen Flynn Taylor M., McClean P.A., Shinar C.M., Rodrigues M.T., Gutierrez C.A., et al. Tiotropium and Simplified Detection of Dynamic Hyperinflation. *Chest*. 2007;131(3):690-695.
- 125.Gelb A.F., Fraser C., Zamel N. Lack of Protective Effect of Tiotropium Vs. Induced Dynamic Hyperinflation in Moderate COPD. *Respir Med*. 2011;105(5):755-760.
- 126.Lahaije A., Helvoort H.v., Dekhuijzen R., Heijdra Y. Can COPD Patients Who Hyperinflate During Daily Life Activities Be Identified by Laboratory Tests? *Respiration*. 2013;86(3):237-242.
- 127.Lahaije A.J.M.C., Willems L.M., Hees H.W.H.v., Dekhuijzen P.N.R., Helvoort H.A.C.v., Heijdra Y.F. Diagnostic Accuracy of Metronome-Paced Tachypnea to Detect Dynamic Hyperinflation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33:62–69.
- 128.Nakagawa M., Hattori N., Haruta Y., Sugiyama A., Iwamoto H., Ishikawa N., et al. Effect of Increasing Respiratory Rate on Airway Resistance and Reactance in COPD Patients. *Respirology*. 2015;20(1):87-94.
- 129.Klooster K., Hacken N.H.T.t., Hartman J.E., Sciurba F.C., Kerstjens H.A.M., Slebos D.-J. Determining the Role of Dynamic Hyperinflation in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2015;90:306–313.
- 130.Lahaije A., Helvoort H.V., Dekhuijzen R., Heijdra Y. Can COPD Patients Who Hyperinflate During Daily Life Activities Be Identified by Laboratory Tests? *Respiration*. 2013;86:237-242.
- 131.Gelb A.F., Gutierrez C.A., Weisman I.M., Newsom R., Taylor C.F., Zamel N. Simplified Detection of Dynamic Hyperinflation. *Chest J*. 2004;126:1855-1860.
- 132.Lahaije J.H.A., Bischoff E., Helvoort H.v., Dekhuijzen R., Schermer T., Heijdra Y. Dynamic Hyperinflation After Metronome-Paced Hyperventilation in COPD - a 2 Year Follow-up. *Respir Med*. 2010;104(11):1700-1705.
- 133.Cooper C.B., Calligaro G.L., Quinn M.M., Eshaghian P., Coskun F., Abrazado M., et al. Determinants of Dynamic Hyperinflation during Metronome-Paced Tachypnea in COPD and Normal Subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;190:76-80.

5 ARTIGO

O presente artigo será submetido ao Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP).

MANOBRA DE HIPERVENTILAÇÃO METRÔNOMO-INDUZIDA NA DETECÇÃO DE HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA EM PACIENTES COM DPOC

Metronome-Induced Hyperventilation Maneuver in Detection Dynamic Hyperinflation in Patients with COPD

Resumo

Objetivos: Avaliar a concordância entre a Manobra de Hiperventilação com Metrônomo e o Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) na detecção de Hiperinsuflação Dinâmica (HD) em pacientes com DPOC. **Métodos:** Estudo comparativo entre métodos diagnósticos, que foram selecionados vinte pacientes com DPOC moderada a muito grave durante triagem inicial para a Reabilitação Pulmonar. Todos pacientes completaram os testes de função pulmonar, manobra de hiperventilação e o TECP, em dias separados. Medidas seriadas de capacidade inspiratória (CI) foram utilizadas para detectar HD em cada método. **Resultados:** A queda da CI induzida após hiperventilação foi significativamente maior que no pico do exercício ($0,44 \pm 0,25$ L Vs. $0,24 \pm 0,43$ L, $p = 0,032$). A variação de CI,% apresentou uma correlação moderada e significativa com a variação da ventilação ($r = 0,534$, $p < 0,001$). A reprodutibilidade entre métodos na detecção de HD foi considerada satisfatória (CCI= 0,458). A análise de *Bland-Altman* ilustra que a manobra induziu mais HD que o exercício e mostrou uma diferença média de 12% (IC95%: 3,29 a 20,4%) entre métodos. **Conclusão:** A manobra de hiperventilação, tecnicamente mais simples que o TECP, apresentou concordância satisfatória com o teste padrão-ouro na detecção de HD e mostrou ser mais sensível a qualquer queda de CI comparada ao exercício em pacientes com DPOC moderada a muito grave. A manobra com espirometro portátil pode ser considerada uma alternativa clínica simples e útil na tria-

gem de pacientes com DPOC suscetíveis ao desenvolvimento de HD no TECP, podendo ser realizada em qualquer ambiente.

Descritores: DPOC; Hiperinsuflação Dinâmica; Testes de Função Pulmonar; Exercício; Metrônomo.

Abstract

Objectives: To evaluate the agreement Metronome-Paced Tachypnea (MPT) and Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in the detection of Dynamic Hyperinflation (DH) in patients with COPD. **Methods:** Comparative study of diagnostic methods, in that were selected twenty patients with moderate to severe COPD during initial screening for Pulmonary Rehabilitation. All patients completed pulmonary function tests, MPT and CPET, on separate days. Serial measures of Inspiratory Capacity (IC) were used to detect DH in each method. **Results:** The fall of the IC induced after hypoventilation was significantly higher than at the peak exercise ($0,44 \pm 0,25\text{L}$ Vs. $0,24 \pm 0,43\text{ L}$, $p = 0,032$). A moderate and significant correlation between DH and ventilation was found ($r = 0.534$, $p < 0.001$). The reproducibility between methods in the detection of HD was considered satisfactory ($\text{ICC} = 0,458$). The analysis of Bland-Altman plots illustrated that MPT induced more DH than the exercise test and showed a mean difference of 12% ($\text{IC}_{95\%}$ 3,29 a 20,4%) between methods. **Conclusion:** The MPT, technically more simple than the CPET, presented satisfactory agreement with the gold standard test in the detection of DH and proved to be more sensitive to any fall in IC compared to the exercise test in patients with moderate to very severe COPD. The maneuver with portable spirometer can be considered an simple and useful clinical alternative in the screening of patients with COPD are susceptible to the development of HD on the CPET, which can be performed in any environment.

Key-words: COPD; Dynamic Hyperinflation; Pulmonary Function Tests; Exercise; Metronome.

5.1 Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença caracterizada pela limitação persistente ao fluxo aéreo, usualmente progressiva, associada a uma resposta inflamatória anormal das vias aéreas e dos pulmões a partículas nocivas ou gases.¹ A inflamação leva a alterações estruturais como remodelamento da via aérea e perda da elasticidade do parênquima pulmonar, resultando em limitação crônica ao fluxo aéreo.² Esta limitação ao fluxo é uma restrição importante da mecânica ventilatória, independente da gravidade da doença. Durante o exercício dinâmico, a limitação ao fluxo aéreo pode induzir ao aumento do volume pulmonar expiratório final (VPEF), fenômeno referido como Hiperinsuflação Dinâmica (HD), principal fator limitante ao exercício em pacientes com DPOC.^{3,4}

Medidas repetidas de Capacidade Inspiratória (CI) durante o exercício têm sido usadas clinicamente para avaliar as alterações que ocorrem no VPEF,⁵ presumindo que a capacidade pulmonar total (CPT) seja constante durante o exercício.⁶ A queda progressiva na CI durante o exercício reflete HD e tem sido relacionada com intolerância ao exercício e dispneia em pacientes com obstrução crônica ao fluxo aéreo.⁷ Durante o exercício, por aumento da demanda metabólica, ocorre um aumento da frequência respiratória (FR). Estudos prévios mostram que o incremento da FR leva a mudanças na CI, resultando em HD nestes sujeitos.^{8,9}

O Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) avalia as alterações temporárias que ocorrem nos volumes pulmonares operantes durante o exercício. A comparação de medidas seriadas de CI no repouso e no exercício possibilita a detecção de HD em pacientes com limitação ao fluxo aéreo.⁴ Tanto o teste de exercício com carga constante quanto o teste com carga incremental têm sido usados para avaliar a HD.^{10,11} Apesar do TECP ser considerado teste padrão-ouro na avaliação da HD em portadores de DPOC, ele é um exame de alta tecnologia, custo elevado e de alta complexidade, que exige supervisão médica, monitoração contínua dos parâmetros e dos sintomas dos pacientes durante o teste.^{12,13}

O presente estudo tem como objetivo avaliar a concordância entre HD induzida pela manobra de hiperventilação e a HD avaliada no TECP Incremental em pacientes com DPOC moderada a muito grave. Suspeita-se que a manobra de hi-

perventilação seja mais sensível a qualquer queda de CI nestes pacientes, quando comparada ao teste de exercício, além de ser tecnicamente muito mais simples.

5.2 Métodos

Vinte pacientes com idade superior a 40 anos de idade, com diagnóstico de DPOC conforme os critérios do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*¹ apresentando $VEF_1/CVF \leq 70\%$ e VEF_1 pós-broncodilatador $< 80\%$ dos valores previstos foram convidados a participar do estudo. Os pacientes foram recrutados durante o período inicial de triagem do Serviço de Reabilitação Pulmonar da instituição. Foram incluídos pacientes em condição clínica estável, tratamento farmacológico otimizado e que não apresentassem hospitalização por exacerbação de DPOC ou presença de infecção respiratória nas seis semanas anteriores ao rastreamento, necessidade de oxigenoterapia contínua e problemas ortopédicos e/ ou cognitivos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os pacientes realizaram o teste de função pulmonar, TECP em cicloergômetro e a manobra de hiperventilação, subsequentemente, em dias separados. (*Figura 1*). Foram analisadas a concordância e a reprodutibilidade entre a HD induzida pela manobra de hiperventilação e a HD induzida pelo TECP.

A espirometria e medidas estáticas dos volumes pulmonares foram realizadas usando um pletismógrafo de corpo inteiro de volume (*Autobox, Medical Graphics Corporation, MGC, St. Paul, MN, USA*). Foram analisadas as variáveis CVF, VEF_1 , relação VEF_1/CVF , VR, CRF, CI e CPT. Pelo menos três manobras expiratórias forçadas completas foram realizadas e, após, selecionados os maiores valores de VEF_1 e CVF, bem como a média dos três resultados para os demais valores, conforme recomendações da ATS/ERS.¹⁴ Os valores previstos foram obtidos pelas equações de *Pereira et al*¹⁵ para a população de brasileiros adultos. A medida da capacidade de difusão (DLCO) pela técnica de respiração única foi realizada usando o sistema *Breeze 3 (Medical Graphics Corporation, MGC)*. Somente os resultados que atenderam aos critérios da ATS/ERS foram incluídos na análise.¹⁴

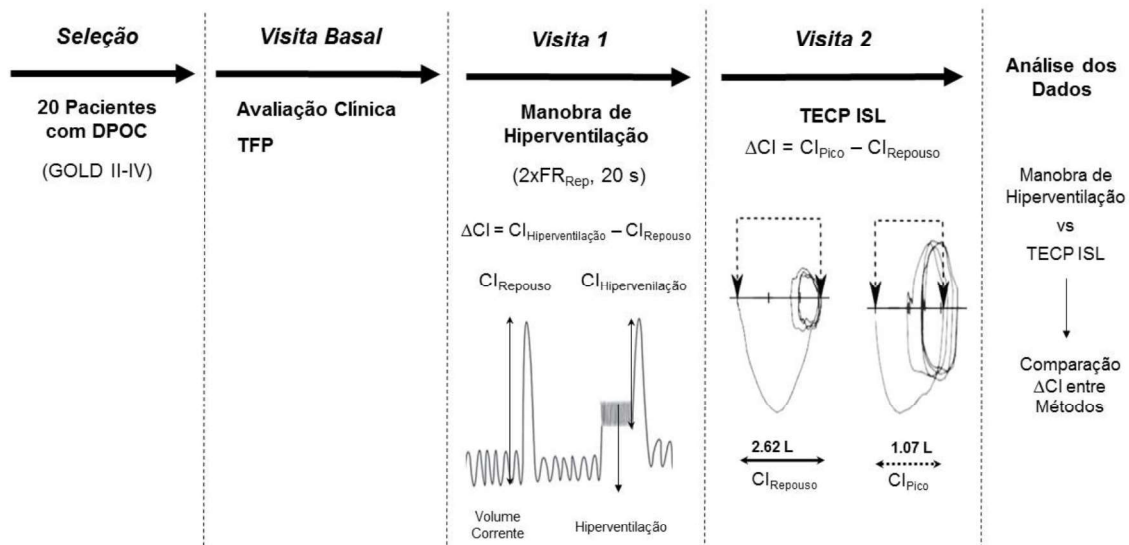


Figura 1 – Desenho do Estudo. Abreviações: DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; TFP= Testes de Função Pulmonar; MHMI= Manobra de Hiperventilação Metrônomo Induzida; TECP_{ISL}= Teste de Exercício Cardiopulmonar Incremental Sintoma-limitado; CI= Capacidade Inspiratória;

Os pacientes foram submetidos ao TECP, conectados via máscara facial, ao sistema *V_{MAX}Encore 229C™* (SensorMedics, Yorba Linda, CA, EUA), em um cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Corival, MGC, St Paul, MN, USA). As mensurações foram realizadas conforme recomendações da ATS/ERS para o TECP.¹⁶ Os valores de referência foram calculados pelas equações produzidas por *Neder et al.*¹⁷ Mudanças na CI foram analisadas para avaliar alterações no VPEF (assumindo que CPT seja constante durante o exercício).¹⁸ A manobra de CI basal foi realizada durante os quatro minutos do período de repouso até que pelo menos três esforços reprodutíveis fossem obtidos (dentro de 10% em relação ao maior esforço aceitável). Foi usado protocolo incremental de um minuto, do tipo rampa (incrementos lineares contínuos), após dois minutos de movimentação da roda-livre, com taxa de incremento a cada minuto de 10w/min.

Com um espirômetro portátil (Modelo ML 3500/MK8, Carefusion, Kent, Reino Unido), as manobras de CVL e de CI foram realizadas na respiração em volume corrente e após vinte segundos de hiperventilação, com auxílio de um metrônomo, de modo que a FR equivallesse a duas vezes a frequência de repouso.

Foram executadas três manobras aceitáveis, sendo que pelo menos duas fossem reprodutíveis. Os maiores valores de CI e de CVL foram considerados.

A HD foi definida como qualquer queda de CI ($\Delta CI, L$) com relação ao repouso em ambos os métodos. $\Delta CI\%$ foi expressa como um percentual da CI_{Repouso} , sendo assim calculada: $\Delta CI\% = (\Delta CI / CI_{\text{Repouso}}) \times 100\%$. A partir da mensuração da CI, presumindo que a CPT seja constante durante os testes, os valores pulmonares finais expiratório e inspiratório foram calculados ($VPEF = CPT - CI$ e $VPIF = VPEF + V_T$). Alterações no VPIF refletem em mudanças no Volume de Reserva Inspiratório (VRI), que foi proveniente da subtração do V_T da CI. A ventilação-minuto (V_E) foi calculada como o produto da FR pelo V_T .

Resultados apresentados como médias e desvios-padrão para as variáveis com distribuição simétrica e medianas e variações para aquelas com distribuição assimétrica. A comparação entre métodos das variáveis ventilatórias e de volumes pulmonares operantes foi realizada por Equações de Estimativas Generalizadas ¹⁹ com *post hoc* teste de *Bonferroni*. O Coeficiente de Correlação Intraclasse foi empregado para avaliar a reprodutibilidade entre métodos. O Coeficiente de Variação (C.V.) foi usado para descrever a variância em cada método. A concordância entre os métodos foi realizada pelo Método Gráfico de *Bland-Altman*. ²⁰ Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises. Os dados foram analisados no SPSS23.0 (SPSS Inc., Chicago IL).

5.3 Resultados

Um total de vinte pacientes com DPOC moderada a muito grave participaram do estudo (*Tabela 1*). A amplitude de obstrução ao fluxo aéreo foi de 15,2 a 80% do VEF_1 previsto. Os valores de CRF e a DLCO estão entre 93% e 220% e de 30% a 102% do previsto, respectivamente. O volume residual (VR) apresentou uma ampla variação, com amplitude entre 87% e 301% do previsto.

Tabela 1 – Características Basais do Estudo (n=20)

Variáveis	Valor
Idade, anos	62,4 ± 10,4
Gênero, Masculino/Feminino	12/8
IMC, kg/m ²	24,6 ± 3,6
GOLD, II/III/IV	14/2/4
Tabagismo, Fumante ativo/ Ex-fumante	6/14
História de Tabagismo, Maços-ano [#]	34 (6–135)
Função Pulmonar	
CVF L (% Pred)	3,15 ± 0,69 (85,2 ± 10,3)
VEF ₁ L (% Pred)	1,58 ± 0,77 (53,2 ± 14,3)
VEF ₁ /CVF, %	48,6 ± 13,5
CPT, % Pred	113,3 ± 11,7
CRF, % Pred	132,6 ± 26,3
VR, % Pred	143,4 ± 42,1
VR/CPT, %	46,7 ± 9,6
CI, % Pred	63 ± 17
CI/CPT, %	33 ± 9
DLCO, % Pred	61,7 ± 17,9
TECP Incremental - Pico do Exercício	
Carga Pico, W	74 ± 34
VO ₂ , L/min (% previsto)	1,531 ± 384 (73 ± 15)
V _E , L/min	43,6 ± 16,2

Valores apresentados como média±DP, proporções, exceto maços-ano[#], expresso em mediana (Min-Máx); *Definições de abreviações*: IMC= Índice de Massa Corporal; VEF₁= Volume Expirado Forçado no Primeiro Segundo; CVF= Capacidade Vital Forçada; CPT= Capacidade Pulmonar Total; CRF= Capacidade Residual Funcional; VR= Volume Residual; CI= Capacidade Inspiratória; DLCO= Difusão do Monóxido de Carbono; TECP= Teste de Exercício Cardiopulmonar; VO₂= Consumo de Oxigênio; V_E= Volume-Minuto;

Todos os pacientes toleraram bem a manobra de hiperventilação e o teste de exercício. A FR e a V_E aumentaram significativamente após a manobra (p < 0,001) e no final do exercício (p < 0,001). A FR teve um incremento maior na

manobra ($p = 0,019$). V_E e V_T aumentaram significativamente no exercício ($p < 0,001$). A relação V_T/CI (%) aumentou somente no final do exercício ($p < 0,001$). T_I , T_E e T_I/T_{OT} não mostrou interação significativa entre métodos ($p > 0,05$), como mostra a *Tabela 2*. Analisando efeitos principais, o T_E diminuiu significativamente após ambos os métodos ($p < 0,001$), porém o T_I reduziu somente após a hiperventilação ($p < 0,001$). O T_I/T_{OT} não mostrou diferenças significativas após a hiperventilação e no pico do exercício ($p > 0,05$).

Tabela 2 – Alterações nos Parâmetros Ventilatórios após Hiperventilação e no Pico do Exercício em Pacientes com DPOC Moderada a Muito Grave (n=20)

Variável	Manobra de Hiperventilação		TECP Incremental	
	Repouso	2x FR_{Rep}	Repouso	Pico do Exercício
FR, resp./min	17 ± 4	38 ± 9*	17 ± 4	33 ± 6*†
V_E , L/min	10,7 ± 2,8	26,9 ± 13,6*	11,5 ± 3,3	41,5 ± 14,2*†
V_T , L	0,69 ± 0,30	0,73 ± 0,42	0,69 ± 0,21	1,28 ± 0,46*†
V_T/CI , %	34 ± 11	47 ± 15	33 ± 9	69 ± 9*†
T_E , s	1,98 ± 0,40	0,90 ± 0,27*	2,13 ± 0,57	1,13 ± 0,57*
T_I , s	1,63 ± 0,48	0,70 ± 0,18*	1,44 ± 0,41	1,19 ± 1,57
T_I/T_{OT} , %	44 ± 5	44 ± 8	41 ± 6	43 ± 7

Valores apresentados como média±DP;

Definições de abreviações: FR= Frequência Respiratória; 2x FR_{Rep} = FR equivalente ao dobro da FR de repouso; TECP= Teste de Exercício Cardiopulmonar;; V_E = volume-minuto; V_T = Volume Corrente; CI= Capacidade Inspiratória; T_E = Tempo Expiratório; T_I = Tempo Inspiratório; T_I/T_{OT} = Razão entre o tempo inspiratório e o tempo total do ciclo respiratório; Análise de Equações de Estimativas Generalizadas; * $p < 0,001$ do repouso; † $p < 0,05$ na comparação entre métodos.

Quinze pacientes (75%) foram classificados como hiperinsufladores no TECP. A diminuição relativa da CI no exercício foi de $11,6 \pm 19,8\%$, mostrando uma ampla variação (C.V. = 1,7). A *Tabela 3* mostra as alterações nos volumes pulmonares operantes na hiperventilação e no exercício. A CI de repouso na manobra foi de $2,03 \pm 0,62$ L. Após vinte segundos de hiperventilação, a diminuição da CI foi $0,44 \pm 0,25$ L ($p < 0,001$; C.V.= 0,57). No exercício, a CI de repouso foi $2,11$

$\pm 0,49$ e diminuiu $0,24 \pm 0,43$ L ($p < 0,001$; C.V. = 1,79) no pico do exercício. O decréscimo de CI detectado pela manobra foi significativamente maior quando comparado ao teste de exercício ($p = 0,032$).

Tabela 3 – Alterações nos Volumes Pulmonares Operantes após a Hiperventilação e no Pico do Exercício em Pacientes com DPOC Moderada a Muito Grave (n=20)

Variável	Manobra de Hiperventilação		TECP Incremental	
	Repouso	2x FR _{Rep}	Repouso	Pico do exercício
CI, L	2,03 $\pm$ 0,62	1,59 $\pm$ 0,61*	2,11 $\pm$ 0,49	1,87 $\pm$ 0,63*†
CI, % CPT	35 $\pm$ 11	27 $\pm$ 10*	36 $\pm$ 10	32 $\pm$ 0,10*†
VPEF, % CPT	65 $\pm$ 11	73 $\pm$ 10*	64 $\pm$ 10	68 $\pm$ 10*†
VPIF, % CPT	77 $\pm$ 9	85 $\pm$ 7*	76 $\pm$ 7	90 $\pm$ 5*†
VRI, % CPT	23 $\pm$ 9	15 $\pm$ 7*	24 $\pm$ 7	10 $\pm$ 5*†

Valores apresentados como média $\pm$ DP;

Definições de abreviações: FR= Frequência Respiratória; 2x FR_{Rep} = FR equivalente ao dobro da FR de repouso; TECP= Teste de Exercício Cardiopulmonar; CI= Capacidade Inspiratória; CPT= Capacidade Pulmonar Total; VPEF= Volume Pulmonar Expiratório Final; VPIF= Volume Pulmonar Inspiratório Final; VRI= Volume de Reserva Inspiratório; Análise de Equações de Estimativas Generalizadas; * $p < 0,001$ do repouso; † $p < 0,05$ na comparação entre métodos.

A reprodutibilidade da CI de repouso (L) entre os métodos foi de $CCI = 0,763$ (IC95% = 0,50 a 0,90; $p < 0,001$), altamente reprodutível. A reprodutibilidade da $\Delta CI\%$ entre manobra de hiperventilação e o TECP foi de $CCI = 0,458$ (IC95% = 0,031 a 0,74; $p = 0,019$), mostrando uma reprodutibilidade satisfatória da manobra de hiperventilação na detecção de HD em relação ao teste padrão-ouro. Tanto após a hiperventilação quanto no pico do exercício, a CI/CPT% diminuiu significativamente ($p < 0,001$ para cada), sendo esta diferença mais marcada na manobra ($p = 0,021$). O VPEF/CPT% aumentou $8 \pm 5\%$ após a hiperventilação ($p < 0,001$) e no pico do exercício teve um aumento de $4 \pm 6\%$ ($p < 0,001$). A variação no VPEF/CPT% também foi maior na hiperventilação que no exercício ($p = 0,032$). Contrariamente, o aumento do VPIF/CPT% no pico do exercício foi maior do que

após a hiperventilação ($14 \pm 5\%$ Vs. $8 \pm 5\%$, $p < 0,01$). Similarmente, o VRI/CPT% diminuiu mais no exercício do que na hiperventilação ($-14 \pm 5\%$ Vs. $-8 \pm 5\%$; $p < 0,01$).

A melhor correlação da HD ($\Delta CI, \%$) obtida foi com a V_E ($\Delta V_{E/L/min}$), demonstrando uma correlação moderada e significativa entre hiperinsuflação e ventilação ($r = 0,534$; $p < 0,001$), de modo que alterações na ventilação promove alterações na CI em ambos os métodos (*Figura 2*).

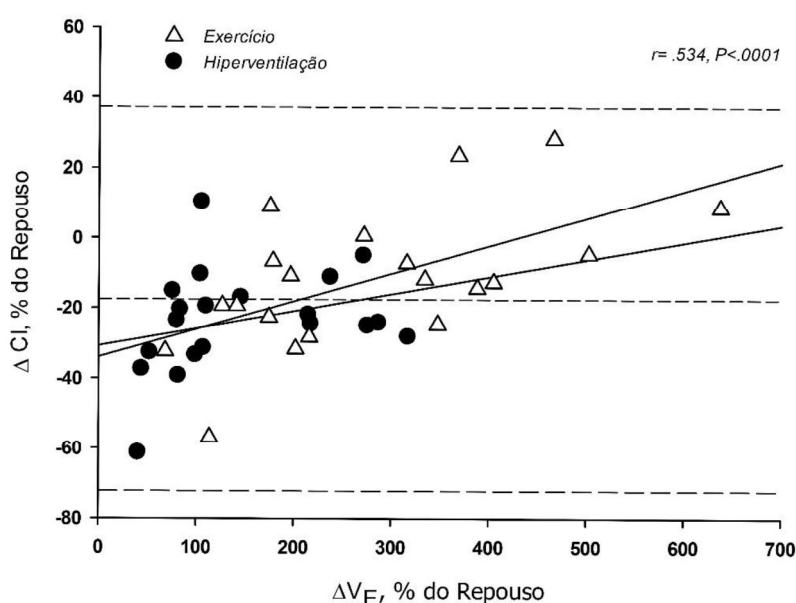


Figura 2 – Relação entre Ventilação (V_E L/min) e Hiperinsuflação Dinâmica em cada método.

O decréscimo relativo da CI na manobra foi de $0,44 \pm 0,25$ L ($23,5 \pm 14,7\%$) e no TECP foi $0,24 \pm 0,43$ L ($11,6 \pm 20\%$). A diferença média relativa entre métodos foi de 12% (IC95% = 3,29 a 20,4%). A manobra de hiperventilação induziu a uma queda maior da CI comparada ao TECP (*Figura 3*). Todos os valores estão dentro dos limites de concordância ($\pm 1,96$ DP da média da diferença), exceto um caso. Os limites de concordância absoluto e relativo para o modelo foram -0,66 a 1,08 L e -23,8% a 47,4%, respectivamente.

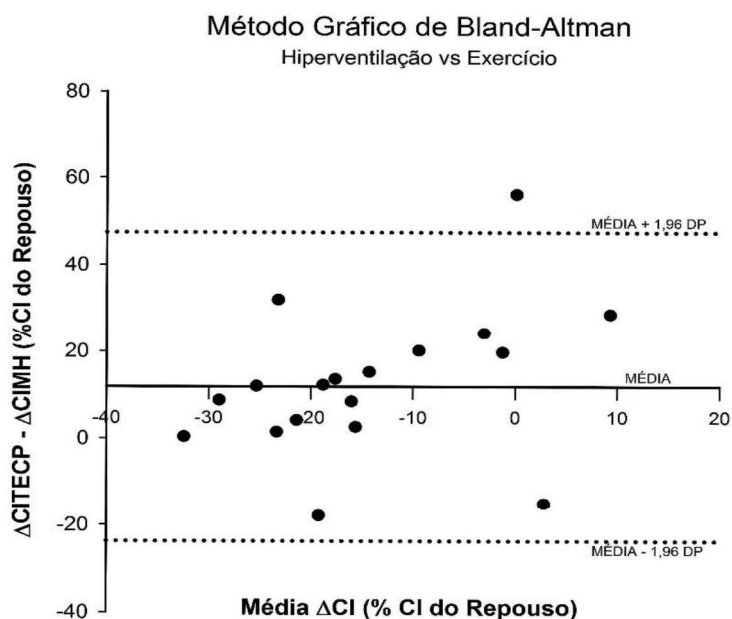


Figura 3 – Método Gráfico de Bland-Altman compara as respostas de cada indivíduo a manobra de hiperventilação e ao TECP. A diminuição da CI é expressa em percentual do repouso. A intersecção dos eixos Y e X representam a média entre os dois métodos. As linhas tracejadas representam os limites superior e inferior de concordância (-23.8 a 47.4).

5.4 Discussão

A HD tem sido alvo de pesquisa em diversos estudos envolvendo pacientes com limitação crônica ao fluxo aéreo.^{21,22, 23} A importância de avaliar a presença e a gravidade da HD nestes indivíduos tem sido amplamente reconhecida. Inúmeros testes de exercício têm sido utilizados na prática clínica para avaliar a tolerância ao exercício e a presença de HD em portadores de DPOC.²⁴ Além de ser tecnicamente mais simples do que o teste de exercício, a manobra de hiperventilação pode ser aplicada em qualquer ambiente, necessitando apenas de um espirômetro capaz de medir a CVL.

O presente estudo avaliou a concordância da HD induzida pela manobra de hiperventilação com a HD induzida pelo TECP em vinte pacientes com DPOC moderada a muito grave. Os resultados mostram uma diminuição da CI de 0,44 L após a manobra de hiperventilação. Utilizou-se o protocolo de hiperventilação constante, com a FR equivalendo ao dobro da frequência de repouso por vinte segundos.

^{9,25} Estudos que usaram o mesmo protocolo mostraram uma variação semelhante no decréscimo da CI (entre 0,39 L e 0,62 L) após a manobra. ^{26,27,28,29,30,31} Em estudos que utilizaram o protocolo de hiperventilação incremental, a diminuição de CI variou entre 0,32 L e 0,65 L. ^{28,29,30} *Gelb et al* ⁹ investigaram pela primeira vez a habilidade da manobra em provocar HD e compararam com o teste de exercício. Os autores encontraram uma queda de 0,40 L após a FR ser dobrada pelo metrônomo. Neste estudo, a queda de CI mensurada após a hiperventilação foi 0,44 L, estando em conformidade com os achados do estudo pioneiro e com demais estudos, independente do protocolo usado. A relação da CI com a FR em pacientes com DPOC foi alvo de investigação de outro estudo. ³² *Nakagawa et al* ³³ investigaram os efeitos da manobra de hiperventilação na resistência e na reatância das vias aéreas em vinte pacientes com DPOC moderada. Tais achados revelaram que tanto a resistência periférica quanto a reatância de vias aéreas aumentaram após a taquipneia provocada pelo metrônomo. Os autores concluíram que a hiperventilação induziu ao aumento da resistência de vias aéreas e o desenvolvimento de HD nestes sujeitos.

A queda relativa da CI na hiperventilação e no exercício foram de $23,5 \pm 14,7\%$ e de $11,6 \pm 20\%$, respectivamente. Na comparação $\Delta CI\%$ entre métodos, os resultados mostram um $CCI = 0,458$, indicando uma reprodutibilidade satisfatória da manobra. Esta mostrou ser mais sensível à queda da CI do que o teste de exercício. Estudo semelhante demonstrou que dezenove (40%) desenvolveram HD durante o exercício e 35 (73%) após a manobra, indicando que esta última detectou mais casos de HD do que o TECP em portadores de DPOC. ³⁴ A superestimação dos valores de HD na manobra em relação ao TECP também foi relatada no estudo pioneiro.⁹ Interessantemente, os achados mostram que houve uma variabilidade relativa à média menor na manobra em relação ao teste de exercício (C.V. = 0,57 Vs. C.V. = 1,79, respectivamente), evidenciando um padrão de hiperinsuflação mais homogêneo avaliado pela manobra de hiperventilação. Em um estudo com 105 pacientes com DPOC graves submetidos ao TECP Incremental, o decréscimo de CI do repouso foi de $0,37 \pm 0,39$ L. Neste achado, pode-se observar também que o decréscimo absoluto de CI no exercício apresentou grande variabilidade relativa à média (C.V. = 1,05). ³⁵ *O'Donnell et al* ³⁶ realizaram quatro testes de exercício com carga constante em 29 pacientes com DPOC grave e avaliaram HD. Os resultados deste estudo mostram que o teste de exercício apresenta grande variabilidade com relação ao

decréscimo absoluto de CI obtidos nos testes, mesmo com uma reprodutibilidade tida como satisfatória ($CCI = 0,494$). Estes resultados confirmam a hipótese de que manobra de hiperventilação apresenta um padrão de hiperinsuflação mais homogêneo do que os testes de exercício, independentemente do protocolo usado. O aumento da ventilação em pacientes fluxo-limitados durante o exercício promove mudanças nos volumes pulmonares operantes em relação aos valores de repouso.³⁷ Os achados indicam um aumento dos volumes VPEF e VPIF (% da CPT), tanto no pico do exercício quanto após a hiperventilação. Entretanto, o VPEF/CPT% teve um aumento maior na manobra, decorrente de um decréscimo maior da CI obtido após a hiperventilação. Contrariamente, o VPIF/CPT% teve um incremento maior no pico do exercício, consequência do aumento substancial que teve o V_T neste método. Em um estudo similar, após a hiperventilação, tanto o VPEF quanto o VPIF (% da CPT) apresentaram um aumento de 6% em relação ao repouso. No pico do exercício, o VPEF teve um incremento de 3%, enquanto o VPIF aumentou 10%.⁹ Em outro estudo envolvendo dez pacientes com DPOC grave, os resultados mostram que o teste de carga constante também induz ao aumento no VPEF de 9,3% e no VPIF de 12,9 (%CPT).³⁸ Em indivíduos saudáveis, durante o exercício, o VPEF diminui levemente e a ventilação usa parte do volume de reserva expiratório. O VPIF aumenta, usando parte do volume reserva inspiratório e o V_T aumenta consideravelmente. Contrariamente, em indivíduos com DPOC, o esvaziamento pulmonar é retardado pela resistência das vias aéreas, necessitando de mais tempo para um esvaziamento satisfatório. No exercício, o tempo de esvaziamento é reduzido devido ao aumento da FR, aumentando o VPEF.³⁹ O incremento de FR no exercício apresenta forte correlação com o escore Borg dispneia.⁴⁰ Contudo, a sensação subjetiva de dispneia pela escala Borg durante a manobra de hiperventilação não foi avaliada neste estudo.

A análise de *Bland and Altman* mostra o decréscimo relativo da CI em cada indivíduo, em ambos os métodos. Os resultados mostram que a manobra de hiperventilação induziu a uma queda maior da CI comparada ao TECP (12%).³¹ *Gelb et al*⁹ compararam manobra de hiperventilação com o teste de exercício em dezesseis pacientes com DPOC moderada a grave, onde a manobra induziu a uma queda maior na CI comparada ao exercício. Em outro estudo que comparou ambos os métodos, os autores encontraram uma diferença de 3%. Contudo, os autores incluíram

também na análise indivíduos saudáveis, diferindo assim do valor encontrado no presente trabalho. Deste modo, os resultados do presente trabalho foram semelhantes aos encontrados outros estudos, de modo que a hiperventilação mostrou ser mais sensível a qualquer queda de CI comparada ao TECP.

O presente estudo teve algumas limitações. Primeiro, a amostra relativamente pequena. Uma amostra maior seria necessária para extrapolar os resultados. Segundo, houve predomínio de pacientes com DPOC moderada. Seria interessante avaliar o comportamento da HD induzida pela hiperventilação nos diferentes estágios da doença. Terceiro, não se avaliou a sensação subjetiva de dispneia (Borg) durante a manobra de hiperventilação, a fim de se verificar se a manobra aumenta a sensação de dispneia. E, quarto, a maior limitação deste estudo consiste na ausência de teste-reteste em cada método, a fim de verificar a repetibilidade e reprodutibilidade intra-teste.

Em conclusão, a manobra de hiperventilação mostrou ser mais sensível a qualquer queda de CI em pacientes com DPOC moderada a muito grave. Ademais, a manobra apresentou reprodutibilidade satisfatória na detecção de HD, comparada ao teste de exercício, considerado padrão-ouro na avaliação dos volumes pulmonares operantes no exercício dinâmico. Por se tratar de um método tecnicamente mais simples do que os testes de exercício, a manobra de hiperventilação pode ser considerada uma alternativa clínica simples e útil na triagem de pacientes com DPOC suscetíveis ao desenvolvimento de HD no TECP. Adicionalmente, a manobra com espirômetro portátil pode ser usada na monitoração clínica da CI no seguimento destes indivíduos, podendo ser realizada em qualquer ambiente. Mais estudos são necessários para confirmar estes achados, estudos com maior número amostral, de acurácia e com metodologia teste-reteste, a fim de verificar a reprodutibilidade e a confiabilidade da manobra de hiperventilação na avaliação de HD em indivíduos com limitação crônica ao fluxo aéreo.

Não há conflitos de interesse declarados pelos autores.

5.5 Referências

- 1.GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -executive summary. *NHLBI/WHO*. 2015:1-112.
- 2.Kim V., Rogers T.J., Criner G.J. New Concepts in the Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):478-485.
- 3.Tantucci C. Expiratory Flow Limitation Definition, Mechanisms, Methods, and Significance. *Pulm Med*. 2013;2013:1-7.
- 4.O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:770-777.
- 5.Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled Bronchodilators Reduce Dynamic Hyperinflation During Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(3):967-975.
- 6.Duranti R., Filippelli M., Bianchi R., Romagnoli I., Pellegrino R., Brusasco V., et al. Inspiratory Capacity and Decrease in Lung Hyperinflation with Albuterol in COPD. *Chest*. 2002;122(6):2009-2014.
- 7.O'Donnell D.E. Breathlessness in Patients with Chronic Airflow Limitation: Mechanisms and Management. *Chest*. 1994;106:904-912.
- 8.O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional Breathlessness in Patients with Chronic Airflow Limitation. The Role of Hyperinflation [ABSTRACT]. *Am Rev Resp Dis*. 1993;148(5):1351-1357.
- 9.Gelb A.F., Gutierrez C.A., Weisman I.M., Newsom R., Taylor C.F., Zamel N. Simplified Detection of Dynamic Hyperinflation. *Chest J*. 2004;126:1855-1860.
- 10.Frisk B., Espehaug B., Hardie J.A., Strand L.I., Moe-Nilssen R., Eagan T.M.L., et al. Airway Obstruction, Dynamic Hyperinflation, and Breathing Pattern During Incremental Exercise In COPD Patients. *Physiol Rep*. 2014;2(2):1-8.
- 11.O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of Symptoms, Lung Hyperinflation, and Endurance during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5):1557-1565.
- 12.AHA. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
- 13.Ofir D., Laveneziana P., Webb K.A., Lam Y.-M., O'Donnell D.E. Mechanisms of Dyspnea during Cycle Exercise in Symptomatic Patients with GOLD Stage I Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(6):622-629.
- 14.Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., et al. Standardisation Of Spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.

15. Pereira C.A.C., Sato T., Rodrigues S.C. New Reference Values for Forced Spirometry in White Adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
16. ATS/ACCP. Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277.
17. Neder J.A., Andreoni S., Castelo-Filho A., Nery L.E. Reference Values for Lung Function Tests. I. Static Volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32:703-717.
18. Stubbing D.G., Pengelly L.D., Morse J.L., Jones N.L. Pulmonary Mechanics during Exercise in Subjects with Chronic Airflow Obstruction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(3):511-515.
19. Wang M. Generalized Estimating Equations in Longitudinal Data Analysis: A Review and Recent Developments. *Hindawi Publishing Corporation Advances in Statistics*. 2014;39(22):6438-6441.
20. Bland J.M., Altman D.G. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *Int J Nurs Stud*. 2010;47(8):931-936.
21. Berton D.C., Reis M., Siqueira A.C.B., Barroco A.C., Takara L.S., Bravo D.M., et al. Effects of Tiotropium and Formoterol on Dynamic Hyperinflation and Exercise Endurance in COPD. *Respir Med*. 2010;104(9):1288-1296.
22. Beeh K.-M., Korn S., Beier J., Jadayel D., Henley M., D'Andrea P., et al. Effect of Qva149 on Lung Volumes and Exercise Tolerance in COPD Patients: The Bright Study. *Respir Med*. 2014;108(4):584-592.
23. Beeh K.M., Singh D., Scala L.D., Drollmann A. Once-daily NVA237 Improves Exercise Tolerance from the First Dose in Patients with COPD: The Glow3 Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-513.
24. Fotheringham I., Meakin G., Puneekar Y.S., Riley J.H., Cockle S.M., Singh S.J. Comparison of Laboratory- and Field-Based Exercise Tests for COPD: A Systematic Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:625-643.
25. Gelb A.F., Colleen Flynn Taylor M., McClean P.A., Shinar C.M., Rodrigues M.T., Gutierrez C.A., et al. Tiotropium and Simplified Detection of Dynamic Hyperinflation. *Chest*. 2007;131(3):690-695.
26. Lahaije J.H.A., Bischoff E., Helvoort H.v., Dekhuijzen R., Schermer T., Heijdra Y. Dynamic Hyperinflation After Metronome-Paced Hyperventilation in COPD - a 2 Year Follow-up. *Respir Med*. 2010;104(11):1700-1705.
27. Lahaije A., Helvoort H.v., Dekhuijzen R., Heijdra Y. Can COPD Patients Who Hyperinflate During Daily Life Activities Be Identified by Laboratory Tests? *Respiration*. 2013;86(3):237-242.
28. Cooper C.B., Calligaro G.L., Quinn M.M., Eshaghian P., Coskun F., Abrazado M., et al. Determinants of Dynamic Hyperinflation during Metronome-Paced Tachypnea in COPD and Normal Subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;190:76- 80.

29. Fujimoto K., Yoshiike F., Yasuo M., Kitaguchi Y., Urushihata K., Kubo K., et al. Effects of Bronchodilators on Dynamic Hyperinflation Following Hyperventilation in Patients with COPD. *Respirology*. 2007;12(1):93-99.
30. Klooster K., Hacken N.H.T.t., Hartman J.E., Sciurba F.C., Kerstjens H.A.M., Slebos D.-J. Determining the Role of Dynamic Hyperinflation in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2015;90:306–313.
31. Lahaije A.J.M.C., Willems L.M., Hees H.W.H.v., Dekhuijzen P.N.R., Helvoort H.A.C.v., Heijdra Y.F. Diagnostic Accuracy of Metronome-Paced Tachypnea to Detect Dynamic Hyperinflation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33:62–69.
32. Kitaguchi Y., Fujimoto K., Komatsu Y., Hanaoka M., Honda T., Kubo K. Additive Efficacy of Short-Acting Bronchodilators on Dynamic Hyperinflation and Exercise Tolerance In Stable COPD Patients Treated with Long-Acting Bronchodilators. *Respir Med*. 2013;107(3):394-400.
33. Nakagawa M., Hattori N., Haruta Y., Sugiyama A., Iwamoto H., Ishikawa N., et al. Effect of Increasing Respiratory Rate on Airway Resistance and Reactance in COPD Patients. *Respirology*. 2015;20(1):87-94.
34. Calligaro G.L., Raine R.I., Bateman M.E., Bateman E.D., Cooper C.B. Comparing Dynamic Hyperinflation and Associated Dyspnea Induced by Metronome-Paced Tachypnea Versus Incremental Exercise. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;11(1):105-112.
35. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:770-777.
36. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of Symptoms, Lung Hyperinflation, and Endurance during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1557-1565.
37. O'Donnell D.E. Ventilatory Limitations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(7):S647-S655.
38. Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R. Dose-Response Effect of Oxygen on Hyperinflation and Exercise Endurance in Nonhypoxaemic COPD Patients. *Eur Respir J* 2001;18(77-84).
39. Cooper C.B. The Connection Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease Symptoms and Hyperinflation and Its Impact on Exercise and Function. *Am J Med* 2006;119 (10A):S21-S31.
40. O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional Breathlessness in Patients with Chronic Airflow Limitation. The Role of Lung Hyperinflation. *Am J Respir Crit Care*. 1993;148(5):1351-1357.

6 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados do presente estudo mostram que a manobra de hiperventilação, tecnicamente mais simples do que TECP, mostrou ser mais sensível a qualquer queda de CI em pacientes com DPOC moderada a muito grave. Ademais, a manobra apresentou reprodutibilidade satisfatória na detecção de HD, comparada ao teste de exercício, considerado padrão-ouro na avaliação dos volumes pulmonares operantes no exercício dinâmico.

Contudo, mais estudos são necessários para confirmar estes achados, estudos com maior número amostral, de acurácia e com metodologia teste-reteste, a fim de verificar a reprodutibilidade e a confiabilidade da manobra de hiperventilação na avaliação de HD em indivíduos com limitação crônica ao fluxo aéreo. Complementarmente, seria interessante analisar o comportamento da manobra nos diferentes estágios da doença e incluir a escala de Borg na avaliação da percepção subjetiva de dispneia durante a manobra, a fim de verificar se ela aumenta a sensação de dispneia referida pelo paciente.

Por se tratar de um método mais fácil que os testes de exercício, a manobra de hiperventilação com espirômetro portátil pode ser considerada uma alternativa clínica simples e útil na triagem de pacientes com DPOC suscetíveis ao desenvolvimento de HD no TECP. Adicionalmente, a manobra pode ser usada para a monitoração clínica da CI no seguimento destes indivíduos, podendo ser realizada em qualquer ambiente.

ANEXOS

ANEXO A - Instruções Redatoriais do Jornal Brasileiro de Pneumologia



Instruções Redatoriais

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após aprovação pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento.

Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756), todos os artigos serão disponibilizados tanto numa versão em língua latina como também em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo

serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal por e-mail ou telefone, para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o Jornal Brasileiro de Pneumologia adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. As intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc".

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou em pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados autores, auxiliares técnicos que fazem a

rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos, não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito agradecimento especial.

Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir do sistema de submissão ScholarOne: <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>. As instruções e o processo de submissão estão descritos abaixo.

Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas pelo correio a Carta de Transferência de Copyright e a Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível aqui: Declaração de Conflito de Interesse.

Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

Instruções especiais se aplicam para a confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na homepage do jornal.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui (Lista de Abreviaturas e Siglas). Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos se possível. Ao longo do texto igualmente evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo:

"... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..."

No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo:

"... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ..."

PREPARO DO MANUSCRITO

	Artigo Original	Artigo de Revisão / Atualização	Relato de Caso	Ensaio Pictórico	Comunicação Breve	Carta ao Editor	Correspondência	Imagens em Pneumologia
N.º máximo de autores	8	5	5	5	5	5	3	3
Resumo								
N.º máximo de palavras	250 com estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	250 sem estrutura	100 sem estrutura	-	-	-
N.º máximo de palavras	3.000	5.000	1.500	3.000	1.500	1000	500	200
N.º máximo de referências	40	60	20	30	20	10	3	3
N.º de tabelas e figuras	6	8	3	12	2	1	-	3

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver. Essa página deve ser enviada como um arquivo a parte, separado do manuscrito principal. (enviar como TITLE PAGE)

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho.

Texto:

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 6 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de grande interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o

limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos apresentados exceder 3, o manuscrito será classificado como uma Série de Casos, e serão aplicadas as mesmas regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Cartas ao Editor: Devem contribuições originais contendo resultados preliminares, não ultrapassando 1000 palavras e com não mais do que 10 referências bibliográficas e 2 tabelas e/ou figuras.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: O texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>).

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. Eur Respir J. 1999;14(6):1204-13.

Resumos

2. Singer M, Lefort J, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Failure of granulocyte depletion to suppress mucin production in a murine model of allergy [abstract]. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:A863.

Capítulos de Livros

3. Queluz T, Andres G. Goodpastures syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. Encyclopedia of Immunology. 1st ed. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/Tb, 1994;178:1-24.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos Publicados na Internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for

manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:

Prof. Dr. Rogerio Souza

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia

SCS Quadra 01, Bloco K, Salas 203/204 - Ed. Denasa. CEP: 70.398-900 - Brasília - DF

Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030, 0xx61-3245-6218

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br (Assistente Editorial Luana Campos)

ANEXO B – Parecer do CEP ou CEUA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MANOBRA DE HIPERVENTILAÇÃO PARA DETECTAR A HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA (HD) EM INDIVÍDUOS COM DPOC

Pesquisador: Paulo Jose Zimermann Teixeira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 38206114.1.3002.5345

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.004.255

Data da Relatoria: 19/03/2015

Apresentação do Projeto:

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença caracterizada pela limitação persistente ao fluxo aéreo expiratório, usualmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória crônica das vias aéreas e dos pulmões a partículas nocivas ou gases. A limitação ao fluxo aéreo é a principal restrição mecânica encontrada em pacientes com DPOC, mesmo naqueles indivíduos com obstrução leve a moderada. Esta Limitação ao fluxo, durante o exercício, leva ao aparecimento de Hiperinsuflação Dinâmica (HD). Alterações em série na medida da Capacidade Inspiratória (CI) podem refletir a HD durante o exercício. O Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) é um método que fornece informações úteis sobre os fatores que influenciam a capacidade de exercício em pacientes com DPOC. Deste modo, em pacientes com limitação do fluxo, a CI aparece como principal variável preditora de tolerância ao exercício, refletindo a presença de HD. Desta maneira, para identificarmos a presença de HD, é necessário avaliar os indivíduos em dois momentos, realizando manobras seriadas da CI durante o TECP. As mensurações de CI durante o

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

TECP tem sido mostradas como altamente reprodutíveis em diversos ensaios clínicos multicêntricos. A manobra de Capacidade Vital Lenta tem sido usada a fim de detectar presença de obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com DPOC, uma vez que esta manobra permite atingir um maior volume de capacidade vital, quando comparada com a manobra de Capacidade Vital Forçada. Embora tenha crescido substancialmente na última década a importância dos testes de esforço na avaliação funcional, prognóstico e discriminação das mudanças de intervenção em doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas, estes testes não estão disponíveis em qualquer lugar.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do estudo é verificar se a Manobra de Hiperventilação Voluntária (MHV) induzida por metrônomo, através da manobra da capacidade vital lenta (CVL) é capaz de detectar a HD de forma confiável quando comparada com o Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE).

Objetivo Secundário:

Segue abaixo os objetivos secundários do estudo: Avaliar o perfil de HD (progressivo versus estável) dos participantes do estudo; Verificar se o aumento da FR está relacionado com a HD; Comparar a CI de repouso mensurada por ambos os métodos; Verificar o comportamento da MHV na detecção de HD nos diferentes estágios da DPOC abordados neste estudo (GOLD II-IV); Verificar a sensibilidade/especificidade da variação da CI (CI) na MHV na detecção de HD avaliada pelo TECP; Avaliar se existe uma correlação entre a HD (CI) e a tolerância ao exercício (Tlim); Descrever o tratamento medicamentoso (broncodilatadores) da amostra; Comparar a detecção de HD pela MHV nos diferentes broncodilatadores; e Relacionar a HD e os demais dados obtidos na MHV com os dados tomográficos (índice de enfisema, volume de enfisema, diâmetro do brônquio, volume pulmonar total, etc.).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A MHV não apresenta riscos significativos aos participantes do estudo. Sintomas como "tontura"

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.004.255

podem surgir durante a manobra, mas desaparecem com a interrupção da mesma. Em pacientes mais graves, a manobra pode resultar em aumento da sensação de falta de ar (dispneia), porém esta sensação cessa também com a interrupção da avaliação.

Benefícios:

Os participantes não terão nenhum benefício direto ao participarem desta pesquisa. Contudo, trarão uma contribuição significativa para a busca científica por métodos de avaliação mais simples e mais acessíveis para esta população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância social e científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão apresentados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

PORTO ALEGRE, 30 de Março de 2015

Assinado por:
Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br