

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DE DOIS NÍVEIS DE
PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA NAS VIAS AÉREAS SOBRE
A DISPNEIA, HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR DINÂMICA E
TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO EM PORTADORES DE DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Ricardo Gass

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Porto Alegre, 2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DE DOIS NÍVEIS DE
PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA NAS VIAS AÉREAS SOBRE
A DISPNEIA, HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR DINÂMICA E
TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO EM PORTADORES DE DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Ricardo Gass

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de mestre.

Porto Alegre, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Gass, Ricardo

Investigação dos efeitos de dois níveis de pressão expiratória positiva nas vias aéreas sobre a dispneia, hiperinsuflação pulmonar dinâmica e tolerância ao exercício em portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica / Ricardo Gass. -- 2017. 70 f.

Orientador: Danilo Cortozi Berton.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Pressão positiva respiratória. 3. Capacidade inspiratória. 4. Dispneia. I. Berton, Danilo Cortozi, orient. II. Título.

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

“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente”.

(Roger Von Oech)

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton** pela confiança, pelos ensinamentos, pela oportunidade e, principalmente, pela contribuição na minha formação acadêmica.

Ao **Prof. Ms. Dannuey Machado Cardoso** pelo suporte em todos os momentos de dificuldades.

A **Dr^a. Dulciane Nunes Paiva** por ter acreditado desde sempre nesse meu sonho e ter contribuído substancialmente para a sua realização.

Ao meu amigo e colega **Pietro Merola** pela parceria, por estar sempre dividindo as angustias e apoio incondicional.

Aos meus colegas e amigos **Rui Gustavo Dorneles, Franciele Plachi, Luiz Felipe Fröhlich** por toda a dedicação, apoio e cooperação em todas as fases desse projeto.

Ao **Grupo de Pesquisa LAFEP** por todo aprendizado e cooperação.

À minha namorada **Reisi Zambiasi** por estar sempre ao meu lado, apoiando, incentivando seja com um carinho e/ou uma palavra sábia.

À minha mãe **Lourdes Kessler Gass** pela confiança, pelo apoio e amor incondicional em todos os momentos desse sonho.

LISTA DE ABREVIACÕES

ATT	Alfa-1 antitripsina
CI	Capacidade inspiratória
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	<i>Continuos positive airway pressure</i>
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EPAP	<i>Expiratory positive airway pressure</i>
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HD	Hiperinsuflação dinâmica
IMC	Índice de massa corpórea
LFE	Limitação ao fluxo expiratório
MRC	<i>Medical Research Council</i>
PaCO ₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
PAD	Pressão arterial diastólica
PaCO ₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PEEP	Pressão positiva expiratória final
PEEPi	Pressão positiva expiratória final intrínseca
PEP	Pressão expiratória positiva
Q̇CO ₂	Troca periférica de dióxido de carbono
Q̇O ₂	Troca periférica de oxigênio
SARA	Síndrome da angustia respiratória aguda
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SUS	Sistema Único de Saúde
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
ṡCO ₂	Captação de dióxido de carbono

$\dot{V}E$	Ventilação minuto
VEF_1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VNI	Ventilação não-invasiva
$\dot{V}O_2$	Captação de oxigênio
VPEF	Volume pulmonar expiratório final
VR	Volume residual

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DISSERTAÇÃO

Figura 1. Fisiopatologia das manifestações sistêmicas e locais da doença pulmonar obstrutiva crônica.....	14
---	----

FIGURAS ARTIGO

Figure 1. Experimental device applied to obtain different expiratory positive airway pressure (EPAP) intensities during exercise.....	43
Figure 2. Exercise duration with different expiratory positive airway pressure (EPAP) intensities.....	47
Figure 3. Breathing pattern, operational lung volumes and dyspnea sensation without and with different expiratory positive airway pressure (EPAP) intensities during exercise.....	51

LISTA DE TABELAS

TABELAS DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Índice de BODE.....	19
-------------------------------	----

TABELAS ARTIGO

Table 1. Baseline characteristics of patients.....	45
Table 2. Measurements during incremental cardiopulmonary exercise testing...	46
Table 3. Metabolic, ventilatory and cardiocirculatory responses from rest to peak exercise with different pressures of EPAP (n=15).....	48
Table 4. Metabolic, ventilatory and cardiocirculatory responses at isotime with different pressures of EPAP (n=15).....	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	16
2.1.1 Epidemiologia.....	16
2.1.2 Diagnóstico e classificação da DPOC.....	17
2.1.3 Fisiopatologia.....	19
2.1.4 Hiperinsuflação pulmonar.....	22
2.1.5 Alçapamento de ar e hiperinsuflação dinâmica.....	23
2.1.6 Limitação da capacidade de exercício.....	24
2.2 Pressão positiva expiratória	26
2.2.1 Efeitos respiratórios.....	28
2.2.2 Efeitos hemodinâmicos.....	28
2.2.3 Efeitos sobre a hiperinsuflação pulmonar e capacidade de exercício.....	29
3 JUSTIFICATIVA	32
4 OBJETIVOS	34
4.1 Objetivo geral.....	34
4.2 Objetivos específicos.....	34
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
6 ARTIGO CIENTÍFICO	37
7 CONCLUSÕES	59
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
9 ANEXOS	62
9.1 Índice de dispneia basal de Mahler (BDI).....	62
9.2 Escala de Borg Modificada.....	64
9.3 Índice de dispneia modificado do MRC.....	65
9.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	66
9.5 Ficha de registro e avaliação.....	68

RESUMO

Introdução: A aplicação da pressão positiva expiratória (EPAP) em pacientes com DPOC durante o exercício pode reduzir a hiperinflação dinâmica (HD) e consequentemente a dispneia, enquanto, por outro lado, pode aumentar o trabalho resistivo da respiração. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos de duas intensidades de EPAP sobre a capacidade inspiratória, dispneia e tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada a muito grave. **Métodos:** Estudo transversal, experimental, de 4 visitas. Na visita 1, os participantes realizaram um teste de exercício cardiopulmonar incremental limitados por sintomas (TECP). Nas visitas 2-4, com pelo menos 48 horas de intervalo, em ordem aleatória, eles realizaram TECP com carga constante (TECPct; 75% da carga de pico) sem EPAP, EPAP com 5cmH₂O (EPAP5), ou EPAP com 10cmH₂O (EPAP10). **Resultados:** O estudo incluiu 15 participantes não hipoxêmicos com DPOC moderada a muito grave (média de VEF₁= 35,3 ± 10,9% do previsto). As intensidades sucessivas de EPAP durante o TECPct tenderam a causar uma redução progressiva da tolerância ao exercício (p=0,11). Destaca-se que 10 dos 15 pacientes apresentaram menor duração de exercício quando o EPAP10 foi comparado ao teste sem EPAP (-151 ± 105s, p <0,01 ou -41 ± 26%). Além disso, observou-se com EPAP (p <0,05) uma redução significativa da ventilação minuto, as custas de uma restrição na expansão do volume corrente. Por fim, a sensação de dispneia e medidas seriadas da capacidade inspiratória durante o exercício não foram diferentes entre as três intervenções. **Conclusão:** Níveis progressivos de EPAP durante o exercício tendem a causar uma redução progressiva na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC sem melhora na dispneia e HD.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica, Exercício, Capacidade inspiratória, Dispneia

ABSTRACT

Introduction: The application of expiratory positive airway pressure (EPAP) in COPD patients during exercise may reduce dynamic hyperinflation (DH), and consequently dyspnea, while, on the other hand, can increase the resistive work of breathing. Therefore, the objective of the current study was to evaluate the effects of two intensities of EPAP on inspiratory capacity, dyspnea and exercise tolerance in patients with moderate to very-severe COPD. **Methods:** Cross-sectional, experimental, 4-visit study. In the Visit 1, participants performed symptom-limited cycling incremental cardiopulmonary exercise test (CPET). In Visits 2-4, at least 48hrs apart, in a randomized order, they performed constant CPET (ctCPET) without EPAP, EPAP with 5cmH₂O (EPAP5), or EPAP with 10cmH₂O (EPAP10). **Results:** The study included 15 non-hypoxemic subjects ranging from moderate-to-very-severe COPD (mean FEV₁=35.3 ± 10.9% of predicted). Successive intensities of EPAP during ctCPET tended to cause a progressive reduction in exercise tolerance (p=0.11). Of note, 10 of 15 presented shorter exercise duration when EPAP10 was compared to the test without EPAP (-151±105s, p<0.01 or -41±26%). Moreover, significant constraint to minute-ventilation, at expenses of limited tidal volume expansion, was observed with EPAP (p<0.05). Finally, dyspnea sensation and IC measurements were similar during exercise among the interventions. **Conclusion:** Progressive levels of EPAP during exercise tended to cause a progressive reduction in exercise tolerance in COPD patients without improvement in exercise dyspnea and DH.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Exercise, Inspiratory Capacity, Dyspnea

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e tratável caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e pela limitação do fluxo aéreo, devido a alterações nas vias aéreas e/ou alveolares. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal nos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada principalmente pelo tabagismo. Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz consequências sistêmicas significativas sendo considerada, atualmente uma das maiores causas de morbidade e mortalidade crônica no mundo.^{1,2,3}

A DPOC apresenta manifestações fisiopatológicas que acometem as pequenas e grandes vias aéreas, o parênquima pulmonar, a vascularização pulmonar bem como a musculatura respiratória.⁴ Os portadores de DPOC podem apresentar alterações estruturais dos pulmões e das vias aéreas, incluindo espessamento da parede das vias aéreas, aprisionamento aéreo, enfisema pulmonar e disfunção vascular. Como resultado, esses pacientes apresentam heterogeneidade na resistência das vias aéreas e alterações na barreira alvéolo-capilar. Estudos recentes evidenciam que o exercício ocasiona hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD) em muitos pacientes portadores de DPOC.^{5,6,7,8}

Durante o exercício, a HD aumenta a carga inspiratória e induz à disfunção diafragmática ocasionando importantes alterações hemodinâmicas bem como redução da complacência pulmonar dinâmica o que contribui para a intolerância ao exercício (Figura 1).⁹

A DPOC moderada a grave ocasiona alterações nos volumes pulmonares estáticos com aumento da capacidade residual funcional (CRF) e redução na capacidade

inspiratória (CI). Tais eventos caracterizam a HD e pode gerar aumento da demanda ventilatória e intensa dispneia.¹⁰

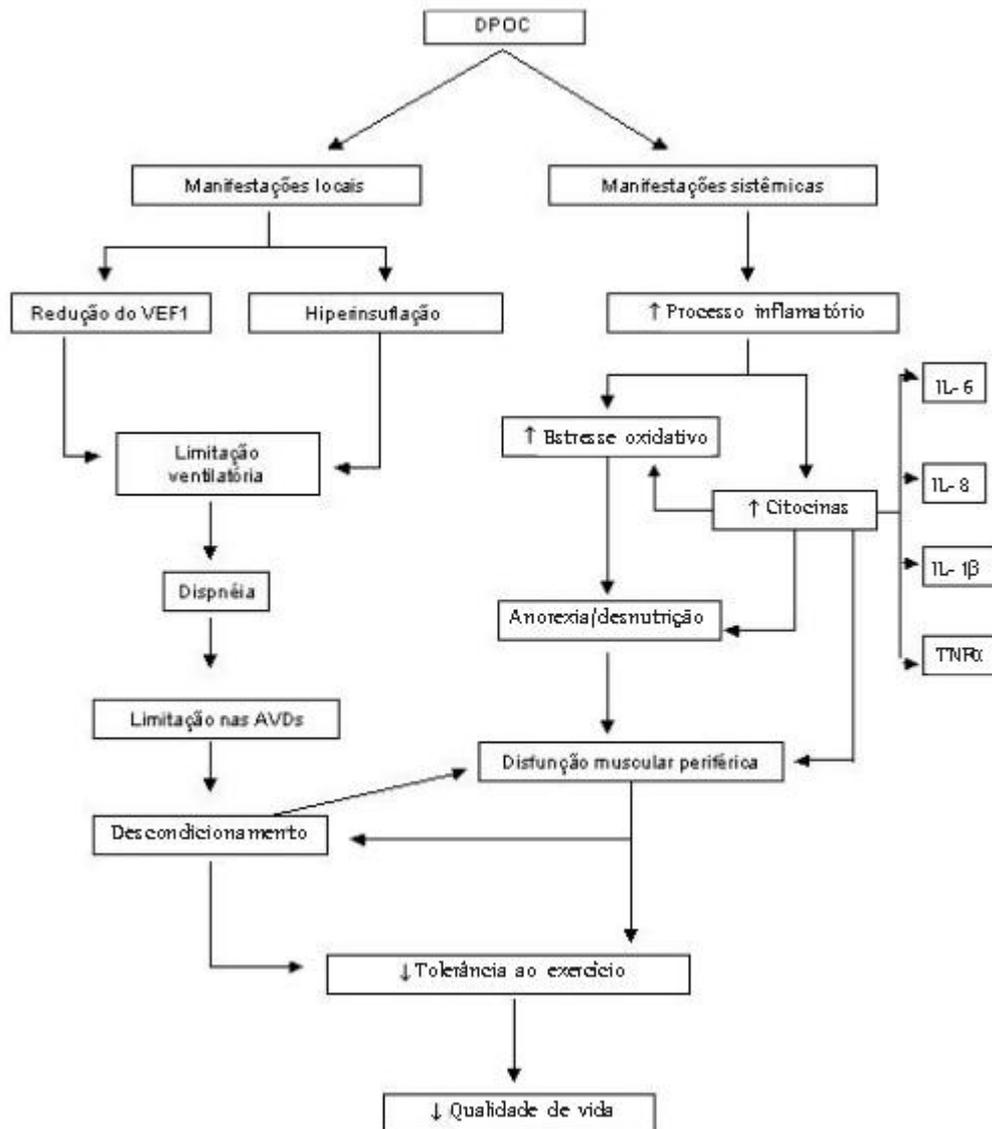


Figura 1. Fisiopatologia das manifestações sistêmicas e locais da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fonte: Dourado et al., 2006.¹¹

A intolerância ao exercício físico é um problema comum em portadores de DPOC e apesar da atividade física ter um papel importante no tratamento desses pacientes, eles costumam não conseguir sustentar esforços com intensidade suficiente

para que ocorram modificações fisiológicas benéficas, por apresentarem limitação muscular periférica e ventilatória.¹²

A aplicação da *Expiratory Positive Airway Pressure* (EPAP) proporciona recrutamento de alvéolos colapsados por meio da pressão positiva gerada no final da expiração reduzindo a hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC.¹³

Em um estudo prévio, realizado por Monteiro et al. (2012),¹⁴ observou-se que o uso do EPAP em pacientes com DPOC durante o exercício provocou uma redução da HD. Porém, em outro estudo, realizado por Goelzer et al. (2016),¹⁵ observou-se que o uso da EPAP não aumentou a tolerância ao exercício, inclusive induziu efeitos fisiológicos negativos.

Como na literatura existem estudos controversos e poucos avaliam o uso do EPAP na HD, dispneia e tolerância ao exercício, o foco do estudo é mostrar as vantagens e desvantagens do uso desse dispositivo no exercício submáximo de alta intensidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A DPOC é uma doença comum, prevenível e tratável caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e pela limitação do fluxo aéreo, devido a alterações nas vias aéreas e/ou alveolares geralmente causadas pela exposição significativa a partículas ou gases nocivos. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal nos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada principalmente pelo tabagismo. A inflamação crônica provoca alterações estruturais e o estreitamento das pequenas vias aéreas. A consequente destruição do parênquima pulmonar é caracterizada pela perda das ligações alveolares às pequenas vias aéreas do pulmão, diminuindo o recuo elástico. A DPOC compromete primordialmente os pulmões, entretanto, produz também danos sistêmicos significativos sendo considerada, atualmente uma das doenças crônicas de maior morbidade e mortalidade no mundo (Quadro 1).^{1,2,3}

Quadro 1. Características sistêmicas da doença pulmonar obstrutiva crônica.

- Caquexia
- Perda de massa muscular esquelética e atrofia por desuso
- Aumento do risco de doença cardiovascular (associado com o aumento das concentrações de proteína C reativa)
- Anemia normocítica/normocrômica
- Osteoporose
- Depressão e ansiedade

Adaptado de MacNee, 2006.¹⁶

2.1.1 Epidemiologia

A DPOC é uma doença altamente prevalente e que ocasionar grande impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. O sub-reconhecimento e o sub-diagnóstico da DPOC afetam a precisão da estimativa da mortalidade dessa população. No entanto, é evidente que a DPOC é uma das mais importantes causas de morte na maioria dos países, se mantendo em sexto lugar como causa de morte em 2001 e, segundo a Organização Mundial de Saúde se tornará a terceira maior causa de morte no mundo até 2020 com projeção estimada de se tornar a quarta principal causa de morte em 2030.¹⁷

O aumento da mortalidade da DPOC é impulsionado principalmente pela epidemia em expansão do tabagismo, redução da mortalidade por outras causas comuns de morte, como as doenças cardíacas isquêmicas, as doenças infecciosas e o envelhecimento da população mundial.^{18,3}

No Brasil, a DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis tendo havido aumento de 12% no número de óbitos entre 2005 e 2010, o que representa cerca de 40.000 óbitos anuais. Estima-se que, nos últimos anos, o custo para o Sistema Único de Saúde (SUS) foi em torno de 72 milhões de reais, referente a 200.000 hospitalizações, sendo elevado quando comparado aos causados aos custos decorrentes do infarto agudo do miocárdio ou da hipertensão arterial sistêmica.^{19,20}

2.1.2 Diagnóstico e classificação da DPOC

A tosse é o sintoma mais encontrado sendo que muitos indivíduos não a percebem como sintomas de doença, considerando-a como o “pigarro do fumante”. Outro sintoma frequente é a dispneia, sendo esta associada à incapacidade, redução da

qualidade de vida e pior prognóstico. É geralmente progressiva com a evolução da doença. Muitos pacientes só referem a dispneia numa fase mais avançada da doença, pois atribuem parte da incapacidade física ao envelhecimento e à falta de condicionamento físico.¹

O diagnóstico da DPOC é realizado através da espirometria que é um teste que permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios através da aferição do volume de ar inspirado e expirado e dos fluxos respiratórios, sendo especialmente útil a análise dos dados derivados da manobra expiratória forçada, devendo ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória conhecida.²¹

A DPOC é classificada conforme documento redigido pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) que se baseia pelo grau de obstrução da via aérea. A exigência é que a relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) seja menor que 0,7 após o uso de broncodilatador, podendo expressar limitação crônica ao fluxo aéreo nos estadiamentos *leve* (GOLD I): relação $VEF_1/CVF < 0,70$ e $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto; *moderado* (GOLD II): $VEF_1/CVF < 0,70$ e $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto; *grave* (GOLD III): $VEF_1/CVF < 0,70$ e $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto e *muito grave* (GOLD IV): $VEF_1/CVF < 0,70$ e $VEF_1 < 30\%$ ou $VEF_1 < 50\%$ do previsto.³

Entretanto tal classificação por considerar apenas a variável VEF_1 apresenta algumas limitações o que impulsionou a criação do índice BODE como nova forma de graduação da doença. Tal índice integra o índice de massa corpórea (IMC), o VEF_1 , a escala de dispneia modificada *Medical Research Council* (MRC) e a capacidade de exercício (avaliada pelo Teste da Caminhada de Seis minutos) com aplicação de

pontuação que varia de 0 (ótimo) a 10 (pior) e seu resultado apresenta mais correlação com a sobrevida do que os parâmetros isolados (Tabela 1).¹

Tabela 1. Índice de BODE.

	0	1	2	3
VEF1 (% previsto)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
Distância caminhada em 6 minutos (m)	≥ 350	250 - 349	150 - 249	≤ 149
Escala de dispneia mMRC	0 - 1	2	3	4
IMC (Kg/m ²)	> 21	≤ 21		

Adaptado de O'Donnell et al, 2003.²²

Temos ainda a avaliação radiológica da DPOC, na qual será solicitada uma radiografia simples de tórax, não para definição da doença, mas para afastar outras doenças pulmonares, principalmente a neoplasia pulmonar. A radiografia de tórax pode ainda identificar bolhas, com possível indicação cirúrgica. A tomografia computadorizada de tórax está indicada na DPOC somente em casos especiais, como suspeita da presença de bronquiectasias ou bolhas, indicação de correção cirúrgica ou programação de cirurgia redutora de volume. Por fim temos a avaliação gasométrica, na qual a aferição da oxigenação pode ser feita de maneira não invasiva pela oximetria de pulso. Se for identificada uma saturação periférica de oxigênio (SpO₂) ≤ 90%, está indicada a realização de gasometria arterial para avaliação da pressão arterial de oxigênio (PaO₂) e da pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂). A oximetria deve ser repetida periodicamente e sempre que houver exacerbação.¹

2.1.3 Fisiopatologia

A DPOC se caracteriza por obstrução parcialmente reversível e resposta inflamatória anormal nos pulmões decorrente da exposição prolongada a partículas e gases nocivos, particularmente a fumaça do cigarro. Indivíduos tabagistas possuem alguma inflamação em seus pulmões, mas aqueles que desenvolvem a DPOC

apresentam uma resposta anormal à inalação de agentes tóxicos que resulta em hipersecreção mucosa (bronquite crônica), destruição do parênquima pulmonar (enfisema) e ruptura dos mecanismos normais de reparação e de defesa o que causa pequena inflamação das vias respiratórias e fibrose (bronquiolite). As alterações patológicas clássicas da DPOC resultam no aumento da resistência ao fluxo aéreo nas pequenas vias aéreas, aumento da complacência pulmonar, aprisionamento aéreo e obstrução progressiva do fluxo de ar. Em geral, as alterações inflamatórias e estruturais das vias aéreas aumentam com a gravidade da doença e persistem mesmo após a cessação do tabagismo.¹⁶

A inflamação encontrada nos enfisemas centroacinares foi descrita inicialmente nos trabalhos realizados em 1956, por Mc Lean, e em 1957, por Leopold e Goug. Naquela época, houve dificuldade de se aceitar a relação da inflamação com o enfisema. Em ambos os trabalhos, as amostras analisadas vinham de necropsias que podiam estar contaminadas por bactérias após a morte dos pacientes e mimetizar padrões de "broncopneumonia distal". Associada a este fato, a visão da época sobre os mecanismos e respostas inflamatórias no pulmão era de que, isoladamente ou em conjunto, os processos patogênicos podiam curar sem cicatrizes, curar com cicatrizes (fibrose) e apresentar inflamação persistente, com distribuição heterogênea e de intensidade variável.²³

Em algumas circunstâncias, como a infecção e o fumo, os leucócitos e os macrófagos migram em grande quantidade para o pulmão. Lá são ativados e geram uma reação inflamatória que ao longo dos anos apresenta consequências na estrutura e na funcionalidade pulmonar. Este processo inflamatório acontece nas pequenas vias respiratórias (menores que 2 mm), sendo normalmente tênue e contínuo.²³

A Alfa-1 antitripsina (ATT) é uma glicoproteína de 52kDa sintetizada primariamente pelo fígado; consiste em uma cadeia de polipeptídeo de 394 aminoácidos, e possui atividade de inibição proteolítica da elastase neutrofílica e de outras proteinases. Em 1963, alguns autores propuseram uma associação entre a deficiência sérica de ATT e enfisema, originando uma teoria de desbalanço entre proteinase e antiproteinase para a gênese da DPOC. A sua deficiência genética traduz-se em enfisema pulmonar em jovens não fumantes.²⁴

A deficiência AAT é um distúrbio genético que tem diversas implicações clínicas e que afeta especialmente pulmões e fígado. Cada par de genes é composto por um gene materno e um gene paterno. Genes normais para alfa-1 são chamados M. Portanto, uma pessoa que não tem alfa-1 tem 2 genes M (MM). Pessoas diagnosticadas com deficiência de AAT mais comumente tem 2 genes (ZZ). Outra combinação genética (SZ) pode causar eventualmente doenças pulmonares ou doenças hepáticas porem com menor frequência que a combinação de dois genes Z.²⁵

Segundo o estudo PLATINO,²⁶ estima-se que haja de 5 a 7 milhões de portadores de DPOC no Brasil. Porém, não se sabe quantos desses pacientes têm deficiência de AAT ou qual o alelo deficiente mais comum. Um estudo realizado no Brasil encontrou 12,8% de heterozigotos para os alelos S ou Z ou o heterozigoto composto; contudo, a amostra não é representativa da população brasileira, uma vez que incluiu apenas portadores de fibrose cística.²⁷

A deficiência de AAT ocorre quando existe uma falta no sangue da proteína AAT que é produzida no fígado. A principal função desta enzima é proteger o pulmão de inflamações causada por infecção ou substâncias tóxicas inalatórias como a fumaça de cigarro. O baixo nível de AAT no sangue ocorre porque AAT é anormal e, portanto, incapaz de ser excretada pelo fígado de maneira satisfatória causando uma concentração

hepática elevada de AAT e consequente destruição hepática. A baixa concentração de AAT no sangue pode causar lesão pulmonar.²⁵

2.1.4 Hiperinsuflação Pulmonar

A hiperinsuflação pulmonar é o aumento de volumes pulmonares absolutos (% predito) de volume residual (VR), CRF e capacidade pulmonar total (CPT). Mas estes volumes podem estar aumentados sem que haja doença pulmonar. Estes aumentos proporcionados de volumes podem ser considerados variantes da normalidade. Contudo, a hiperinsuflação poderia ser melhor definida pelo aumento desproporcionado do volume(s) pulmonar(es) considerado(s), impondo-se as relações VR/CPT e CRF/CPT como expressão da desproporção. Então, do ponto de vista prático, hiperinsuflação seria expressada de duas formas: (a) aumento da CPT com aumentos de VR e VR/CPT, e (b) aumento da CRF e CRF/CPT. Ao aumento de VR e VR/CPT em limitação ao fluxo aéreo reserva-se o diagnóstico de alçaponamento aéreo.²⁸

Nas doenças obstrutivas, os volumes estão aumentados de forma desproporcionada, refletindo a história natural da doença e os mecanismos responsáveis pelo aumento: obstrução das vias aéreas, perda de retração elástica e adaptações musculares e esqueléticas da parede torácica. Alçaponamento de ar e HD são mecanismos preponderantes para aumento do volume abaixo da linha de repouso expiratório (VR, CRF) e a redução da retração elástica para aumento de volume em nível expiratório máximo (CPT).²⁸

A hiperinsuflação torácica em pacientes com DPOC pode ser detectada no exame médico. Achados clínicos reconhecidos de hiperinsuflação grave incluem menor mobilidade da caixa torácica durante a inspiração e movimento paradoxal da parede

anterior do abdome no fluxo inspiratório. A hiperinsuflação pulmonar pode ser detectada e mensurada por diferentes técnicas radiográficas. Porém, a metodologia para avaliação radiográfica de volume pulmonar ainda não é padronizada e raramente é utilizada na prática clínica com o objetivo de quantificar a hiperinsuflação.²⁹

A pletismografia corporal permanece sendo o melhor exame para mensurar o volume pulmonar expiratório final e tem se mostrado confiável e segura. Técnicas de diluição de gases inertes são também usadas extensivamente para mensurar a hiperinsuflação, mas podem subestimar volumes pulmonares absolutos por causa do efeito da via aérea não-comunicável. Convencionalmente, hiperinsuflação pulmonar é dita existir quando a CPT é maior que 120% do valor do previsto nesse exame. Elevação marcada da CPT normalmente significa aumento da complacência pulmonar, como resultado de enfisema.²⁹

2.1.5 Alçaponamento de ar e Hiperinsuflação Dinâmica

Em indivíduos normais, após uma inspiração plena, a respiração retorna imediatamente a seu padrão normal. Em pacientes com estreitamento das vias aéreas pulmonares o nível respiratório de repouso pode permanecer elevado por várias respirações. Este fenômeno é devido ao alçaponamento de ar atrás (a jusante) das pequenas vias aéreas, as quais foram abertas durante uma inspiração forçada, e então são fechadas prematuramente durante a expiração subsequente. Este padrão pode ser devido a redução do recuo elástico do tecido pulmonar ou a forças de superfície atuando sobre as vias aéreas.²⁸

A hiperinsuflação pulmonar ocorre quando há um aumento no volume pulmonar expiratório final (VPEF) além dos limites superiores do intervalo normal previsto. As variáveis estáticas da hiperinsuflação pulmonar em pacientes com enfisema podem ser

atribuídas a uma redução na retração elástica pulmonar com consequente aumento no volume de relaxamento estático. Além disso, em pacientes nos quais a limitação ao fluxo expiratório (LFE) está presente durante a respiração basal, a VPEF é determinada dinamicamente de forma variável. Em tais pacientes, a constante de tempo (isto é, o produto de complacência x resistência) para o esvaziamento pulmonar é prolongada, mas o tempo disponível para a expiração durante o ciclo respiratório pode não ser suficiente para permitir que a VPEF retorne ao valor basal. Nessa circunstância, a pressão alveolar na expiração final torna-se maior que a pressão atmosférica e é denominada: pressão positiva expiratória final intrínseca (PEEPi). Na presença de PEEPi, os músculos respiratórios devem compensar uma carga inspiratória mínima para iniciar o fluxo inspiratório em cada respiração. Os fatores dinâmicos que controlam a VPEF na DPOC tornam-se ainda mais importantes quando o sistema respiratório é abruptamente exigido pelo aumento da demanda ventilatória. A variável resultante e aumento temporário de VPEF acima dos níveis de repouso é usualmente referida como HD.³⁰

2.1.6 Limitação da capacidade de exercício

A intolerância ao esforço constitui um aspecto clínico essencial a uma ampla faixa de doenças, notadamente as cardiorrespiratórias, estando intimamente associada à deterioração da qualidade de vida e elevada morbimortalidade. O exercício físico dinâmico, aquele efetuado por grandes grupos musculares com deslocamento de parte considerável, ou do todo, da massa corpórea, apresenta-se como um potente desafio fisiológico à cadeia anátomo-funcional que une o meio ambiente à atividade celular. Desta forma, o aumento das taxas de troca periférica de oxigênio ($\dot{Q}O_2$) e dióxido de carbono ($\dot{Q}CO_2$) com o exercício exige complexos ajustes nos dois principais sistemas

envolvidos na captação e transporte dos gases: o sistema respiratório e o sistema cardiovascular. Portanto, a avaliação das respostas metabólicas, ventilatórias, cardiovasculares e subjetivas (sintomas) durante o exercício dinâmico possui um importante potencial de diagnóstico e prognóstico, que excedem amplamente a investigação isolada no repouso.³¹

Durante o exercício, a HD aumenta a carga inspiratória e induz à disfunção diafragmática. Tais eventos podem ocasionar importantes alterações hemodinâmicas bem como redução da complacência pulmonar dinâmica o que pode resultar intolerância ao exercício.³²

Embora a redução da capacidade física na DPOC tenha origem multifatorial, o aumento progressivo dos volumes pulmonares operantes, secundário à limitação ao fluxo expiratório, a HD e a conseqüente dispneia assumem papel preponderante.⁹ A DPOC moderada a grave ocasiona alterações nos volumes pulmonares estáticos com aumento da CRF e redução na CI. Tais eventos caracterizam a HD e pode gerar aumento da demanda ventilatória e intensa dispneia.¹⁰

Dentro de uma perspectiva clínica, a estratégia mais simples e efetiva de avaliar a HD durante testes cardiopulmonares de exercício é através da monitoração da CI, assumindo-se que, desde que a CPT não varie significativamente, a CI e o VPEF apresentariam uma relação inversa.⁹

Muitos pacientes com doenças respiratórias crônicas, particularmente aqueles com DPOC apresentam disfunção relacionada à desordem dos músculos esqueléticos, o que pode ocasionar limitação na capacidade de exercício. Quando comparados com indivíduos saudáveis, os portadores de DPOC demonstram menor capacidade máxima de exercício, sendo a magnitude dessa redução diretamente relacionada ao nível de

gravidade da doença. Tais indivíduos apresentam dispneia durante o exercício e param de se exercitar devido a dispneia ou a fadiga dos membros inferiores ou ainda, por uma combinação de ambos.³³

A intolerância ao exercício físico é um problema comum em portadores de DPOC e apesar da atividade física ter um papel importante no tratamento desses pacientes, melhorando sua capacidade física, reduzindo a dispneia, aumentando a força muscular respiratória e periférica, considera-se que a intensidade de exercício proposto é um fator determinante na magnitude dos efeitos atingidos com o treinamento, isso porque muitos pacientes com obstrução moderada a grave não conseguem sustentar esforços com intensidade suficiente para que ocorram modificações fisiológicas benéficas, por apresentarem limitação muscular periférica e ventilatória.¹² Durante o exercício, a musculatura ativa recebe um fluxo sanguíneo maior comparado ao estado de repouso e, portanto, o consumo de oxigênio (VO_2) é maior, podendo levar a fadiga muscular precoce e limitação da atividade física.³⁴

2.2 Pressão positiva expiratória

O treinamento físico como um componente de reabilitação pulmonar é apoiada por evidência de alto nível como uma das poucas intervenções eficazes no tratamento da DPOC. A reabilitação pulmonar tem sido mostrada para melhorar a capacidade de exercício, qualidade de vida e sintomas, e para reduzir a frequência de internações em aqueles com uma exacerbação recente.³⁵ O treinamento físico de alta intensidade pode produzir uma maior melhora fisiológica em comparação com o treinamento de baixa intensidade em pessoas com DPOC. No entanto, alguns indivíduos podem ter dificuldade em executar o exercício em uma intensidade adequada para a duração necessária e não podem conseguir o mesmo benefício do treinamento de exercício como

aqueles sem uma limitação ventilatória significativa para o exercício, especialmente se a força muscular periférica é relativamente preservada. Consequentemente, um número de adjuntos para exercício físico têm sido propostos, incluindo a ventilação não-invasiva (VNI), um tipo de auxílio respiratório através de uma máscara ou bocal.³⁶ Existem diversos recursos para aplicar a pressão positiva expiratória (PEP). Pode-se utilizar aparelhos como máscara facial com válvulas unidirecionais para as fases inspiratória e expiratória, sendo aplicada alguma forma de resistência no ramo expiratório do equipamento. Há também a possibilidade de utilizar bocal e clipe nasal ao invés de máscara, conforme o conforto do paciente. Sistemas mais simples podem ser obtidos com PEP por coluna d'água.³⁷

O uso da EPAP, que é um tipo de PEP, sob respiração espontânea foi descrita inicialmente em 1981, quando a mesma foi empregada na asma induzida pelo exercício. A difusão desta modalidade terapêutica ocorreu em 1984, sendo utilizada para o tratamento de portadores de mucoviscidose. Os mesmos autores denominaram esta modalidade de tratamento de PEP-*mask*, também conhecida como EPAP.³⁸

A aplicação da EPAP proporciona recrutamento de alvéolos colapsados por meio da pressão positiva gerada no final da expiração e da ventilação colateral através dos poros de Kohn e canais de Lambert. Essa pressão gerada também promove aumento da eficácia da técnica de expiração forçada, desencadeando com maior eficácia o deslocamento de secreções. Por esse motivo, o uso da EPAP auxilia na redução de hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC.¹³

A VNI foi proposta como um complemento para o exercício, a fim de ajudar os pacientes com DPOC a atingir intensidades de exercício elevadas e assim aumentar os benefícios fisiológicos do exercício.³⁹

2.2.1 Efeitos respiratórios

Em um estudo prévio, realizado por Monteiro et al. (2012),¹⁴ observou-se que o uso da EPAP em pacientes com DPOC durante o exercício provoca uma redução da HD porém não sabemos o comportamento quanto a tolerância ao exercício, visto que o protocolo aplicado foi limitado por tempo e não por sintomas. Da mesma forma, não foi investigado os efeitos sobre a dispneia ao exercício.¹⁴

Pereira et al. (2009),⁴⁰ encontraram aumento da capacidade vital forçada (CVF) após aplicação de CPAP - *Continuous positive airway pressure* – em portadores de DPOC. Este dado está de acordo com o encontrado por Soares et al. (2008),⁴¹ que detectou aumento da capacidade vital (CV) e da CI e tais autores relacionaram esta alteração ao decréscimo da CRF, sugerindo uma redução da hiperinsuflação pulmonar.⁴⁰

Em indivíduos portadores de DPOC, o uso de VNI durante uma única sessão de treino de exercício de membro inferior foi mostrado numa revisão sistemática que aumentou o exercício de resistência e reduziu a dispneia em comparação com o exercício sem VNI ou com sham. A diminuição do trabalho muscular inspiratório e expiratório foi observado com VNI durante o exercício, com a redução da dispneia sendo proporcional à diminuição trabalho muscular respiratório. Melhora no padrão respiratório e na troca gasosa também foram observados.³⁶

2.2.2 Efeitos hemodinâmicos

Diversos efeitos extra-pulmonares têm sido relatados com VNI durante o exercício, incluindo melhora na perfusão muscular, diminuição da acidose láctica induzida pelo exercício e a redução nos sintomas de fadiga muscular.³⁶

No intuito de demonstrar os efeitos de diferentes níveis da EPAP (5 cmH₂O, 10 cmH₂O e 15 cmH₂O), aplicados sob forma de ventilação não invasiva, na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e na frequência cardíaca (FC), Barros et al. (2007)⁴² realizaram um estudo em 14 pacientes com edema pulmonar cardiogênico. Os resultados evidenciaram que não foi observada diferença estatística significativa nas variáveis hemodinâmicas da amostra. Toth et al. (2007)⁴³ estudaram as alterações hemodinâmicas da pressão positiva expiratória nas vias aéreas em 18 pacientes com Síndrome da angustia respiratória aguda (SARA). De acordo com os resultados desse estudo, a aplicação da pressão positiva expiratória final (PEEP), objetivando recrutamento alveolar, ocasionou redução significativa ($p < 0,05$) no índice cardíaco e no volume sanguíneo intratorácico. Entretanto, não houve alteração nos valores da pressão venosa central e na FC dos pacientes da amostra.⁴⁴

2.2.3 Efeito sobre a hiperinsuflação pulmonar e capacidade de exercício

A reabilitação pulmonar é uma das intervenções mais eficazes no manejo da DPOC e produz melhoras significativas no desempenho ao exercício, com redução da falta de ar, em pacientes com diferentes graus de gravidade da doença. A maioria dos estudos sobre programas de reabilitação pulmonar mostra que, embora a reabilitação não tenha efeito na função pulmonar, ela pode reduzir a produção de dióxido de carbono $\dot{V}CO_2$ e aumentar o limiar de lactato. Há relatos de que os volumes pulmonares e da parede torácica diminuem durante o exercício. Ainda não está claro se isso é efeito de uma redução da demanda ventilatória para uma determinada quantidade de trabalho ou se a reabilitação muda a maneira de respirar dos pacientes com DPOC que apresentam

hiperinsuflação crônica. O efeito pode ser mais relevante quando a hiperinsuflação em repouso é mais grave.⁴⁵

Atualmente, a EPAP é frequentemente usada em reabilitação pulmonar como um exercício de respiração, especialmente em termos de assistência na remoção de secreções e pode ser aplicado por várias técnicas, osciladores de alta frequência e dispositivos de EPAP. Os dispositivos EPAP normalmente são caracterizados como fluxos dependentes, com pressão expiratória constante, mas o fluxo dependente e as pressões ideais ainda não estão estabelecidas na literatura. Em particular, os efeitos da EPAP são poucos explorados durante o exercício em pacientes com DPOC.⁴⁶

Também tem havido muito interesse no efeito da EPAP em pacientes com DPOC para produzir uma redução da frequência respiratória, uma melhor troca gasosa, bem como um menor colapso das vias aéreas e *air-trapping*. Possui uma semelhança com a respiração por lábio franzidos, uma manobra de respiração que é espontaneamente adotada por alguns pacientes com DPOC e é rotineiramente ensinado como uma técnica de respiração em fisioterapia respiratória.^{46, 47}

Conforme estudo realizado por Wibmer et al. (2014),⁴⁶ os seus resultados sugerem que a aplicação da EPAP por meio de um dispositivo de resistência expiratória durante o exercício de caminhada reduz hiperinsuflação dinâmica em indivíduos com DPOC. Em outro estudo realizado por Monteiro et al. (2012),¹⁴ os resultados apresentados mostraram que o uso da EPAP reduziu a HD durante o teste de exercício.

Como já discutido anteriormente, muitos pacientes com doenças respiratórias crônicas, particularmente aqueles com DPOC apresentam disfunção relacionada à desordem dos músculos esqueléticos, o que pode ocasionar limitação na capacidade de exercício. Tais indivíduos apresentam dispneia durante o exercício e param de se

exercitar devido a dispneia ou a fadiga dos membros inferiores ou ainda, por uma combinação de ambos.³³

Tem havido pouca investigação sobre o efeito da EPAP na DPOC em termos de resistência ao exercício, dispneia ou HD. Van de Schans et al. (1994),⁴⁸ mostrou que os pacientes com DPOC que respiravam através de um dispositivo de PEP com 5 cmH₂O diminuíram a ventilação minuto durante o exercício e tinham uma tendência a diminuir a FR. No entanto, a dispneia e o CO₂ retido foram aumentadas. Conforme estudo de Padkao et al. (2010),⁴⁹ os pacientes (que utilizaram a EPAP) aumentaram seu tempo de exercício quando comparados ao que não utilizaram o dispositivo, mas não necessariamente relataram uma diminuição na falta de ar como uma razão para finalizar o exercício. Embora alguns pacientes relataram classificações mais baixas de falta de ar e fadiga membros inferiores percebida no final do exercício com a PEP-cônica, esta não foi uma observação consistente e, em média, não houve diferenças entre a PEP-cônica e o controle.⁴⁹

Em um estudo recente realizado por Goelzer et al. (2016),¹⁵ mostrou que a EPAP não aumenta a tolerância ao exercício e causa desinsuflação pulmonar apenas em pacientes com HD mais severa ($\Delta CI > 350$ ml). No entanto, em pacientes com HD moderada ($< \Delta CI 350$ ml) a tolerância ao exercício foi significativamente reduzida e a EPAP induziu efeitos fisiológicos negativos.¹⁵

3 JUSTIFICATIVA

A avaliação das respostas metabólicas, ventilatórias, cardiovasculares e subjetivas (sintomas) durante o exercício dinâmico possui um importante potencial de diagnóstico e prognóstico, que excedem amplamente a investigação isolada no repouso.³¹

Durante o exercício, a HD aumenta a carga inspiratória e induz à disfunção diafragmática. Tais eventos podem ocasionar importantes alterações hemodinâmicas bem como redução da complacência pulmonar dinâmica o que pode resultar em intolerância ao exercício.³²

Os fatores dinâmicos que controlam o VPEF na DPOC se tornam mais importantes quando o sistema respiratório é abruptamente estimulado por um aumento na demanda ventilatória (e.x., atividade física, hiperventilação voluntária, ataque de ansiedade/pânico, hipoxemia transitória) ou quando a LFE é aumentada repentinamente (e.x., durante exacerbação do broncoespasmo). O aumento temporário do VPEF acima dos valores basais é comumente referidos como HD.³⁰

A aplicação da EPAP teria o efeito benéfico de aumentar o calibre das vias aéreas e deslocar o ponto de igual pressão para a periferia dos pulmões, permitindo, dessa forma, um esvaziamento mais efetivo dos pulmões e, potencialmente, reduzindo a hiperinsuflação pulmonar.⁵⁰ Essa intervenção parece atraente durante o exercício onde a FR aumentada e a consequente redução do tempo expiratório contribuiria para um maior aprisionamento de ar nos pulmões (HD) em indivíduos com LFE. Embora estudos prévios tenham mostrado benefício em reduzir a HD,^{51,52} os efeitos na tolerância ao exercício são discordantes.³⁹ Adicionalmente, a mensuração da dispneia e dos volumes pulmonares foram feitos principalmente pré e pós exercício, não durante o exercício.

Com as evidências crescentes e ainda controversas que a EPAP diminui a dispneia, aumenta a CI e a tolerância ao exercício no DPOC, justifica-se a realização de um estudo investigando tal questão. Investigar esses parâmetros e trazer essas informações adicionais sobre o comportamento dessas variáveis utilizando a EPAP é de grande importância, principalmente pensando na reabilitação pulmonar do portador de DPOC.

Também tem havido muito interesse no efeito da EPAP em pacientes com DPOC para produzir uma redução da frequência respiratória, uma melhor troca gasosa, bem como um menor colapso das vias aéreas e *air-trapping*.^{46,47} Quando comparados com indivíduos saudáveis, os portadores de DPOC demonstram menor capacidade máxima de exercício, sendo a magnitude dessa redução diretamente relacionada ao nível de gravidade da doença. Tais indivíduos apresentam dispneia durante o exercício e param de se exercitar devido a dispneia ou a fadiga dos membros inferiores ou ainda, por uma combinação de ambos.³³

Dessa forma, mensuramos a CI e a dispneia de forma seriada durante o exercício, utilizando a forma de teste considerada mais sensível para avaliar os efeitos de intervenções na DPOC.^{53,54,55}

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos da aplicação da EPAP durante o teste de exercício de carga constante em portadores de DPOC moderada a muito grave.

4.2 Objetivos Específicos

Avaliar os efeitos de duas intensidades (5 cmH₂O e 10 cmH₂O) de EPAP durante o exercício em portadores de DPOC sobre:

- Tempo de tolerância;
- Medidas seriadas da capacidade inspiratória para investigação de HD;
- Percepção de dispneia avaliada através da Escala de Borg modificada;
- Padrão ventilatório.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC – 2004. *J Bras Pneumol* 2004;30(supl 5):S1-5.
- ² Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
- ³ GOLD. Guidelines Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (2017 report), 2017.
- ⁴ Marcos L, Bichinho GL, Panizzi EA, et al. Analysis of chest radiography of individuals with COPD and its correlation with functional testing. *Fisioter Mov* 2012;25(3):629-37.
- ⁵ O'Donnell DE, Gebke KB. Activity restriction in mild COPD: a challenging clinical problem. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;4(9):577-88.
- ⁶ Gagnon P, Guenette JA, Langer D, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:187–201.
- ⁷ O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Rspir Dis* 1993;148(5):1351-7.
- ⁸ O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):770-7.
- ⁹ Cordoni PK, Berton DC, Squassoni SD, et al. Comportamento da hiperinsuflação dinâmica em teste em esteira rolante em pacientes com DPOC moderada a grave. *J Bras Pneumol* 2012;38(1):13-23.
- ¹⁰ Pessoa IM, Costa D, Velloso M, et al. Effects of noninvasive ventilation on dynamic hyperinflation of patients with COPD during activities of daily living with upper limbs. *Rev Bras Fisioter* 2012;16(1):61-7.
- ¹¹ Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2006;32(2):161-71.
- ¹² Caruso FCR, Reis MS, Siqueira ACB, et al. Determinação do limiar anaeróbio pela variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com DPOC durante exercício em cicloergômetro. *Fisioter Mov* 2012;25(4):717-25.
- ¹³ Andersen JB, Qvist J, Kann T. Recruiting collapsed lung through colateral channels with positive end expiratory pressure. *Scand J Respir Dis* 1979;60:260-6.
- ¹⁴ Monteiro MB, Berton DC, Moreira MAF, et al. Effects of expiratory positive airway pressure on dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Resp Care* 2012;57(9):1405-12.
- ¹⁵ Goelzer LS, Medeiros SG, Giacomini AC, et al. Effects of EPAP on exercise tolerance in COPD patients with dynamic hyperinflation and suspected abnormal left ventricular filling pressure by echocardiography. *Int J Cardiol* 2016;15(203):880-90.
- ¹⁶ MacNee W. Patologia, patogênese e fisiopatologia *BMJ: British Medical Journal* 2006; 332 (7551): 1202-4.
- ¹⁷ WHO. World Health Organization. Chronic of respiratory disease. Burden of COPD, 2011. Disponível em: http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/
- ¹⁸ Tantucci C, Donati P, Nicosia F, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102:613-9.

- ¹⁹ Rabahi, MF. Epidemiologia da DPOC: enfrentando desafio. *Pulmão RJ* 2013;22(2):4-8.
- ²⁰ Ministério da Saúde – DATASUS. Acessado em: agosto de 2016 em www.datasus.gov.br.
- ²¹ Pereira, Carlos Alberto de Castro. *Espirometria. J pneumol.* 28(supl 3) - outubro 2002.
- ²² O'Donnell AS, Bourbeau J, Hernandez P, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Can Respir J* 2003;10:11A-65A.
- ²³ Rufino R, Costa CH. Patogenia da doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2013;12(2):19-30.
- ²⁴ Rufino R, Silva José Roberto Lapa e. Bases celulares e bioquímicas da doença pulmonar obstrutiva crônica. *J bras pneumol* 32(3):241-8.
- ²⁵ ALPHA-1 FOUNDATION. Disponível em: <http://www.alpha1.org/> Acessado em: agosto de 2016.
- ²⁶ Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81.
- ²⁷ Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2008;34(7):514-27.
- ²⁸ Menna Barreto, SS. Volumes pulmonares. In: *Diretrizes de Testes para Função Pulmonar. J Pneumol* 2002; 28 (supl 3): S83-S94.
- ²⁹ O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in CPOD. *Eur Respir Rev* 2006;15(100):61-7.
- ³⁰ Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, et al. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med.* 2014 Dec;8(6):731-49.
- ³¹ Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. In: *Diretrizes de Testes para Função Pulmonar. J Pneumol* 2002; 28 (supl 3): S166-S206.
- ³² Silveira L, Teixeira PJZ, da Costa CC, et al. The relationship between fat-free mass index and pulmonary hyperinflation in COPD patients. *Respirology* 2014;19(8):1204-8.
- ³³ Nicolini A, Merliak F, Barlascini C. Use of positive expiratory pressure during six minute walk test: results in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 2013;14;8(1):19.
- ³⁴ Mazzocchi CS, da Costa CC, Canterle DB, et al. Comparação das variáveis fisiológicas no teste de caminhada de seis minutos e no teste da escada em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Med Esporte* 2012;18(5):296-9.
- ³⁵ Langer D, Probst VS, Pitta F, et al. Clinical Practice Guideline for physical therapy in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Portuguese version. *Rev Bras Fisioter* 2009;13(3):183-204.
- ³⁶ Menadue C, Piper AJ, van 't Hul AJ, et al. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5.
- ³⁷ Fink JB. Positive pressure techniques for airway clearance. *Respir Care* 2002;47(7):786-96.
- ³⁸ Feltez G, Paiva DN, Tartari JLL, et al. Effect of application time of positive expiratory pressure on lung clearance of ^{99m}Tc-DTPA. *Fisioterapia Brasil* 2013;14(4):247-51.

- ³⁹ Moga AM, de Marchie M, Saey D, et al. Bi-level positive airway pressure (BiPAP) with standard exhalation valve does not improve maximum exercise capacity in patients with COPD. *COPD* 2014;00:1-9.
- ⁴⁰ Pereira MOC, Duarte MCD, Nery FPOS, et al. Efeito da pressão positiva contínuas nas vias aéreas sobre os volumes pulmonares em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *Pulmão RJ* 2009;18(5):77-81.
- ⁴¹ Soares SMTP, Oliveira RARA, Franca SA, et al. Continuous positive airway pressure increases inspiratory capacity of COPD patients. *Respirology* 2008;13:387-93.
- ⁴² Barros AF, Barros LC, Sangean MC, et al. Analysis of ventilation and hemodynamic changes resulting from noninvasive bilevel pressure mechanical ventilation applied to patients with congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:96-103.
- ⁴³ Toth I, Leiner T, Mikor A, et al. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:787-93.
- ⁴⁴ Albuquerque IM. Efeitos da pressão positiva expiratória sobre a permeabilidade pulmonar. EDUNISC, 2012.
- ⁴⁵ Albuquerque ALP, Quaranta M, Chakrabarti B, et al. Exercise performance and differences in physiological response to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease with hyperinflation. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):121-9.
- ⁴⁶ Wibmer T, Rüdiger S, Heitner C, et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Resp Care* 2014;59(5):699-708.
- ⁴⁷ O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994;106:904–912.
- ⁴⁸ van der Schans CP, de Jong W, de Vries G, et al. Effects of positive expiratory pressure breathing during exercise in patients with COPD. *Chest* 1994;105:782–9.
- ⁴⁹ Padkao T, Boonsawat W, Jones CU. Conical-PEP is safe, reduces lung hyperinflation and contributes to improved exercise endurance in patients with COPD: a randomized cross-over trial. *J Physiother* 2010;56(1):33-9.
- ⁵⁰ Herala M, Gislason T. Chest physiotherapy. Evaluation by transcutaneous blood gas monitoring. *Chest* 1988 93:800-2.
- ⁵¹ Garrard CS, Shah M. The effects of expiratory positive airway pressure on functional residual capacity in normal subjects. *Crit Care Med* 1978 6:320-2.
- ⁵² Grttoh S, Stafanger G, Dirkssen H et al. Positive expiratory pressure (PEP-mask) physiotherapy improves ventilation and reduces volumes of trapped gas in cystic fibrosis. *Bull Eur Physiopathol respir* 1985 21:339-43.
- ⁵³ O' Donnell DE, He Z, Lam M, et al. Reproducibility of measurements in inspiratory capacity, dyspnoea intensity and exercise endurance in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J* 2004; 24:323s.
- ⁵⁴ Tantucci C, Pinelli V, Cossi S, et al. Reference values and repeatability of inspiratory capacity for men and women aged 65-85. *Respir Med* 2006;100:871-7.
- ⁵⁵ O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1557-65.

6 ARTIGO CIENTÍFICO

Effects of expiratory positive airway pressure on dyspnea and exercise tolerance in patients with COPD

Ricardo Gass¹, Danilo Cortozi Berton¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

* Autor para correspondência

Ricardo Gass

Rua Bernardo Pires 205 apto 203

Cep: 90620-010

Bairro Santana

Porto Alegre – RS

ABSTRACT

Introduction: The application of expiratory positive airway pressure (EPAP) in COPD patients during exercise may reduce dynamic hyperinflation (DH), and, consequently, dyspnea, while, on the other hand, can increase the resistive work of breathing. Therefore, the objective of the current study was to evaluate the effects of two intensities of EPAP during exercise on tolerance, inspiratory capacity (IC) and dyspnea in patients with moderate to very-severe COPD. **Methods:** Cross-sectional, experimental, 4-visit study. In the Visit 1, participants performed symptom-limited cycling incremental cardiopulmonary exercise test (CPET). In Visits 2-4, at least 48hrs apart, in a randomized order, they performed constant CPET (ctCPET) without EPAP, EPAP with 5cmH₂O (EPAP5), or EPAP with 10cmH₂O (EPAP10). **Results:** The study included 15 non-hypoxemic subjects ranging from moderate-to-very-severe COPD (mean FEV₁=35.3 ± 10.9% of predicted). Increasing intensities of EPAP during ctCPET tended to cause progressive reduction in exercise tolerance (p=0.11). Of note, 10 of 15 patients presented shorter exercise duration when EPAP10 was compared to the test without EPAP (-151±105s, p<0.01 or -41±26%). Moreover, significant constraint to minute-ventilation, at expenses of limited tidal volume expansion, was observed with EPAP (p<0.05). Finally, dyspnea sensation and serial measurements of IC during exercise were similar comparing the three interventions. **Conclusion:** Progressive levels of EPAP during exercise tended to cause a progressive reduction in exercise tolerance in COPD patients without improvement in exercise dyspnea and DH.

Key Words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Exercise, Positive-Pressure Respiration, Inspiratory Capacity, Dyspnea

INTRODUCTION

Dyspnea and exercise intolerance are among the most common symptoms experienced by patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), leading to poor quality of life.^{1,2} A growing body of evidence suggests that lung hyperinflation is a key factor to dyspnea and exercise limitation in these patients³ and is an important independent risk factor for mortality.⁴ It has been considered as consequence of increased lung compliance (i.e., reduced lung elastance), the effects of expiratory flow limitation (EFL) or a combination of both.³

Dynamic hyperinflation (DH) during exercise can be defined as the temporary and variable increase of end expiratory lung volume (EELV) above the resting value,⁵ which may cause functional respiratory muscle weakness, increased work of breathing and impaired cardio-circulatory function, collectively impairing performance.^{6,7,8} For these reasons, there is increasing interest in ‘lung deflating’ interventions aimed at improving symptoms and physical functioning in this population. In COPD, DH can be reduced during exercise by interventions that either increase the potential for expiratory flow (bronchodilators or a mixture of helium and oxygen), increase the time available for expiration (supplemental oxygen or exercise rehabilitation) or both (lung volume reduction surgery).^{3,9} Moreover, the use of non-invasive ventilatory support consistently increased endurance time and reduced dyspnea perception during exercise.¹⁰ Improvements in exercise dyspnea secondary to non-invasive ventilation, however, are probably mainly related to adjustments in the demand/capacity imbalance of respiratory muscles (unloading the inspiratory muscles)^{11,12,13,14,15} rather than affecting DH.¹⁶ Notwithstanding, the application of pressure only during expiration has been considered able to reduce airflow obstruction and lung hyperinflation based on the pursed lip breathing pattern spontaneously adopted by some patients.^{17,18} In fact, the use of an

external expiratory positive airway pressure (EPAP) device during exercise in patients with COPD showed to be effective to reduce DH,^{19,20,21} post-exercise dyspnea,²² and improve exercise capacity.^{19,23} On the other hand, EPAP can increase the work of breathing²⁴ and decrease venous return,²⁵ which could partially explain the deleterious effect on exercise endurance recently described.^{21,26}

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) has proven useful to establishing the link between exercise performance and mechanisms of limitation as well as in determining which interventions can improve this relationship. Changes in EELV during exercise can be reliably estimated from repeated inspiratory capacity (IC) measurements.^{27,28} The majority of previous studies evaluating the effects of EPAP on clinical outcomes used self-paced tests and IC measurements before and after exercise.¹⁸⁻²⁴ Moreover, all previous studies used only one intensity of EPAP. ctCPET is currently recognized as more responsive than incremental (inc)CPET and 6-min walk test to unveil the benefits of a given intervention.²⁹ To confirm the potential benefits of this intervention during exercise on clinical outcomes we planned to investigate the dose-response to two different intensities of EPAP. Therefore, the aim of the current study was to evaluate the effects of two progressive levels of EPAP on physiological (IC) and clinical outcomes (dyspnea and exercise tolerance) throughout high-intensity constant work-rate (endurance) test (ctCPET) in patients with moderate to very-severe COPD.

Methods

Subjects. Patients with clinical and functional COPD diagnosis according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)³⁰ criteria, without any modification in their COPD treatment in the last 6 months, were consecutively recruited

from our COPD outpatient tertiary care clinic. Participants were excluded if they had an acute cardiac or pulmonary disorder during the study period or within the 8 weeks prior to study entry; any other pulmonary, cardiac, orthopedic or neurological disease limiting exercise tolerance; or were unable to comply with the study procedures.

Study design. The institutional Review Ethical Board approved all aspects of this cross-sectional, experimental, 4-visit, proof-of-concept study (HCPA N°1.094.384), which is in accordance with the principles of the Helsinki declaration. Clinical and resting pulmonary function variables (spirometry, static lung volumes by whole body plethysmography and lung diffusion capacity for carbon monoxide; D_{LCO}) were performed within, at most, six months before the first visit and obtained from medical records. In the Visit 1, participants performed symptom-limited cycling incCPET. In Visits 2-4, at least 48hrs apart, they were randomized, using opaque sealed envelopes, to perform ctCPET without EPAP, EPAP with 5cmH₂O (EPAP5), or EPAP with 10cmH₂O (EPAP10). There was no loss of follow-up in the evaluations.

Procedures

CPETs were performed on an electrically braked cycle ergometer (Corival[®], Lode, Groningen, the Netherlands) using a computer-based exercise system (Vmax Encore System[®], CareFusion, Yorba Linda, USA). The following data were recorded as a mean of 20s: oxygen uptake ($\dot{V}O_2$, ml/min), minute ventilation ($\dot{V}E$, l/min), respiratory frequency (F_b , rpm) and tidal volume (V_T , litres). Participants rated their shortness of breath and leg effort using the 0-10 Borg scale³¹ immediately after IC measurements every 2 min and at peak exercise. Oxyhaemoglobin saturation (SpO_2 , %) was continuously measured by pulse oximetry (Takaoka Oxicap[®], São Paulo, Brazil). In the maximum progressive exercise test (incPET), after a baseline of 2 min of loadless

pedaling, the rate of power increment was individually selected (usually 5–10 W/min) to provide an exercise duration of 8–12 min. ctCPET was performed with loaded pedaling at ~75% of the peak workload achieved during incCPET. Sensory and physiological variables were compared at rest, peak exercise and at “isotime”, i.e., the longest exercise duration common to all ctCPET performed by a given individual. All ctCPET were performed using a silicone mouthpiece attached to a two-way non-rebreathing T-shape valve (2600 Medium, Hans Rudolph, inc, Kansas, USA), with an additional estimated dead space of 50 mL. During ctCPET without EPAP all diaphragms of the valve were removed. The EPAP level of 5cmH₂O was achieved with all diaphragms of the Hans Rudolph valve in their usual position. To obtain the EPAP of 10cmH₂O, a spring linear pressure resistor (Vital Signs, Totowa, USA) was connected to the outlet port of the Hans Rudolph valve and the resistor was adjusted to deliver a pressure of 5cmH₂O (Figure 1). The intensity of the expiratory positive pressure offered with these strategies was verified with an external pressure transducer (MVD-300[®], Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) in the first 3 patients included.



Figure 1: Experimental device applied to obtain different expiratory positive airway pressure (EPAP) intensities during exercise.

Statistical Analysis

It was estimated a sample size of 17 subjects based on previous study to detect an expected difference in IC variation from rest to post-exercise of 0.4 L (SD=0.3) comparing tests with and without EPAP.²⁰ In an interim analysis with the first 15 patients, we decided to interrupt the study due to a clear tendency of exercise tolerance reduction, impaired ventilatory pattern manifested by significant reduction in V_T expansion and no difference in exercise dyspnea after EPAP (*see results below*).

Data are reported as mean \pm SD or median (range) according distribution, unless otherwise stated. Generalized estimating equations were used in order to test for significant differences between interventions (without EPAP, EPAP5, EPAP10) at different time points (rest, isotime and peak exercise). Paired t-test was used to compare exercise duration without EPAP versus EPAP10. All tests were 2-sided, and a p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 15 non-hypoxemic subjects ranging from moderate-to-very-severe COPD (2 subjects with GOLD stage II, 7 with stage III, and 6 with stage IV),³⁰ with moderate to severe resting lung hyperinflation and reduction in D_LCO . Accordingly, they reported relevant dyspnea for activities of daily life (Table 1) and were receiving symptomatic treatment in accordance with current evidence-based guidelines.³⁰ All were using a combination of long-acting β_2 -agonists plus inhaled steroid and short-acting bronchodilators on an as-needed basis; 6 were additionally been treated with a long-acting muscarinic receptor antagonist.

Table 1. Baseline characteristics of studied subjects (n=15).

Variables	Values
Male sex, n° (%)	8 (53.3%)
Age, years	60.9 ± 12.3
Weight, Kg	71.6 ± 13.3
Height, cm	167 ± 7
BMI, Kg/m ²	25.8 ± 5.5
mMRC score	3 (2 – 3)
BDI score	4 (3 – 5)
Smoking history, pack-years	55.0 (25.5 – 101.5)
Current smokers, n° (%)	2 (13.4%)
Former smokers, n° (%)	13 (86.6%)
Resting Lung Function	
FEV ₁ , L (%pred)	1.06 ± 0.36 (35.3 ± 10.9)
FVC, L (%pred)	2.25 ± 0.64 (59.3 ± 16.1)
FEV ₁ / FVC, %	0.47 ± 0.09
TLC, L (%pred)	7.39 ± 1.35 (131.9 ± 29.6)
FRC, L (%pred)	5.23 ± 1.79 (166.2 ± 64.5)
RV, L (%pred)	4.87 ± 1.22 (268.6 ± 95.3)
D _L CO, mmol/min/kPa (%pred)	2.89 ± 0.99 (33 ± 12)
SpO ₂ , %	96.4 ± 2.2

Data are presented as mean±SD or median (range), unless otherwise stated.

Definition of abbreviations: BMI: body mass index; mMRC: modified Medical Research Council; BDI: baseline dyspnea index; FEV₁: forced expiratory volume in one second; %pred: % predicted; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; FRC: functional residual capacity; RV: residual volume; D_LCO: lung diffusing capacity for carbon monoxide; SpO₂: oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry.

During incCPET, all patients presented reduced peak aerobic capacity and DH (Table 2). Exercise tests were stopped mainly owing to severe leg discomfort/fatigue (n = 8), dyspnea (n = 5) or a combination of both (n = 2).

The application of successive intensities of EPAP during ctCPET tended to cause a progressive reduction in exercise tolerance (Figure 2). Of note, 10/15 (67%) presented shorter exercise duration when EPAP10 was compared to the test without EPAP (-151±105s, p<0.01 or -41±26%). Moreover, significant constraint to \dot{V}_E , at expenses of limited V_T expansion, was observed at both submaximal (Table 3) and peak exercise with progressive EPAP intensities (Table 4) (Figure 3). Even without a

significant repercussion on IC, the blunted V_T response allowed the maintenance of higher inspiratory reserve volume (IRV) and end-inspiratory lung volume (EILV)/TLC ratio at standardized exercise time (isotime). Nevertheless, dyspnea sensation were similar along the exercise tests comparing the three interventions (Tables 3 and 4, Figure 3- Panel F).

Interestingly, lastly, progressive application of EPAP during constant high intensity exercise tests caused a significant dose-response reduction in oxygen pulse at submaximal exercise (Table 3).

Table 2. Metabolic, ventilatory, cardiac and responses to cycling symptom limited incremental cardiopulmonary exercise testing (n=15).

Variables	Values
<i>Peak exercise</i>	
Workload, watts	38 ± 17
$\dot{V}O_2$, mL/min (% pred)	$874 \pm 223 (45 \pm 22)$
$\dot{V}O_2$, mL/Kg/min	12.7 ± 4.3
$\dot{V}CO_2$, mL/min	821 ± 257
$\dot{V}E$, L/min	32.5 ± 7.9
V_T , L	1.09 ± 0.3
Fb , breaths/min	30.7 ± 5.4
$\dot{V}E/MMV$	0.85 ± 0.17
Slope $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, L/L	33.5 ± 7.3
IC, L (% pred)	$1.52 \pm 0.44 (51 \pm 15)$
ΔIC , L	-0.57 ± 0.28
HR, beats/min (% pred)	$120.1 \pm 13.5 (76 \pm 9)$
O_2 pulse, mL/beats	8.3 ± 2.0
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta work$, mL/min/watts	9.8 ± 2.2
SpO ₂ , %	92.2 ± 5.9
ΔSpO_2 , %	-4.2 ± 4.6
Borg dyspnea, units	$7 (5-9)$
Borg leg discomfort, units	$8 (5-10)$

Data presented as means \pm SD or median (range).

Definition of abbreviations: $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide output; $\dot{V}E$: minute ventilation; V_T : tidal volume Fb =breathing frequency; MMV: maximum voluntary ventilation; IC: inspiratory capacity; Δ : change from rest; HR: heart rate; SpO₂: oxygen saturation by pulse oximetry.

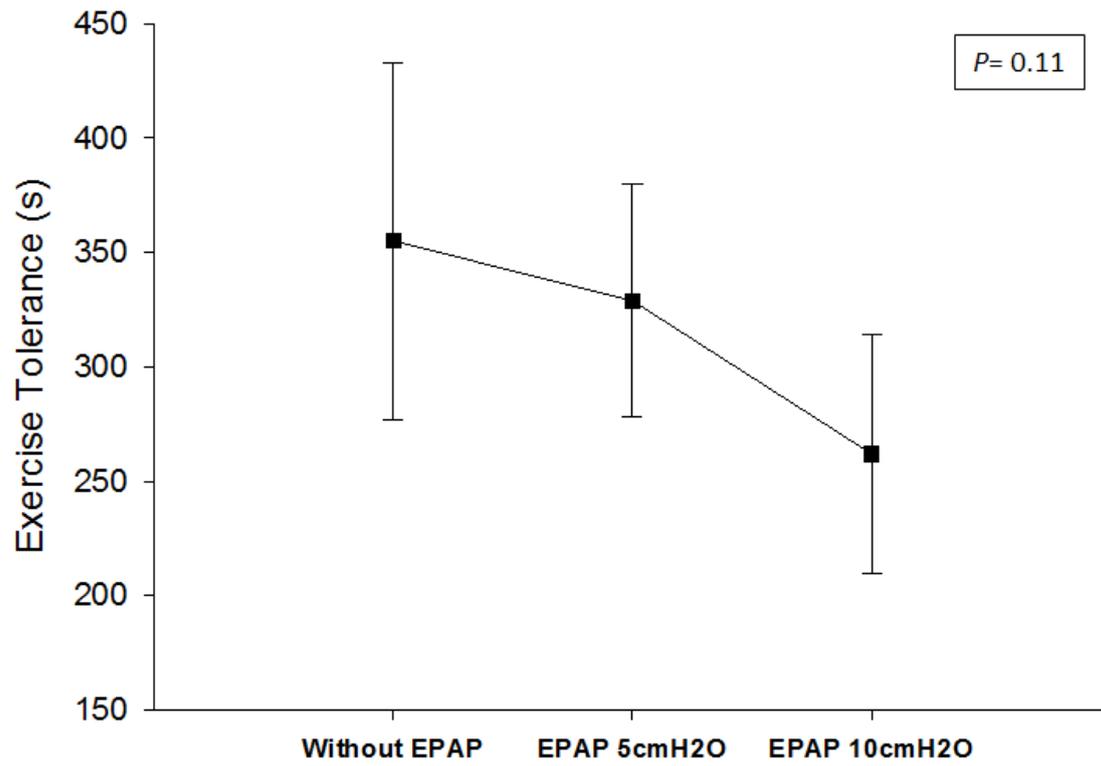


Figure 2. Exercise duration with different expiratory positive airway pressure (EPAP) intensities.

Table 3. Metabolic, ventilatory and cardiocirculatory responses at isotime with different pressures of expiratory positive airway pressure (EPAP) (n=15).

Variable	Without EPAP	EPAP 5 cmH₂O	EPAP 10 cmH₂O
$\dot{V}O_2$, mL/min	913.3 ± 55.1	765.9 ± 59.3	563.9 ± 47.3 ^{‡†}
$\dot{V}CO_2$, mL/min	807.6 ± 84.0	720.1 ± 62.0	598.0 ± 63.8
\dot{V}_E , L/min	34.3 ± 2.2	28.3 ± 2.3	22.0 ± 2.1 [‡]
<i>Fb</i> , breaths/min	31 ± 1.7	29 ± 1.4	30 ± 2.4
V_T , L	1.11 ± 0.08	1.02 ± 0.09	0.76 ± 0.06 [‡]
V_T/IC , %	0.72 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.47 ± 0.03 ^{‡†}
IC, L	1.57 ± 0.12	1.57 ± 0.13	1.65 ± 0.14
ΔIC from rest, L	-0.32 ± 0.1	-0.32 ± 0.05	-0.14 ± 0.1
IRV, L	0.45 ± 0.06	0.55 ± 0.06	0.89 ± 0.11 ^{‡†}
EELV, L	5.6 ± 0.3	5.8 ± 0.3	5.6 ± 0.3
EILV, L	6.8 ± 0.3	6.8 ± 0.3	6.4 ± 0.3
EILV/TLC	0.95 ± 0.01	0.92 ± 0.01*	0.87 ± 0.01 ^{‡†}
Heart rate, beats/min	120 ± 4	113 ± 3	115 ± 4
O ₂ pulse, mL/beat	7.6 ± 0.4	6.7 ± 0.5	4.9 ± 0.4 ^{‡†}
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}	38.4 ± 1.4	39.7 ± 1.5	38.3 ± 1.6
$\Delta\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$, L	31.3 ± 2.0	34.5 ± 2.3	36.4 ± 3.9
$P_{ET}CO_2$, mmHg	36.1 ± 1.1	35.6 ± 1.0	33.3 ± 0.9
SpO ₂ , %	92 ± 1	91 ± 1	92 ± 1
Borg dyspnea, units	7 (5 – 8)	6 (3 – 9)	7 (5 – 9)
Borg leg discomfort, units	7 (5 – 9)	7 (5 – 8)	7 (7 – 9)

Values are means ± SE or median (minimum-maximum).

Definition of abbreviations: \dot{V}_E = minute ventilation; *Fb* = breathing frequency; V_T = tidal volume; IC = inspiratory capacity; Δ = change from rest to peak exercise; IRV = inspiratory reserve volume; EELV = end-expiratory lung volume; EILV = end-inspiratory lung volume; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} = ventilatory equivalent for carbon dioxide; $P_{ET}CO_2$ = end-tidal pressure of carbon dioxide; SpO₂ = oxygen saturation by pulse oximetry.

* p < 0.05 without EPAP vs EPAP 5 cmH₂O

‡ p < 0.05 without EPAP vs EPAP 10 cmH₂O

† p < 0.05 EPAP 5 cmH₂O vs EPAP 10 cmH₂O

Table 4. Metabolic, ventilatory and cardiocirculatory responses from rest to peak exercise with different pressures of expiratory positive airway pressure (EPAP) (n=15).

Variable	Without EPAP		EPAP 5 cmH ₂ O		EPAP 10 cmH ₂ O	
	Rest	Peak	Rest	Peak	Rest	Peak
Time, s	---	355 ± 273	---	329 ± 203	---	263 ± 210
$\dot{V}O_2$, mL/min	362.0 ± 17.6	936.5 ± 62.3	285.4 ± 24.6	790.3 ± 62.5	256.8 ± 17.0	661.0 ± 56.9 [‡]
$\dot{V}CO_2$, mL/min	316.4 ± 15.2	896.3 ± 63.2	251.4 ± 27.5	732.6 ± 59.7*	228.0 ± 16.0	612.0 ± 53.0 [‡]
\dot{V}_E , L/min	15.9 ± 0.5	34.8 ± 2.5	11.4 ± 1.0	28.8 ± 2.5	12.0 ± 0.7	21.3 ± 1.8 [‡]
<i>Fb</i> , breaths/min	20 ± 1	34 ± 2	18 ± 1	32 ± 2	17 ± 1	32 ± 2
V_T , L	0.82 ± 0.06	1.05 ± 0.07	0.64 ± 0.06	0.95 ± 0.09	0.75 ± 0.06	0.71 ± 0.05 [‡]
V_T/IC , %	0.6 ± 0.03	0.7 ± 0.05	0.43 ± 0.03	0.6 ± 0.03	0.41 ± 0.03	0.46 ± 0.03 [‡]
IC, L	2.0 ± 0.15	1.5 ± 0.14	1.97 ± 0.15	1.6 ± 0.14	1.8 ± 0.10	1.6 ± 0.14
ΔIC from rest, L	-	-0.41 ± 0.3	-	-0.39 ± 0.2	-	-0.21 ± 0.5
IRV, L	1.2 ± 0.1	0.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.6 ± 0.07	1.1 ± 0.08	0.9 ± 0.1
EELV, L	5.2 ± 0.3	5.8 ± 0.4	5.6 ± 0.3	5.9 ± 0.3	5.5 ± 0.3	5.7 ± 0.3
EILV, L	6.0 ± 0.3	6.3 ± 0.6	6.2 ± 0.3	6.5 ± 0.5	6.3 ± 0.3	6.4 ± 0.3
EILV/TLC	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.7	0.8 ± 0.03	0.9 ± 0.05	0.8 ± 0.01	0.9 ± 0.01
Heart rate, beats/min	87 ± 4.64	124 ± 2.83	83 ± 2.84	119 ± 2.75	85 ± 4.02	116 ± 3.38
O ₂ pulse, mL/beat	4.2 ± 0.24	7.5 ± 0.47	3.2 ± 0.31	6.7 ± 0.54	3.1 ± 0.26	5.7 ± 0.47
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}	51.1 ± 2.3	39.0 ± 1.3	51.5 ± 3.0	39.5 ± 1.6	57.0 ± 5.4	35.9 ± 2.0
$\Delta \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$	-	31.7 ± 1.7	-	34.9 ± 2.7	-	29.0 ± 4.1
$P_{ET}CO_2$, mmHg	30.9 ± 0.8	36.8 ± 1.0	29.2 ± 0.5	35.5 ± 1.0	27.0 ± 1.2	34.3 ± 1.1
SpO ₂ , %	96.7 ± 0.5	92.0 ± 1.4	96.8 ± 0.5	90.6 ± 1.5	96.6 ± 0.5	91.4 ± 1.3
Borg dyspnea, units	0 (0 - 0.5)	7.5 (6.5 - 9.25)	0 (0 - 0.5)	8 (6 - 10)	0 (0 - 0.5)	8 (7 - 9)
Borg leg discomfort, units	0 (0 - 0.5)	7.5 (4.75 - 9)	0 (0 - 0.5)	7 (5 - 9)	0 (0 - 0.5)	7 (7 - 10)

Values are means \pm SE or median (minimum-maximum).

Definition of abbreviations: \dot{V}_E = minute ventilation; Fb = breathing frequency; V_T = tidal volume; IC = inspiratory capacity; Δ = change from rest to peak exercise; IRV = inspiratory reserve volume; EELV = end-expiratory lung volume; EILV = end-inspiratory lung volume; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} = ventilatory equivalent for carbon dioxide; $P_{ET}CO_2$ = end-tidal pressure of carbon dioxide; SpO_2 = oxygen saturation by pulse oximetry.

* $p < 0.05$ for without EPAP vs EPAP 5 cmH₂O

‡ $p < 0.05$ for without EPAP vs EPAP 10 cmH₂O

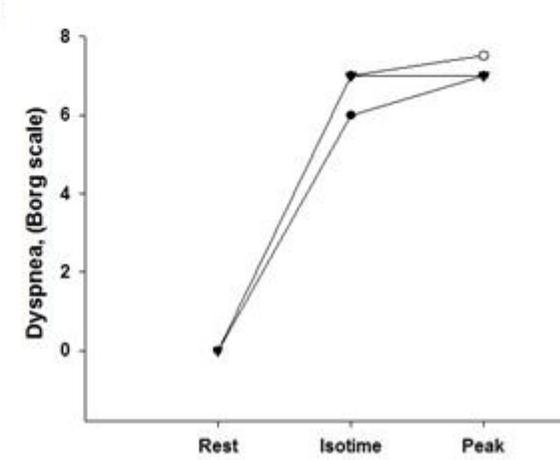
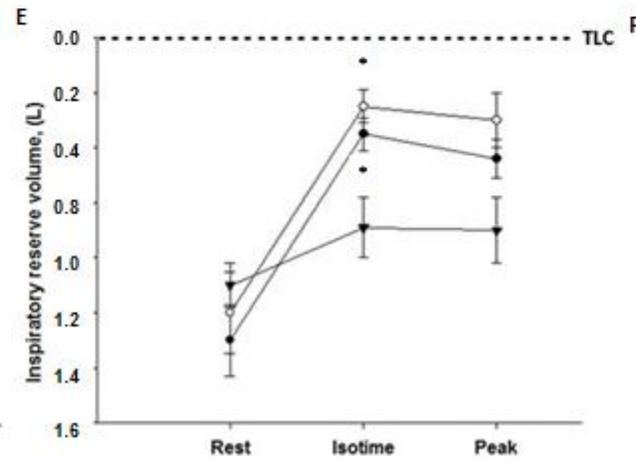
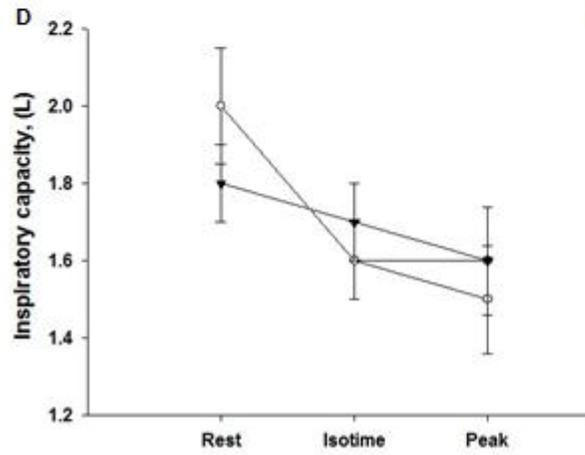
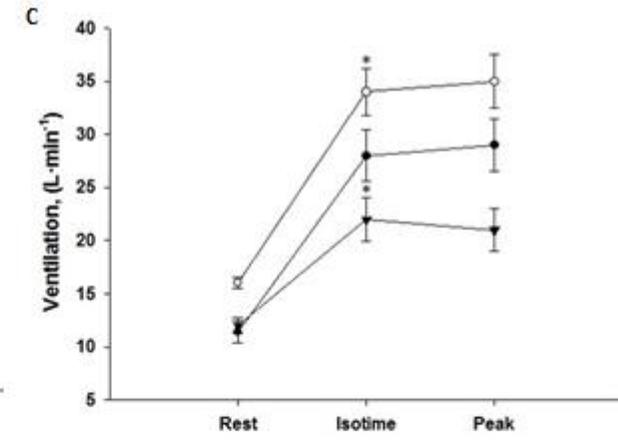
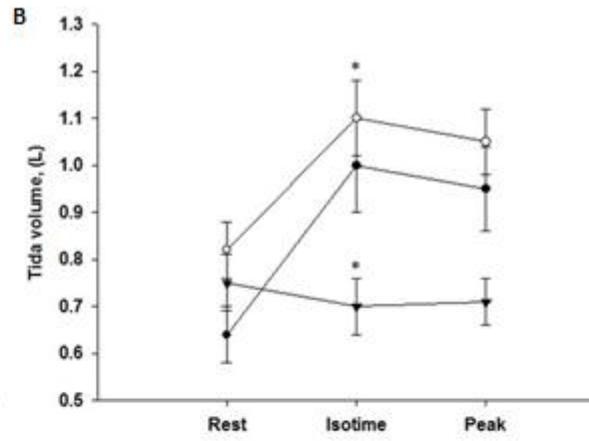
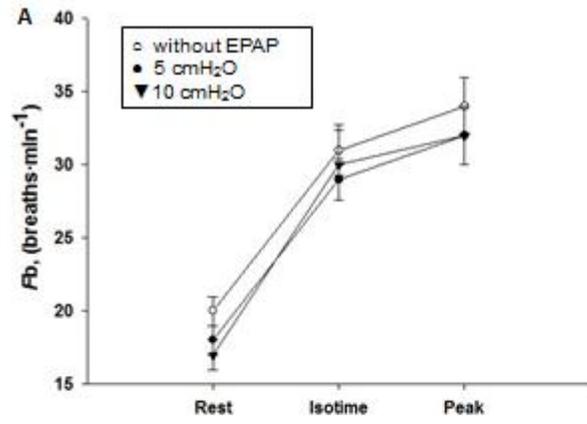


Figure 3. Breathing pattern, operational lung volumes and dyspnea sensation without and with different expiratory positive airway pressure (EPAP) intensities during exercise.

Discussion

The main findings of the present study were that, in stable patients with moderate-to-very-severe COPD, the application of EPAP during exercise showed a clear tendency to impair exercise tolerance, without significant benefits in terms of DH and exercise dyspnea.

In fact, the benefits of continuous positive airway pressure (CPAP) in COPD patients during exercise,^{12,13,32} weaning from invasive ventilation,^{33,34} exacerbation of the disease,^{35,36} and sleep³⁷ point out that the real efficacy of this intervention rely on decreasing inspiratory effort by counterbalancing dynamic intrinsic positive end-expiratory pressure (iPEEP).^{13,38} Failure to reach the relaxation volume of the respiratory system before the next inspiration results in positive elastic recoil pressure being present at end of expiration (i.e., iPEEP). It means that inspiratory muscles must develop sufficient force to overcome this opposing elastic recoil pressure before inspiratory flow can be initiated. The results of the present study reinforce that the benefits of CPAP during exercise is mainly based on its effects during inspiration. The alleged advantage of application of a pressure support only during expiration attenuating dynamic compression and reducing lung hyperinflation (and elastic work of breathing)^{17,18} seems to be more than counterbalanced by increases in expiratory muscle effort (and resistive working of breathing).^{13,24} Moreover, a significant reduction in $\dot{V}O_2$ was observed accompanied by a significant reduction in oxygen pulse, a surrogate for systolic volume,⁶ indicating hemodynamic response impairment. This is possible related to decreased venous return caused by excessive expiratory muscle recruitment.²⁵ The overall effect was maintained intensity of dyspnea perception with a clear tendency to reduce exercise tolerance. Actually, the effects of EPAP on increasing exercise endurance in COPD are discordant, with some studies showing benefits^{19,23} while others

showing impairment.^{21,26} Moreover, all previous studies compared IC before versus at peak or immediately post exercise. Therefore, using the exercise modality more sensitive to detect effects of a given intervention (ctCPET)²⁹ the present study is consonant with previous study using similar methodology.²⁶

We also observed a “dose”-response EPAP reduction in operational lung volumes during exercise (IRV and EILV/TLC; Table 3). We must acknowledge, however, that the effect of EPAP on IC (the true room for V_T expansion) was modest and non-statistically significant. The above-mentioned reduction in exercise lung volumes appear, in fact, be secondary to a significant constrain to V_T and, once breathing frequency did not compensatory increase, \dot{V}_E expansion during exercise as previously described.²⁴ This can explain a similar dyspnea observed in the present and previous study²² or even worse dyspnea²⁶ during exercise, regardless of a significant improvement in important indexes of lung hyperinflation.³⁹ It means that, in spite of a higher IC, constraints to V_T expansion continued to happen with exercise progression.

During exercise, when ventilation and respiratory rate are increased and expiratory time is decreased, the air trapping worsens, EELV increases, IC decreases, and patients report dyspnea that they characterized as an inability to breathe deeply.²² This is observed in Table 4, with an increase on F_b , EELV and EILV, consequently, a reduction of the IC, generating an increase of the DH leading the individual to interrupt the exercise due to dyspnea independent of the EPAP load imposed on him.

Despite the exercise tolerance reduction with EPAP application was not statistically significant in the present sample (n=15), we decided to interrupt the study since there was a clear tendency to exercise performance impairment associated with similar exercise dyspnea (our two main clinical outcomes). Furthermore, 2/3 of the current sample demonstrated decrement in exercise performance, presenting a

statistically and average clinically significant⁴⁰ reduction in exercise tolerance. Moreover, there was a clear dose-response effect of the higher EPAP the lower the exercise tolerance. Finally, external dead space (V_D) loading has the potential to stress the ventilatory control system such that a greater \dot{V}_E is required to keep the same arterial carbon dioxide pressure at any given metabolic rate.⁴¹ It is particularly crucial to patients primarily limited by ventilation⁴² and with the aggravating condition that V_D/V_T is higher even in mild disease compared to healthy controls⁴³ and worsens in tandem with COPD severity.⁴⁴ Although our experimental device caused a small but potentially clinical relevant increment in V_D , we consider that it barely caused significant influence in the main results since the amount of V_D increment was similar during all interventions (Figure 1).

Conclusion

In summary, the application of two intensities of EPAP during exercise tended to cause a progressive reduction in exercise tolerance in COPD patients, without significant improvement in exercise dyspnea and DH. For a definitive conclusion about the effect of EPAP on exercise tolerance would be necessary a larger sample. However, we decide do not continue since we found results inclined to the opposed direction of the expected beneficial effect.

References

- ¹ O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clinics in chest medicine*. 2014;35(1):51-69.
- ² O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, et al. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol*. 2017; 8:82.
- ³ Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, et al. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2014; 8(6):731-49.
- ⁴ Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):591-7.
- ⁵ O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(2):180-4.
- ⁶ Tzani P, Aiello M, Elia D, et al. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. *Respir Res* 2011;12:150
- ⁷ Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138(1):32-8.
- ⁸ Loring SH, Garcia-Jacques M, Malhotra A. Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing. *J Appl Physiol* 2009; 107(1):309-14.
- ⁹ Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006; 3(2):185-9.
- ¹⁰ van 't Hul A, Kwakkel G, Gosselink R. The acute effects of noninvasive ventilatory support during exercise on exercise endurance and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22(4):290-7.
- ¹¹ van 't Hul A, Gosselink R, Hollander P, et al. Acute effects of inspiratory pressure support during exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;23(1):34-40.
- ¹² O'Donnell DE, Sani R, Younes M. Improvement in exercise endurance in patients with chronic airflow limitation using continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(6):1510-4.
- ¹³ Petrof BJ, Calderini E, Gottfried SB. Effect of CPAP on respiratory effort and dyspnea during exercise in severe COPD. *J Appl Physiol* 1990;69(1):179-88.
- ¹⁴ Polkey MI, Kyroussis D, Mills GH, et al. Inspiratory pressure support reduces slowing of inspiratory muscle relaxation rate during exhaustive treadmill walking in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):1146-50.
- ¹⁵ Maltais F, Reissmann H, Gottfried SB. Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(4):1027-33.
- ¹⁶ O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(7 Suppl):S647-55.
- ¹⁷ Spahija J, de Marchie M, Grassino A. Effects of imposed pursed-lips breathing on respiratory mechanics and dyspnea at rest and during exercise in COPD. *Chest*. 2005 128(2):640-50.
- ¹⁸ de Araujo CL, Karloh M, Dos Reis CM, et al. Pursed-lips breathing reduces dynamic hyperinflation induced by activities of daily living test in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized cross-over study. *J Rehabil Med*. 2015;47(10):957-62.

- ¹⁹ Padkao T, Boonsawat W, Jones CU. Conical-PEP is safe, reduces lung hyperinflation and contributes to improved exercise endurance in patients with COPD: a randomised cross-over trial. *J Physiother.* 2010;56(1):33-9.
- ²⁰ Monteiro MB, Berton DC, Moreira MA, et al. Effects of expiratory positive airway pressure on dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Respir Care.* 2012;57(9):1405-12.
- ²¹ Wibmer T, Rüdiger S, Heitner C, et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir Care.* 2014;59(5):699-708.
- ²² Martin AD, Davenport PW. Extrinsic Threshold PEEP Reduces Post-exercise Dyspnea in COPD Patients: A Placebo-controlled, Double-blind Cross-over Study. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2011;22(3):5-10.
- ²³ Nicolini A, Merliak F, Barlascini C. Use of positive expiratory pressure during six minute walk test: results in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):19.
- ²⁴ van der Schans CP, de Jong W, de Vries G, et al. Effects of positive expiratory pressure breathing during exercise in patients with COPD. *Chest.* 1994;105(3):782-9.
- ²⁵ Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2004;96(5):1920-7.
- ²⁶ Goelzer LS, Medeiros SG, Giacomini AC, et al. Effects of EPAP on exercise tolerance in COPD patients with dynamic hyperinflation and suspected abnormal left ventricular filling pressure by echocardiography. *Int J Cardiol.* 2016;15:203:888-90.
- ²⁷ O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J* 2009;34(4):866-74.
- ²⁸ Guenette JA, Chin RC, Cory JM, et al. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. *Pulm Med* 2013;2013:e956081
- ²⁹ Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J.* 2016;47(2):429-60.
- ³⁰ Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(4):347-65.
- ³¹ Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
- ³² O'Donnell DE, Sani R, Giesbrecht G, et al. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during submaximal exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(5):1185-91.
- ³³ Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P, et al. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(2):281-9.
- ³⁴ Reissmann HK, Ranieri VM, Goldberg P, et al. Continuous positive airway pressure facilitates spontaneous breathing in weaning chronic obstructive pulmonary disease patients by improving breathing pattern and gas exchange. *Intensive Care Med.* 2000;26(12):1764-72.
- ³⁵ Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1069-76.
- ³⁶ Goldberg P, Reissmann H, Maltais F, et al. Efficacy of noninvasive CPAP in COPD with acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 1995;8(11):1894-900.

- ³⁷ Petrof BJ, Kimoff RJ, Levy RD, et al. Nasal continuous positive airway pressure facilitates respiratory muscle function during sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(5 Pt 1):928-35.
- ³⁸ O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Jordan AS, et al. Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD. *Thorax*. 2002;57(6):533-9.
- ³⁹ Casaburi R, Rennard SI. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The O'Donnell threshold. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(8):873-5.
- ⁴⁰ Puente-Maestu L, Villar F, de Miguel J, et al. Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34(2):340-5.
- ⁴¹ Whipp BJ, Ward SA, Wasserman K. Ventilatory responses to exercise and their control in man. *Am Rev Respir Dis* 1984;129: S17-20.
- ⁴² Neder JA, Jones PW, Nery LE, et al. Determinants of the exercise endurance capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The powerduration relationship. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162: 497–504.
- ⁴³ Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. on behalf of the Canadian Respiratory Research Network. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(12):1384-94.
- ⁴⁴ O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):51-69.

7 CONCLUSÕES

- A aplicação de duas intensidades de EPAP durante o exercício tendeu a reduzir o tempo de tolerância em indivíduos com DPOC. Para uma conclusão definitiva seria necessária incluir maior número de indivíduos, entretanto optamos por não prosseguir uma vez que encontramos resultados inclinados para a direção oposta do efeito benéfico esperado.

- Avaliações seriadas da CI e percepção da dispneia durante o exercício não foram significativamente diferente entre as intervenções;

- Embora o VRI tenha sido significativamente maior durante o exercício submáximo com intensidades progressivas de EPAP, isso ocorreu às custas de restrição na expansão do volume corrente.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de duas intensidades de EPAP durante teste de exercício de carga constante em indivíduos com DPOC apresentou uma clara tendência de redução da tolerância ao exercício. Como o efeito esperado desse tipo de suporte ventilatório era exatamente o oposto (aumentar a tolerância ao exercício), consideramos que a inclusão de novos participantes visando aumentar o poder estatístico e, conseqüente, atingir significância estatística seria improdutiva e inconveniente (para os futuros participantes).

Os efeitos observados na tolerância ao exercício são compatíveis com os observados no padrão ventilatório durante o exercício. Quanto maior a intensidade da EPAP maior restrição ocorreu no aumento do volume corrente, com conseqüente redução da ventilação minuto.

A tendência em reduzir a queda da CI durante o exercício não se refletiu em termos de redução da dispneia. Isso provavelmente porque, embora os indivíduos estivessem ventilando em menores volumes pulmonares (maior VRI), continuaram experimentando uma constrição à expansão do volume corrente. Agora não mais em virtude de estarem próximos do limite superior máximo para aumento do volume corrente (CPT) mas sim por terem aumento do trabalho resistivo para expirar o volume corrente pela imposição da EPAP.

Assim, acreditamos que o uso de EPAP possa, de fato, ter o efeito benéfico de permitir a ciclagem do volume corrente durante o exercício em menores volumes pulmonares (maior VRI). Entretanto, isso não resulta em benefícios clínicos (dispneia e tolerância ao exercício) pela repercussão negativa da EPAP em limitar a expiração do

volume corrente. Dessa forma, a aplicação de EPAP durante o exercício em indivíduos com DPOC não parece constituir intervenção útil para melhora de desfechos clínicos.

9 ANEXOS

9.1 Índice de dispneia basal de Mahler (BDI)

Chest 1984; 85: 751-58.

1-DISPNEIA ATUAL

1.1- DISPNEIA EM ATIVIDADES DE TRABALHO

ATIVIDADE USUAL : _____ DOMÉSTICA : _____

_____ **Grau 4 Nenhuma incapacidade.** Capaz de realizar atividades usuais e ocupação sem falta de ar

_____ **Grau 3 Incapacidade discreta.** Prejuízo em pelo menos uma atividade mas nenhuma atividade completamente abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais que parece leve ou não claramente causada pela falta de ar.

_____ **Grau 2 Incapacidade moderada.** O paciente mudou atividades do trabalho e/ou pelo menos uma atividade usual pela falta de ar.

_____ **Grau 1 Incapacidade acentuada.** Paciente incapaz de trabalhar ou abandonou a maioria mas não todas as atividades costumeiras pela falta de ar.

_____ **Grau 0 Incapacidade muito acentuada.** Incapaz de trabalhar e abandonou todas as atividades habituais pela falta de ar.

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões (_____)**

1.2 - DISPNEIA PARA ESFORÇOS FIXOS USUAIS

_____ **Grau 4 Extraordinária.** Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras, escadas ou correndo. Nenhum falta de ar com tarefas ordinárias.

_____ **Grau 3 Maior.** Tem falta de ar apenas com atividades maiores tais como subindo ladeira forte, mais de 3 lances de escadas, ou carregando carga moderada no plano.

_____ **Grau 2 Moderada.** Tem falta de ar com tarefas moderadas tais como subir uma ladeira suave, menos de 3 lances de escada ou carregando uma carga leve no plano.

_____ **Grau 1 Leve.** Tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compras.

_____ **Grau 0 Nenhuma tarefa.** Falta de ar em repouso, enquanto sentado, ou deitado.

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões (_____)**

1.3 - DISPNEIA PARA ESFORÇO MAIS INTENSO

Para a tarefa mais extenuante (Qual ? _____) que o paciente possa realizar, por pelo menos 5 minutos.

_____ **Grau 4** É feita **rapidamente sem pausas** por falta de ar ou sem reduzir o ritmo.

_____ **Grau 3** É feita **lentamente** mas **sem pausas** ou sem parar para tomar respiração.

_____ **Grau 2** É feita **lentamente** e com **uma ou duas pausas** para tomar respiração antes de completar tarefa ou pará-la de todo.

_____ **Grau 1** É feita **lentamente** e com **muitas paradas** ou **pausas** antes que a tarefa seja completada ou abandonada.

_____ **Grau 0** O paciente tem falta de ar em repouso ou enquanto sentado ou deitado.

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões** (_____)

4- ESCORE TOTAL DA DISPNEIA: _____

9.2 Escala de Borg Modificada

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

9.3 Índice de dispneia modificado do MRC

Colocar aqui embaxio referencia conforme feito no BDI e mMRC

-
- 0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
 - 1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
 - 2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
 - 3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
 - 4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.
-

(Modificado de: Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. Ann Intern Med 1997;127:1072-9)

9.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o participante.

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada **“EFEITOS DA PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA NAS VIAS AÉREAS SOBRE A DISPNEIA E TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO EM PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA”**.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela dificuldade crônica na entrada e saída de ar dos pulmões. Isso leva causa falta de ar e dificuldade para realizar esforço físico. O presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos da aplicação de um dispositivo que gera uma pressão na via aérea durante a expiração (movimento de ar para fora dos pulmões) sobre os seus volumes pulmonares, sua falta de ar e capacidade de realizar exercício físico. Caso o(a) senhor(a) aceite participar, serão necessárias 3 visitas. Na primeira visita o(a) senhor(a) será submetido(a) a um exame clínico (coleta do histórico médico, peso, altura,) a testes que medem a função dos pulmões e a um teste de exercício que irá avaliar a sua aptidão física em bicicleta ergométrica (teste de exercício cardiopulmonar). Essa etapa terá duração de aproximadamente 1 hora. Na segunda e terceira visitas, o(a) senhor(a) realizará o teste de exercício cardiopulmonar uma delas com e outra sem a aplicação da referida pressão na via aérea por meio de uma máscara facial de forma aleatória, dependendo do sorteio que foi realizado na segunda visita.

Os testes de função pulmonar em repouso discutido acima não apresentam riscos significativos conhecidos. Podem, entretanto, causar alguma sensação de desconforto no momento de sua realização, como tonturas ou aperto no peito.

O teste de exercício é um exame de baixo risco. Entretanto, qualquer teste de exercício tem algum risco: batimentos errados do coração (arritmia), pressão alta, tonturas, vômitos e, em raríssimas circunstâncias, parada cardiorrespiratória. No entanto, seu coração estará monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe capacitada para atendê-lo, caso aconteça qualquer emergência.

O(a) senhor(a) poderá ter o benefício pela participação no estudo ao realizar testes que vão mostrar sua capacidade máxima de exercício e potenciais mecanismos

que estejam contribuindo para sua limitação. Adicionalmente, estará contribuindo para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado.

As informações obtidas não identificarão o(a) senhor(a), garantindo assim a confidencialidade, e serão usadas para fins científicos. Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores principais serão Ricardo Gass e o Dr. Danilo Cortozi Berton, que podem ser encontrados no Serviço de Pneumologia do HCPA, no endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, Bairro Santa Cecília Porto Alegre - RS (telefone 51 3359.8241). O(a) senhor(a) poderá também consultar, em caso de dúvida, o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640 ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

O(a) senhor(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que foram lidas. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. A sua participação é voluntária e poderá ser interrompida a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo no atendimento recebido na instituição.

Nome do participante _____

Assinatura _____

Nome do pesquisador _____

Assinatura _____

Hospital de Clínicas de Porto Alegre _____ / _____ / _____

