

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

**Augusto Baumhardt Guidoti**

**Função endotelial, rigidez arterial e  
estado funcional de indivíduos com  
Doença Pulmonar Obstrutiva  
Crônica (DPOC)**

**UFCSPA**

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

**Porto Alegre**

**2021**

**Augusto Baumhardt Guidoti**

**Função endotelial, rigidez arterial e estado funcional de indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**

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

Orientador: Dr. Pedro Dal Lago  
Coorientadora: Dra. Cintia Laura Pereira de Araujo

**Porto Alegre**

**2021**

#### Catálogo na Publicação

Guidoti, Augusto Baumhardt  
Função endotelial, rigidez articular e estado funcional de indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) / Augusto Baumhardt Guidoti. -- 2021.  
73 f. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2021.

Orientador(a): Pedro Dal Lago ; coorientador(a): Cintia Laura Pereira de Araujo.

1. Chronic obstructive pulmonary disease. 2. endothelium. 3. activities of daily living. I. Título.

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

Dedico a todos os participantes do estudo pela disponibilidade, aos membros da equipe de pesquisa pelo empenho e dedicação e à FAPERGS por tornar esse estudo possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Hamilton e Luciane, pelo amor dedicado e por cada incentivo, orientação e preocupação para que eu estivesse sempre no caminho certo. Aos demais familiares, irmãos, avós, tios e padrinhos, sempre presentes em minha vida e que contribuíram para minha formação.

À minha colega de mestrado, dupla e amiga Fernanda Delacoste. Pessoa que esteve sempre ao meu lado, dividindo comigo angústias e gargalhadas durante essa etapa em nossas vidas.

Ao orientador deste trabalho, doutor e professor da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Professor Pedro Dal Lago, pelo apoio e amizade. Obrigado pelas oportunidades proporcionadas desde a graduação e por sempre acreditar no meu potencial. À minha coorientadora, Cintia Laura, pela prestatividade, parceria e dedicação com o projeto, e por estar presente e colaborando com minha formação.

Aos demais mestres da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Campus Cachoeira do Sul, pelo incentivo em buscar o conhecimento, em especial ao amigo e Professor Dr. Vitor Scotta Hentschke. Agradeço pelos ensinamentos, dedicação e comprometimento com o ensino. És uma grande referência, com importância significativa na minha formação acadêmica e como pessoa.

Ao Grupo de Pesquisa e Interação Cardiopulmonar (GPIC), pela vivência, troca de conhecimento e pelos momentos de descontração. Aos colegas de PPG que traçaram essa caminhada comigo e pela amizade que formamos, em especial, Andrieli Garlet, Julia Prusch, Laura Pozzobon, Matheus Ventura, Ricardo Pereira e André Imthon.

Aos meus amigos, tanto de Cachoeira do Sul quanto os que Porto Alegre me oportunizou conhecer, agradeço pelo apoio, incentivo, cumplicidade e compreensão nos meus momentos de ausência.

Enfim, a todos aqueles que contribuíram para a conclusão dessa etapa e estiveram presentes nesse momento tão importante da minha vida, eis aqui meu muito obrigado!

“A persistência é o caminho do êxito”

(Charles Chaplin)

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Artigo – Gráfico de correlações .....	58
--	----

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1 Artigo – Características clínicas, funcionais e desempenho..... 57**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AVD</b>	Atividade de vida diária (Activity of Daily Living)
<b>Alx</b>	Augmentation index, medida de rigidez arterial
<b>Alx75</b>	Augmentation index, ajustado para frequência cardíaca de 75
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>AFVD</b>	Atividade física de vida diária
<b>BMI</b>	Body-mass index, índice de massa corporal
<b>BODE</b>	The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise
<b>COPD</b>	Chronic obstructive pulmonary disease
<b>FVC</b>	Forced vital capacity; capacidade vital forçada
<b>GOLD</b>	Iniciativa Global para Doenças Pulmonares Crônicas
<b>ISCMPA</b>	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
<b>mMRC</b>	Modified Medical Research Council scale
<b>ON</b>	Óxido nítrico
<b>PAT</b>	Tonometria arterial periférica (Peripheral arterial tonometry)
<b>PRP</b>	Programa de reabilitação pulmonar
<b>PWV</b>	Pulse wave velocity
<b>QV</b>	Qualidade de vida
<b>RP</b>	Reabilitação pulmonar (Pulmonary rehabilitation)
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação periférica de oxigênio
<b>TC6</b>	Teste de caminhada de seis minutos (Six-minute walking test)
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo (Forced expiratory volume in one second)
<b>VOP</b>	Velocidade da onda de pulso
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde (World Health Organization)
<b>%pred</b>	Percent of the predicted value; percentual do valor previsto

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)</b> .....	<b>16</b>
2.1.1 Modified Medical Research Council scale (Mmrc) .....	18
2.1.2 COPD Assessment Test™ (CAT) .....	18
2.1.3 Índice de BODE .....	19
<b>2.2 NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3 ESTADO FUNCIONAL</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4 AVALIAÇÕES FUNCIONAIS E DE DESEMPENHO</b> .....	<b>21</b>
2.4.1 Teste de caminhada de Seis Minutos .....	21
2.4.2 Contagem do número de passos diários.....	22
<b>2.5 FUNÇÃO ENDOTELIAL</b> .....	<b>23</b>
2.5.1 Endotélio Vascular .....	23
2.5.2 Disfunção endotelial e rigidez arterial na DPOC .....	24
<b>2.6 AVALIAÇÕES NÃO INVASIVAS DO ENDOTÉLIO VASCULAR</b> .....	<b>25</b>
2.6.1 Tonometria arterial periférica (PAT) .....	26
2.6.2 Velocidade da Onda de Pulso (VOP).....	26
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>29</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
<b>3.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>37</b>
<b>3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS</b> .....	<b>37</b>
<b>4 ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>38</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>59</b>
<b>ANEXOS A – Normas para submissão no periódico científico</b> .....	<b>60</b>
<b>ANEXO B – Carta de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa</b> .....	<b>70</b>

## RESUMO

**Introdução:** A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) está associada a várias manifestações sistêmicas, incluindo disfunção endotelial e maiores índices de rigidez arterial. A inatividade física pode resultar em maior incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares, além de ser frequentemente associada a aspectos de morbimortalidade em muitas doenças crônicas, inclusive na DPOC. O número de passos diários é um determinante do estado de saúde e do risco de exacerbação em indivíduos com DPOC. No entanto, ainda faltam estudos que investiguem a relação da função endotelial e da atividade física na DPOC. **Objetivo:** avaliar a função endotelial, rigidez arterial e sua relação com medidas do estado funcional em indivíduos com DPOC. **Métodos:** trata-se de um estudo transversal, com amostra composta por pacientes com diagnóstico de DPOC. Foram coletados dados quanto à função endotelial por meio do índice de hiperemia reativa (RHI) avaliado por tonometria arterial periférica (PAT) e rigidez arterial pela velocidade da onda de pulso (VOP) e índice de aumento (Alx), capacidade funcional (teste de caminhada de seis minutos - TC6), número de passos diários e índice de risco de morte (BODE). **Resultados:** Vinte e dois indivíduos foram recrutados (idade  $66,5 \pm 9,39$  anos, IMC  $27,5 \pm 4,49$  kg/m<sup>2</sup>, volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF<sub>1</sub> 34,8%pred). Seis indivíduos apresentaram disfunção endotelial e nenhum apresentou rigidez arterial. O número de passos diários foi significativamente correlacionado com o TC6 ( $p < 0,05$ ), mas nenhuma correlação foi encontrada entre as medidas de função endotelial e rigidez arterial. **Conclusão:** Não houve comprometimento vascular nos indivíduos do estudo, além da ausência de correlação entre o número de passos diários com a função endotelial e rigidez arterial. Sendo assim, se torna necessário estudos mais robustos que avaliem a interação de passos diários em indivíduos com DPOC com índices de saúde vascular.

**Palavras-chave:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; endotélio; atividades cotidianas.

## ABSTRACT

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with several systemic manifestations, including endothelial dysfunction and a higher arterial stiffness index. Physical inactivity can result in a higher incidence and mortality from cardiovascular diseases and is frequently associated with morbidity and mortality in many chronic diseases, including COPD. The number of steps missed is a determinant of health status and risk of exacerbation under COPD. However, there is still a lack of studies investigating the relationship between endothelial function and physical activity in COPD. **Purpose:** to assess endothelial function, arterial stiffness, and their relationship with functional status measures in individuals with COPD. **Methods:** Patients with COPD were assessed for endothelial function through reactive hyperemia index (RHI) evaluated by peripheral arterial tonometry (PAT) and arterial stiffness by of pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx), functional capacity (six-minute walking test - 6MWT), daily steps and risk of death index (BODE). **Results:** Twenty-two subjects were recruited (age  $66.5 \pm 9.39$  years, BMI  $27.5 \pm 4.49$  kg/m<sup>2</sup>, forced expiratory volume in one second - FEV<sub>1</sub> 34.8%pred). Six subjects presented endothelial dysfunction and no arterial stiffness. The number of daily steps correlated with the 6MWT ( $p < 0.05$ ), but no correlations were found between measures of endothelial function and arterial stiffness. **Conclusion:** There was no vascular impairment in the study subjects, in addition to the absence of correlation between the number of daily steps with endothelial function and arterial stiffness. Therefore, more robust studies are needed to assess the interaction of daily steps in individuals with COPD with worse rates of vascular impairment.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease; endothelium; activities of daily living.

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) consiste na terceira principal causa de mortalidade mundial (GOLD, 2021), estando associada a diversas manifestações sistêmicas, dentre elas a inflamação crônica (MACLAY; MACNEE, 2013), ativação do sistema nervoso simpático (HEINDL et al., 2001), estresse oxidativo e hemodinâmico (LATTIMORE et al., 2005), comprometimento musculoesquelético (JU; CHEN, 2012), a disfunção endotelial (MACLAY et al., 2009) e a rigidez arterial (SABIT et al., 2007).

Os indivíduos com DPOC apresentam comportamentos sedentários, devido as características clínicas e comorbidades específicas, impedindo que alcancem valores satisfatórios de atividade física e se igualem à população geral (LEWTHWAITE et al., 2017). Em um estudo recente, constatou-se que um maior número de passos diários é significativamente associado a uma menor mortalidade em indivíduos adultos (SAINT-MAURICE et al., 2020). Além disso, evidências apontam para a importância da contagem de passos diários como um determinante do estado de saúde e risco de exacerbação em indivíduos com DPOC (MOY et al., 2013).

A inatividade física pode resultar em maiores índices de incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares (BAUMAN et al., 2009; OMS, 2020) e a limitação nas atividades físicas de vida diária (AFVD) (PITTA et al., 2005) na DPOC se torna evidente quando comparada a idosos sem a doença (DEMEYER et al., 2014; FURLANETTO et al., 2010). Um endotélio disfuncional pode se tornar não saudável (GALLEY; WEBSTER, 2004) e essa alteração é proporcional a progressão e ao avanço da DPOC (CLARENBACH; SIEVI; KOHLER, 2017). A rigidez arterial é um fator independente e preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular (LAURENT, 2001; VLACHOPOULOS; AZNAOURIDIS; STEFANADIS, 2010) e o índice de hiperemia reativa (RHI) anormal está associado com maior risco de eventos coronarianos (SCHOENENBERGER et al., 2012).

Já é descrito na literatura que o comprometimento vascular e o baixo número de passos diários podem predispor a piores índices funcionais, de risco cardiovascular e de mortalidade. Ambas as condições podem ser um risco excedente na DPOC, no

entanto, ainda faltam estudos que avaliam a ocorrência de disfunção endotelial bem como sua associação com outros desfechos associados a limitação funcional presentes na DPOC.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida por obstrução ao fluxo aéreo, não totalmente reversível, caráter progressivo, associada à resposta inflamatória pulmonar exacerbada (GOLD, 2021; SBPT, 2004). É uma doença crônica, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo de ar nos pulmões, sendo já considerada a terceira principal causa de mortalidade no mundo (AGUSTÍ, A., & HOGG, 2019; GOLD, 2021).

Dados mostram que 3 milhões de pessoas foram a óbito em virtude de suas complicações no ano de 2012, isso representa 6% de todas as mortes no mundo, onde 90% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda (GOLD, 2021; HALPIN et al., 2019). A DPOC representa um importante desafio de saúde pública por ser uma doença com diversas complicações sistêmicas. No Brasil, a taxa global de mortalidade da DPOC tendeu a aumentar entre 1998 e 2004 e a diminuir de 2004 para 2009. Dados do Ministério da Saúde mostram que durante o período de 2008 a 2020, ocorreram 101.586 óbitos por DPOC no Brasil, onde a maior concentração foi no Sudeste (43.519), seguido da região Sul com 28.636 mortes (BRASIL, 2020).

O tabagismo é o principal fator de risco para a maioria dos indivíduos desenvolverem a DPOC, devido a inalação da fumaça do cigarro e/ou outras partículas nocivas, resultando em um processo inflamatório crônico nos pulmões (MACLAY; MACNEE, 2013). A inflamação crônica induz a destruição do parênquima pulmonar, caracterizando a condição patológica denominado enfisema pulmonar e a interrupção de reparo normal e mecanismos de defesas caracteriza a fibrose de pequenas vias aéreas (GOLD, 2021). A exposição à fumaça do cigarro é um importante fator de risco doenças cardiovasculares, com possibilidade duas a quatro vezes maior de desenvolvimento de doença arterial coronariana (KONDO et al., 2019). Apenas um cigarro por dia é suficiente para resultar em risco de desenvolver doença coronariana e lesões isquêmicas, onde se orienta que os fumantes parem totalmente ao invés de reduzirem a quantidade diária (HACKSHAW et al., 2018), reduzindo assim, 90% no risco de morte (GALLUCCI et al., 2020).

Indivíduos com DPOC estão sujeitos a desenvolverem hipóxia, podendo ser de forma sustentada em doentes graves e intermitente durante exercícios ou exacerbações, sendo esse processo resultante no aumento da inflamação sistêmica, estresse oxidativo e indução do estresse hemodinâmico (MACLAY; MACNEE, 2013). A hipóxia também pode afetar a circulação renal, diminuindo o fluxo sanguíneo renal e conseqüentemente ativando o sistema renina-angiotensina, promovendo o aumento da vasoconstrição periférica (SKWARSKI et al., 1998). A ativação do sistema nervoso simpático está associada com aumento do risco de doença cardiovascular (DCV), onde tanto na DPOC quanto na insuficiência respiratória crônica temos a ativação do sistema nervoso simpático (HEINDL et al., 2001). Outra manifestação bem caracterizada na DPOC é a disfunção musculoesquelética, repercutindo diretamente no nível de AFVD (JU; CHEN, 2012).

De acordo com a classificação da limitação do fluxo aéreo na DPOC, baseados em valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), após uso de broncodilatador, temos 4 níveis de gravidade: leve ( $VEF_1 \geq 80\%$  predito), moderada ( $50\% \leq VEF_1 < 80\%$  predito), severa ( $30\% \leq VEF_1 < 50\%$  predito), muito severa ( $VEF_1 < 30\%$  predito) (GOLD, 2021). De acordo com as últimas diretrizes da Iniciativa Global para Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (GOLD) há uma classificação baseada entre a combinação de duas dimensões distintas: primeira delas são os sintomas, que podem ser avaliados pela Modified Medical Research Council (mMRC) ou pelo COPD Assessment Test (CAT), e uma segunda pelo risco, avaliado por  $VEF_1$  e frequência de exacerbações. Pacientes são classificados como A, B, C ou D, dependendo da combinação desses três parâmetros (MIRAVITLLES, M., CALLE, M., & SOLER-CATALUÑA, 2012).

Porém, existe outras formas que complementam esses critérios de classificação, como: presença de comorbidades, manifestações sistêmicas da doença, tolerância e níveis de atividade física (FRAGOSO et al., 2016).

### 2.1.1 Modified Medical Research Council (mMRC)

A escala mMRC é composta por cinco itens e quantifica o grau de dispneia com pontuação de 1 à 5, sendo: 1 (só sofre de falta de ar durante exercícios intensos), 2

(sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve), 3 (anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar), 4 (para para respirar depois de andar menos de 100 m ou após alguns minutos) e 5 (sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo) (BESTALL et al., 1999).

Os valores máximos mensurados pela mMRC são indicativos de maior dispneia, já sendo uma escala validada e traduzida para população brasileira com DPOC, graduando sintomas relacionados à realização das atividades de vida diária (AVD) (KOVELIS et al., 2008). A relação direta entre atividade física diária, morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC (GARCIA-AYMERICH et al., 2006; PITTA et al., 2006) demonstra a importância da adequada avaliação das limitações na realização de AVD.

#### 2.1.2 COPD Assessment Test™ (CAT)

A CAT é um instrumento que avalia o impacto da DPOC e consiste em oito itens com perguntas relacionadas à tosse, expectoração, aperto no peito, dispneia, limitação relacionada a atividades domésticas, confiança, qualidade do sono e níveis de energia (AGUSTÍ et al., 2012; JONES et al., 2009).

Sua pontuação total varia de 0 a 40, sendo a mais alta pontuação relacionada com maior o impacto da DPOC no estado de saúde do paciente (JONES et al., 2009). Um estudo multicêntrico que validou a versão brasileira do CAT, reconheceu o instrumento válido, reprodutível e confiável para a avaliação dos pacientes com DPOC (DA SILVA et al., 2013). Além disso, o CAT complementa as informações obtidas através da medição da função pulmonar e avaliação do risco de exacerbação e mortalidade.

#### 2.1.3 Índice de BODE

O índice BODE integra o índice de massa corporal, a limitação do fluxo aéreo - VEF<sub>1</sub>, a dispneia e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. A

ferramenta utiliza as seguintes pontuações: uma medida de composição corporal, o IMC, de 0 a 1 ponto; uma medida da intensidade de obstrução ao fluxo aéreo ( $VEF_1\%$  previsto pós-broncodilatador), de 0 a 3 pontos; uma medida da sensação subjetiva de dispnéia (escala do MRC), de 0 a 3 pontos e uma medida da capacidade de exercício (distância percorrida no TC6), de 0 a 3 pontos. A pontuação final do índice BODE pode variar de 0 a 10 pontos, sendo que, quanto maior o valor do índice, pior a condição do paciente. Além disso, a classificação pode dar-se por quartis: quartil I: 0 a 2 pontos; quartil II: 3 a 4 pontos; quartil III: 5 a 6 pontos; quartil IV: 7 a 10 pontos (CELLI et al., 2004).

As exacerbações graves da DPOC implicam um risco aumentado de mortalidade nestes pacientes, sendo o índice de BODE o melhor preditor de exacerbações quando comparado somente ao  $VEF_1$  (MARIN et al., 2009). Além disso, o índice de BODE captura os efeitos benéficos induzidos através de programa de reabilitação pulmonar (PRP), podendo desempenhar um papel a longo prazo na sobrevivência dos pacientes com DPOC (CELLI et al., 2004). Sabendo disso, diversas iniciativas mundiais buscam na prática de atividade física, algo a ser incorporado na vida das pessoas, podendo ser considerada um índice de saúde e também doença.

## **2.2 NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA**

A inatividade física é associada a piores desfechos de saúde, sendo o responsável pela mortalidade por todas as causas, como em doenças cardiovasculares, câncer e diabetes tipo 2 (OMS, 2020). Além disso, o sedentarismo é frequentemente associado a aspectos de morbimortalidade em muitas doenças crônicas, inclusive na DPOC (GARCIA-AYMERICH et al., 2006). O número de passos é um marcador de status funcional, havendo recomendação para que indivíduos saudáveis executem pelo menos 10.000 passos por dia (TUDOR-LOCKE et al., 2011). Além disso, o sedentarismo pode ser definido pela realização de <5.000 passos diários, havendo possíveis riscos cardiometabólicos relacionado a esses valores (TUDOR-LOCKE et al., 2013). Um valor <4.580 passos por dia foi identificado como o melhor ponto de corte para prever um valor que define um comportamento sedentário na DPOC (WASCHKI et al., 2011).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a população idosa realize por semana 150- 300 minutos de atividade física aeróbia (intensidade moderada) ou em pelo menos 75-150 minutos de atividade física aeróbica (intensidade vigorosa), além de fortalecimento muscular que envolva todos os principais grupos musculares em 2 ou mais dias por semana (OMS, 2020). Entretanto, os indivíduos com DPOC passam a maior parte do dia em comportamentos sedentários, em virtude das características clínicas e comorbidades específicas da doença, impedindo que alcancem valores satisfatórios de atividade física e se igualem à população geral (LEWTHWAITE et al., 2017).

A intolerância ao exercício é um marcador presente na DPOC, sendo esse declínio diretamente associado na execução das AVD (DOWNS, 2011; PITTA et al., 2005). O comprometimento funcional e mortalidade na DPOC são desfechos importantes a serem discutidos, já sendo descrito o exercício físico como uma importante ferramenta, a fim de minimizar o sedentarismo e declínio do estado funcional nesses pacientes.

### **2.3 ESTADO FUNCIONAL**

O estado funcional é responsável por representar a funcionalidade diária de um indivíduo e pode ser classificado em capacidade funcional, que é definida pela habilidade máxima para execução de uma tarefa, e desempenho funcional, pelo o que realmente é feito pelo indivíduo em seu ambiente (OMS, 2011).

Os testes funcionais são utilizados na prática clínica e científica para mensurar a intolerância ao exercício que é resultante da falha dos sistemas cardiovascular e respiratório sob estresse (GUENETTE et al., 2014). A demanda ventilatória e mecanismos dinâmicos anormais, como alta carga elástica, obstrução ao fluxo aéreo, diminuição da complacência pulmonar dinâmica, aumento da carga resistiva dos músculos respiratórios, e resultando no aumento da fadiga (MENDONCA et al., 2014).

A intolerância ao exercício é um dos principais marcadores de evolução da doença e representante de suas alterações multissistêmicas (BARNES; CELLI, 2009; PASSINO et al., 2018). O consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ) é um marcador importante que tem sido usado diversamente na avaliação clínica, como uma medida

de desempenho no exercício (LEVINE, 2008). Os resultados de VO<sub>2</sub> máximo abaixo do esperado podem estar associados a piores desfechos, sendo esse marcador uma resultante dos testes cardiopulmonares máximos (padrão ouro) (ARENA et al., 2004). Entretanto, os testes submáximos parecem produzir respostas semelhantes, ganhando cada vez mais espaço por sua aplicabilidade clínica.

Diversos testes válidos e confiáveis estão à disposição, como o Teste do degrau de seis minutos (TD6), Teste de AVD de Glittre (TGlittre) e TC6 (ATS, 2002; DAL CORSO et al., 2007; SKUMLIEN et al., 2006). Dentre os testes submáximos, há os testes de campo, que fornecem simplicidade, confiabilidade e são custo-efetivos quando incorporados na rotina do cuidado aos pacientes (DOWNS, 2011). Visto que, o ato de andar é uma das principais AVD, os testes de caminhada têm sido propostos para medir a capacidade funcional (MORALES-BLANHIR et al., 2011).

## **2.4 AVALIAÇÕES FUNCIONAIS E DE DESEMPENHO**

### **2.4.1 Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6)**

O Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6) é um método de baixo custo e fidedigno (ATS, 2002), sendo sua principal vantagem a simplicidade e recursos tecnológicos mínimos. Durante o teste, ocorre a monitoração dos sinais vitais e sintomas referidos pelo paciente (MORALES-BLANHIR et al., 2011). O TC6 avalia respostas integradas de todos os sistemas envolvidos durante o exercício e proporciona uma análise global dos sistemas respiratório, cardíaco e metabólico (ATS, 2002).

É um teste amplamente utilizado no meio científico e clínico, com objetivo de avaliar a resposta cardiorrespiratória em condições limitantes, como em doenças cardiopulmonares (BRITTO et al., 2013), e mais recentemente para predição da exacerbação da DPOC (ANDRIANOPOULOS et al., 2015; ZANORIA; ZUWALLACK, 2013). Além disso, o TC6 avalia a intolerância ao exercício, pelo déficit do funcionamento dos sistemas respiratório e/ou cardiovascular e disfunção dos músculos esqueléticos periféricos e respiratórios (GOSKER; WOUTERS, 2000).

Para a aplicação deste teste utiliza-se uma superfície plana de 30m, onde o paciente é estimulado a percorrer a maior distância possível durante seis minutos. Durante essa avaliação é feito incentivo verbal padronizado a cada minuto: (1° minuto) “Você está indo bem”; (2° minuto) “ Mantenha este ritmo”; (3° minuto) “Você está indo bem, estamos na metade do teste”, (4° minuto) “Continue caminhando faltam apenas dois minutos”; (5° minuto) “Está tudo bem? “O teste já está no fim”. O paciente é orientado a interromper o teste quando for necessário sem que o teste (tempo cronometrado) seja interrompido. Antes, durante e após o término do teste é feita a verificação da dispneia e fadiga dos membros inferiores (escala de Borg-CR10) (BORG, 2000), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), frequência cardíaca (FC), com aferição da pressão arterial (PA) somente no início e final do teste. Preconiza-se a realização de dois testes, com respectivo intervalo de 30 minutos (HOLLAND et al., 2014). Os valores previstos para indivíduos com DPOC podem ser dados através da equação proposta por (BRITTO et al., 2013). Assim, o TC6 por ser um teste padrão ouro, vem sendo correlacionado com outras medidas de estado funcional, incluindo com o número de passos diários.

#### 2.4.2 Número de passos diários

Em estudo recente, constatou-se que um maior número de passos diários é significativamente associado a uma menor mortalidade em indivíduos adultos (SAINT-MAURICE et al., 2020). A contagem de passos por ser verificada por pedômetros ou acelerômetros, já sendo amplamente utilizada por pesquisadores, profissionais e público em geral para avaliar, rastrear e comunicar a atividade física (VAN REMOORTEL et al., 2012).

O acelerômetro triaxial ActiGraph GT3X-BT (ActiGraph, EUA) é capaz de mensurar precisamente o tempo despendido em diferentes atividades (caminhando, andando de bicicleta) e posições corporais (em pé, sentado, deitado), bem como a intensidade do movimento durante a marcha (PITTA et al., 2005). O local de orientação de uso do dispositivo pode ser na região do punho ou no quadril (VAN REMOORTEL et al., 2012).

Há orientação para uso do dispositivo por 7 dias consecutivos, 12 horas diários, com início logo após o despertar (PITTA et al., 2005). Entretanto, são suficientes 2 a 3 dias para uma mensuração confiável do nível de atividade física em indivíduos com DPOC (GOLD IV), assim como até 5 dias (GOLD I) (WATZ et al., 2009). Os indivíduos são orientados a manterem suas atividades inalteradas durante esse período, instruídos a como posicionar o dispositivo, além de registros diários caso haja eventual impedimento de uso do monitor (PITTA et al., 2005).

A atividade física regular pode reduzir o risco de mortalidade e a exacerbação aguda da DPOC (GIMENO-SANTOS et al., 2014), sendo o treinamento físico, o componente-chave do tratamento da doença. Os PRP, baseados no exercício, promovem o aumento da capacidade de funcional, reduzem a dispneia e melhoram a qualidade de vida (SPRUIT et al., 2013). Entretanto, estudos anteriores relataram que o PRP não melhorou a função endotelial e rigidez arterial nesses pacientes. Sabendo disso, é necessidade crucial o desenvolvimento de estratégias para rastrear e reduzir os riscos cardiovasculares associados à DPOC (CHEN et al., 2015), além de melhor investigar as interações entre a função endotelial e rigidez arterial com medidas de estado funcional.

## **2.5 FUNÇÃO ENDOTELIAL**

### **2.5.1 Endotélio vascular**

O endotélio vascular é uma camada protetora entre o sangue circulante e os demais tecidos, formada por células que revestem as artérias, veias e as câmaras cardíacas (BROCQ et al., 2008). Tem como função a regulação do tônus, da permeabilidade vascular (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980), dos fatores de crescimento celular e as interações plaquetárias, leucocitárias e de trombogênese (EELLEN et al., 2018). Sendo assim, atua como via de sinalização no processo inflamatório e da cascata de coagulação, e também, sobre o estresse oxidativo e no sistema imune (STORCH et al., 2017).

O estresse de cisalhamento (*shear stress*) resulta na agressão ao endotélio e reflete em uma resposta inflamatória do organismo (WIDLANSKY et al., 2003),

permitindo que o sistema imune libere os linfócitos, monócitos e plaquetas para formação do coágulo (FAVERO et al., 2014). Além disso, as células endoteliais respondem ao aumento dos estímulos de cisalhamento, liberando fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRF), como o óxido nítrico (ON) (EELLEN et al., 2018).

O ON é mediador primário das respostas ao tônus vascular (KONUKOGLU; UZUN, 2016). A vasodilatação é mediada também por vários peptídeos, entre eles a bradicinina e angiotensina 1-7. Quando esse processo está prejudicado, ocorre o aumento da resistência vascular periférica e à alteração da permeabilidade endotelial. NA DPOC, o processo inflamatório se torna crônico, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias (moléculas de adesão leucocitária, endotelina-1, angiotensina II), reduzindo assim, a expressão da ON sintase endotelial (BAUTISTA et al., 2001; BOOS; LIP, 2006; GRUNDY, 2003) enquanto o aumento do estresse oxidativo acelera a degradação do ON.

A baixa disponibilidade local de ON aumenta o tonus do músculo liso vascular, induzindo a proliferação de células musculares lisas da camada média e aumentando a permeabilidade do endotélio. Assim, esse desequilíbrio em sua produção acarreta na disfunção do endotélio vascular (EELLEN et al., 2015).

### 2.5.2 Disfunção endotelial e rigidez arterial na DPOC

A disfunção endotelial é caracterizada pela baixa disponibilidade de ON e pelo consequente desequilíbrio local entre fatores de relaxamento e constrição de arteríolas (KANDEL; LARSON, 1993). A redução na biodisponibilidade do ON, vasodilatador derivado do endotélio, e um aumento, relativo ou absoluto, da biodisponibilidade de vasoconstritores, resulta no desequilíbrio prejudicial na vasodilatação dependente do endotélio vascular (PENNATHUR; HEINECKE, 2007). Assim, a diminuição da complacência dos vasos e a calcificação das grandes artérias, resulta em alterações na membrana vascular. Essas mudanças estruturais na parede do vaso explicam o aumento da rigidez arterial observada em pacientes com DPOC (MILLS et al., 2008; VAES et al., 2017).

Diversos fatores de risco podem ser associados a disfunção endotelial, como envelhecimento, obesidade, aumento nas taxas de triglicérides, lipoproteína de baixa

densidade (LDL) e redução de lipoproteína de alta densidade (HDL), hiperglicemia, hipertensão arterial, tabagismo, histórico familiar de doenças cardiovasculares precoces e sedentarismo (JAY WIDMER; LERMAN, 2014). No que diz respeito à rigidez arterial, esta provavelmente tem um componente genético (LAURENT; BOUTOUYRIE; LACOLLEY, 2005), mas também temos dois outros importantes determinantes: a idade e os níveis da pressão arterial (SAFAR et al., 2018). Nos últimos anos, surgem novas estratégias de prevenção que visem a mudança de fatores e comportamentos modificáveis, com intuito de prevenir ou retardar envelhecimento vascular e o risco associado de DCV (NIIRANEN et al., 2017).

Em contraste com a atenção dada à alteração vascular na doença cardíaca, pouco se sabe sobre as alterações vasculares periféricas na DPOC. Atualmente, é possível identificar a disfunção do endotélio vascular em pacientes com DPOC moderado a leve. Embora, a piora da função endotelial ainda seja proporcional a progressão e ao avanço da doença (CLARENBACH; SIEVI; KOHLER, 2017). O monitoramento da função endotelial em pacientes com DPOC pode ser valioso para estratificação de risco e identificação de futuras patologias cardiovasculares e progressão da doença (VAES et al., 2017).

## **2.6 AVALIAÇÕES NÃO INVASIVAS DO ENDOTÉLIO VASCULAR**

Recentemente, diversos dispositivos não-invasivos vêm sendo elaborados com o intuito de estimar, através de algoritmos matemáticos, parâmetros para avaliação do endotélio vascular (ARONOW, 2015). Esses recursos utilizam princípios e métodos de calibração ou substituição de sinais distintos (tonometria por aplanção, oscilométrico, ultrassom ou imagem de ressonância magnética) cada um com suas vantagens e limitações (HAMETNER et al., 2013).

A função endotelial e a rigidez arterial podem ser avaliadas de forma não-invasiva, pela tonometria arterial periférica (PAT) e pela velocidade da onda de pulso (VOP), respectivamente. Ambas as avaliações são avaliador-independente, e são realizadas com o paciente sentado em uma cadeira, bem posicionado, após um repouso de pelo menos 10 minutos. Orienta-se que as medições ocorram em um ambiente silencioso, com temperatura de 20-22°C, além de orientações específicas

para jejum (suspensão de vitaminas, anti-inflamatórios, cafeína e bebida alcoólica) de no mínimo, 8 horas. Além disso, é orientado que não se realize exercício físico nas 24 horas que antecedam o exame (BONETTI et al., 2004).

### 2.6.1 Tonometria arterial periférica (PAT)

A função endotelial avaliada por PAT, utilizando o dispositivo EndoPAT 2000 (Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel) é um recurso composto por um pletismógrafo que registra a amplitude digital da onda de pulso arterial através de probes pneumáticas posicionadas nos dedos indicadores. A avaliação ocorre após a interrupção do fluxo sanguíneo por cinco minutos (insuflação de um cuff posicionado no antebraço). Após transcorridos esse tempo, a pressão do cuff é liberada e resulta no aumento do fluxo e indução de hiperemia reativa. A amplitude da resposta do pulso é registrada eletronicamente em ambos os dedos indicadores e analisadas digitalmente pelo sistema computadorizado, calculando-se o índice de hiperemia reativa (RHI) (BONETTI et al., 2004; KUVIN et al., 2003; ONKELINX et al., 2012).

A hiperemia reativa normal é definida pelo logaritmo natural do RHI  $> 0,51$ ; valores  $\leq 0,51$  são considerados anormais (informações especificadas do produto Itamar). Além do RHI, é possível também avaliar medidas de rigidez arterial, representadas pelo augmentation index (Alx) e pelo augmentation index ajustado para 75 batimentos por minuto (Alx75).

O Alx, é definido como a razão percentual do incremento de pressão causada pela onda refletida para a onda direta (LAURENT et al., 2006; TOWNSEND et al., 2015). O componente refletido nas ondas periféricas costuma ser sempre menor do que o componente direto, tornando o Alx negativo. Quando há alta rigidez arterial, a adição do componente refletido causado por tempo diferente pode exceder o componente direto e o Alx torna-se positivo. Devido o Alx ser fortemente dependente de frequência cardíaca (FC), o índice pode ser corrigido para uma FC de 75 bpm (DOLAN et al., 2006).

Os valores considerados de referência para mensurar a rigidez arterial tanto pelo PAT quanto pela VOP são: normal, por um Alx entre -30% e -10%, aumento da

rigidez arterial por um Alx entre -10% e 10%, e anormal por um Alx acima de 10% (MOERLAND et al., 2012).

### 2.6.2 Velocidade da Onda de Pulso (VOP)

O método da VOP permite uma avaliação global da parede arterial que está relacionada à geometria e função da parede vascular, fornecendo informações sobre os mecanismos ou fatores específicos envolvidos no aparecimento de anormalidades arteriais (LAURENT et al., 2006), utilizando ondas de pulso obtidas em sítios distantes da aorta (leitos arteriais periféricos e centrais distintos) como nas artérias carótida, femoral, radial e braquial (ARONOW, 2015). A VOP é definida pela razão da distância entre dois pontos do sistema arterial ( $\Delta x$ ) e o tempo gasto pela onda para percorrer essa distância ( $\Delta t$ ), sendo o indicador de rigidez arterial mais usado devido à sua boa reprodutibilidade (GAJDOVA et al., 2017; MENDES-PINTO; RODRIGUES-MACHADO, 2019).

A VOP é um método não-invasivo e importante marcador para rigidez arterial e, conseqüentemente, para a avaliação do risco cardiovascular (LAURENT, 2001; MATTACE-RASO et al., 2010). O método carótida-femoral, através do sistema automático computadorizado Complior® (Complior, Colson, Garger les Genosse, France – Createch Industrie) é um método validado e considerado padrão ouro para avaliação da rigidez arterial (LAURENT et al., 2006; MATTACE-RASO et al., 2010). Entretanto, a técnica é operador dependente tornando-a com baixa aplicabilidade para rastreamento clínico, além de poder haver um pequeno grau de amplificação entre as artérias carótida e aorta, levando a uma superestimação da pressão aórtica (HAMETNER et al., 2013).

Sendo assim, outros dispositivos de VOP vem sendo estudados e aprimorados para avaliação da rigidez arterial. Como o dispositivo Mobil-O-Graph® 24h (IEM, Stolberg, Alemanha), que vem conquistando maior excelência e atenção da comunidade científica, com potencial para implantação em larga escala na prática clínica (WEI et al., 2010). Além de já ser validada por métodos tonométricos e até mesmo invasivos (DING et al., 2011). A análise da onda de pulso se torna um método alternativo, na qual as ondas de pressão são registradas a partir de artérias periféricas

(tipicamente braquial ou radial) e a pressão aórtica central correspondente, resultante de um componente de transferência generalizada, pela identificação do pico sistólico tardio da onda de pressão periférica, ou por um algoritmo próprio (KAESS et al., 2012).

A VOP Mobil-O-Graph é avaliada de forma não invasiva, pela aferição oscilométrica no membro superior e assume vantagem por ser operador-independente (ROMAN et al., 2007). Inicialmente, é necessário a verificação do perímetro do membro superior e escolha do manguito correto (dois tamanhos disponíveis: 24-34 e 32-42 cm). Além disso, é fornecido dados do paciente, como peso, altura e idade no programa do aparelho (Software HMS Client-Server data management) (FRANSSEN; IMHOLZ, 2010).

Esse dispositivo utiliza três medidas automatizadas e consecutivas (pressão arterial, pressões sistólicas e diastólicas centrais, Alx e VOP (WEI et al., 2010), já sendo validada pela British Hypertension Society (BHS) (O'BRIEN et al., 2002). Uma metanálise com 17 estudos, mostra que valores superiores de VOP ( $\geq 12$  m/s) prediziam aumento de 102% no risco de mortalidade por eventos cardiovasculares. Além disso, o aumento de 1 m/s na VOP, esteve correlacionado a um incremento de 15% no risco cardiovascular (VLACHOPOULOS; AZNAOURIDIS; STEFANADIS, 2010). As variáveis utilizadas para análise foram Alx75 e VOP (m/s).

Contudo, os pacientes com DPOC podem apresentar um comprometimento cardiovascular, repercutindo em aspectos funcionais e nos níveis de atividade física. Portanto, se torna imprescindível a investigação da função endotelial e da atividade física na DPOC, com alta relevância clínica, através do número de passos diários.

## REFERÊNCIAS

AGUSTÍ, A., & HOGG, J. C. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. v. 381, p. 1248–56, 2019.

AGUSTÍ, A. et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 9, n. 5, p. 492–498, 2012.

ANDRIANOPOULOS, V. et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. **Respiratory Medicine**, v. 109, n. 9, p. 1138–1146, 2015.

ARENA, R. et al. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. **American Heart Journal**, v. 147, n. 2, p. 354–360, 2004.

ARONOW, W. S. Multiple Blood Pressure Medications and Mortality Among Elderly Individuals. **JAMA**, v. 313, n. 13, p. 1362, 7 abr. 2015.

ATS. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. v. 166, p. 111–117, 2002.

BARNES, P. J.; CELLI, B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 5, p. 1165–1185, 2009.

BAUMAN, A. et al. The international prevalence study on physical activity: Results from 20 countries. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 6, p. 1–11, 2009.

BAUTISTA, L. E. et al. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? **Journal of Hypertension**, v. 19, n. 5, p. 857–861, 2001.

BESTALL, J. C. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 54, n. 7, p. 581–586, 1999.

BONETTI, P. O. et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 11, p. 2137–2141, 2004.

BOOS, C.; LIP, G. Is Hypertension an Inflammatory Process? **Current Pharmaceutical Design**, v. 12, n. 13, p. 1623–1635, 1 maio 2006.

BORG, G. **Escalas de Borg para a Dor e Esforço Percebido**. São Paulo: Manole, 2000.

BRASIL. **DATASUS: Departamento de informática do SUS**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>>. Acesso em: 3 jan.

2020.

BRITTO, R. R. et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n. 6, p. 556–563, 2013.

BROCQ, M. LE et al. Endothelial dysfunction: From molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 10, n. 9, p. 1631–1673, 2008.

CELLI, B. R. et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 10, p. 1005–1012, 4 mar. 2004.

CHEN, W. et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 3, n. 8, p. 631–639, 2015.

CLARENBACH, C. F.; SIEVI, N. A.; KOHLER, M. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD. **Respiratory Medicine**, v. 132, p. 15–20, 2017.

DA SILVA, G. P. F. et al. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: Validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 4, p. 402–408, 2013.

DAL CORSO, S. et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. **European Respiratory Journal**, v. 29, n. 2, p. 330–336, 2007.

DEMEYER, H. et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. **Chest**, v. 146, n. 2, p. 318–327, 2014.

DING, F. H. et al. Validation of the noninvasive assessment of central blood pressure by the sphygmocor and omron devices against the invasive catheter measurement. **American Journal of Hypertension**, v. 24, n. 12, p. 1306–1311, 2011.

DOLAN, E. et al. Ambulatory arterial stiffness index: Rationale and methodology. **Blood Pressure Monitoring**, v. 11, n. 2, p. 103–105, 2006.

DOWNS, C. A. Functional assessment of chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, 2011.

EELLEN, G. et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. **Circulation Research**, v. 116, n. 7, p. 1231–1244, 2015.

EELLEN, G. et al. Endothelial cell metabolism. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 1, p. 3–58, 2018.

FAVERO, G. et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: Life style intervention. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

FRAGOSO, E. et al. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. **Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)**, v. 22, n. 2, p. 101–111, 2016.

FRANSSEN, P. M.; IMHOLZ, B. P. Evaluation of the mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. **Blood Pressure Monitoring**, v. 15, n. 4, p. 229–231, 2010.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373–376, 1980.

FURLANETTO, K. C. et al. Step Counting and Energy Expenditure Estimation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Healthy Elderly: Accuracy of 2 Motion Sensors. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 91, n. 2, p. 261–267, 2010.

GAJDOVA, J. et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. **Biomedical Papers**, v. 161, n. 3, p. 223–233, 26 set. 2017.

GALLEY, H. F.; WEBSTER, N. R. Physiology of the endothelium. **British Journal of Anaesthesia**, v. 93, n. 1, p. 105–113, 2004.

GALLUCCI, G. et al. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. **Journal of Thoracic Disease**, v. 12, n. 7, p. 3866–3876, 2020.

GARCIA-AYMERICH, J. et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population based cohort study. **Thorax**, v. 61, n. 9, p. 772–778, 2006.

GIMENO-SANTOS, E. et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: A systematic review. **Thorax**, v. 69, n. 8, p. 731–739, 2014.

GOLD. **Iniciativa Global para Doenças Pulmonares Crônicas**. Disponível em: <[https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)>. Acesso em: 3 maio. 2021.

GOSKER, H. R.; WOUTERS, E. F. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure : underlying mechanisms and chronic heart failure. **Am J Clin Nutr**, v. 71, n. April, p. 1033–1047, 2000.

GRUNDY, S. M. Inflammation, Hypertension, and the Metabolic Syndrome. **JAMA**, v. 290, n. 22, p. 3000, 10 dez. 2003.

GUENETTE, J. A. et al. Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 5, p. 1177–1187, 2014.

HACKSHAW, A. et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. **BMJ (Online)**, v.

360, 2018.

HALPIN, D. M. G. et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- And middle-income countries. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 23, n. 11, p. 1131–1141, 2019.

HAMETNER, B. et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: Comparison with intra-aortic catheter measurements. **Blood Pressure Monitoring**, v. 18, n. 3, p. 173–176, 2013.

HEINDL, S. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 4, p. 597–601, 2001.

HOLLAND, A. E. et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 6, p. 1428–1446, 2014.

JAY WIDMER, R.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. **Global Cardiology Science and Practice**, v. 2014, n. 3, p. 43, out. 2014.

JONES, P. W. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 3, p. 648–654, 2009.

JU, C. R.; CHEN, R. C. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 106, n. 1, p. 102–108, 2012.

KAESS, B. M. et al. and Incident Hypertension. v. 308, n. 9, p. 875–881, 2012.

KANNEL, W. B.; LARSON, M. Long-Term Epidemiologic Prediction of Coronary Disease. v. 82, n. 2–3, p. 137–152, 1993.

KONDO, T. et al. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. **Circulation Journal**, v. 83, n. 10, p. 1980–1985, 2019.

KONUKOGLU, D.; UZUN, H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. In: **Panminerva Medica**. [s.l.: s.n.]. v. 54p. 511–540.

KOVELIS, D. et al. Original Article. v. 34, n. May, p. 1008–1018, 2008.

KUVIN, J. T. et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. **American Heart Journal**, v. 146, n. 1, p. 168–174, 2003.

LATTIMORE, J. D. L. et al. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages - A potentially atherogenic effect. **Atherosclerosis**, v. 179, n. 2, p. 255–259, 2005.

LAURENT, S. ET AL. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. **Arterial Stiffness and Mortality**,

v. 37, n. 5, p. 1236–1241, 2001.

LAURENT, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. **European Heart Journal**, v. 27, n. 21, p. 2588–2605, 2006.

LAURENT, S.; BOUTOUYRIE, P.; LACOLLEY, P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. **Hypertension**, v. 45, n. 6, p. 1050–1055, 2005.

LEVINE, B. D.  $\dot{V}O_2$ : What do we know, and what do we still need to know? **Journal of Physiology**, v. 586, n. 1, p. 25–34, 2008.

LEWTHWAITE, H. et al. Physical activity, sedentary behaviour and sleep in COPD guidelines: A systematic review. **Chronic Respiratory Disease**, v. 14, n. 3, p. 231–244, 2017.

MACLAY, J. D. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 180, n. 6, p. 513–520, 2009.

MACLAY, J. D.; MACNEE, W. Cardiovascular disease in COPD: Mechanisms. **Chest**, v. 143, n. 3, p. 798–807, 2013.

MARIN, J. M. et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. **Respiratory Medicine**, v. 103, n. 3, p. 373–378, 2009.

MATTACE-RASO, F. U. S. et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. **European Heart Journal**, v. 31, n. 19, p. 2338–2350, 1 out. 2010.

MENDES-PINTO, D.; RODRIGUES-MACHADO, M. DA G. Aplicabilidade dos marcadores de rigidez arterial na doença arterial periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 18, p. 1–9, 2019.

MENDONÇA, C. T. et al. Physiological mechanisms of dyspnea during exercise with external thoracic restriction: Role of increased neural respiratory drive. **Journal of Applied Physiology**, v. 116, n. 5, p. 570–581, 2014.

MILLS, N. L. et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A mechanism for increased cardiovascular risk. **Thorax**, v. 63, n. 4, p. 306–311, 2008.

MIRAVITLLES, M., CALLE, M., & SOLER-CATALUÑA, J. J. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. **Archivos de Bronconeumología (English Edition)**, v. 48, n. 3, p. 86–98, 2012.

MOERLAND, M. et al. Evaluation of the endoPAT as a tool to assess endothelial function. **International Journal of Vascular Medicine**, v. 2012, 2012.

MORALES-BLANHIR, J. E. et al. Six-minute walk test: A valuable tool for assessing

pulmonary impairment. **Jornal Brasileiro De Pneumologia**, v. 37, n. 1, p. 110–117, 2011.

MOY, M. L. et al. Daily Step Count Predicts Acute Exacerbations in a US Cohort with COPD. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. 19–23, 2013.

NIIRANEN, T. J. et al. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort. **Hypertension**, v. 70, n. 2, p. 267–274, 2017.

O'BRIEN, E. et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. **Blood Pressure Monitoring**, v. 7, n. 1, p. 3–17, 2002.

OMS. **World Report on Disability**. Disponível em: <[https://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report.pdf](https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf)>. Acesso em: 27 jul. 2021.

OMS. **Guidelines on physical activity and sedentary behaviour**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015128>>. Acesso em: 27 jul. 2021.

ONKELINX, S. et al. Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. **Vascular Medicine (United Kingdom)**, v. 17, n. 2, p. 79–84, 2012.

PASSINO, C. et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: A reappraisal of central mechanisms? **International Journal of Cardiology**, v. 254, p. 248–249, 2018.

PENNATHUR, S.; HEINECKE, J. W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. **Current Diabetes Reports**, v. 7, n. 4, p. 257–264, 11 ago. 2007.

PITTA, F. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 9, p. 972–977, 2005.

PITTA, F. et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 27, n. 5, p. 1040–1055, 2006.

ROMAN, M. J. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The strong heart study. **Hypertension**, v. 50, n. 1, p. 197–203, 2007.

SABIT, R. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 175, n. 12, p. 1259–1265, 2007.

SAFAR, M. E. et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness an expert reappraisal. **Hypertension**, v. 72, n. 4, p. 796–805, 2018.

SAINT-MAURICE, P. F. et al. Association of Daily Step Count and Step Intensity with Mortality among US Adults. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 12, p. 1151–1160, 2020.

SBPT. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 5, p. 1–52, 2004.

SCHOENENBERGER, A. W. et al. Associations of reactive hyperemia index and intravascular ultrasound-assessed coronary plaque morphology in patients with coronary artery disease. **American Journal of Cardiology**, v. 109, n. 12, p. 1711–1716, 2012.

SKUMLIEN, S. et al. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. **Respiratory Medicine**, 2006.

SKWARSKI, K. M. et al. Effects of hypoxia on renal hormonal balance in normal subjects and in patients with COPD. **Respiratory Medicine**, v. 92, n. 12, p. 1331–1336, 1998.

SPRUIT, M. A. et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 8, 2013.

STORCH, A. S. et al. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 16, n. 5, p. 431–436, 2017.

TOWNSEND, R. R. et al. **Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association**. [s.l: s.n.]. v. 66

TUDOR-LOCKE, C. et al. How many steps/day are enough? for adults. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 8, n. 1, p. 79, 2011.

TUDOR-LOCKE, C. et al. **A step-defined sedentary lifestyle index: <5000 steps/day** **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, fev. 2013. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/apnm-2012-0235>>

VAES, A. W. et al. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 11, n. 12, p. 1021–1031, 2017.

VAN REMOORTEL, H. et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: A comparison with indirect calorimetry. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, p. 1–11, 2012.

VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55,

n. 13, p. 1318–1327, 2010.

WASCHKI, B. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: A prospective cohort study. **Chest**, v. 140, n. 2, p. 331–342, 2011.

WATZ, H. et al. Physical activity in patients with COPD. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 2, p. 262–272, 2009.

WEI, W. et al. Validation of the mobil-O-Graph: 24h-blood pressure measurement device. **Blood Pressure Monitoring**, v. 15, n. 4, p. 225–228, 2010.

WIDLANSKY, M. E. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 42, n. 7, p. 1149–1160, 2003.

ZANORIA, S. J. T.; ZUWALLACK, R. Directly measured physical activity as a predictor of hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chronic Respiratory Disease**, v. 10, n. 4, p. 207–213, 2013.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL:**

Avaliar a função endotelial, rigidez arterial e sua interação com medidas de estado funcional em indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Correlacionar as medidas de função endotelial por meio de tonometria arterial periférica (PAT) e velocidade da onda de pulso (VOP) com o número de passos diários em indivíduos com DPOC.

Investigar a relação entre as diferentes formas de avaliação de função endotelial e de rigidez arterial com aspectos funcionais e de desempenho em pacientes com DPOC.

#### 4. ARTIGO CIENTÍFICO

Este estudo foi formatado conforme as normas do periódico “Physiotherapy Theory and Practice” (ANEXO 1)

## Endothelial function, arterial stiffness and functional status in individuals with COPD

Augusto Baumhardt Guidoti MSc <sup>a</sup>, Fernanda Beatriz Costa Delacoste, MSc <sup>a</sup>, Cintia Laura Pereira de Araujo, PT, PhD <sup>a</sup>, Pedro Dal Lago, PT, PhD <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Graduation Program in Health Sciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre – RS/ Brazil.

#### **Corresponding author:**

Pedro Dal Lago

Department of Physiotherapy; Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), 245 Sarmiento Leite Street, Porto Alegre - RS, 90050-170, Brazil.

Phone: +55 51 33038753 / +55 51 999617331

E-mail: pdallago@ufcpa.edu.br

**Funding:** This study was funded by the Research Support Foundation of the State of Rio Grande do Sul – FAPERGS.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

All authors read and approved the manuscript.

## **ABSTRACT**

**Background:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is associated with several systemic manifestations, including endothelial dysfunction and arterial stiffness. Physical inactivity can result in higher mortality from cardiovascular diseases, and the number of daily steps is a determinant of health status and risk of exacerbation in individuals with COPD. However, there is still a lack of studies investigating the relationship between endothelial function and physical activity in COPD. **Purpose:** To assess endothelial function, arterial stiffness, and their relationship with functional status measures in individuals with COPD. **Methods:** Patients with COPD were assessed for endothelial function through reactive hyperemia index (RHI) evaluated by peripheral arterial tonometry (PAT) and arterial stiffness by pulse wave velocity (PWV) and augmentation index adjusted for 75 beats per minute (AIx75), functional capacity (six-minute walking test - 6MWT), daily steps (accelerometers) and risk of death (BODE index). **Results:** Twenty-two subjects were recruited (age  $66.5 \pm 9.39$  years, BMI  $27.5 \pm 4.49$  kg/m<sup>2</sup>, FEV<sub>1</sub> 34.8%pred). Daily steps were assessed in seventeen individuals, presenting a median of 2.519 (1.660 – 3.561). Six subjects presented endothelial dysfunction and no arterial stiffness. The number of daily steps correlated with the 6MWT ( $p < 0.05$ ), but no correlations were found between measures of endothelial function and arterial stiffness. **Conclusion:** There was no vascular impairment in the study sample, in addition to the absence of correlation between the number of daily steps with endothelial function and arterial stiffness. Therefore, more robust studies are needed to assess the interaction of daily steps in individuals with COPD with vascular function.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease; endothelium; activities of daily living

## **INTRODUCTION**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide [1], associated with several systemic manifestations, including musculoskeletal impairment [2], endothelial dysfunction [3], and higher rates of arterial stiffness [4].

Individuals with COPD present sedentary behavior due to clinical characteristics and specific comorbidities, preventing them from reaching satisfactory levels of physical activity and similar to the general population [5]. A recent study found that a higher number of steps per day is significantly associated with lower mortality in adult individuals [6]. In addition, evidence points to the importance of counting daily steps as a determinant of health status and risk of exacerbation in individuals with COPD [7]. Physical inactivity can result in higher incidence and mortality rates from cardiovascular diseases [8,9]. The limitation in physical activities of daily living (PADL) in COPD becomes evident compared to older adults without the disease [10,11].

A dysfunctional endothelium can become unhealthy [12] and this change is proportional to the progression and advancement of COPD [13]. Furthermore, arterial stiffness is an independent risk factor, and a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Also, the abnormal reactive hyperemia index (RHI) is associated with a higher risk of coronary events [14].

The literature already described that vascular impairment and the low number of daily steps may predispose to worse functional status, cardiovascular risk, and mortality. Therefore, both conditions can be an excess risk in COPD, and there is still a lack of studies that assess the endothelium function, arterial stiffness and physical activity in this population. Thus, the

present study aimed to assess endothelial function, arterial stiffness, and their relationship with functional status measures in individuals with COPD.

## **METHODS**

### **Study design**

This was a cross-sectional study, conducted between March 2019 and February 2020. The study protocol was approved by the Ethics Committee for Research on Human Beings of the Santa Casa de Misericórdia of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Institute of Cardiology, and Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (protocol numbers 40078114.9.0000.5335 and 15181419.1.0000.5345). All participants signed the Informed Consent Form.

### **Participants**

Individuals aged  $\geq 40$  years, diagnosed with COPD (staging 2 to 4, according to the degree of airflow obstruction) [1], smoking history  $\geq$  of 20 pack-years, and clinical stability in the month before the start of the assessments were included. Current smokers, individuals who had any pulmonary disease other than COPD, or neurological, orthopedic, cardiovascular comorbidities (acute myocardial infarction in the last year, untreated cardiac arrhythmias, and severe pulmonary hypertension), or a condition that compromised any of the study evaluations were excluded. The participants were recruited from the pulmonary rehabilitation center from Pavilhão Pereira Filho of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre – Brazil.

The sample size was calculated using G\*Power Software 3.1.9.7, expecting a minimum bivariate correlation coefficient (Spearman's correlation coefficient -  $\rho$ - of 0.6 between the

number of steps per day and RHI and considering a two-tailed significance level of 5% and 80% of power, a minimal of 19 individuals would be needed. Expecting a dropout of 20%, 22 participants were recruited.

### **Study protocol**

The study protocol was conducted in two days, with an 7-day interval between each assessment day. On the first day, participants underwent sociodemographic and anthropometric evaluations, in addition to pulmonary function (forced expiratory volume in one second – VEF<sub>1</sub>), standardized by the American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) [15]. Dyspnea on exertion was assessed using the modified Medical Research Council scale (mMRC) and disease impact using the COPD Assessment Test (CAT). The six-minute walk test (6MWT) was performed according to the protocol recommended by the ATS [16] and the predicted value of the test was calculated for the Brazilian population [17]. The body mass, airway obstruction, dyspnea, and exercise capacity were used to calculate the BODE index. Participants were instructed to use an accelerometer for seven consecutive days to measure the number of steps per day.

On the second day, endothelial function/arterial stiffness was assessed using peripheral arterial tonometry (PAT) and arterial stiffness by pulse wave velocity (PWV). Measurements were taken in a sitting chair position after resting for at least 10 minutes. They took place in a silent room with an ambient temperature of 20-22°C. Data collection occurred in the morning, and participants were instructed to fast for at least 8 hours. Moreover, they were instructed to suspend vitamins, anti-inflammatory drugs, caffeine, and alcoholic beverages, in addition to not performing physical exercise in the 24 hours preceding the assessment.

### *Assessment of the daily number of steps*

The daily number of steps was evaluated by the Actigraph ® GT3X accelerometer (Pensacola, FL, USA), with which the participants were monitored for twelve hours during seven consecutive days. Participants wore the GT3X (setup: 1-s epoch) over their right hip during the day [18]. They were advised that the use should be started soon after waking up and maintaining their daily routine while using the device. The ActiLife 6 software (Pensacola, FL) was used to analyze the collected data [19,20]. It was considered only weekdays for analysis, and a minimum of two valid days of analysis were considered. Valid days were those with at least eight hours of measurement.

### *Peripheral Arterial Tonometry (PAT)*

Endothelial function and arterial stiffness were assessed non-invasively using peripheral arterial tonometry (PAT) by EndoPAT 2000 device (Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel). This device consists of a plethysmograph that records the digital amplitude of the arterial pulse wave by pneumatic probes placed on the index fingers. The protocol is performed by interrupting blood flow for five minutes (inflation of a cuff placed in the forearm). After this time is over, the cuff pressure is released, which results in increased flow and induction of reactive hyperemia. Pulse response amplitude is electronically recorded on both index fingers and digitally analyzed by the computer system, calculating the natural logarithm of the reactive hyperemia index (RHI) [21–23].

RHI measured endothelial function and arterial stiffness expressed by the augmentation index (AIx) and augmentation index adjusted for 75 beats per minute (AIx75). Normal endothelial function was defined by an RHI > 0.51, values  $\leq 0.51$  were considered endothelial dysfunction (according to Itamar product information). Arterial stiffness is normal by an AIx

(between -30% and -10%, increased arterial stiffness by an Aix between -10% and 10%, and abnormal by an Aix above 10% [24].

#### *Pulse Wave Velocity (PWV)*

Arterial stiffness in the brachial artery was assessed non-invasively by oscillometric measurement in the upper limb with the Mobil-O-Graph® 24h PWA device (IEM, Stolberg, Germany). This device uses three automated and consecutive measures (blood pressure, central systolic and diastolic pressures, Aix75 and PWV) [25], already being validated by the British Hypertension Society (BHS) [26]. The variables used for analysis were Aix75 (Aix reference values used in PAT) and PWV ( $\geq 12\text{m/s}$ ).

#### **Statistical analysis**

Data normality was checked with the Shapiro-Wilk test. Results are presented as mean and standard deviation or median (interquartile range), according to the data distribution. Correlations were tested using the Pearson or Spearman test, according to the data distribution. Correlations were considered very weak ( $<0.3$ ), weak ( $0.3 - 0.49$ ), moderate ( $0.5 - 0.69$ ), strong ( $0.7 - 0.89$ ) or very strong ( $>0.9$ ) [27]. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ . Data were analyzed using SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), and graphs were constructed using GraphPad Prism 7 software (Graph-Pad Software, San Diego, CA, USA).

## **RESULTS**

Twenty-two individuals were recruited and assessed, but there was a loss of follow-up in specific evaluations due to dropouts and interruptions of the protocol (Covid-19 pandemic, personal reasons, and data collection problems). Thus, the measures of endothelial function and

arterial stiffness were assessed by PAT in n=19 participants and by PWV in 12 participants. Daily number of steps was assessed in 17 participants, with an overall average of 2.519 (1.660 – 3.561).

Seven subjects presented systemic arterial hypertension, and all were in anti-hypertensive drugs treatment. All patients reported the use of an inhaled long-acting bronchodilator. There was no reported change in prescribed medication during the protocol. Ten individuals walked less than 350m in the 6MWT, which were characterized as older, with worse GOLD and FEV<sub>1</sub> compared to the rest of the sample.

Endothelial dysfunction assessed by EndoPAT (RHI  $\leq$  0.51) was observed in six individuals (31.57%) and arterial stiffness in four individuals (AIx75 between -10% and 10%). Arterial stiffness assessed by Mobil-O-Graph® (AIx75 between -10% and 10%; and PWV>12m/s) was not observed. Participants' characterization is detailed in Table 1.

No correlation was found between FEV<sub>1</sub> and the 6MWT (Pearson  $r = 0.387$ ;  $p = 0.074$ ), also FEV<sub>1</sub> did not presented a correlation with the number of daily steps, (Pearson  $r = 0.107$ ;  $p = 0.680$ ). The number daily steps correlated with the 6MWT (Spearman  $r = 0.666$ ;  $p = 0.004$ ; Figure 1A), but no correlation was found between the number of daily steps and measures of arterial stiffness by PAT-AIx75 (Spearman  $r = 0.138$ ;  $p = 0.609$ ; Figure 1B), PWV (m/s) (Spearman  $r = -0.347$ ;  $p = 0.266$ ; Figure 1C) and endothelial function (RHI) with PAT (Spearman  $r = -0.104$ ;  $p = 0.700$ ; Figure 1D). In addition, no correlation was found between the measurements of arterial stiffness measurements, PWV (m/s) and PAT-AIx75 (Pearson  $r = 0.372$ ;  $p = 0.233$ ; Figure 1E) and also between the AIx75 measured by PWV and PAT (Pearson  $r = 0.142$ ;  $p = 0.659$ ; Figure 1F).

## **DISCUSSION**

As far as we know, this was the first study to evaluate vascular function and the number of daily steps, and both conditions may be an additional risk in COPD. The current study showed that the number of steps was low and the values of the 6MWT covered in the study were within the normal range, however half of the sample walked less than 350m in the 6MWT. Still, most of the participants did not present vascular dysfunction and arterial stiffness. The current study showed that there was no correlation between the number of daily steps with endothelial function assessed by PAT and arterial stiffness assessed by PWV in patients with COPD.

A sedentary lifestyle, systemic manifestations, and endothelial dysfunction [3] can increase cardiovascular and mortality risks associated with COPD [28–30]. Daily step counting using pedometers or accelerometers is widely accepted to assess physical activity levels, where the number of daily steps becomes a functional status marker [18].

The number of daily steps has already been described as a significant predictor of mortality in healthy individuals [6], with a recommendation for the general population to perform at least 10,000 steps per day [31]. However, cardiometabolic risks are consistently associated with performing less than 5,000 steps per day [32]. A study that evaluated mortality in individuals with COPD showed that individuals with the worst outcomes performed an average of 3,006 daily steps [33], which agrees with our study, which was 2,519 daily steps.

The average distance covered in the 6MWT of our sample was  $365.7 \pm 113.9\text{m}$  and a predicted value of the test of 69.6%, with the general values being within the recommended range [17]. However, for patients with COPD, a 6MWT of lower than 350m is indicative of worse prognosis and mortality [34–36]. It is important to highlight that an important portion of the current sample (n=10) covered values below 350m, and were older and had worse lung function ( $\text{FEV}_1$ ). Furthermore, the daily steps correlated with the 6MWT, confirming that

individuals who walked less presented worse functional capacity. Similar results were observed in other studies that monitored daily steps [37,38].

PAT measures the RHI is a marker of endothelial function [24], that is associated with coronary blood flow in response to acetylcholine and discriminate individuals with normal and abnormal coronary endothelial function [21]. Our sample had a low prevalence of endothelial dysfunction, which may explain the lack of correlation between daily steps with RHI and AIX75 assessed by EndoPAT.

In a previous study conducted by our research group with the same population, endothelial dysfunction was not found and the participants presented RHI values similar to the current sample ( $0.79 \pm 0.28$ ) [39]. However, in two other studies with patients with COPD, peripheral endothelial dysfunction was present in more than half of the individuals in the sample, with a mean RHI value of 0.36 (0.38) and 0.43 ranging from -0.14 to 1.30 [40,41]. Thus, endothelial dysfunction may not be present in all individuals with COPD, reinforcing the need for further investigation. Still, participants in those two studies presented similar age, better lung function, but higher prevalence of males than the current sample. The Mobil-O-Graph 24h device has been frequently used since its validation for its applicability [25]. In addition, a study with patients with obstructive sleep apnea syndrome evaluated PWV and AIX, concluded that arterial stiffness can be considered a possible cause of cardiovascular complications in these patients [42]. Corroborating these findings, a recent study evaluated the impact of cardiovascular risk factors and their interaction with central blood pressure, PWV, and AIX values, and one of the results was that diabetes was directly related to PWV [43]. Although we have not found a correlation between the number of daily steps with the AIX75 and PWV (m/s) variables, so far there is no description in the literature about its use in

individuals with COPD, and this study is a pioneer in evaluating PWV using the Mobil-O-Graph device in this population.

A high level of physical activity seems to have a favorable effect on aspects related to endothelial function [37]. However, we did not find a correlation between daily steps and other variables of endothelial function and arterial stiffness in the study. These results differ from a systematic review and meta-analysis with a general population, when analyzed by age groups, the elderly group ( $\geq 60$  years old) presented values that demonstrated that the number of steps per day was inversely correlated with arterial stiffness measured by PWV [44]. Corroborating these findings, a recent study showed that arterial stiffness is associated with a worse overall cardiovascular risk profile, wherein the elderly it is strongly related to isolated systolic hypertension [45]. Therefore, there are some hypotheses to be raised. First, most of the sample did not present values that characterize endothelial dysfunction, this condition being a previous stage for the development of arterial stiffness. It may be a matter of time for the individuals in the study to show endothelial dysfunction. Second, there was a low prevalence of arterial hypertension ( $n=7$ ) in the sample, a factor that could also be related to the development of arterial stiffness.

A meta-analysis with 17 studies showed that higher PWV values ( $\geq 12$  m/s) predicted a 102% increase in mortality risk from cardiovascular events. Furthermore, the one m/s increase in PWV was correlated with a 15% increase in cardiovascular risk [46], however when evaluated by the Mobil-O-Graph, we did not find this condition in any individual either by VOP (m/s) or by AIx75. This result differs when we assess arterial stiffness by AIx75 using EndoPAT, where four individuals had values corresponding to arterial stiffness (AIx75 between -10% and 10%). Furthermore, when we correlated PWV (m/s) and PAT (AIx75) we did not find any significant association ( $r = 0.372$ ;  $p = 0.233$ ), similarly, between PWV (AIx75) and

PAT (AIx75), we did not find correlation ( $r = 0.142$ ;  $p = 0.659$ ). However, a previous study found that AIx assessed by PAT and AIx derived from synthesized aortic pressure waves (obtained non-invasively through the acquisition of radial artery pressure waveforms) is comparable and reliable due to its high correlation between invasive and non-invasive values, in addition to the lack of proportional bias against invasive assessment [47]. However, one study showed a substantial underestimation and wide dispersion of AIx in the assessment, which may raise doubts about the use of AIx to define arterial stiffness [48].

The lack of agreement between the arterial stiffness measures in the present study is due to the specificity of each one. The AIx75 measures the pressure increase due to the early return of the reflected wave, where the greater the pulse wave reflections, the greater the AIx75 [49], being considered an indirect indicator of arterial stiffness and predictor of cardiovascular events [50,51]. On the other hand, PWV is defined by the ratio of the distance between two points in the arterial system ( $\Delta x$ ) and the time taken by the wave to travel this distance ( $\Delta t$ ), being the most used indicator of arterial stiffness due to its good reproducibility [52,53]. Only one study, so far, has evaluated arterial stiffness with the two devices together (EndoPAT and Mobil-O-Graph) in patients over 35 years old, diagnosed with DM2 and arterial hypertension [54]. Finally, the Mobil-O-Graph was validated for measuring PWV compared to invasive and non-invasive exams [55,56], unlike EndoPAT so far has not validated the device as a stiffness marker through the AIx75.

The present study had some limitations. First, the numbers of subjects studied was small, maybe if we increased the sample, we would have different results. In addition, the group's heterogeneity is highlighted, with different lifestyles and work activities. Finally, the overall sample showed preserved endothelial function and no arterial stiffness, which may explain the non-correlation with daily steps. To confirm the lack of correlation, a larger sample is required.

Therefore, we suggest more robust studies that assess the interaction of steps per day in individuals with COPD with worse rates of vascular impairment.

## **CONCLUSION**

In conclusion, there was no vascular impairment in the study sample, which may explain the absence of correlation between the number of daily steps with endothelial function and arterial stiffness. To confirm these findings, more robust studies including more patients with endothelial dysfunction and arterial stiffness are needed to assess the interaction of daily steps in individuals with COPD and vascular function.

## **REFERENCES**

1. GOLD. Iniciativa Global para Doenças Pulmonares Crônicas [Internet]. 2021 [cited 2021 May 3]. p. 12–9. Available from: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)
2. Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* [Internet]. 2012;106(1):102–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.016>
3. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, Paterson FP, Ludlam CA, Drost EM, et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):513–20.
4. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1259–65.
5. Lewthwaite H, Effing TW, Olds T, Williams MT. Physical activity, sedentary behaviour and sleep in COPD guidelines: A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2017;14(3):231–44.
6. Saint-Maurice PF, Troiano RP, Bassett DR, Graubard BI, Carlson SA, Shiroma EJ, et al. Association of Daily Step Count and Step Intensity with Mortality among US Adults.

- JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(12):1151–60.
7. Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Garshick E. Daily Step Count Predicts Acute Exacerbations in a US Cohort with COPD. *PLoS One*. 2013;8(4):19–23.
  8. Bauman A, Bull F, Chey T, Craig CL, Ainsworth BE, Sallis JF, et al. The international prevalence study on physical activity: Results from 20 countries. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2009;6:1–11.
  9. OMS. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2021 Jul 27]. p. 104. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015128>
  10. Demeyer H, Burtin C, Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, Decramer M, et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest* [Internet]. 2014;146(2):318–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-1968>
  11. Furlanetto KC, Bisca GW, Oldenberg N, Sant’Anna TJ, Morakami FK, Camillo CA, et al. Step Counting and Energy Expenditure Estimation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Healthy Elderly: Accuracy of 2 Motion Sensors. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2010;91(2):261–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2009.10.024>
  12. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth*. 2004;93(1):105–13.
  13. Clarenbach CF, Sievi NA, Kohler M. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* [Internet]. 2017;132:15–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.005>
  14. Schoenenberger AW, Urbanek N, Bergner M, Toggweiler S, Resink TJ, Erne P. Associations of reactive hyperemia index and intravascular ultrasound-assessed coronary plaque morphology in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012;109(12):1711–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.011>
  15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
  16. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field

- walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–46.
17. Britto RR, Probst VS, Dornelas De Andrade AF, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian J Phys Ther*. 2013;17(6):556–63.
  18. Van Remoortel H, Raste Y, Louvaris Z, Giavedoni S, Burtin C, Langer D, et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: A comparison with indirect calorimetry. *PLoS One*. 2012;7(6):1–11.
  19. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, 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):972–7.
  20. Santos-Lozano A, Santín-Medeiros F, Cardon G, Torres-Luque G, Bailón R, Bergmeir C, et al. Actigraph GT3X: Validation and determination of physical activity intensity cut points. *Int J Sports Med*. 2013;34(11):975–82.
  21. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2137–41.
  22. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003;146(1):168–74.
  23. Onkelinx S, Cornelissen V, Goetschalckx K, Thomaes T, Verhamme P, Vanhees L. Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2012;17(2):79–84.
  24. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, Van Dongen MGJ, Bradnock D, Burggraaf J. Evaluation of the endoPAT as a tool to assess endothelial function. *Int J Vasc Med*. 2012;2012.
  25. Wei W, Tölle M, Zidek W, Van Der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit*. 2010;15(4):225–8.
  26. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2002;7(1):3–17.
  27. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in

- medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69–71.
28. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015;3(8):631–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)
  29. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1211–8.
  30. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1091–9.
  31. Tudor-Locke C, Craig CL, Brown WJ, Clemes SA, De Cocker K, Giles-Corti B, et al. How many steps/day are enough? for adults. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2011;8(1):79. Available from: <http://www.ijbnpa.org/content/8/1/79>
  32. Tudor-Locke C, Craig CL, Thyfault JP, Spence JC. A step-defined sedentary lifestyle index: <5000 steps/day [Internet]. Vol. 38, *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2013. p. 100–14. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/apnm-2012-0235>
  33. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: A prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331–42.
  34. Andrianopoulos V, Wouters EFM, Pinto-Plata VM, Vanfleteren LEGW, Bakke PS, Franssen FME, et al. Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med*. 2015;109(9):1138–46.
  35. Dajczman E, Wardini R, Kasymjanova G, Préfontaine D, Baltzan MA, Wolkove N. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J*. 2015;22(4):225–9.
  36. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: A useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J*. 2009;39(8):495–501.
  37. Barriga S, Rodrigues F, Bárbara C. Factors that influence physical activity in the daily

- life of male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol* [Internet]. 2014;20(3):131–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.09.004>
38. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, Camen G, Van Gestel AJR, Rossi VA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1194–204.
  39. Pereira de Araujo CL, Pereira Reinaldo G, Foscarini BG, Ferreira Schneider B, Moraes Menezes VJ, Dal Lago P. The effects of pulmonary rehabilitation on endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int*. 2020;25(2):1–10.
  40. Vaes AW, Spruit MA, Theunis J, Wouters EFM, De Boever P. Peripheral endothelial function is positively associated with maximal aerobic capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* [Internet]. 2018;142:41–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.07.013>
  41. Minet C, Vivodtzev I, Tamisier R, Arbib F, Wuyam B, Timsit JF, et al. Reduced six-minute walking distance, high fat-free-mass index and hypercapnia are associated with endothelial dysfunction in COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(2):128–34.
  42. Sarinc Ulasli S, Sariaydin M, Ozkececi G, Gunay E, Halici B, Unlu M. Arterial stiffness in obstructive sleep apnoea: Is there a difference between daytime and night-time? *Respirology*. 2016;21(8):1480–5.
  43. Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Silveira FS, Silveira MS, Okawa RTP, et al. Reference values of office central blood pressure, pulse wave velocity, and augmentation index recorded by means of the Mobil-O-Graph PWA monitor. *Hypertens Res* [Internet]. 2020;43(11):1239–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-020-0490-5>
  44. Cavero-Redondo I, Tudor-Locke C, Álvarez-Bueno C, Cunha PG, Aguiar EJ, Martínez-Vizcaíno V. Steps per Day and Arterial Stiffness: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2019;73(2):350–63.
  45. Pereira T, Costa T. Determinants of Arterial Stiffness and Vascular Aging in the Older Adult. *Int J Cardiovasc Sci*. 2020;33(4):349–56.
  46. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J*

- Am Coll Cardiol [Internet]. 2010;55(13):1318–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
47. Dhindsa M, Barnes JN, DeVan AE, Sugawara J, Tanaka H. Comparison of augmentation index derived from multiple devices. *Artery Res* [Internet]. 2011;5(3):112–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.artres.2011.06.002>
  48. Nakagomi A, Shoji T, Okada S, Ohno Y, Kobayashi Y. Validity of the augmentation index and pulse pressure amplification as determined by the SphygmoCor XCEL device: A comparison with invasive measurements. *Hypertens Res* [Internet]. 2018;41(1):27–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2017.81>
  49. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.
  50. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 66, *Hypertension*. 2015. 698–722 p.
  51. Husmann M, Jacomella V, Thalhammer C, Amann-Vesti BR. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. *Vasa* [Internet]. 2015 Sep;44(5):341–8. Available from: <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/0301-1526/a000452>
  52. Mendes-Pinto D, Rodrigues-Machado M da G. Aplicabilidade dos marcadores de rigidez arterial na doença arterial periférica. *J Vasc Bras*. 2019;18:1–9.
  53. Gajdova J, Karasek D, Goldmannova D, Krystynik O, Schovanek J, Vaverkova H, et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. *Biomed Pap* [Internet]. 2017 Sep 26;161(3):223–33. Available from: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2017.028.html>
  54. Cosenso-Martin LN, Giollo-Júnior LT, Fernandes LAB, Cesarino CB, Nakazone MA, de Nassau Machado M, et al. Effect of vildagliptin versus glibenclamide on endothelial function and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and hypertension: a randomized controlled trial. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018;55(12):1237–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1204-1>
  55. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, Van Der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: Validation of the Mobil-O-Graph in

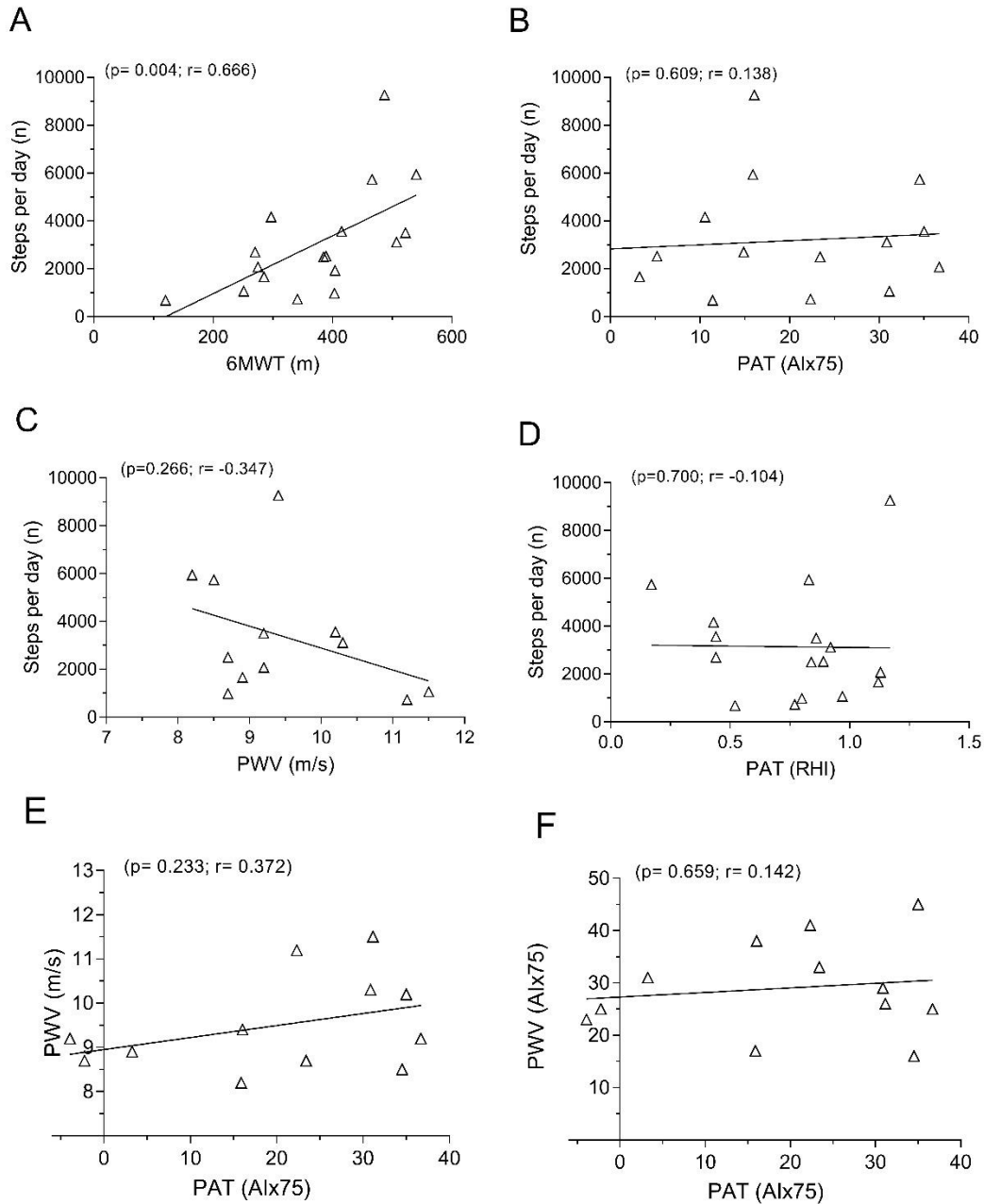
- comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit.* 2012;17(3):128–31.
56. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: The first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):57–61.

**Table 1.** Clinical, functional, and performance characteristics

<b>Characteristics</b>	<b>n=22</b>
<b>Age, years</b>	66.5 ± 9.39
<b>Men – n, %</b>	12 (54.5)
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	27.5 ± 4.49
<b>Pack-years</b>	58.1 ± 24
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	0.46 (0.37 – 0.53)
<b>FEV<sub>1</sub>, L</b>	0.79 (0.67 – 1.06)
<b>FEV<sub>1</sub>, % pred</b>	34.8 (23.4 – 45)
<b>FVC, L</b>	1.95 (1.56 – 2.43)
<b>FVC, % pred</b>	61.1 (47 – 70.2)
<b>PAT (AIx75) *</b>	19.96 ± 13.66
<b>RHI *</b>	0.73 ± 0.29
<b>PWV, m/s **</b>	9.5 ± 1.06
<b>PWV (AIx75) **</b>	29.09 ± 9
<b>6MWT, m</b>	365.7 ± 113.9
<b>6MWT, % pred</b>	69.6 ± 21.9
<b>BODE, score</b>	4 (2 – 6)
<b>BODE, quartile</b>	2 (1 – 3)
<b>mMRC, score</b>	2 (1 – 3)
<b>CAT, score</b>	23 (13 – 28)
<b>Steps per day, n***</b>	2.519 (1.660 – 3.561)

Data are given as mean ± standard deviation or median (25th – 75th quartiles). BMI: body mass index; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; %pred: percentage of the predicted value; RHI: natural logarithm of the reactive hyperemia index; PAT: peripheral arterial tonometry; AIx75: augmentation index adjusted for 75 beats per minute; PWV: pulse wave velocity; 6MWT: distance walked in the six-minute walking test; BODE: body mass index, airway obstruction, dyspnea and exercise capacity; mMRC: modified research council medical scale; CAT: COPD assessment test. \*: nineteen individuals analyzed (n=19); \*\*: twelve individuals analyzed (n=12); \*\*\*:seventeen individuals analyzed (n=17).

**Figure 1. Correlation graphics**



RHI: natural logarithm of the reactive hyperemia index; PAT: peripheral arterial tonometry; AIx75: augmentation index adjusted for 75 beats per minute; PWV: pulse wave velocity; 6MWT: distance walked in the six-minute walking test.

## **CONCLUSÃO**

Concluimos que os determinantes de estado funcional, avaliados pelo número de passos diários e TC6, em pacientes com DPOC, não se correlacionaram com medidas de função endotelial e rigidez arterial, avaliadas pelo PAT e VOP. A amostra em geral, não apresentou disfunção endotelial e rigidez arterial, entretanto, apresentou baixos índices de estado funcional. Sendo assim, se torna necessário estudos mais robustos que avaliem a interação de passos diários em indivíduos com DPOC com piores índices de comprometimento vascular.

## ANEXOS

### ANEXO A - Normas para submissão no periódico científico



The screenshot shows the Taylor & Francis Online website for the journal 'Physiotherapy Theory and Practice'. The header includes the Taylor & Francis logo and navigation links for 'Log in', 'Register', and 'Cart'. Below the header is a breadcrumb trail: 'Home > All Journals > Physiotherapy Theory and Practice > List of Issues > Volume 37, Issue 7'. The main content area features the journal's cover image on the left and the title 'Physiotherapy Theory and Practice' in large, bold letters. Below the title is the subtitle 'An International Journal of Physical Therapy' and a brief description: 'An international journal publishing research on physiotherapy/physical therapy, occupational science, rehabilitation and related topics in allied healthcare.' A search bar is present with the placeholder text 'Enter keywords, authors, DOI, ORCID etc' and a dropdown menu for 'This Journal'. Below the search bar are several action buttons: 'Submit an article', 'New content alerts', 'RSS', 'Subscribe', and 'Citation search'. At the bottom of the page, there are links for 'Current issue', 'Browse list of issues', and 'Explore'.

### Instructions for authors

#### COVID-19 impact on peer review

As a result of the significant disruption that is being caused by the COVID-19 pandemic we understand that many authors and peer reviewers will be making adjustments to their professional and personal lives. As a result, they may have difficulty in meeting the timelines associated with our peer review process. Please let the journal editorial office know if you need additional time. Our systems will continue to remind you of the original timelines but we intend to be flexible.

Thank you for choosing to submit your paper to us. These instructions will ensure we have everything required so your paper can move through peer review, production and publication smoothly. Please take the time to read and follow them as closely as possible, as doing so will ensure your paper matches the journal's requirements.

#### Author Services

For general guidance on every stage of the publication process, please visit our Author Services website.

## About the Journal

Physiotherapy Theory and Practice is an international, peer-reviewed journal publishing high-quality, original research. Please see the journal's Aims & Scope for information about its focus and peer-review policy.

Please note that this journal only publishes manuscripts in English.

Physiotherapy Theory and Practice accepts the following types of article: Research reports, Qualitative research reports, Descriptive reports, Single subject research reports, Clinical technical notes, Professional theoretical articles, Case reports, and Systematic reviews.

## Open Access

You have the option to publish open access in this journal via our Open Select publishing program. Publishing open access means that your article will be free to access online immediately on publication, increasing the visibility, readership and impact of your research. Articles published Open Select with Taylor & Francis typically receive 32% more citations\* and over 6 times as many downloads\*\* compared to those that are not published Open Select.

Your research funder or your institution may require you to publish your article open access. Visit our Author Services website to find out more about open access policies and how you can comply with these.

You will be asked to pay an article publishing charge (APC) to make your article open access and this cost can often be covered by your institution or funder. Use our APC finder to view the APC for this journal.

Please visit our Author Services website or contact [openaccess@tandf.co.uk](mailto:openaccess@tandf.co.uk) if you would like more information about our Open Select Program.

\*Citations received up to Jan 31st 2020 for articles published in 2015-2019 in journals listed in Web of Science®.

\*\*Usage in 2017-2019 for articles published in 2015-2019.

## Peer Review and Ethics

Taylor & Francis is committed to peer-review integrity and upholding the highest standards of review. Once your paper has been assessed for suitability by the editor, it will then be double blind peer reviewed by independent, anonymous expert referees. Find out more about what to expect during peer review and read our guidance on publishing ethics.

## Preparing Your Paper

All authors submitting to medicine, biomedicine, health sciences, and allied and public health journals should conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

## Structure

Your paper should be compiled in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list).

## Word Limits

Please include a word count for your paper. There are no word limits for papers in this journal.

## Style Guidelines

Please refer to these quick style guidelines when preparing your paper, rather than any published articles or a sample copy.

Please use American spelling style consistently throughout your manuscript.

Please use double quotation marks, except where “a quotation is ‘within’ a quotation”. Please note that long quotations should be indented without quotation marks.

## Formatting and Templates

Papers may be submitted in Word or LaTeX formats. Figures should be saved separately from the text. To assist you in preparing your paper, we provide formatting template(s).

Word templates are available for this journal. Please save the template to your hard drive, ready for use.

If you are not able to use the template via the links (or if you have any other template queries) please contact us here.

Figures should be saved separately from the text. The main document should be double-spaced, with one-inch margins on all sides, and all pages should be numbered consecutively. Text should appear in 12-point Times New Roman or other common 12-point font. Normally, only two categories of heading should be used. Major ones should be typed in capital letters in the middle of the page and underlined; sub-headings should be typed in lowercase and also underlined. Headings should not be numbered. Authors may give the names and e-mail addresses of up to four persons whom they judge would have appropriate knowledge and expertise to review their manuscript during the submission process.

## References

Please use this reference guide when preparing your paper.

## Taylor & Francis Editing Services

To help you improve your manuscript and prepare it for submission, Taylor & Francis provides a range of editing services. Choose from options such as English Language Editing, which will ensure that your article is free of spelling and grammar errors, Translation, and Artwork Preparation. For more information, including pricing, visit this website.

## Checklist: What to Include

Author details. Please ensure everyone meeting the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) requirements for authorship is included as an author of your paper. All authors of a manuscript should include their full name and affiliation on the cover page of the manuscript. Where available, please also include ORCiDs and social media handles (Facebook,

Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their email address normally displayed in the article PDF (depending on the journal) and the online article. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please note that no changes to affiliation can be made after your paper is accepted. Read more on authorship.

Should contain a structured abstract of 200 words. You may structure your abstract with the following headings: (a) Background or Introduction, (b) Objective or Purpose, (c) Methods, (d) Results, and (e) Conclusion.

You can opt to include a video abstract with your article. Find out how these can help your work reach a wider audience, and what to think about when filming.

Between 3 and 5 keywords. Read making your article more discoverable, including information on choosing a title and search engine optimization.

Funding details. Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows:

For single agency grants

This work was supported by the [Funding Agency] under Grant [number xxxx].

For multiple agency grants

This work was supported by the [Funding Agency #1] under Grant [number xxxx]; [Funding Agency #2] under Grant [number xxxx]; and [Funding Agency #3] under Grant [number xxxx].

Disclosure statement. This is to acknowledge any financial interest or benefit that has arisen from the direct applications of your research. Further guidance on what is a conflict of interest and how to disclose it.

Data availability statement. If there is a data set associated with the paper, please provide information about where the data supporting the results or analyses presented in the paper can be found. Where applicable, this should include the hyperlink, DOI or other persistent identifier associated with the data set(s). Templates are also available to support authors.

Data deposition. If you choose to share or make the data underlying the study open, please deposit your data in a recognized data repository prior to or at the time of submission. You will be asked to provide the DOI, pre-reserved DOI, or other persistent identifier for the data set.

Supplemental online material. Supplemental material can be a video, dataset, fileset, sound file or anything which supports (and is pertinent to) your paper. We publish supplemental material

online via Figshare. Find out more about supplemental material and how to submit it with your article.

**Figures.** Figures should be high quality (1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for color, at the correct size). Figures should be supplied in one of our preferred file formats: EPS, PDF, PS, JPEG, TIFF, or Microsoft Word (DOC or DOCX) files are acceptable for figures that have been drawn in Word. For information relating to other file types, please consult our Submission of electronic artwork document.

**Tables.** Tables should present new information rather than duplicating what is in the text. Readers should be able to interpret the table without reference to the text. Please supply editable files.

**Equations.** If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. More information about mathematical symbols and equations.

**Units.** Please use SI units (non-italicized).

#### Using Third-Party Material in your Paper

You must obtain the necessary permission to reuse third-party material in your article. The use of short extracts of text and some other types of material is usually permitted, on a limited basis, for the purposes of criticism and review without securing formal permission. If you wish to include any material in your paper for which you do not hold copyright, and which is not covered by this informal agreement, you will need to obtain written permission from the copyright owner prior to submission. More information on requesting permission to reproduce work(s) under copyright.

#### Disclosure Statement

Please include a disclosure statement, using the subheading “Disclosure of interest.” If you have no interests to declare, please state this (suggested wording: The authors report no conflict of interest). For all NIH/Wellcome-funded papers, the grant number(s) must be included in the declaration of interest statement. Read more on declaring conflicts of interest.

#### Clinical Trials Registry

In order to be published in a Taylor & Francis journal, all clinical trials must have been registered in a public repository at the beginning of the research process (prior to patient enrolment). Trial registration numbers should be included in the abstract, with full details in the

methods section. The registry should be publicly accessible (at no charge), open to all prospective registrants, and managed by a not-for-profit organization. For a list of registries that meet these requirements, please visit the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). The registration of all clinical trials facilitates the sharing of information among clinicians, researchers, and patients, enhances public confidence in research, and is in accordance with the ICMJE guidelines.

#### Complying With Ethics of Experimentation

Please ensure that all research reported in submitted papers has been conducted in an ethical and responsible manner, and is in full compliance with all relevant codes of experimentation and legislation. All papers which report in vivo experiments or clinical trials on humans or animals must include a written statement in the Methods section. This should explain that all work was conducted with the formal approval of the local human subject or animal care committees (institutional and national), and that clinical trials have been registered as legislation requires. Authors who do not have formal ethics review committees should include a statement that their study follows the principles of the Declaration of Helsinki.

#### Consent

All authors are required to follow the ICMJE requirements on privacy and informed consent from patients and study participants. Please confirm that any patient, service user, or participant (or that person's parent or legal guardian) in any research, experiment, or clinical trial described in your paper has given written consent to the inclusion of material pertaining to themselves, that they acknowledge that they cannot be identified via the paper; and that you have fully anonymized them. Where someone is deceased, please ensure you have written consent from the family or estate. Authors may use this Patient Consent Form, which should be completed, saved, and sent to the journal if requested.

#### Health and Safety

Please confirm that all mandatory laboratory health and safety procedures have been complied with in the course of conducting any experimental work reported in your paper. Please ensure your paper contains all appropriate warnings on any hazards that may be involved in carrying

out the experiments or procedures you have described, or that may be involved in instructions, materials, or formulae.

Please include all relevant safety precautions; and cite any accepted standard or code of practice. Authors working in animal science may find it useful to consult the International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare and Guidelines for the Treatment of Animals in Behavioural Research and Teaching. When a product has not yet been approved by an appropriate regulatory body for the use described in your paper, please specify this, or that the product is still investigational.

### Submitting Your Paper

This journal uses Taylor & Francis' Submission Portal to manage the submission process. The Submission Portal allows you to see your submissions across Taylor & Francis' journal portfolio in one place. To submit your manuscript please [click here](#).

If you are submitting in LaTeX, please convert the files to PDF beforehand (you will also need to upload your LaTeX source files with the PDF).

Please note that Physiotherapy Theory and Practice uses Crossref™ to screen papers for unoriginal material. By submitting your paper to Physiotherapy Theory and Practice you are agreeing to originality checks during the peer-review and production processes.

On acceptance, we recommend that you keep a copy of your Accepted Manuscript. Find out more about sharing your work.

### Data Sharing Policy

This journal applies the Taylor & Francis Basic Data Sharing Policy. Authors are encouraged to share or make open the data supporting the results or analyses presented in their paper where this does not violate the protection of human subjects or other valid privacy or security concerns.

Authors are encouraged to deposit the dataset(s) in a recognized data repository that can mint a persistent digital identifier, preferably a digital object identifier (DOI) and recognizes a long-term preservation plan. If you are uncertain about where to deposit your data, please see this information regarding repositories.

Authors are further encouraged to cite any data sets referenced in the article and provide a Data Availability Statement.

At the point of submission, you will be asked if there is a data set associated with the paper. If you reply yes, you will be asked to provide the DOI, pre-registered DOI, hyperlink, or other persistent identifier associated with the data set(s). If you have selected to provide a pre-registered DOI, please be prepared to share the reviewer URL associated with your data deposit, upon request by reviewers.

Where one or multiple data sets are associated with a manuscript, these are not formally peer reviewed as a part of the journal submission process. It is the author's responsibility to ensure the soundness of data. Any errors in the data rest solely with the producers of the data set(s).

### Publication Charges

There are no submission fees, publication fees or page charges for this journal.

Color figures will be reproduced in color in your online article free of charge. If it is necessary for the figures to be reproduced in color in the print version, a charge will apply.

Charges for color figures in print are \$400 per figure (£300; \$500 Australian Dollars; €350). For more than 4 color figures, figures 5 and above will be charged at \$75 per figure (£50; \$100 Australian Dollars; €65). Depending on your location, these charges may be subject to local taxes.

### Copyright Options

Copyright allows you to protect your original material, and stop others from using your work without your permission. Taylor & Francis offers a number of different license and reuse

options, including Creative Commons licenses when publishing open access. Read more on publishing agreements.

#### Complying with Funding Agencies

We will deposit all National Institutes of Health or Wellcome Trust-funded papers into PubMedCentral on behalf of authors, meeting the requirements of their respective open access policies. If this applies to you, please tell our production team when you receive your article proofs, so we can do this for you. Check funders' open access policy mandates here. Find out more about sharing your work.

#### My Authored Works

On publication, you will be able to view, download and check your article's metrics (downloads, citations and Altmetric data) via My Authored Works on Taylor & Francis Online. This is where you can access every article you have published with us, as well as your free eprints link, so you can quickly and easily share your work with friends and colleagues.

We are committed to promoting and increasing the visibility of your article. Here are some tips and ideas on how you can work with us to promote your research.

#### Article Reprints

You will be sent a link to order article reprints via your account in our production system. For enquiries about reprints, please contact Taylor & Francis at [reprints@taylorandfrancis.com](mailto:reprints@taylorandfrancis.com). You can also order print copies of the journal issue in which your article appears.

#### Queries

Should you have any queries, please visit our Author Services website or contact us here.

Disponível

em:

<https://www.tandfonline.com/action/authorSubmission?show=instructions&journalCode=iptp>  
20. Acesso em: 19/04/2021.

## ANEXO B - Carta de Aprovação no Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.805.968

Plataforma Brasil, na versão completa do projeto e no arquivo separado do cronograma.

### Recomendações:

- Recomenda-se aprovação.
- O projeto somente poderá ter início após sua aprovação na integralidade pelos CEP's envolvidos.
- Após a aprovação final do presente projeto, o TCLE deverá ser retirado em cópia física no CEP, contendo o carimbo do mesmo para este ser aplicado com os sujeitos da pesquisa.
- Atentar para a data de término do projeto (12/2023) para possibilitar o envio de emenda/notificação.
- Atentar para o envio dos relatórios parciais e final. Os mesmos servem como forma de acompanhamento do projeto pelos CEP's e como justificativa/embasamento, quando for necessário, para o envio de emendas/notificações.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações nesta emenda apresentada.

### Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do relator.

### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_1478698_E1.pdf	19/12/2019 16:20:45		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_ao_CEP_dez_2019.pdf	19/12/2019 16:16:03	AUGUSTO BAUMHARDT GUIDOTTI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_VERSAO_3.pdf	19/12/2019 16:04:50	AUGUSTO BAUMHARDT GUIDOTTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_3.pdf	19/12/2019 16:03:19	AUGUSTO BAUMHARDT GUIDOTTI	Aceito
Outros	Carta_Emenda_Nov_2019.pdf	25/11/2019 15:53:35	AUGUSTO BAUMHARDT GUIDOTTI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_CHEFIA_RESPONSAVEL_FE LICITTI.pdf	25/11/2019 15:49:18	AUGUSTO BAUMHARDT GUIDOTTI	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245  
Bairro: Sarmento CEP: 90.050-170  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Página 02 de 04

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Efeitos da suplementação de arginina e do consumo de beterraba desidratada na função endotelial de indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica submetidos à reabilitação pulmonar

**Pesquisador:** Pedro Dal Lago

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 15181419.1.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.805.968

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de uma emenda para atender à solicitação dos CEPs sobre de alteração do cronograma (início do recrutamento dos indivíduos e coleta de dados), bem como sobre a resposta à modificação descrita na última carta-resposta sobre o TCLE.

**Objetivo da Pesquisa:**

Não se aplica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não se aplica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Foi anexado uma carta à emenda disposta contendo as seguintes informações:

# Alteração do início do recrutamento e coleta de dados para 2020; Essas alterações foram feitas na Plataforma Brasil, na versão completa do projeto e no arquivo separado do cronograma.

# O TCLE não sofreu alterações, conforme relatado na última carta.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Os documentos e termos necessários foram apresentados e explorados na sua integralidade na

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.805.988

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VERSAO_2.pdf	20/07/2019 01:03:51	FERNANDA BEATRIZ COSTA DELACOSTE	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_VERSAO_2.pdf	20/07/2019 00:56:50	FERNANDA BEATRIZ COSTA	Aceito
Outros	Carta_Resposta.pdf	20/07/2019 00:44:16	FERNANDA BEATRIZ COSTA	Aceito
Outros	termo_relatorio.pdf	20/07/2019 00:41:03	FERNANDA BEATRIZ COSTA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3445363.pdf	20/07/2019 00:32:14	FERNANDA BEATRIZ COSTA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	24/05/2019 15:44:23	Pedro Dal Lago	Aceito
Outros	DECLA_CONFIDEN.pdf	24/05/2019 15:36:08	Pedro Dal Lago	Aceito
Outros	DECLA_ISEN_ONUS.pdf	24/05/2019 15:34:17	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DECLA_UTILIZ_DADOS.pdf	24/05/2019 15:33:21	Pedro Dal Lago	Aceito
Outros	FORM_CADASTRO_PROJETO.pdf	24/05/2019 15:32:07	Pedro Dal Lago	Aceito
Outros	FORM_INCRICAO_PROJETO.pdf	24/05/2019 15:30:46	Pedro Dal Lago	Aceito
Outros	TERMO_COMPROM_RELATORIO_SE_MESTRAL_FINAL.pdf	24/05/2019 15:26:32	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TCUD_PEDRO.pdf	24/05/2019 15:23:24	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TCUD_GIUSEPPE.pdf	24/05/2019 15:23:14	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TCUD_FERNANDA.pdf	24/05/2019 15:23:00	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico /	TCUD_CINTIA.pdf	24/05/2019 15:22:49	Pedro Dal Lago	Aceito

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.805.968

Biorepositório / Biobanco	TCUD_CINTIA.pdf	24/05/2019 15:22:49	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TCUD_AUGUSTO.pdf	24/05/2019 15:22:31	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_ANUENCIA_PAULO.pdf	24/05/2019 15:21:33	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_ANUENCIA_RASIA.pdf	24/05/2019 15:20:28	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_ANUENCIA_LILIANA.pdf	24/05/2019 15:19:41	Pedro Dal Lago	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_ANUENCIA_JANICE.pdf	24/05/2019 15:18:30	Pedro Dal Lago	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	24/05/2019 15:08:53	Pedro Dal Lago	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/05/2019 22:59:50	FERNANDA BEATRIZ COSTA DELACOSTE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 22 de Janeiro de 2020

Assinado por:  
Fernanda Bordignon Nunes  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245  
Bairro: Sarmento CEP: 90.050-170  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br