

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**PREDIÇÃO DO CONSUMO MÁXIMO DE
OXIGÊNIO NA DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA E O IMPACTO DA
SÍNDROME OVERLAP NA CAPACIDADE
MÁXIMA DE EXERCÍCIO**

Estudo I: CAT e VEF₁: eles podem prever o consumo máximo de oxigênio na DPOC?

Estudo II: SÍNDROME OVERLAP: a coexistência de SAOS compromete ainda mais a aptidão cardiorrespiratória na DPOC

**Aluno: Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior
Orientadora: Prof^ª Dr^ª Audrey Borghi e Silva
Coorientadora: Prof^ª Dr^ª Renata Trimer**

**São Carlos – SP
2018**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**PREDIÇÃO DO CONSUMO MÁXIMO DE
OXIGÊNIO NA DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA E O IMPACTO DA
SÍNDROME OVERLAP NA CAPACIDADE
MÁXIMA DE EXERCÍCIO**

Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Audrey Borghi e Silva

Coorientadora: Prof^a Dr^a Renata Trimer

São Carlos – SP
2018

Carvalho-Junior, Luiz Carlos Soares de

PREDIÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO NA DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E O IMPACTO DA SÍNDROME
OVERLAP NA CAPACIDADE MÁXIMA DE EXERCÍCIO / Luiz Carlos
Soares de Carvalho-Junior. -- 2018.

115 f. : 30 cm.

Tese (doutorado)-Universidade Federal de São Carlos, campus São Carlos,
São Carlos

Orientador: Audrey Borghi e Silva

Banca examinadora: Daniela Kuguimoto Andaku Olenski, Dirceu Costa,
Luciana Maria Malosá Sampaio, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo

Bibliografia

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Síndrome da Apneia
Obstrutiva do Sono. 3. Teste de Exercício Cardiopulmonar. I. Orientador. II.
Universidade Federal de São Carlos. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pelo Programa de Geração Automática da Secretaria Geral de Informática (SIn).

DADOS FORNECIDOS PELO(A) AUTOR(A)

Bibliotecário(a) Responsável: Ronildo Santos Prado – CRB/8 7325

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior, realizada em 13/08/2018:

Prof. Dra. Audrey Borghi e Silva
UFSCar

Prof. Dra. Valeria Amorim Pires Di Lorenzo
UFSCar

Prof. Dr. Dirceu Costa
UNINOVE

Prof. Dra. Daniela Kuguimoto Andaku Olenski
UFSCar

Prof. Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio Jorge
UNINOVE

DEDICATÓRIAS

*Este trabalho é dedicado à minha família, pelo amor,
companheirismo e constante estímulo.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida.

À Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva, pela dedicação na orientação deste trabalho e em todo processo de doutoramento. Agradeço a parceria, os ensinamentos, as discussões científicas e as experiências acadêmicas compartilhadas, que certamente foram fundamentais para minha formação como Fisioterapeuta, Professor e Pesquisador. Agradeço pela oportunidade e pela confiança.

À Profa. Dra. Renata Trimer, pela coorientação deste trabalho e contribuição à minha formação. Sou grato por todo apoio e pelas valiosas considerações desde a gênese até a conclusão desta tese. Agradeço ainda por toda a atenção, gentileza, paciência e incentivo.

A toda equipe do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar – LACAP/UFSCar – com a qual tive a oportunidade de exercer um trabalho colaborativo e de aprendizagem mútua nesses anos de convivência diária. A oportunidade de estar em um laboratório científico de tão alto nível e sofisticação de materiais e equipamentos, com uma equipe de profissionais com profundo conhecimento e, ao mesmo tempo, com a generosidade e nobreza de compartilhá-los, com certeza marcou significativamente minha carreira. Tantas parcerias e momentos de aprendizagem tornam difícil a externalização dos meus agradecimentos, pois as contribuições foram gerais, partindo desde ensinamentos de como ligar, manusear e cuidar dos equipamentos, passando por colaborações em coletas e interpretações dos resultados, indo até parcerias de escrita, incentivos e suportes. Assim, agradeço com toda a sinceridade a todos meus colegas e amigos do LACAP, pois sem a ajuda de vocês essa etapa não estaria completa. Em especial, destaco meus agradecimentos aos colegas

Cláudio Ricardo de Oliveira, Flávia Rossi Caruso, José Carlos Bonjorno Junior, Katiany Thais Lopes Zangrado, Ramona Cabiddu, Renata Gonçalves Mendes e Soraia Jürgensen, que juntamente com as orientadoras deste trabalho, foram meus parceiros na elaboração dos estudos que compõe esta tese. Agradeço também ao Guilherme Peixoto Tinoco Arêas que, além de ser coautor dos estudos que compõem esta tese, esteve diretamente ligado a esse trabalho, sua parceria e amizade são para a vida toda.

Às Professoras Doutoras Fabíola Paula Gualhardo Rizzatti e Valéria Amorim Pires Di Lorenzo que compuseram a banca de qualificação de doutorado. Aos Professores Doutores Rodrigo Boemo Jaenisch, Daniela Kuguimoto Andaku Olenski, Luciana Maria Malosá Sampaio, Valéria Amorim Pires Di Lorenzo, Rodrigo Polaquini Simões, Mauricio Jamami, Dirceu Costa que juntamente com minha orientadora Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva compuseram a banca de defesa desta tese. Sou grato pela disponibilidade, é uma honra tê-los como banca examinadora.

Aos docentes do PPGFT com os quais cursei disciplinas durante o processo de doutoramento. Em especial às Professoras Doutoras Aparecida Maria Catai, Renata Gonçalves Mendes e, novamente, Audrey Borghi e Silva, com as quais tive oportunidade de acompanhar disciplinas no cumprimento do estágio de docência.

Aos funcionários do Departamento de Fisioterapia – Dfisio – pelo apoio durante o desenvolvimento desta pesquisa e pela agradável convivência.

A todos os alunos do PPGFT, pela companhia nas disciplinas, nos eventos, nas reuniões e nas comemorações.

Aos voluntários que participaram da coleta dos dados desta tese, juntamente aos seus familiares. Sou grato pela confiança em meu trabalho e dos meus colegas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo financiamento da pesquisa, que permitiu minha dedicação exclusiva ao doutorado.

À ResMed pelo apoio à pesquisa, em especial a Dra. Cláudia Yagi.

Agradeço à minha família. Aos meus pais Maria Aparecida e Luiz Carlos, que sempre me incentivaram e nunca mediram esforços para meu crescimento pessoal e profissional. Aos meus irmãos Leonardo e Danielle, pelo constante incentivo. Agradeço aos meus avôs Orlando (*in memoriam*) e Florentino (*in memoriam*), as minhas avós Aparecida (*in memoriam*) e Dulce, obrigado por sempre torcerem e intercederem por mim. Agradeço ao meu sogro Raul e minha sogra Regina, obrigado por toda as boas vibrações. Agradeço as minhas cunhadas Camila e Renata, e aos meus cunhados João, Alan e Rafael, obrigado pelo incentivo.

A minha amada esposa Rejane por estar sempre ao meu lado com amor e por me impulsionar a atingir o meu melhor. Obrigado meu amor, as minhas conquistas são sempre suas também.

EPÍGRAFE

*Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.*

*Fernando Pessoa
(Tabacaria, pseudônimo Álvaro de Campos, 1928)*

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é muito prevalente na prática clínica, que cursa com fisiopatologia complexa, pois além de alterações pulmonares, acomete múltiplos órgãos e sistemas. Dessa forma, compreender o impacto que a doença acarreta à saúde do indivíduo é desafiador para o manejo clínico. O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) tem destaque nesse sentido, por ser padrão ouro na avaliação da aptidão cardiorrespiratória (ACR), expresso pelo consumo de oxigênio no pico do exercício ($\dot{V}O_{2pico}$), um importante marcador prognóstico na DPOC. Ademais, o TECP permite avaliar as respostas dos sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular frente ao exercício dinâmico máximo, possibilitando assim a compreensão da magnitude dos prejuízos da DPOC. Tais alterações podem ser ainda mais evidentes na chamada síndrome overlap, onde duas condições coexistem como a DPOC e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) que, assim como a primeira, é uma doença de alta prevalência que cursa com intolerância ao exercício. Entretanto, apesar das evidências e da importância clínica, o TECP ainda é subutilizado, possivelmente por seu alto custo e complexidade das muitas variáveis obtidas no relatório da avaliação. Nesse sentido, nesta tese são apresentados dois estudos que foram desenvolvidos com o intuito de: 1) analisar se a ACR correlaciona-se com variáveis avaliadas por métodos de baixo custo e do cotidiano clínico e, por meio destes, estimar o $\dot{V}O_{2pico}$ em indivíduos com DPOC; 2) avaliar o impacto que a coexistência da SAOS causa nos sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular frente ao exercício dinâmico máximo do DPOC. No primeiro estudo, intitulado “CAT e VEF₁: eles podem prever o consumo máximo de oxigênio na DPOC?”, vinte e sete voluntários com DPOC realizaram duas visitas ao laboratório, na primeira passaram por uma avaliação clínica (dados pessoais e antropométricos, teste avaliação da DPOC-CAT e espirometria) e na segunda realizaram o TECP. Os resultados mostraram que o $\dot{V}O_{2pico}$ teve correlação diretamente proporcional com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e inversamente proporcional à pontuação do questionário CAT. Além disso, essas variáveis de fácil e amplo uso na prática clínica podem ser utilizadas individualmente ou associadas em modelos que permitem estimar o $\dot{V}O_{2pico}$. O segundo estudo, com título “Síndrome Overlap: a coexistência de SAOS compromete ainda mais a aptidão cardiorrespiratória na DPOC”, teve a participação de trinta e um voluntários com DPOC, os quais realizaram duas visitas ao laboratório e receberam uma visita domiciliar. Na primeira foram realizadas avaliações clínicas e espirométricas. Posteriormente, os voluntários receberam uma visita domiciliar para avaliação do sono e, de acordo com os dados obtidos, foram divididos em grupo DPOC e grupo síndrome overlap (DPOC com coexistência de SAOS). Na segunda visita ao laboratório os voluntários realizaram o TECP. Para melhor compreensão do efeito da síndrome overlap, realizamos uma subdivisão em quatro grupos, de acordo com a gravidade da DPOC e a coexistência de SAOS (DPOC I/II, overlap I/II, DPOC III/IV, overlap III/IV). Com bases nos resultados encontrados, concluímos que a coexistência da SAOS na DPOC acarreta respostas hemodinâmicas e ventilatórias aumentadas frente ao exercício dinâmico máximo. Além disso, indivíduos com DPOC grave e muito grave apresentam maiores prejuízos na aptidão cardiorrespiratória e na potência circulatória quando possuem a coexistência da SAOS.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. Sintomas. Espirometria. Consumo de Oxigênio. Aptidão Cardiorrespiratória.

ABSTRACT

The chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a very prevalent in clinical practice, presents complex pathophysiology because in addition to pulmonary alterations, it affects multiple organs and systems. In this way, understanding the impact of the disease on the health of the individual is a challenging task for clinical management. cardiopulmonary exercise test (CPET) is highlighted in this scenario, since it is the gold standard method to evaluate cardiorespiratory fitness (CRF), expressed by oxygen uptake at the peak of exercise ($\dot{V}O_{2peak}$), an important prognostic marker in COPD. In addition, CPET provides cardiovascular, pulmonary, and muscular responses to maximal dynamic exercise for better understanding the magnitude of the damages caused by COPD. Such alterations may be even more evident when besides the COPD there is the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) coexisting in the individual, characterizing the so-called overlap syndrome. OSAS also presents high prevalence and association with exercise intolerance as well as COPD. However, despite the clinical evidence of its relevance, the CPET is still underutilized, possibly due to the high costs involved and the complexity to interpret a large number of variables obtained from the evaluation report. In this sense, two studies are presented in this thesis and they were developed for the following purposes: 1) to understand the correlation of CRF with variables evaluated by low-cost and routine clinical methods and, from these, to estimate the $\dot{V}O_{2peak}$ in individuals with COPD; 2) to evaluate the impact of the overlap syndrome on the cardiovascular, pulmonary, and muscular systems during the maximal dynamic exercise of COPD individuals. In the first study, titled "CAT and FEV₁: Can they predict maximal oxygen uptake in COPD?", twenty-seven individuals with COPD performed a clinical evaluation (anamnesis, anthropometric data collection, COPD Assessment Test - CAT, and spirometry) and the CPET. In the first study, titled "CAT and FEV₁: Can they predict maximal oxygen uptake in COPD?", Twenty-seven assistants with COPD underwent COPD-CAT evaluation, spirometry) and in the second performed CPET. The results showed that $\dot{V}O_{2peak}$ correlated directly with forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and inversely with the CAT questionnaire score. Moreover, these easy and wide used variables in clinical practice can be applied - individually or associated - in mathematical models to estimate the $\dot{V}O_{2peak}$. In the second study, titled "Overlap Syndrome: OSAS coexistence further compromises cardiorespiratory fitness in COPD", thirty-one individuals with COPD performed clinical and spirometry evaluations. Subsequently, the volunteers received a home visit for sleep evaluation and, according to data obtained, they were divided into COPD group or overlap syndrome group (COPD in coexistence with OSAS). In another visit to the laboratory, the volunteers performed the CPET. In order to better understand the effect of overlap syndrome, we subdivided the individuals into four groups, according to the severity of COPD and the coexistence of OSAS (COPD I / II, overlap I / II, COPD III / IV, overlap III / IV). We conclude that the coexistence of OSAS in the individual with COPD elicited increased hemodynamic and ventilatory responses to maximal aerobic exercise in comparison to COPD isolated. In addition, individuals with severe and very severe COPD present greater losses in CRF and circulatory power in the OSAS coexistence than those ones with lower severity of the disease and no overlap syndrome.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Symptoms. Spirometry. Oxygen Uptake. Cardiorespiratory Fitness.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------------------|--|
| % pred | Porcentagem do Predito |
| AASM | Academia Americana de Medicina do Sono |
| AHA | Associação Americana do Coração |
| ACR | Aptidão Cardiorrespiratória |
| ANOVA | Análise de variância |
| ATS | Sociedade Torácia Americana |
| AT1 | Angiotensina 1 |
| bpm | Batimentos por minuto |
| Ca²⁺ | Cálcio |
| CAPES | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior |
| CAT | Teste de Avaliação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica |
| CEME | Centro de Especialidades Médicas |
| CNPq | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| CVF | Capacidade Vital Forçada |
| DFISIO | Departamento de Fisioterapia |
| DPOC | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica |
| EACPR | Associação Europeia para Prevenção e Reabilitação Cardiovascular |
| ECA | Enzima Conversora de Angiotensina |
| ECG | Eletrocardiograma |
| ERS | Sociedade Respiratória Européia |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FAPESP | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo |

| | |
|---------------------------|--|
| FC | Frequência Cardíaca |
| GOLD | Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica |
| IAH | Índice de Apneia e Hipopneia |
| ICS | Corticosteróides Inalados |
| IDO | Índice de Dessaturação de Oxigênio |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| LABA | Beta-Agonistas de Longa Duração |
| LACAP | Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar |
| LAMA | Antagonistas Muscarínicos de Ação Prolongada |
| mmHg | Milímetros de Mercúrio |
| O₂ | Oxigênio |
| OUES | Inclinação da eficiência do consumo de oxigênio |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAD_{pico} | Pressão Arterial Diastólica Pico |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PAS_{pico} | Pressão Arterial Sistólica Pico |
| PETCO₂ | Pressão Parcial de CO ₂ ao final da expiração |
| PLATINO | Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar |
| PPGFT | Programa de Pós Graduação em Fisioterapia |
| RER | Razão de Troca Respiratória |
| RPM | Rotações por minuto |
| SABA | Beta-Agonistas de Curta Duração |
| SAMA | Antagonistas Muscarínicos de Ação Curta |
| SAOS | Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono |

| | |
|-------------------------------------|---|
| SpO₂ | Saturação periférica de Oxigênio |
| SpO_{2m} | Saturação periférica de Oxigênio Média Durante o Sono |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| Seg | Segundos |
| T90 | Tempo de Saturação de Oxigênio Inferior a 90% |
| TECP | Teste de Exercício Cardiopulmonar |
| UFSCar | Universidade Federal de São Carlos |
| VD | Espaço Morto |
| VT | Volume corrente |
| $\dot{V}CO_2$ | Produção de Dióxido de Carbono |
| $\dot{V}E$ | Ventilação Pulmonar |
| VEF₁ | Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo |
| VNI | Ventilação Não-Invasiva |
| $\dot{V}O_2$ | Consumo de Oxigênio |
| $\dot{V}O_2$ pico | Consumo de Oxigênio Pico do Exercício |
| VVM | Ventilação Voluntária Máxima |
| W | Carga |

LISTA DE TABELAS

Estudo I

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características antropométricas e clínicas dos pacientes com DPOC..... | 46 |
| Tabela 2: Variáveis obtidas no TECP em pacientes com DPOC..... | 47 |
| Tabela 3: Modelo de estimativa de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ baseado na pontuação do CAT em pacientes com DPOC..... | 49 |
| Tabela 4: Modelo de estimativa de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ baseado no VEF_1 (%pred) em pacientes com DPOC..... | 49 |
| Tabela 5: Modelo de estimativa de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ baseado na pontuação CAT e VEF_1 (%pred) em pacientes com DPOC..... | 49 |

Estudo II

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Características antropométricas e clínicas de indivíduos com DPOC e síndrome overlap..... | 74 |
| Tabela 2. Variáveis do TECP em indivíduos com DPOC e síndrome overlap..... | 75 |
| Tabela 3. Comparação das variáveis do TECP em indivíduos com DPOC e síndrome overlap de acordo com a gravidade da DPOC..... | 78 |

LISTA DE FIGURAS

Contextualização

| | |
|--|----|
| Figura 1: Interpretação Clínica das Principais Variáveis do TECP para a DPOC..... | 23 |
|--|----|

Estudo I

| | |
|---|----|
| Figura 1: Teste de Função Pulmonar Realizado pelos Voluntários..... | 41 |
| Figura 2: Teste de Exercício Cardiopulmonar A) Preparação e B) Monitorização..... | 42 |
| Figura 3: Fluxograma do Estudo..... | 45 |
| Figura 4: Correlações significativas entre A) Pontuação CAT e $\dot{V}O_2$ pico e B) VEF ₁ (%pred) e $\dot{V}O_2$ pico em pacientes com DPOC..... | 48 |

Estudo II

| | |
|--|----|
| Figura 1: Acoplamento do dispositivo ApneaLink..... | 67 |
| Figura 2. Tela de registro do <i>software</i> ApneaLink versão 9.30 para análise da avaliação do sono..... | 68 |
| Figura 3: Fluxograma de estudo..... | 73 |
| Figura 4. Gráficos de comparações das variáveis TECP no grupo DPOC e no grupo síndrome overlap de acordo com a gravidade da DPOC..... | 80 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| Contextualização | 18 |
| Referências | 29 |
| | |
| Estudo I – CAT E VEF1: eles podem prever o consumo máximo de oxigênio na DPOC?..... | 34 |
| Resumo | 35 |
| Introdução | 37 |
| Métodos | 38 |
| Resultados | 44 |
| Discussão | 50 |
| Conclusões..... | 55 |
| Referências..... | 56 |
| | |
| Estudo II – SÍNDROME OVERLAP: a coexistência de SAOS compromete ainda mais a aptidão cardiorrespiratória na DPOC..... | 59 |
| Resumo | 60 |
| Introdução | 62 |
| Métodos | 64 |
| Resultados | 72 |
| Discussão | 81 |
| Conclusões..... | 87 |
| Referências..... | 88 |

| | |
|---|-----|
| Considerações Finais e Desdobramentos Futuros..... | 92 |
| Apêndices..... | 95 |
| Apêndice I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 96 |
| Apêndice II – Ficha de Avaliação..... | 101 |
| Apêndice III – Orientações e Termo de Responsabilidade..... | 105 |
| Anexos | 107 |
| Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa..... | 108 |
| Anexo II – Teste de Avaliação da DPOC..... | 112 |
| Anexo III – Carta de Aceite do Estudo I ao Periódico Internacional..... | 113 |
| Anexo IV – Comprovante de Submissão do Estudo II ao Periódico Internacional..... | 114 |

CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como “Uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos”.¹

A limitação crônica do fluxo aéreo, característica da DPOC, é ocasionada por um misto de doença das vias aéreas (como a bronquite crônica) e pela destruição do parênquima pulmonar (enfisema pulmonar). No entanto, tais alterações patológicas, não necessariamente, ocorrem associadas, provocando diferentes prejuízos para cada doente.¹

A inflamação crônica, presente na DPOC, conduz a alterações estruturais, estreitamento das vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar, acarretando prejuízos alveolares e de elasticidade pulmonar. Tais alterações levam à diminuição da capacidade das vias aéreas de permanecerem abertas durante a expiração.¹

A fisiopatologia da DPOC é complexa, pois além das alterações pulmonares, envolve o acometimento de múltiplos órgãos e sistemas.² As complicações extrapulmonares incluem inflamação sistêmica, disfunções do sistema músculo esquelético, prejuízos de capacidade funcional, presença de morbidades e coexistência com outras comorbidades, como a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).³⁻⁶

A DPOC é uma doença prevalente na prática clínica. Estima-se que acometa em torno de 11,7% da população mundial e que seja a causa de cerca de três milhões de mortes anualmente, sendo a quinta principal causa de mortalidade e incapacidade em todo o mundo, com estimativa de se tornar a terceira até o ano de 2020.^{7,8}

O Projeto Latino-Americano para Investigação da Doença Pulmonar Obstrutiva (PLATINO) examinou a prevalência de limitação do fluxo aéreo pós-broncodilatador entre pessoas com idades acima de 40 anos, em uma grande cidade de cada um dos cinco países da América Latina (Brasil, Chile, México, Uruguai e Venezuela).⁹ Nesses países, a prevalência de DPOC na população total variou de uma baixa de 7,8% na Cidade do México, no México, para uma alta de 19,7% em Montevideú, no Uruguai.⁹

No Brasil, o estudo PLATINO foi desenvolvido em São Paulo, e mostrou que a prevalência da DPOC foi de 15,8% (cerca de dois milhões de doentes).¹⁰ Apesar da alta taxa de prevalência, a DPOC ainda é subdiagnosticada. O estudo mostrou que apenas 12,5% dos doentes (cerca de 250 mil indivíduos) tinham diagnóstico clínico já estabelecido.⁹

O subdiagnóstico da DPOC na maior cidade brasileira é um alerta, pois além de impossibilitar a compreensão epidemiológica da doença, dificulta ações e intervenções eficazes, tanto no âmbito preventivo, quanto de tratamento, tendo em vista que segundo o PLATINO, 83,3% dos indivíduos diagnosticados com DPOC não recebiam qualquer tratamento farmacológico.¹¹ Essa problemática exposta ainda continua evidente, como mostrado por um seguimento de nove anos do estudo PLATINO.¹²

A alta prevalência da DPOC fica clara ao se observar os dados apresentados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que mostram que cerca de 170 mil admissões nos hospitais públicos, em um ano, deram-se por indivíduos com DPOC. Estes permanecerem internados, em média, por 6 dias, e a taxa de mortalidade foi de 33 mil pessoas por ano, sendo a quinta doença que causa mais mortes no Brasil.¹³

Assim, fica evidente a importância da DPOC na saúde pública, bem como nos gastos públicos com os cuidados da doença. Os Estados Unidos da América (EUA) estimam gastos diretos relacionados à doença na ordem de US\$32 bilhões,¹⁴ enquanto

na União Europeia, o custo anual com tratamento da doença é de, aproximadamente, €\$ 38,6 bilhões, o que representa 6% dos gastos totais com saúde.¹⁵ Já no Brasil, estima-se que seja gasto, por ano, cerca de US\$ 1.522,00 no tratamento de cada paciente.¹³

Os custos com os cuidados da DPOC, não surpreendentemente, têm uma relação direta com a gravidade da patologia, sendo maior à medida em que a doença progride.¹ Desse modo, determinar a gravidade da doença e o impacto que acarreta à vida do paciente é fundamental, tanto no contexto de saúde pública, quanto no manejo clínico da DPOC.

No ano de 2001, foi publicado o primeiro relatório da Iniciativa Global para doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD), com o objetivo de definir o diagnóstico, tratamento e diretrizes de prevenção da DPOC.¹⁶ Segundo essas diretrizes, o estadiamento da gravidade da DPOC foi exclusivamente baseado na função pulmonar e, por meio do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁), cada paciente foi classificado em um de quatro estágios (leve, moderado, grave e muito grave).

Assim, a avaliação da função pulmonar, especialmente a variável espirométrica VEF₁, destacou-se no manejo dos doentes com DPOC, sendo, inclusive, utilizada para determinar o prognóstico e o risco de mortalidade nessa população.¹⁷ Entretanto, a DPOC é uma doença com manifestações complexas e heterogêneas, com ampla variação de sintomas. Desse modo, basear-se em uma única e exclusiva medida pode não ser suficiente para compreensão do impacto da doença na vida do indivíduo.

Destarte, atualizações da classificação de gravidade da doença foram propostas. A nova classificação GOLD de 2017 passou a considerar, além da função pulmonar, a percepção dos sintomas e a frequência de exacerbação como parâmetros fundamentais para o estadiamento da doença.¹⁸

Com a valorização da percepção de sintomas dos doentes com DPOC, foi desenvolvido o teste de avaliação da doença pulmonar obstrutiva crônica (*COPD Assessment Test* - CAT), que tem como característica ser um instrumento curto e simples para quantificar o impacto dos sintomas da DPOC.¹⁹ O CAT possui uma versão em português, para uso no Brasil, que é válida, reprodutível e confiável quanto à avaliação da percepção dos sintomas em doentes com DPOC na população brasileira.²⁰

No entanto, estabelecer um protocolo de avaliação que englobe todas as necessidades do doente se perpetua como uma tarefa desafiadora no manejo da DPOC, tendo em vista que outras variáveis importantes também precisam ser observadas, como a intolerância ao exercício que correlaciona-se fortemente com a gravidade da doença, que é marcante nessa população, e o melhor preditor de mortalidade na DPOC.²¹⁻²³

Desse modo, ganha destaque o teste de exercício cardiopulmonar (TECP), considerado padrão ouro para avaliar a capacidade aeróbia máxima, pois, apesar dos avanços tecnológicos e da popularidade dos exames por imagem na avaliação de pacientes com doenças pulmonares, a avaliação das respostas ventilatórias, cardiocirculatórias e metabólicas, frente ao exercício máximo, fornecem informações importantes para o manejo da DPOC.²⁴

A avaliação da capacidade aeróbia máxima, a partir do TECP, tem uma ampla gama de aplicações clínicas, incluindo diagnóstico, avaliação da terapia e estratificação de risco.²⁵ O TECP consiste em um método não invasivo para mensurar as trocas ventilatória e gasosa, bem como a frequência cardíaca, o eletrocardiograma e as pressões sanguíneas durante o exercício dinâmico incremental máximo, a fim de fornecer informações detalhadas sobre o sistema cardiovascular, pulmonar e muscular.²⁶

A importância desse método de avaliação para a prática clínica estimulou um volume particularmente grande de pesquisas científicas, sobretudo direcionadas para a

utilidade do TECP como uma ferramenta prognóstica. Assim, o TECP foi estabelecido como um método cientificamente sólido e, portanto, clinicamente valioso para estimar com precisão o prognóstico em diversas doenças.²⁷⁻³⁰

Em 2012, a Associação Europeia para Prevenção e Reabilitação Cardiovascular (*European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* - EACPR) e a Associação Americana do Coração (*American Heart Association* - AHA) desenvolveram um documento em conjunto com a intenção primordial de aumentar a aplicação clínica do TECP e simplificar a interpretação do teste. O documento baseou-se em evidências para determinar as variáveis do TECP que são clinicamente significativas para populações específicas, inclusive para a DPOC, codificando por cores os valores de acordo com o prognóstico.²⁵ No entanto, surgiram novas evidências da aplicabilidade clínica do teste para a DPOC, assim a EACPR e a AHA publicaram em 2016 uma atualização do documento.³¹

A atualização apontou que para a DPOC as variáveis clinicamente relevantes são: inclinação do \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} ; $\dot{V}O_2$ pico; $PETCO_2$; análise da alça fluxo-volume; resposta da PAS, ECG e oximetria durante o TECP e da recuperação da FC. A partir dessas, é estabelecido o prognóstico, o risco de apresentar eventos adversos e recomendações para o manejo clínico da doença. As variáveis enquadradas na cor verde representam excelente prognóstico nos próximos quatro anos, já classificar o maior número de variáveis em vermelho, amarelo ou laranja indica pior prognóstico e maior risco de ocorrer eventos adversos à saúde. O documento traz uma representação visual com classificação por cores, o que facilita a compreensão e interpretação clínica do teste. O apêndice 3 do documento é o que representa a interpretação para o DPOC.³¹ A figura 1 demonstrada abaixo apresenta uma adaptação da interpretação.

| Prognóstico e estratificação diagnóstica para pacientes com DPOC | | | |
|--|--|--|--|
| Principais Variáveis do TECP | | | |
| Inclinação do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ | $\dot{V}O_2$ pico* | PETCO ₂ | |
| Classificação ventilatória I $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 < 30,0$ | Classificação Weber A $\dot{V}O_2$ pico $> 20,0 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ | PETCO ₂ em repouso maior ou igual a 33 mmHg, com aumento de 3 a 8 mmHg durante o TECP | |
| Classificação ventilatória II $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 30,0-35,9$ | Classificação Weber B $\dot{V}O_2$ pico = $16,0-20,0 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ | | |
| Classificação ventilatória III $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 36,0-44,9$ | Classificação Weber C $\dot{V}O_2$ pico = $10,0-15,9 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ | PETCO ₂ em repouso menor que 33 mmHg, com aumento inferior a 3 mmHg durante o TECP | |
| Classificação ventilatória IV $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 \geq 45,0$ | Classificação Weber D $\dot{V}O_2$ pico $< 10,0 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ | | |
| Alça Fluxo-Volume | | | |
| Alça do VT durante o exercício: normal | | Alça do VT durante o exercício: limitação do fluxo expiratório | |
| Variáveis do Teste de Exercício | | | |
| Hemodinâmica | ECG | Recuperação da FC | Oximetria |
| Aumento da PAS durante o teste | Não apresentar arritmias sustentadas, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o teste ou no período de recuperação | Diminuição de 12 batimentos no primeiro minuto da recuperação | Sem alterações do SpO ₂ em relação ao momento basal |
| Resposta inalterada da PAS durante o teste | Alterações do ritmo cardíaco, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o teste ou na recuperação: sem necessidade de interrupção | Diminuição menor ou igual a 12 batimentos no primeiro minuto da recuperação | Decréscimo de 5% da SpO ₂ em relação ao momento basal |
| Diminuição da PAS durante o teste | Alterações no ritmo cardíaco, focos ectópicos ou alterações do segmento ST durante o teste ou na recuperação: com necessidade de interrupção | | |
| Interpretação | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Todas as variáveis na cor verde: excelente prognóstico nos próximos 4 anos; <ul style="list-style-type: none"> - Manter o manejo médico e realizar um novo teste após 4 anos; • Maior número de variáveis em vermelho/amarelo/laranja indicativo de pior prognóstico; <ul style="list-style-type: none"> - Todas as variáveis em vermelho: risco extremamente alto de ocorrer evento adverso à saúde nos próximos 4 anos; • Limitação do fluxo expiratório durante o exercício indica fadiga muscular respiratória contribuindo para as limitações do exercício; <ul style="list-style-type: none"> - As variáveis inclinação do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ e PETCO₂ progredindo para o vermelho indicam aumento na probabilidade de desenvolver hipertensão pulmonar. <p>* $\dot{V}O_2$ pico válido se a relação de troca respiratória no pico do exercício for de pelo menos 1,00 ou se o teste for interrompido devido à resposta hemodinâmica ou de ECG anormal.</p> | | | |

Figura 1. Interpretação clínica das principais variáveis do TECP para a DPOC.

Fonte: Adaptado de apêndice 3 - *EACPR/AHA Focused Update on Cardiopulmonary Exercise Testing*³¹

Neste contexto, fica claro que a DPOC “per se” acarreta importantes e complexos impactos à saúde do indivíduo. Entretanto, prejuízos ainda mais pronunciados, marcados por desfechos clínicos negativos, progressão da gravidade da doença, aumento na taxa de mortalidade e em custos de tratamento são ainda mais pronunciados quando o indivíduo com DPOC apresenta morbidades e outras patologias associadas.³²⁻³⁵ Logo, compreender a associação da DPOC com outras doenças tem importantes implicações para o manejo clínico.

Estudos prévios já mostraram a associação da DPOC com a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS).³⁶⁻³⁸ A prevalência da coexistência entre essas doenças é alta e aleatória, e ocorre, provavelmente, pelo compartilhamento dos fatores de risco, que são semelhantes tanto na DPOC quanto na SAOS, tais como: tabagismo, aumento da resistência das vias aéreas e inflamação sistêmica.^{36,37,39-43} Além disso, diversos estudos mostram que pacientes com DPOC apresentam pior qualidade do sono em relação aos seus pares saudáveis.⁴⁴⁻⁴⁶ Tal condição pode ser explicada pela própria fisiopatologia da DPOC que devido às alterações anatômicas, como a da estrutura torácica, que acarreta em dificuldade para manter a ventilação adequada durante o sono, assim como os episódios de dessaturação noturna de oxigênio, que ocorrem por conta de três fatores: hipoventilação alveolar, diminuição da relação ventilação-perfusão e diminuição do volume expiratório final.⁴⁷⁻⁴⁹

A SAOS é um distúrbio respiratório de etiologia multifatorial, caracterizado por recorrentes episódios de obstrução do fluxo nas vias aéreas, causado por colapso total ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono.⁵⁰⁻⁵² Os sintomas incluem ronco alto, sonolência diurna excessiva, distúrbios de personalidade e prejuízos na qualidade de vida.⁵³⁻⁵⁵

No Brasil, um importante estudo epidemiológico sobre a SAOS demonstrou que, aproximadamente 33% das pessoas entre 50 e 70 anos possuem diagnóstico da doença.⁵⁶ O diagnóstico da SAOS se dá com base na investigação de sinais e sintomas clínicos, seguido do exame de polissonografia, considerado padrão ouro para o diagnóstico.⁵⁷ A gravidade da doença é estadiada de acordo com o índice de apneia e/ou hipopneia por hora de sono (IAH), segundo os critérios estabelecidos pela *American Academy of Sleep Medicine* (AASM).⁵⁸

A fisiopatologia da SAOS é considerada complexa e variável entre os pacientes.⁵⁹⁻⁶¹ Entretanto, a dessaturação de oxigênio durante o período de sono constitui uma das mais relevantes consequências da SAOS, sendo associada à alta morbidade e mortalidade.^{62,63}

Os eventos recorrentes de apneia e hipopneia durante o sono expõem o sistema cardiovascular à uma cascata intermitente de hipóxia e reoxigenação, acarretando em pressão intratorácica negativa, com aumento da ativação do sistema nervoso autônomo (SNAS), aumento da pressão arterial sistêmica (PAS) e recorrentes microdespertares, que levam à fragmentação no sono, e podem ocasionar o aumento do estresse oxidativo, aumento da inflamação sistêmica, maior predisposição à aterosclerose, facilitando a ocorrência de efeitos cardiovasculares adversos, que podem se tornar ainda mais relevantes em indivíduos com DPOC.^{57,64-66}

A associação da SAOS com a DPOC foi descrita, originalmente, em 1985, por Flenley.⁶⁷ O autor usou a expressão “*overlap syndrome*”, ou seja, síndrome overlap (ou síndrome de sobreposição), que é um termo comumente usado na medicina para distúrbios patológicos que ocorrem em pares para, no contexto, definir a relação entre a SAOS e a DPOC.⁶⁷

Entretanto, a epidemiologia da síndrome overlap merece ser melhor investigada, pois, apesar de evidências já mostrarem a alta incidência tanto da DPOC, quanto da SAOS, em suas condições isoladas, dados em relação à coexistência entre os dois distúrbios ainda são inconclusivos.^{40,68}

A investigação de SAOS em pacientes com DPOC de grau moderado a grave e na evidência de hipertensão pulmonar é recomendada pela *American Thoracic Society* (ATS) e pela *European Respiratory Society* (ERS),⁶⁹ tendo em vista que a síndrome overlap leva a um maior grau de hipoxemia, hipercapnia, níveis mais graves de hipertensão pulmonar, e maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca direta, se comparado aos seus pares com a DPOC na sua forma isolada.^{44-46,68-70}

Assim como acontece na DPOC, a fisiopatologia da SAOS cursa com intolerância ao exercício, que apresenta correlação direta com a gravidade da doença.⁷¹⁻

⁷³ Em indivíduos com SAOS, a compreensão das respostas cardiopulmonares frente ao exercício dinâmico máximo também pode ser relevante, no sentido de predizer mortalidade por doenças cardiovasculares, além de auxiliar no entendimento das adaptações fisiopatológicas que ocorrem em resposta aos episódios recorrentes de hipóxia e reoxigenação durante o sono e dos mecanismos que impactam o indivíduo durante o estado de vigília.^{72,74,75}

Estudos prévios evidenciaram que pacientes com SAOS apresentam, frente ao exercício dinâmico máximo, atraso na cinética do consumo de oxigênio, limitação ventilatória, resposta simpática periférica aumentada e hipersensibilidade quimioreflexa central exacerbada.⁷⁴⁻⁷⁷ Além disso, já fora descrita uma correlação positiva entre o IAH e ineficiência ventilatória no TECP, marcada com um maior valor da variável inclinação da ventilação pulmonar pela produção do dióxido de carbono (inclinação \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}).^{74,75,78}

Frente às evidências de que tanto a DPOC quanto a SAOS, em suas condições isoladas, provocam impactos negativos à saúde, é aceitável considerar que a associação entre as patologias podem desencadear prejuízos nos sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular. Apesar desse raciocínio clínico, aparentemente lógico, a literatura ainda é insipiente sobre inferências, sobretudo durante o exercício físico. Na busca pelo atual estado da arte, não fora encontrado, até a conclusão desta tese, qualquer estudo que tenha investigado o impacto da síndrome overlap nas respostas cardiovasculares, pulmonares e musculares, encontradas por meio da avaliação do TECP.

Logo, o desenvolvimento de estudos científicos com essa temática evidenciaria o impacto da sobreposição da SAOS na capacidade de exercício físico dinâmico máximo de indivíduos com DPOC, possibilitando, além da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, melhor manejo clínico para essa população específica. Estudos nessa direção poderiam, ainda, auxiliar clínicos na utilização e compreensão do TECP, pois, apesar dos avanços tecnológicos e de evidências da importância desse método de avaliação no ambiente clínico, ele é pouco utilizado. Essa desconexão pode ser causada pelos altos custos que envolvem o método avaliativo, que demanda equipamentos caros e equipe especializada, além da dificuldade de interpretação do teste, tendo em vista que diversas variáveis são fornecidas, e o valor clínico de cada uma delas se modifica para cada população.^{25,31}

Considerando o exposto, com o objetivo de investigar se métodos de avaliação de fácil e rotineira aplicação na prática clínica (como a pontuação CAT e parâmetros de função pulmonar) se correlacionam com a capacidade aeróbia máxima e, se a partir das correlações, é possível estabelecer modelos matemáticos que permitam estimar o $\dot{V}O_2$ pico em pacientes com DPOC, desenvolvemos o estudo I que compõe a presente tese, intitulado “Teste de avaliação da DPOC e VEF₁: eles podem prever o consumo de

oxigênio na DPOC?”, com a hipótese de que tanto o CAT quanto o VEF_1 se correlacionaram com o $\dot{V}O_2$ pico, e que por meio dessas variáveis de baixo custo, fácil aplicação e ampla utilização na prática clínica fosse possível estabelecer modelos de estimativa do $\dot{V}O_2$ pico.

Sob outra perspectiva, com o objetivo de analisar se a SAOS influencia a capacidade de exercício físico dinâmico máximo de indivíduos com DPOC, realizamos estudo II, intitulado “Síndrome Overlap: a coexistência de SAOS compromete ainda mais a aptidão cardiorrespiratória na DPOC”, com a hipótese de que indivíduos com síndrome overlap apresentariam pior desempenho no exercício dinâmico, marcado pelas respostas no TECP, e que a interação entre a gravidade da DPOC e a coexistência de SAOS causaria prejuízos ainda mais acentuados em importantes variáveis do TECP.

REFERÊNCIAS

1. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive. Glob Obstr Lung Dis [Internet]. 2018;<http://www.goldcopd.org>. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf.
2. Sin DD, Man SFP. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax*. 2006;61(1):1–3.
3. Fabbri LM, Rabe KF. No Title. *Lancet*. 2007;370(9589):797–9.
4. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003.
5. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. vol. 33, *European Respiratory Journal*. 2009. p. 1165–85.
6. Hiestand D, Phillips B. The Overlap Syndrome: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. vol. 24, *Critical Care Clinics*. 2008. p.551–63.
7. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015.
8. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators CG 2015 M and C of. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England). 2016.
9. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005.
10. Menezes AM, Jardim JR, Perez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2005;21(5):1565–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16158163.
11. Nascimento OA, Camelier A, Rosa FW, Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil): Results of the PLATINO study. *Brazilian J Med Biol Res*. 2007.
12. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2014.
13. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):1–52.
14. Gerhardsson M de V, Andersson M, Kern D, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. *Value Heal*. 2015;18(6):759–66.
15. AA D, J P, A D, E F, S N, M S. Impact of COPD Exacerbation Frequency on Costs for a Managed Care Population. *J Manag care Spec Pharm*. 2015;21(7):575–83.
16. Pauwels R a, Buist a S, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

- (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256–76.
17. Sin DD, Wu L, Man SFP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005.
 18. GOLD. Gold [Internet]. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. 2017. Available from: goldcopd.org.
 19. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648–54.
 20. Guilherme Pinheiro Ferreira da Silva MTAPM, Cyntia Maria Sampaio Viana CB de AM, Eanes Delgado Barros Pereira. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2013;39(4):402–8. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v39n4/pt_1806-3713-jbpneu-39-04-0402.pdf.
 21. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller K-C, Schaper M, Sack A-L, et al. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(3):295–306.
 22. Jordan A, Guenette, Chin RC, Cheng S, Dominelli PB, Raghavan N, Katherine A. Webb J, et al. Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1177–87.
 23. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003.
 24. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WFC, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *Journal of the American College of Cardiology*. 1997.
 25. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012.
 26. Nelson N, Asplund CA. Exercise Testing: Who, When, and Why? *PM R* [Internet]. 2016;8(3):S16–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.10.019>.
 27. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2010.
 28. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2009;16(3):249–67. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1097/HJR.0b013e32832914c8>.
 29. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, G, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007.
 30. Hiraga T, Maekura R, Okuda Y, Okamoto T, Hirotani A, Kitada S, et al. Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary

- exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23(6):324–31.
31. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016.
 32. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011.
 33. Wood-Baker R, Cochrane B, Naughton MT. Cardiovascular mortality and morbidity in chronic obstructive pulmonary disease: The impact of bronchodilator treatment. *Internal Medicine Journal*. 2010.
 34. Agustí À, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008.
 35. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015.
 36. Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(3):397–406.
 37. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):82–6.
 38. López-Acevedo MN, Torres-Palacios A, Elena Ocasio-Tascón M, Campos-Santiago Z, Rodríguez-Cintrón W. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? : A pilot study. *Sleep Breath*. 2009.
 39. López-Acevedo MN, Torres-Palacios A, Elena Ocasio-Tascón M, Campos-Santiago Z, Rodríguez-Cintrón W. Overlap syndrome: na indication for sleep studies?: a pilot study. *Sleep Breath*. 2009;13(4):409–13.
 40. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):7–14.
 41. Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. vol. 96, *Medical Clinics of North America*. 2012. p. 713–27.
 42. Lacedonia D, Carpagnano GE, Aliani M, Sabato R, Foschino Barbaro MP, Spanevello A, et al. Daytime PaO₂ in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). *Respir Med*. 2013;107(2):310–6.
 43. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. vol. 18, *Respirology*. 2013. p. 421–31.
 44. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(3):429–33.
 45. Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1982.
 46. Brezinova V, Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Flenley DC. Night sleep of patients with chronic ventilatory failure and age matched controls: number and duration of the EEG episodes of intervening wakefulness and drowsiness. *Sleep*. 1982;5(2):123–30.
 47. Mieczkowski B, Ezzie ME. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *Int J COPD*. 2014;9(1):349–362.
 48. Brzecka A, Porębska I, Dyla T, Kosacka M, Jankowska R. Coexistence of

- obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2011;79(2):237–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250217>.
49. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care*. 2010;55(10):1333-1344; discussion 1344-1346.
 50. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010;55(9):1155–67.
 51. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. vol. 63, *Journal of Cardiology*. 2014. p. 3–8.
 52. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(6):549-554; quiz 554-555.
 53. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):669–75.
 54. Guglielmi O, Sánchez AI, Jurado-Gámez B, Buena-Casal G, Bardwell WA. Obesity and sleep quality: the predictors of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Rev Neurol*. 2011;52(9):515–21.
 55. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure - Part II: Central sleep apnea. vol. 107, *Circulation*. 2003. p. 1822–6.
 56. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441–6.
 57. Vaughn B V., Giallanza P. Technical review of polysomnography. vol. 134, *Chest*. 2008. p. 1310–9.
 58. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. 3rd edition. Diagnostic Coding Manual. 2014.
 59. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):522–30.
 60. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects: Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001.
 61. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep and cardiovascular disease. *Sleep Cardiovasc Dis*. 2008; 52(8):686–717.
 62. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532–55.
 63. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206–14.
 64. Mieczkowski B, Ezzie ME. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *International Journal of COPD*. 2014.
 65. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–5.
 66. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knudman MW, Grunstein RR.

- Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31(8):1079–85.
67. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985.
 68. Kouns A, Phillips B. New developments in the management of chronic obstructive pulmonary disease and the overlap syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(5):488–95.
 69. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. vol. 23, *European Respiratory Journal*. 2004. p. 932–46.
 70. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(2):79–83.
 71. Przybyłowski T, Bielicki P, Kumor M, Hildebrand K, Maskey-Warzechowska M, Korczyński P, et al. Exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl 5(Pt 2):563–74.
 72. Beitler JR, Awad KM, Bakker JP, Ph D, Edwards BA, Ph D, et al. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Impaired Exercise Capacity : A Cross-Sectional Study. 2014;10(11):14–7.
 73. Abdelghani A, Ben Saad H, Ben Hassen I, Ghannouchi I, Ghrairi H, Bougmiza I, et al. Evaluation of the deficiency and the submaximal exercise capacity in obstructive sleep apnoea patients. *Rev Mal Respir*. 2010;27(3):266–74.
 74. Hargens TA, Guill SG, Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Nickols-Richardson SM, et al. Altered ventilatory responses to exercise testing in young adult men with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2009;103(7):1063–9.
 75. Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves M-JNN, Rondon MUPB, Cepeda FX, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep [Internet]*. 2013;36(1):41–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3524508&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 76. Nanas S, Sakellariou D, Kapsimalakou S, Dimopoulos S, Tassiou A, Tasoulis A, et al. Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol [Internet]*. 2010;33(1):46–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20063292>.
 77. Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Gwazdauskas FC, Herbert WG. Potential clinical use of cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Int J Cardiol [Internet]*. 2009;132(2):176–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.014>.
 78. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Vol. 99, Circulation*. 1999.

ESTUDO I

**CAT E VEF₁: ELES PODEM PREDIZER O CONSUMO
MÁXIMO DE OXIGÊNIO NA DPOC?**

Manuscrito aceito para publicação no periódico "International Journal of Chronic
Obstructive Pulmonary Disease"

RESUMO

Contextualização: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) manifesta-se de formas complexas, com efeitos locais e sistêmicos; por causa disso, a apresentação multifatorial é necessária para evolução da doença, para entender sua gravidade e impacto em cada indivíduo. Assim, o objetivo do presente estudo é correlacionar variáveis de fácil aplicação, usualmente disponíveis na prática clínica, com a capacidade aeróbia máxima e, dessa forma, determinar modelos de estimativa do consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$) em pacientes com DPOC. **Sujeitos e Métodos:** Estudo transversal prospectivo. Indivíduos com DPOC foram selecionados neste estudo. Na primeira visita realizou-se a avaliação clínica. Na segunda visita, os voluntários foram submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP). Para determinar o coeficiente de correlação do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ com VEF_1 (% pred) e o teste de avaliação da DPOC (CAT), utilizou-se os testes de Pearson ou Spearman. A variável $\dot{V}O_2$ no pico do exercício foi estimado pelas variáveis clínicas realizado por meio de regressão linear simples e múltipla. **Resultados:** Foram selecionados 249 indivíduos, após a triagem 27 voluntários com DPOC foram incluídos (Gênero: 21H/6M; Idade: $65,0 \pm 7,3$ anos; IMC: $26,6 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$; VEF_1 %pred: $56,4 \pm 19,4$; CAT: $12,4 \pm 7,4$; $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ média de $12,8 \pm 3,0$ e $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ (%pred) médio de $62,1 \pm 14,9$. O $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ apresentou forte correlação positiva com VEF_1 (%pred), $r:0,70$, e moderada correlação negativa com CAT, $r:-0,54$, não apresentou correlação significativa com IMC. No modelo estimado de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ no CAT ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$ estimado = $15,148 - (0,185 * \text{CAT})$), o índice explicou 20% da variação, com um erro estimado de $2,826 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. No modelo estimado de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ baseado no VEF_1 (% pred.) ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$ estimado = $6,490 + (0,113 * \text{VEF}_1)$), a variável explicou 50% de variação, com erro estimado de $2,231 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. No modelo estimado de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ baseado no CAT e VEF_1 (%pred.) ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$ estimado = $8,441 -$

$(0,0999*CAT)+(0,1000*VEF_1)$), as variáveis explicaram 55% da variação com um erro estimado de $2,156 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. **Conclusão:** A capacidade aeróbia máxima de pacientes com DPOC correlaciona-se com variáveis de fácil avaliação e ampla utilização na prática clínica., como CAT e $VEF_1(\% \text{ pred.})$, que podem ser utilizados em modelos matemáticos para estimar o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Exercício. Consumo de Oxigênio. Sintomas.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença altamente prevalente na prática clínica, afetando atualmente cerca de três milhões de indivíduos em todo o mundo.¹ Pesquisas indicam que ela se tornará a terceira maior causa de morte em 2030, com impacto evidente no gasto público em saúde.^{2,3}

Os custos de tratamento e cuidados dos indivíduos com DPOC aumentam substancialmente com a progressão da gravidade da doença, o que leva a uma espiral descendente com aumento da percepção dos sintomas, redução das atividades de vida diária, piora da percepção de qualidade de vida e aumento da intolerância ao exercício.^{4,5}

A complexidade da manifestação da DPOC dificulta a escolha de um protocolo de tratamento que englobe as necessidades de cada paciente e compreenda o impacto da doença na vida do indivíduo. Além disso, é extremamente difícil conceber um instrumento de estadiamento de gravidade facilmente aplicável na prática clínica.⁶

A Iniciativa Global para doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD) foi estabelecida com o objetivo de definir o diagnóstico, tratamento e diretrizes de prevenção da DPOC.⁸ Segundo essas diretrizes, o estadiamento da DPOC foi exclusivamente baseado na função pulmonar e, por meio do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1), cada paciente foi classificado em um dos quatro estágios (leve, moderado, grave e muito grave).⁷

Portanto, a avaliação da função pulmonar, especialmente o VEF_1 , destacou-se no cuidado de indivíduos com DPOC. Além disso, evidências mostram o valor do VEF_1 para determinar o prognóstico e o risco de mortalidade nessa população.⁸ Entretanto, como a DPOC é complexa e heterogênea, com ampla variação de sintomas e frequência de exacerbação, foram propostas atualizações da classificação da doença. A nova

classificação GOLD de 2017 passou a considerar além da função pulmonar, a percepção dos sintomas e a frequência de exacerbação como parâmetros fundamentais para o estadiamento da doença.⁹

Além disso, evidências mostraram que a gravidade da DPOC correlaciona-se fortemente com a intolerância ao exercício, que pode ser avaliada pelo teste de exercício cardiopulmonar (TECP), que é padrão ouro para avaliar a capacidade aeróbia máxima.^{10,11} Apesar da importância do TECP para o manejo da DPOC, o alto custo envolvido em seu desempenho inviabiliza sua aplicação na prática clínica.

Para o manejo bem sucedido da DPOC, é fundamental a aplicação de modelos avaliativos que, além da função pulmonar, levem em consideração a percepção do indivíduo sobre sua própria doença, sintomas e impacto em sua saúde geral, capacidade funcional e qualidade de vida. O teste de avaliação da DPOC (CAT) consiste em um questionário unidirecional que considera a percepção do indivíduo sobre a doença e reflete seu status funcional.¹² No entanto, nunca foi investigado se a pontuação CAT poderia estimar o consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) nessa população.

Assim, nosso objetivo consistiu em analisar se variáveis de fácil acesso, geralmente disponíveis na prática clínica, como a pontuação CAT e os parâmetros de função pulmonar correlacionam-se com capacidade aeróbia máxima, e possibilitam determinar modelos de estimativa de $\dot{V}O_{2pico}$ em pacientes com DPOC.

MÉTODOS

O estudo desenvolvido teve delineamento transversal prospectivo.

Sujeitos

Recrutamos, para o presente estudo, indivíduos com diagnóstico de DPOC (estágios I, II, III e IV), segundo os critérios estabelecidos pela GOLD¹³, que participaram de estudos prévios e estavam em tratamento para DPOC no Centro de Especialidades Médicas de São Carlos (CEME), Brasil. A coleta de dados ocorreu entre agosto de 2015 e setembro de 2017.

Os critérios de exclusão foram: contato telefônico inexistente ou incorreto; não confirmação do diagnóstico de DPOC de acordo com os critérios do GOLD¹³; condições compatíveis com a exacerbação da DPOC de acordo com os critérios GOLD¹³ nos três meses anteriores às avaliações; uso domiciliar de oxigênio; tratamento prévio ou atual com drogas antiarrítmicas; marcapasso cardíaco; IMC abaixo de 18,5 kg/m² ou acima de 35 kg/m²; doenças (cognitivas, visuais, auditivas) ou déficits músculoesqueléticos que comprometessem o desempenho do exercício dinâmico em cicloergômetro; história anterior ou atual de alcoolismo; não realização de todas as avaliações.

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE: 54488116.0.0000.5504). Os voluntários receberam esclarecimentos e orientações sobre todos os procedimentos experimentais a que seriam submetidos e sua natureza não invasiva. Após concordar em participar do estudo, todos os voluntários assinaram um termo de consentimento formal, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Medidas de resultado

O resultado primário do presente estudo foi a relação entre $\dot{V}O_{2pico}$, VEF₁ (% pred) e a pontuação CAT em pacientes com DPOC. Posteriormente, o VEF₁ (% pred) e a pontuação CAT foram utilizados de forma independente para determinar as equações de estimativa do $\dot{V}O_{2pico}$ para essa população.

Protocolo

Os procedimentos experimentais foram realizados em duas visitas ao laboratório. Durante a primeira visita, os voluntários foram submetidos a uma avaliação clínica, que consistiu em: coleta de dados pessoais e antropométricos, histórico da doença atual e prévia, investigação de comorbidades e avaliação da função pulmonar. Durante a segunda visita, os voluntários realizaram o TECP.

1ª visita: Avaliação Inicial

Inquérito

Um inquérito foi aplicado em formato de entrevista; os voluntários responderam perguntas relacionadas a: dados pessoais (nome, idade, endereço, contato telefônico e profissão); histórico da doença atual e anterior (diagnóstico, tratamento, exacerbações e/ou hospitalizações); e sintomatologia (avaliada através do CAT, que será descrito a seguir).

Teste de Avaliação da DPOC (CAT)

Para investigar os sintomas dos pacientes, o questionário CAT (em sua versão validada para a língua portuguesa) foi aplicado por meio de entrevista¹⁴. O questionário inclui perguntas sobre oito itens: tosse, catarro, aperto no peito, dispneia, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Para cada item, o

voluntário escolhia apenas uma opção, cuja pontuação variava de zero a cinco, onde zero correspondia à ausência de sintomas e cinco à máxima percepção dos sintomas. A pontuação final foi dada pela soma de todos os itens, variando de zero a quarenta, com valores mais altos refletindo maior percepção dos sintomas da DPOC,¹⁵ com ponto de corte fixado em dez para estadiamento da DPOC, conforme estabelecido pelo GOLD 2017.²

Teste de Função Pulmonar

Para confirmar o diagnóstico e estadiamento da DPOC, os voluntários realizaram o teste de função pulmonar, por meio do espirômetro CPFS/S (*Med. Graphs e 1085 ELITE DTM, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, EUA*). Os voluntários foram posicionados na posição sentada e instruídos a ocluírem as narinas com clipe nasal e realizarem manobras expiratórias forçadas a partir do comando do avaliador, conforme demonstrado na Figura 1.



Figura 1: Teste de Função Pulmonar realizado pelos voluntários.

Foram selecionadas três manobras aceitáveis e reprodutíveis de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.¹⁶ Os valores preditos foram obtidos considerando os valores de referência para a população brasileira.¹⁷ Todas as variáveis funcionais pulmonares analisadas são pós-broncodilatadores.

2ª visita: Avaliação da Capacidade Aeróbia Máxima

Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP)

Os voluntários realizaram o TECP em cicloergômetro (*Corival Recumbent*, da *Medical Graphics Corporation*, St. Paul, MN, EUA). Utilizou-se um sistema *Oxycon Mobile®* (*Mijnhardt/Jäger*, Würzburg, Alemanha) para analisar os gases exalados. A figura 2 A e B, apresentadas abaixo ilustram a preparação e a monitorização dos voluntários para o TECP.

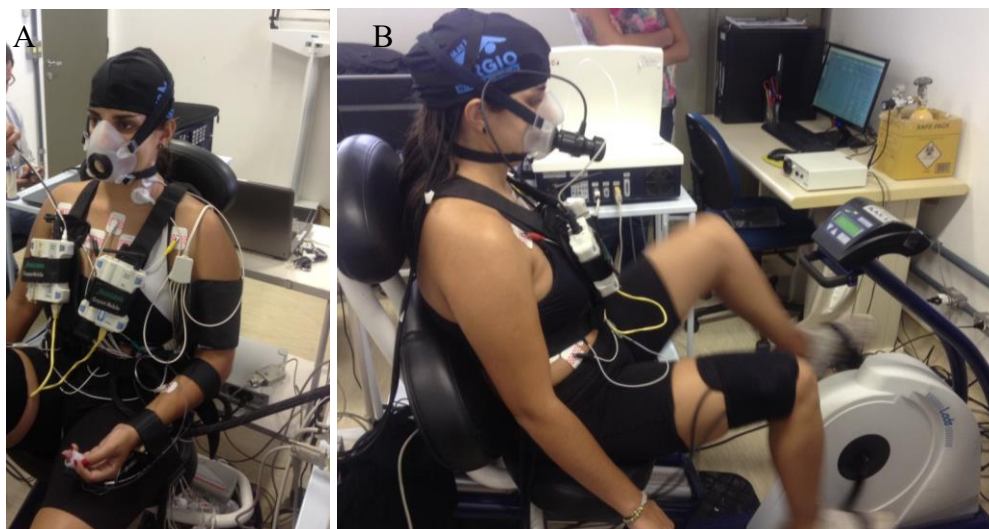


Figura 2: Teste de Exercício Cardiopulmonar A) Preparação e B) Monitorização

O protocolo consistiu em um período inicial de repouso por 5 minutos, para que as medidas de troca gasosa estivessem estáveis. Em seguida, os voluntários realizaram o aquecimento: foram instruídos a iniciar o exercício e manter uma cadência de 60 rotações por minuto (rpm), com carga de trabalho zero. Posteriormente, a fase de

exercício foi iniciada; um protocolo de rampa foi aplicado, com aumento de carga de 5 a 10W por minuto, até o limite de tolerância. O aumento da carga foi individualizado de acordo com a tolerância ao exercício de cada paciente; os pacientes foram encorajados a realizar o teste até a exaustão. Assim, foi garantido um período de exercício entre 8 e 12 minutos.

A fim de garantir a segurança dos voluntários, o TECP foi realizado por uma equipe composta por: um médico e dois fisioterapeutas, que monitoraram o eletrocardiograma (ECG) de doze derivações (*WinCardio Systems, Micromed, Brasil*) e verificaram a pressão arterial a cada minuto.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a distribuição dos dados. A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de Pearson ou Spearman foi utilizado para medir o coeficiente de correlação do $\dot{V}O_2$ pico com IMC, VEF_1 (% pred) e pontuação CAT. A magnitude da correlação foi determinada considerando o seguinte esquema de classificação para valores de r: 0,26-0,49, baixo ou fraco; 0,50-0,69, moderado; 0,70-0,89, forte ou alto; e 0,90-1,0, muito alto.¹⁸ Regressões lineares simples e múltiplas foram aplicadas para determinar modelos de estimativa de $\dot{V}O_2$ pico baseados na pontuação CAT e VEF_1 (% pred).¹⁹ O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p \leq 0,05$).

A análise estatística foi realizada utilizando *SigmaPlot for Windows* versão 11.0 (*SyStat Software, Inc., San Jose, CA, EUA*), e SPSS versão 17.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL, EUA*).

RESULTADOS

Características dos sujeitos

Sendo assim, 249 indivíduos foram selecionados para participar do presente estudo com base nos critérios de inclusão pré-estabelecidos, contudo, 92 deles não foram acessíveis por telefone. Dessa forma, foram contatados 157 indivíduos, dos quais 44 se recusaram a participar do estudo, 29 apresentavam critérios de exclusão, 15 relataram não ter diagnóstico de DPOC e não faziam uso de medicamentos específicos para a doença e 6 já haviam falecido. Após essa seleção, 63 indivíduos compareceram à primeira visita ao laboratório, dos quais 12 não tiveram o diagnóstico de DPOC confirmado pelos critérios do GOLD, 14 apresentaram critérios de exclusão, 2 foram a óbito durante o período do estudo, e 8 não concluíram todas as avaliações. Assim, 27 voluntários completaram o protocolo do estudo, conforme mostrado no fluxograma apresentado na figura 3.

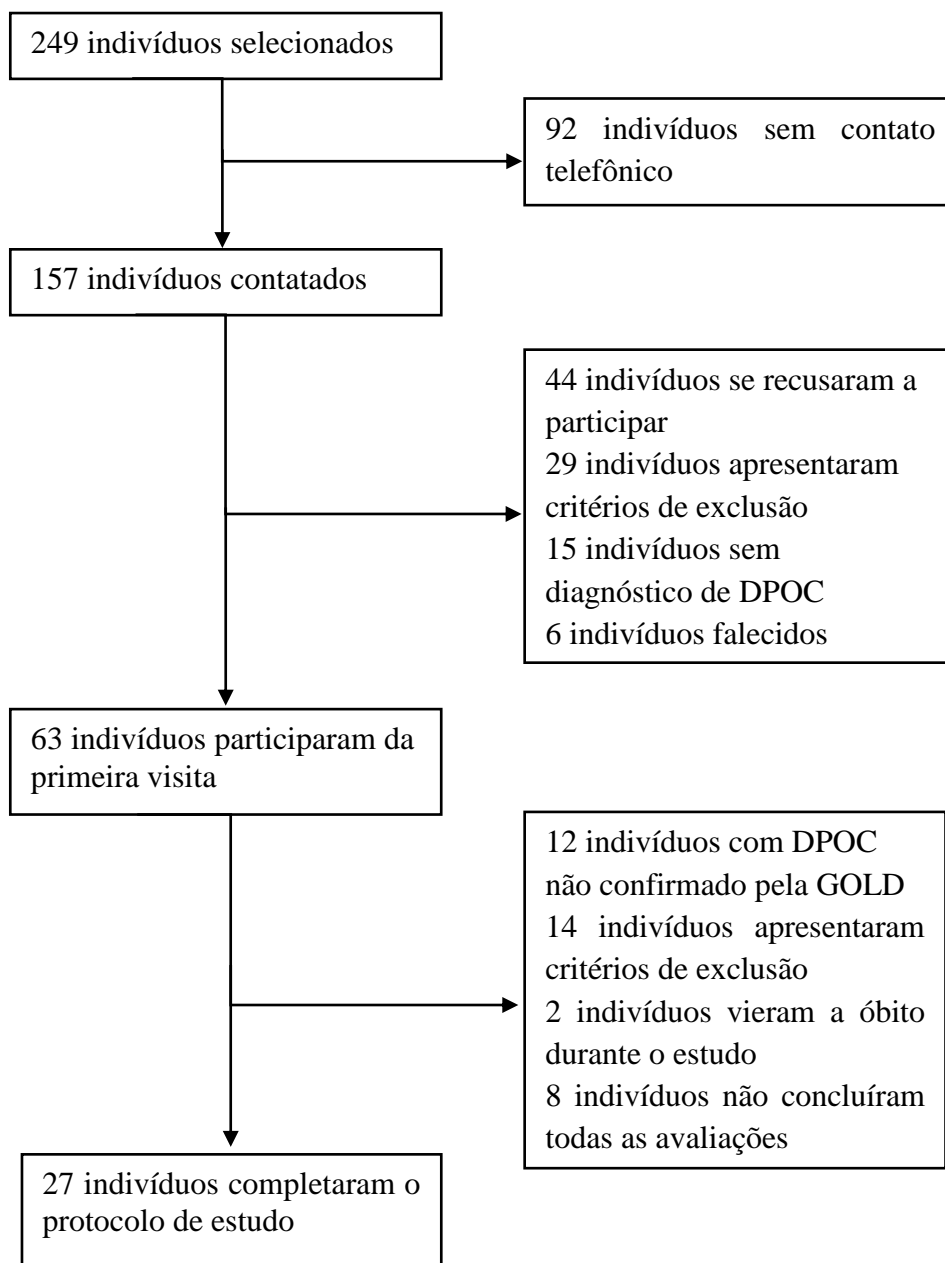


Figura 3: Fluxograma de estudo

As características antropométricas e clínicas dos sujeitos são mostradas na tabela 1.

Tabela 1: Características antropométricas e clínicas dos pacientes com DPOC

| | |
|---|-------------|
| Idade, anos | 65,0 ± 7,3 |
| Gênero, masculino/feminino | 21/6 |
| IMC, kg/m ² | 26,6 ± 5,0 |
| CAT | 12,4 ± 7,4 |
| Função Pulmonar | |
| VEF ₁ / CVF | 49,1 ± 15,7 |
| VEF ₁ , % predito | 56,4 ± 19,4 |
| Estadiamento GOLD, n (% de pacientes) | |
| 1. Leve | 3 (11,1) |
| 2. Moderado | 13 (48,1) |
| 3. Grave | 7 (25,9) |
| 4. Muito Grave | 4 (14,9) |
| Classificação de Risco pela GOLD, n (% de pacientes) | |
| A | 7 (25,9) |
| B | 10 (37,1) |
| C | 2 (7,4) |
| D | 8 (29,6) |

Os dados estão apresentados em média e desvio padrão ou em frequência (%).

Abreviaturas: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC, índice de massa corporal; CAT, teste de avaliação da DPOC; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; GOLD, iniciativa global para doença pulmonar obstrutiva crônica.

Capacidade aeróbia máxima

Os voluntários apresentaram média de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ de $12,8 \pm 3,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, o que representa $62,1\% \pm 14,9\%$ do predito. As variáveis obtidas no TECP são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2: Variáveis obtidas no TECP em pacientes com DPOC

| | |
|---|---------------|
| Repouso | |
| FC, bpm | 77,1 ± 9,8 |
| PAS, mmHg | 137,0 ± 14,0 |
| PAD, mmHg | 82,4 ± 8,9 |
| SpO ₂ , % | 94,0 ± 2,4 |
| BORG dispneia | 0,2 ± 0,8 |
| BORG cansaço em membros inferiores | 0,1 ± 0,6 |
| Exercício Incremental | |
| $\dot{V}O_2$ pico, ml.min ⁻¹ | 972,6 ± 298,9 |
| $\dot{V}O_2$ pico, ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ | 12,8 ± 3,0 |
| $\dot{V}O_2$ pico, % predito | 62,1 ± 14,9 |
| VCO ₂ pico, ml.min ⁻¹ | 1080 ± 389,5 |
| RER | 1,1 ± 0,1 |
| \dot{V}_E pico, L.min ⁻¹ | 43,4 ± 17,0 |
| \dot{V}_E/VVM | 73,9 ± 22,8 |
| FC pico, bpm | 124,7 ± 15,9 |
| FC pico, % máx | 80,7 ± 11,2 |
| PAS pico, mmHg | 204,4 ± 24,5 |
| PAD pico, mmHg | 106,6 ± 10,3 |
| SpO ₂ pico, % | 86,8 ± 8,9 |
| Carga pico, W | 72,8 ± 39,2 |
| Tempo de exercício, seg | 568,4 ± 142, |
| BORG pico dispneia | 6,1 ± 2,3 |
| BORG pico cansaço em membros inferiores | 4,3 ± 3,6 |

Os dados estão apresentados em média e desvio padrão.

Abreviaturas: TECP, teste de exercício cardiopulmonar; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; SpO₂, saturação de oxigênio; $\dot{V}O_2$, consumo de oxigênio; VCO₂, produção de dióxido de carbono; RER, razão de troca respiratória; VE, ventilação pulmonar; VVM, Ventilação Voluntária Máxima.

O $\dot{V}O_2$ pico apresentou forte correlação positiva com o VEF₁ (r: 0,70, p≤0,05) e uma correlação negativa moderada com o CAT (r: -0,54, p≤0,05). O $\dot{V}O_2$ pico não apresentou correlação significativa com o IMC. Correlações significativas são apresentadas na figura 4.

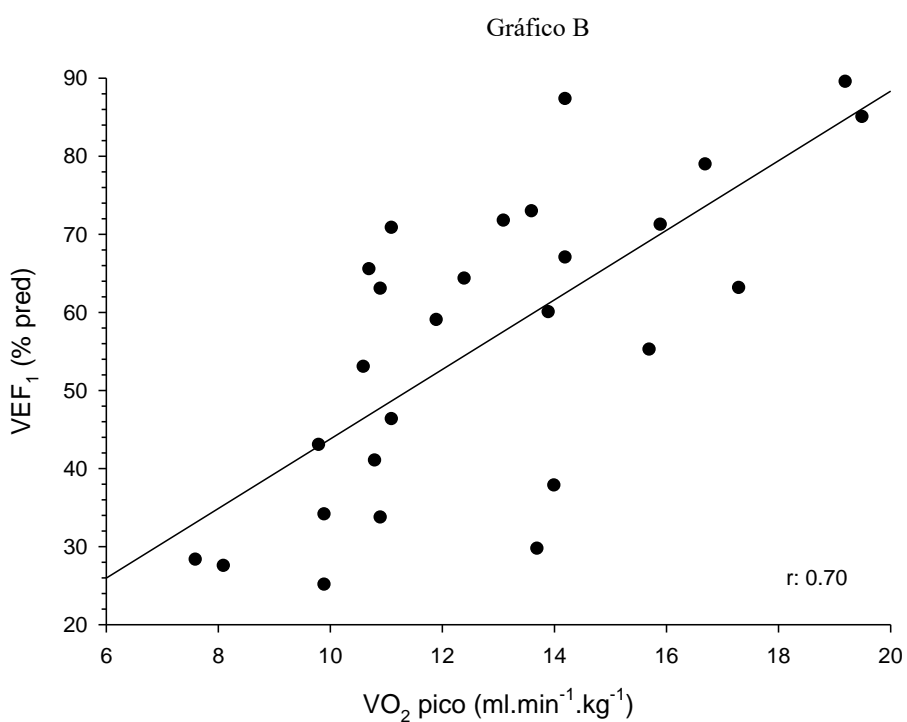
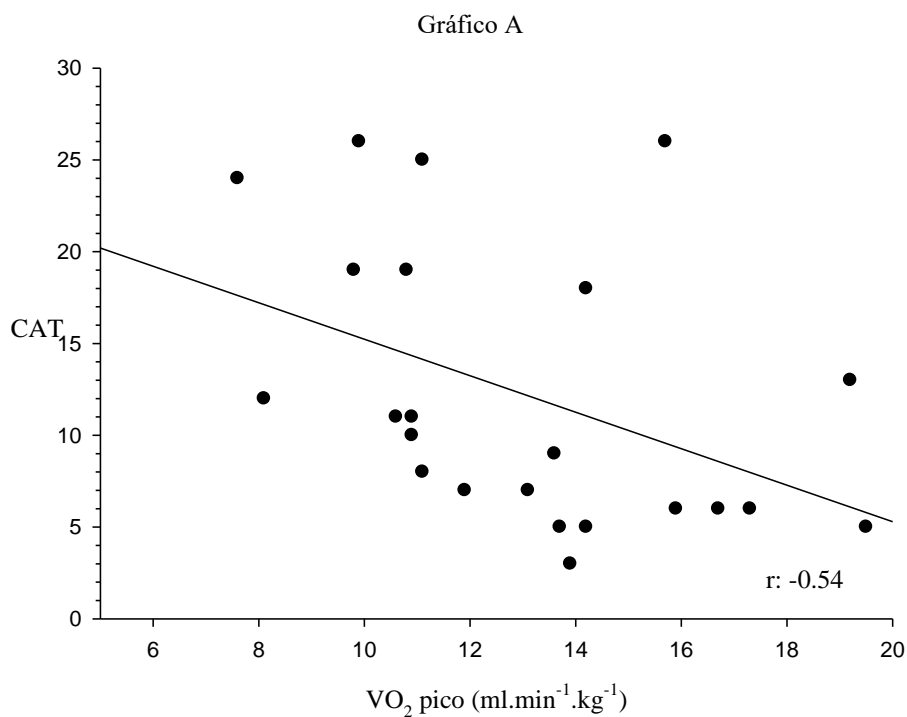


Figura 4: Correlações significativas entre A) Pontuação CAT e $\dot{V}O_2$ pico e B) VEF_1 (% pred) e $\dot{V}O_2$ pico em pacientes com DPOC

Modelos de estimativa do $\dot{V}O_2$ pico

Considerando as correlações significativas encontradas entre $\dot{V}O_2$ pico e CAT e VEF_1 (% pred), foi realizada uma análise de regressão linear simples. No modelo de

estimativa do $\dot{V}O_{2pico}$ baseado na pontuação CAT, esta variável explicou 20% da variância do $\dot{V}O_{2pico}$ e a seguinte equação preditiva foi obtida: $\dot{V}O_{2pico}$ estimado ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) = 15,148 - (0,185 * CAT), com um erro padrão estimado de 2,826 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$, cujo modelo é descrito na tabela 3.

Tabela 3: Modelo de estimativa de $\dot{V}O_{2pico}$ baseado na pontuação do CAT em pacientes com DPOC

| Variável | Coefficiente | Erro padrão | Valor de p |
|------------|--------------|-------------|------------|
| R2 = 0,200 | | | |
| Constante | 15,148 | 1,072 | <0,001 |
| CAT | -0,185 | 0,0742 | 0,019 |

Abreviaturas: $\dot{V}O_2$, consumo de oxigênio; CAT, teste de avaliação da DPOC; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

No modelo baseado no VEF₁ (% pred), essa variável explicou 50% da variância do $\dot{V}O_{2pico}$, e obteve-se a seguinte equação: $\dot{V}O_{2pico}$ estimado ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) = 6,490 + (0,113 * VEF₁), com erro estimado de 2,231 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$. O modelo é descrito na tabela 4.

Tabela 4: Modelo de estimativa de $\dot{V}O_{2pico}$ baseado no VEF₁ (%pred) em pacientes com DPOC

| Variável | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de p |
|--------------------------|--------------|-------------|------------|
| R2 = 0,501 | | | |
| Constante | 6,490 | 1,338 | <0,001 |
| VEF ₁ (%pred) | 0,113 | 0,0224 | <0,001 |

Abreviaturas: $\dot{V}O_2$, consumo de oxigênio; VEF₁ (%pred), Volume expiratório forçado no primeiro segundo (percentual do valor predito); DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

A análise de regressão linear múltipla também foi realizada considerando CAT e VEF₁ (% pred), que explicou 55% da variância do $\dot{V}O_{2pico}$, e a seguinte equação foi obtida: $\dot{V}O_{2pico}$ estimado ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$) = 8,441 - (0,0999 * CAT) + (0,1000 * VEF₁), com erro padrão estimado de 2,156 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$. O modelo é descrito na tabela 5.

Tabela 5: Modelo de estimativa de $\dot{V}O_{2pico}$ baseado na pontuação CAT e VEF₁ (% pred) em pacientes com DPOC

| Variável | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de p |
|--------------------------|--------------|-------------|------------|
| R2 = 0,553 | | | |
| Constante | 8,441 | 1,774 | <0,001 |
| CAT | -0,0999 | 0,0599 | 0,109 |
| VEF ₁ (%pred) | 0,1000 | 0,0230 | <0,001 |

Abreviaturas: $\dot{V}O_2$, consumo pulmonar de oxigênio; CAT, teste de avaliação da DPOC; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo.

DISCUSSÃO

Os voluntários com DPOC que participaram do estudo apresentaram, em média, $\dot{V}O_{2pico}$ de $12,8 \pm 3,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, o que representou $62,1 \pm 14,9\%$ do valor predito. Para essa população, o $\dot{V}O_{2pico}$ apresentou forte correlação positiva com o VEF_1 e moderada correlação negativa com o CAT. No modelo de estimativa do $\dot{V}O_{2pico}$ a variável CAT ($\dot{V}O_{2pico}$ estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) = $15,148 - (0,185 * \text{CAT})$), explicou 20% da variância, com erro estimado de $2,826 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Na equação: $\dot{V}O_{2pico}$ estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) = $15,148 - (0,185 * \text{CAT})$. Considerando além do CAT, o VEF_1 (%pred) no modelo de estimativa do $\dot{V}O_{2pico}$, as variáveis foram capazes de explicar 55% da variância, com erro estimado de $2,156 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, na equação: $\dot{V}O_{2pico}$ estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) = $8,441 - (0,0999 * \text{CAT}) + (0,1000 * \text{VEF}_1)$. No modelo de $\dot{V}O_{2pico}$ estimado baseado no VEF_1 (% pred) ($\dot{V}O_{2pico}$ estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) = $6,490 + (0,113 * \text{VEF}_1)$), esta variável explicou 50% da variação, com estimativa de erro de $2,231 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. O CAT e o VEF_1 (% pred) no modelo estimado do $\dot{V}O_{2pico}$ baseado no CAT e no VEF_1 (% pred) ($\dot{V}O_{2pico}$ estimado ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) = $8,441 - (0,0999 * \text{CAT}) + (0,1000 * \text{VEF}_1)$), essas variáveis foram capazes de explicar 55% da variação, com uma estimativa de erro de $2,156 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Em virtude da fisiopatologia da DPOC, como esperado os voluntários do nosso estudo apresentaram déficits na capacidade aeróbia máxima mensurada pelo $\dot{V}O_{2pico}$, que é a variável mais conhecida do TECP.

Os valores do $\dot{V}O_{2pico}$ e da porcentagem do predito encontrados no presente estudo, são condizentes com dados demonstrados na literatura, como no estudo de Barron *et al.*²⁰, que realizou TECP em cicloergômetro em pacientes com DPOC, com características antropométricas e de função pulmonar semelhantes aos nossos

voluntários e apresentaram $\dot{V}O_2$ pico médio de $16,7 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, representando 69,9% do valor predito, corroborando com nossos achados.

No estudo de Robles *et al.*²¹, pacientes com DPOC, também com características semelhantes ao nossos voluntários, realizaram TECP e apresentaram valores de $\dot{V}O_2$ pico semelhantes aos encontrados no nosso estudo (média de $14,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

Entendemos os déficits na variável $\dot{V}O_2$ pico apresentados pelos voluntários do nosso estudo, com base no documento científico publicado pela EACPR/AHA, que busca facilitar a interpretação clínica dos parâmetros do TECP em populações específicas e indica o $\dot{V}O_2$ pico como uma importante variável no manejo do paciente com DPOC, pelo seu poder de estratificação diagnóstica e prognóstico.²² O documento utiliza a classificação de Weber para categorizar em cores o $\dot{V}O_2$ pico, partindo do verde (acima de $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), para amarelo ($16-20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), seguido do laranja ($10-15,9 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e chegando em vermelho (inferior a $10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).²² Destacamos que em média nossos voluntários estão classificados na classe laranja, o que consiste em indicativo de pior prognóstico.

O estudo de Skjorten *et al.*²³ também mostrou dados semelhantes nos parâmetros do TECP em pacientes com DPOC sem hipertensão pulmonar, com características semelhantes aos voluntários do nosso estudo, que alcançaram carga de trabalho, ventilação pulmonar e frequência cardíaca no pico do exercício semelhantes aos nossos achados.

Os parâmetros obtidos no TECP têm grande relevância para indivíduos com DPOC, como mostrado no estudo de Hiraga *et al.*, onde os autores afirmaram que os parâmetros de capacidade de exercício medidos durante o TECP podem ser usados para determinar um prognóstico para indivíduos com DPOC.²⁴

Estabelecer prognósticos e entender a gravidade da DPOC é um grande desafio na prática clínica devido à complexidade das manifestações pulmonares e extrapulmonares, pois, atualmente, já é aceito que somente a limitação do fluxo aéreo, marcado pelo VEF_1 é um marcador insuficiente de gravidade da doença.²⁵⁻²⁷

Tendo em vista essa condição, a iniciativa GOLD propôs que a abordagem da doença seja multidimensional e recomenda que os sintomas e o risco de exacerbação sejam considerados para estabelecer a gravidade da doença e os grupos de risco.¹ Essa nova abordagem estabelece como 10 o ponto de corte no CAT para estadiamento da DPOC, e enquadra uma significativa parcela dos pacientes em uma categoria de risco diferente, permitindo, assim, a identificação e, conseqüentemente, um monitoramento mais atento de pacientes mais graves.²⁸

Segundo Hernández *et al.*²⁸ os novos critérios de abordagem classificam maiores proporções de pacientes nos grupos mais leves e mais graves, o que também ocorreu em nosso estudo, tendo em vista que aproximadamente 11% dos voluntários foram enquadrados como leve (GOLD 1) e 15% como muito grave (GOLD 4), de acordo com o GOLD 2007,² enquanto aproximadamente 26% foram classificados como risco A e 30% como risco D pelo GOLD 2015. Estes dados evidenciam a importância de se valorizar a percepção de sintomas dos pacientes com DPOC e reiteram a necessidade de considerar essa variável concomitante a limitação do fluxo aéreo na prática clínica.

Além da importância da avaliação da limitação do fluxo aéreo e da percepção de sintomas no DPOC para compreender a gravidade da doença, é interessante destacar que essas variáveis se correlacionam com a capacidade de exercício dessa população. Em nosso estudo encontramos correlação moderada da percepção de sintomas e forte correlação do VEF_1 com o $\dot{V}O_{2pico}$.

A correlação moderada do CAT com o $\dot{V}O_2$ pico em pacientes com DPOC que encontramos em nosso estudo está de acordo com os achados de Chuang *et al.*²⁹, que mostraram uma significativa correlação negativa moderada entre as variáveis ($r=-0,53$, $p<0,0001$).²¹

A forte correlação entre VEF_1 e $\dot{V}O_2$ pico que encontramos em nosso estudo, era um resultado esperado, tendo em vista resultados mostrados em estudos anteriores, como Frisk *et al.* que mostrou uma redução significativa de $\dot{V}O_2$ pico ao decorrer de 4,5 anos em pacientes com DPOC, e que esse decréscimo estava relacionado à redução do VEF_1 .³⁰

Interessantemente, a correlação do VEF_1 com o $\dot{V}O_2$ pico não é uma característica exclusiva do DPOC, o estudo de Hassel *et al.* mostrou que um modelo de predição de $\dot{V}O_2$ pico em uma população idosa sem doença crônica pode ser significativamente melhorado com a inclusão da variável VEF_1 e que, especialmente nos homens idosos, esse parâmetro é um importante preditor de aptidão cardiovascular.³¹

O ponto forte deste estudo é a determinação de um modelo de estimativa do $\dot{V}O_2$ pico para pacientes com DPOC baseado no CAT e no VEF_1 , que são instrumentos fáceis e aplicáveis na prática clínica. Até o momento, não há outros estudos disponíveis que propuseram modelos de estimativa do $\dot{V}O_2$ pico para pacientes com DPOC utilizando variáveis simples que são facilmente obtidas na prática clínica. Esses resultados são relevantes na prática clínica, pois, apesar da importância do $\dot{V}O_2$ pico para compreender o impacto da doença na condição de saúde do paciente e estabelecer um prognóstico, os altos custos do TECP, devido à necessidade de equipamento específico e de pessoal especializado, dificulta o uso em larga escala no atendimento clínico diário

de pacientes com DPOC. Assim, métodos indiretos para estimativa de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ podem ser interessantes para a prática clínica.

No presente estudo, propusemos um modelo de estimativa baseado na pontuação CAT, que vem ganhando proeminência na prática clínica e tornou-se parte da nova abordagem para classificação de risco de pacientes com DPOC.⁹ Tendo em vista a importância desse parâmetro para compreensão da condição de saúde do indivíduo com DPOC, esperávamos que um modelo utilizando a pontuação CAT fosse capaz de estimar de maneira confiável o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$. Tal hipótese se confirmou nos nossos resultados, que mostraram que a pontuação CAT foi capaz de explicar 20% da variável dependente. A equação de predição proposta apresentou um erro estimado de 2,8 mL.kg⁻¹.min⁻¹, correspondendo a menos de um desvio padrão (3,0 mL.kg⁻¹.min⁻¹) dos valores de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ medidos diretamente.

Também esperávamos que o VEF₁ figurasse como um parâmetro importante no modelo de estimativa do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ em pacientes com DPOC, devido a sua importância na classificação de risco e gravidade da DPOC e pela conhecida correlação com a capacidade aeróbia máxima, e a sua capacidade de melhorar modelos estimativos de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ em população idosa sem doenças crônicas. Tal hipótese foi confirmada em nossos achados, que mostraram que o VEF₁ foi capaz de explicar 50% da variável dependente, com erro estimado de 2,2 mL.kg⁻¹.min⁻¹.

Ao utilizarmos as duas variáveis (CAT e VEF₁) de forma concomitante na estimativa do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ em pacientes com DPOC, obtivemos um modelo ainda mais robusto, onde as variáveis independentes foram capazes de explicar 55% da variável dependente, apresentando uma equação com erro estimado de 2,1 mL.kg⁻¹.min⁻¹.

A utilização do CAT e do VEF₁ para a estimativa do $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, tanto nas variáveis isoladas quanto nas integradas, geraram modelos de equações com erro

estimado menor que um desvio padrão. Vale destacar que o modelo de estimativa do $\dot{V}O_{2pico}$ utilizado na prática clínica e recomendado pela sociedade brasileira de cardiologia, é baseado no teste ergométrico e apresenta um erro em torno de 20-30%.³² Assim, os modelos podem ser utilizados na prática clínica, devido ao baixo custo e praticidade de obtenção das variáveis independentes.

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. Como o IMC abaixo de $18,5 \text{ kg/m}^2$ ou acima de 35 kg/m^2 foi definido como critério de exclusão, as equações de estimativa de $\dot{V}O_{2pico}$ que apresentamos não devem ser usadas para pacientes com DPOC que apresentem essas características específicas. Além disso, devido às características da amostra, não foi possível analisar o impacto do gênero na condição aeróbia máxima, o que pode ser uma limitação para estimar o $\dot{V}O_{2pico}$. No entanto, destacamos que os achados do presente estudo são clinicamente relevantes e podem contribuir sobremaneira para o programa de reabilitação pulmonar nos pacientes com DPOC, tendo em vista o baixo custo, a simplicidade e a praticidade para estimar a capacidade aeróbia nesses pacientes. Ressaltamos ainda que novos estudos são fundamentais para ajudar a entender a influência de variáveis clínicas, como sintomas e função pulmonar na condição aeróbia máxima de pacientes com DPOC. Vale ressaltar que o monitoramento dessas variáveis nessa população específica pode fornecer dados de grande interesse para a reabilitação de pacientes com DPOC.

CONCLUSÕES

Concluimos que variáveis clínicas de fácil avaliação e ampla utilização na prática clínica tem importante correlação com a capacidade aeróbia máxima de pacientes com DPOC, e que modelos de estimativa do $\dot{V}O_{2pico}$ utilizando CAT e VEF_1 podem ser utilizadas nessa população específica.

REFERÊNCIAS

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-555. doi:10.1164/rccm.200703-456SO
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-555. doi:10.1164/rccm.200703-456SO
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011-2030. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
4. Hu J, Meek P. Health-related quality of life in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2005;34(6):415-422. <http://link.lis.curtin.edu.au/cgi-bin/ezproxy/ezpgateway.cgi?url=http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed10&AN=41735286>.
5. Polkey MI, Moxham J. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease: An update. In: *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London.* vol 11. ; 2011:461-464. doi:10.7861/clinmedicine.11-5-461
6. Coton S, Vollmer WM, Bateman E, et al. Severity of Airflow Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Proposal for a New Classification. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2017;14(5):469-475. doi:10.1080/15412555.2017.1339681
7. Pauwels R a, Buist a S, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1256-1276. doi:10.1164/ajrccm.163.5.2101039
8. Gedebjerg A, Szépligeti SK, Wackerhausen LMH, et al. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: A cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;2600(18):1-9. doi:10.1016/S2213-2600(18)30002-X
9. GOLD. *Gold.*; 2017. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP
10. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, et al. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):295-306.
11. Jordan A, Guenette, Chin RC, Cheng S, et al. Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. *Eur Respir J.* 2014;44(5):1177-1187.
12. Gulart AA, Munari AB, Queiroz APA De, Cani KC, Matte DL, Mayer AF. Does the COPD assessment test reflect functional status in patients with COPD? *Chron Respir Dis.* 2017;14(1):37-44. doi:10.1177/1479972316661924
13. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive. *Glob Obstr Lung Dis.* 2018:<http://www.goldcopd.org>. doi:10.1097/00008483-200207000-00004
14. Guilherme Pinheiro Ferreira da Silva MTAPM, Cyntia Maria Sampaio Viana CB de AM, Eanes Delgado Barros Pereira. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2013;39(4):402-408.

- doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302003000300025>
15. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-654. doi:10.1183/09031936.00102509
 16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
 17. Alberto de Castro Pereira C, Sato T, Carla Rodrigues S. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca* New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. doi:10.1590/S1806-37132007000400008
 18. Dancy CP, Reidy J. *Estatística Sem Matemática Para Psicologia.*; 2006. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
 19. Dourado VZ, Vidotto MC, Guerra RLF. Reference equations for the performance of healthy adults on field walking tests. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):607-614. doi:10.1590/S1806-37132011000500007
 20. Barron A, Francis DP, Mayet J, et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope and Breathing Reserve, Not Anaerobic Threshold, Discriminate Between Patients With Cardiovascular Disease Over Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC Hear Fail.* 2016;4(4):252-261. doi:10.1016/j.jchf.2015.11.003
 21. Robles P, Araujo T, Brooks D, et al. Cardiorespiratory Responses to Short Bouts of Resistance Training Exercises in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2017;37(5):356-362. doi:10.1097/HCR.0000000000000282
 22. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2016.
 23. Skjørten I, Hilde JM, Melsom MN. Cardiopulmonary exercise test and PaO₂ in evaluation of pulmonary hypertension in COPD. *Int J COPD.* 2018;91-100.
 24. Hiraga T, Maekura R, Okuda Y, et al. Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(6):324-331. doi:10.1046/j.1475-0961.2003.00514.x
 25. Jones P, Miravittles M, van der Molen T, Kulich K. Beyond FEV₁ in COPD: a review of patient-reported outcomes and their measurement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:697-709. doi:10.2147/COPD.S32675
 26. Westwood M, Bourbeau J, Jones PW, Cerulli A, Capkun-Niggli G, Worthy G. Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respir Res.* 2011;12(1):40. doi:10.1186/1465-9921-12-40
 27. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: A systematic review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J.* 2011;20(3):257-268. doi:10.4104/pcrj.2011.00029
 28. Hernández M, García G, Falco J, et al. Impact of using the new GOLD classification on the distribution of COPD severity in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;volume 13:351-356. doi:10.2147/COPD.S112551
 29. Chuang M-L, Lin I-F, Lee C-Y. Clinical assessment tests in evaluating patients with chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(47):e5471. doi:10.1097/MD.00000000000005471
 30. Frisk B, Hardie JA, Espehaug B, et al. Pico oxygen uptake and breathing pattern in COPD patients - a four-year longitudinal study. *BMC Pulm Med.* 2015;15(1).

- doi:10.1186/s12890-015-0095-y
31. Hassel E, Stensvoeld D, Halvorsen T, Wisløff U, Langhammer A, Steinshamn S. Lung function parameters improve prediction of $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ in an elderly population: The Generation 100 study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174058. doi:10.1371/journal.pone.0174058
 32. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. *Rev Bras Fisioter*. 2011;95(5):1-26. doi:10.1590/S1413-35552011005000034

ESTUDO II

**SÍNDROME OVERLAP: a coexistência de SAOS compromete
ainda mais a aptidão cardiorrespiratória na DPOC**

RESUMO

CONTEXTUALIZAÇÃO: A aptidão cardiorrespiratória (ACR) é um importante marcador prognóstico na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e pode ser afetada pela coexistência de outras comorbidades. A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) afeta negativamente a tolerância ao exercício. No entanto, nenhum estudo anterior a este avaliou o impacto da síndrome overlap nos determinantes da capacidade aeróbia máxima em pacientes com DPOC. Assim, testamos a hipótese de que pacientes com DPOC e SAOS podem demonstrar um maior comprometimento da ACR, especialmente em pacientes com DPOC mais graves. **SUJEITOS E MÉTODOS:** Estudo transversal prospectivo, em que indivíduos com DPOC foram selecionados e submetidos a duas visitas ao laboratório e receberam uma visita domiciliar. Na primeira visita, foram realizadas avaliações clínicas e espirométrica. Posteriormente, os sujeitos receberam uma visita domiciliar para avaliação do sono. Aqueles com um índice de apneia-hipopneia (IAH) inferior a 15 episódios por hora foram alocados para o grupo DPOC único e aqueles com IAH igual ou superior a 15 episódios por hora foram alocados para o grupo síndrome overlap. Na segunda visita ao laboratório, os indivíduos foram submetidos a um teste de exercício cardiopulmonar limitado por sintomas (TECP). Para uma melhor compreensão do efeito da síndrome overlap, os indivíduos foram divididos em quatro grupos de acordo com a gravidade da DPOC e a coexistência de SAOS (DPOC I/II, overlap I/II, DPOC III/IV, overlap III/IV). **RESULTADOS:** Um total de 268 indivíduos foram selecionado, dos quais 31 foram incluídos, 15 no grupo DPOC e 16 no grupo síndrome overlap. Os grupos apresentaram características antropométricas e clínicas semelhantes. Com relação às respostas do TECP, o grupo com síndrome overlap apresentou valores mais elevados na produção de dióxido de carbono no pico do exercício ($\dot{V}CO_2$ pico), razão de troca respiratória (RER) e

ventilação pulmonar (\dot{V}_E), bem como pressão arterial sistólica e diastólica no pico do exercício ($p < 0,05$). A gravidade da DPOC independente da SAOS afetou negativamente a carga de trabalho no pico do exercício, o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, o pulso de O_2 e a saturação de oxigênio ($p < 0,05$). No entanto, a interação da gravidade da DPOC com a presença da SAOS produziu um impacto negativo no $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ e na potência circulatória ($p < 0,05$) nesses pacientes. **CONCLUSÃO:** A coexistência de DPOC e SAOS acarreta prejuízos nas respostas hemodinâmicas e ventilatórias frente ao exercício máximo. Em indivíduos com DPOC grave e muito grave a coexistência com a SAOS é capaz de gerar um impacto negativo no desempenho do exercício, marcado pelas variáveis $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ e potência circulatória em relação aos seus pares com DPOC isolada.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Apneia Obstrutiva do Sono. Teste de Exercício.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade crônica no mundo e pode se tornar ainda mais evidente nas próximas décadas devido à exposição continuada aos fatores de risco e ao envelhecimento populacional, representando alto ônus econômico e um dos principais desafios para a saúde pública, principalmente por ser uma doença evitável e tratável.¹⁻³ Os custos do tratamento e o manejo da DPOC são dependentes da morbidade da doença, que pode ser afetada por outras comorbidades associadas, como a doença cardiovascular e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Isso ocorre pelo fato das doenças compartilharem os mesmos fatores de risco.^{4,5}

A associação da DPOC com outras doenças e suas manifestações complexas, como os efeitos pulmonares, marcados pela limitação do fluxo expiratório e efeitos extrapulmonares (sistêmicos), como disfunção muscular e inflamação sistêmica, levam a uma espiral descendente, marcada pelo aumento da percepção dos sintomas, prejuízos na percepção da qualidade de vida, diminuição nas atividades de vida diária e intolerância ao exercício.^{1,6,7} Assim, devido à complexidade das manifestações da DPOC, compreender a morbidade da doença e o impacto que a associação com outras doenças causa no paciente é um grande desafio para a prática clínica. Por esse motivo, a atualização da GOLD em 2017 considerou, além da função pulmonar, a percepção dos sintomas e a frequência de exacerbação no estadiamento da doença.⁸

Para compreender a morbidade da DPOC, a avaliação da capacidade funcional e a compreensão dos mecanismos causais da intolerância ao exercício são valiosas por oferecer medidas objetivas para o diagnóstico diferencial, monitoramento da progressão da doença e resposta de intervenção, prognóstico e predição de mortalidade.⁹ Para isso,

o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é a avaliação padrão-ouro, fornecendo informações detalhadas sobre o sistema cardiovascular, pulmonar e muscular.¹⁰

Nesse sentido, evidências confirmam que indivíduos com DPOC apresentam diferentes graus de capacidade aeróbia e prejuízos na eficiência ventilatória, de acordo com a gravidade da doença.¹¹⁻¹³ Tais alterações também estão presentes em outras condições patológicas, como na SAOS, na qual as adaptações fisiopatológicas acarretam intolerância ao exercício, marcadas no TECP por ineficiência ventilatória, baixo consumo de oxigênio, comprometimento da eficiência das trocas gasosas e menor pulso de oxigênio, respostas clinicamente importantes para o entendimento da morbidade e predição da mortalidade.^{14,15}

Como a DPOC e a SAOS em suas formas isoladas acarretam prejuízos no desempenho do exercício, é plausível considerar que a associação entre as doenças pode agravar as anormalidades observadas durante o exercício máximo. No entanto, o impacto da presença da SAOS em indivíduos com DPOC na resposta ao TECP tem pouca ou nenhuma consideração na prática clínica, mesmo sendo uma condição prevalente, denominada como síndrome overlap e sendo recomendada a investigação pela *American Thoracic Society*.¹⁶⁻²⁰ Ademais, não temos o conhecimento de qualquer investigação anterior que analisou o impacto da SAOS na resposta ao TECP em indivíduos com DPOC.

Assim, o objetivo do nosso estudo foi analisar se a SAOS influencia a capacidade aeróbia máxima de indivíduos com DPOC. Dado o potencial independente do impacto das condições patológicas isoladas na resposta ao exercício dinâmico máximo, hipotetizamos que a resposta ao TECP seria significativamente pior em indivíduos com a síndrome overlap, sobretudo em doentes mais graves.

MÉTODOS

O delineamento do estudo foi transversal e prospectivo.

Sujeitos

Selecionamos para o presente estudo indivíduos com diagnóstico de DPOC (estágios I, II, III e IV), segundo os critérios estabelecidos pelo GOLD¹, que participaram de estudos prévios e estavam em tratamento para DPOC no Centro de Especialidades Médicas de São Carlos (CEME), Brasil. A coleta de dados ocorreu entre agosto de 2015 e setembro de 2017.

Os critérios de exclusão foram: contato telefônico errado ou inexistente; ausência de confirmação do diagnóstico de DPOC de acordo com os critérios do GOLD¹; condições compatíveis com a exacerbação da DPOC de acordo com os critérios GOLD¹ nos três meses anteriores às avaliações; apneia central (maior que 50% dos episódios de apneia) ou respiração padrão Cheyne Stokes durante o sono; uso de ventilação não invasiva durante o sono; uso domiciliar de oxigênio; uso de drogas antiarrítmicas; marcapasso cardíaco; doenças (cognitivas, visuais, auditivas) ou déficits músculo-esqueléticos que comprometessem o desempenho do exercício físico em cicloergômetro; história anterior ou atual de alcoolismo; não realização de todas as avaliações.

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE: 54488116.0.0000.5504). Os voluntários receberam esclarecimentos e orientações sobre todos os procedimentos experimentais a que seriam submetidos e sua natureza não invasiva. Após concordar em participar do estudo, todos os voluntários

assinaram um termo de consentimento formal, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Protocolo

Para realizar os procedimentos experimentais os voluntários fizeram duas visitas ao laboratório de pesquisa e receberam uma visita em domicílio.

Na primeira visita ao laboratório de pesquisa, os voluntários foram submetidos a uma avaliação clínica, que consistiu na aplicação de um inquérito a fim de obtenção de dados pessoais, antropométricos, histórico da doença atual e pregressa, uso de medicamentos, investigação de comorbidades, avaliação de sintomas (CAT) e avaliação de função pulmonar. Posteriormente um dos pesquisadores realizou uma visita ao domicílio do voluntário, a fim de entregar o equipamento e de instruir sobre o uso correto para realizar o exame domiciliar do sono. Por último, a segunda visita ao laboratório de pesquisa, foi agendada e os voluntários realizaram o TECP. Todos os procedimentos serão detalhadamente descritos a seguir.

1ª visita: Avaliação Inicial

Inquérito

Um inquérito foi aplicado em formato de entrevista; os voluntários responderam perguntas relacionadas aos: dados pessoais (nome, idade, endereço, contato telefônico e profissão); histórico da doença atual e anterior (diagnóstico, tratamento, exacerbações e/ou hospitalizações); e sintomas (avaliada através do CAT, que será descrito a seguir).

Teste de Avaliação da DPOC (CAT)

Para investigar os sintomas dos pacientes, o questionário CAT (em sua versão validada para a língua portuguesa) foi aplicado por meio de entrevista²⁷. O questionário inclui perguntas sobre oito itens: tosse, catarro, aperto no peito, dispneia, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Para cada item, o voluntário escolhia apenas uma opção, cuja pontuação variava de zero a cinco, onde zero correspondia à ausência de sintomas e cinco à máxima percepção dos sintomas. A pontuação final foi dada pela soma de todos os itens, variando de zero a quarenta, com valores mais altos refletindo maior percepção dos sintomas da DPOC.²²

Teste de Função Pulmonar

Para confirmar o diagnóstico e estadiamento da DPOC, os voluntários realizaram a espirometria, por meio do espirômetro CPFS/S (*Med. Graphs e 1085 ELITE DTM, Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, EUA*). Os voluntários foram posicionados na posição sentada e instruídos a ocluírem as narinas com clipe nasal e realizarem manobras expiratórias forçadas a partir do comando do avaliador (conforme demonstrado na Figura 1 do Estudo I).

Foram selecionadas três manobras expiratórias forçadas aceitáveis e reprodutíveis de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society*.²³ Os valores preditos foram obtidos considerando os valores de referência para a população brasileira.²⁴ Todas as variáveis do teste de função pulmonar analisadas são pós-broncodilatadoras.

Visita Domiciliar: Avaliação do Sono

Avaliação de apneia do sono

O diagnóstico da síndrome de apneia do sono nos voluntários com DPOC foi realizada por meio do dispositivo portátil ApneaLink® (ResMed Inc., San Diego, CA, EUA), com o registro das medidas do fluxo aéreo nasal, movimentos de tórax e oximetria de pulso durante o sono de cada voluntário.

O ApneaLink é um dispositivo útil de rastreamento para apneia do sono com evidência demonstrada em um estudo de validação.²⁵ Foram utilizadas as configurações padrões do dispositivo para detectar episódios de apneia, hipopneia e dessaturação de oxigênio.

Para essa avaliação foi agendada uma visita ao domicílio do voluntário, onde os pesquisadores se encarregaram de levar o equipamento, de fornecer todas as instruções e realizar uma simulação de como montar o dispositivo na hora de dormir. Os voluntários também receberam orientações por escrito, onde foi fornecido o contato telefônico do pesquisador, caso surgissem dúvidas ou problemas com o dispositivo (Apêndice III: Orientações e Termo de Responsabilidade). O equipamento foi acoplado conforme a figura 1.



Figura 1: Acoplamento do dispositivo ApneaLink

No dia subsequente o mesmo pesquisador retornou ao domicílio do voluntário para buscar o equipamento e levar o dispositivo ao laboratório, onde os registros foram baixados e analisados automaticamente pelo *software* ApneaLink versão 9.30 (ResMed Inc., San Diego, CA, USA).

Após a análise automática do software, os registros foram inspecionados visualmente pelo mesmo investigador para corrigir anormalidades e assegurar o registro correto dos eventos respiratórios durante o sono. As análises foram feitas em janelas de três minutos e seguiu-se as diretrizes da AASM,²⁶ como demonstrado na figura 2.

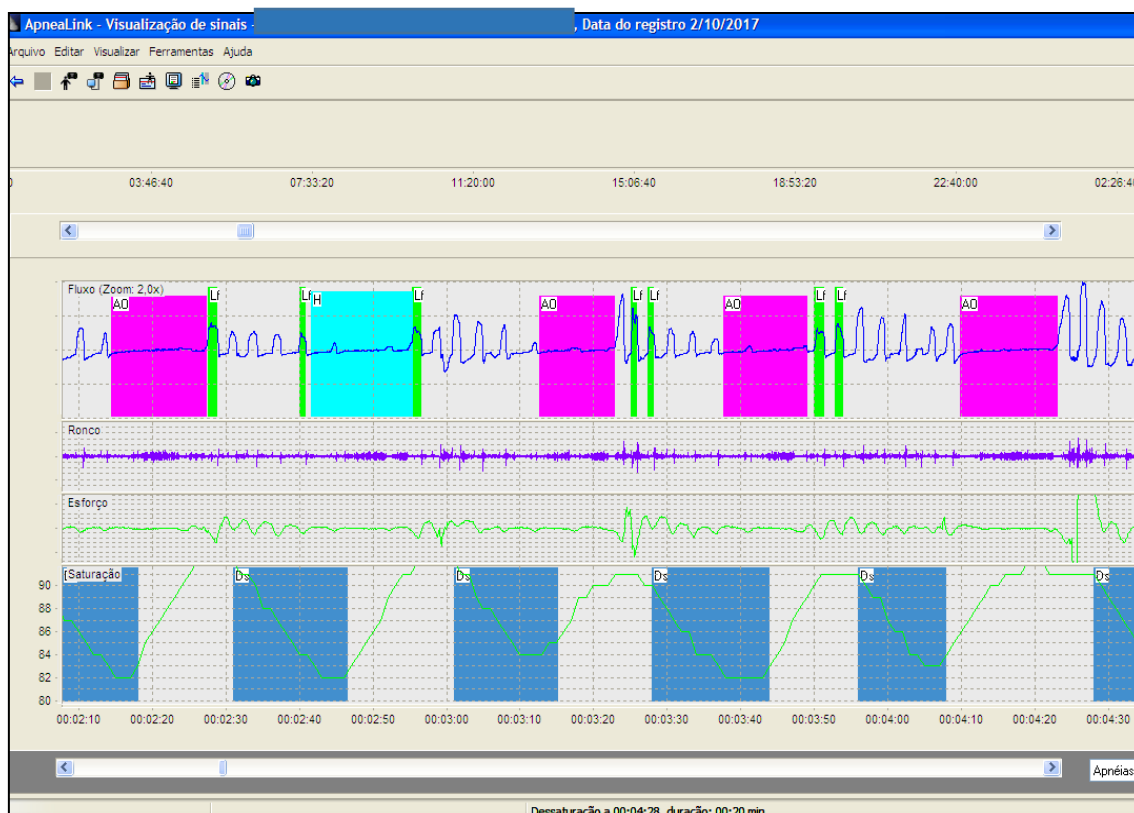


Figura 2: Tela de registro do *software* ApneaLink versão 9.30 para análise da avaliação do sono

Os eventos respiratórios foram contabilizados por hora de sono, sendo considerados válidos somente registros com um tempo de gravação das variáveis durante o sono superior a 4 horas de duração. Consideramos apneia como uma interrupção do fluxo aéreo nasal pelo tempo mínimo de 10 segundos e hipopneia como

uma diminuição $\geq 30\%$ do fluxo aéreo nasal pelo mesmo tempo, ambos episódios combinados com dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ em relação a linha de base pré-evento durante o sono.²⁶ A classificação dos eventos de apneia e hipopneia como centrais e obstrutivos foi realizada pelo registro dos movimentos torácicos.

Foram analisados e registrados os seguintes parâmetros: índice de apneia e hipopneia (IAH); índice de dessaturação de oxigênio (IDO); saturação de oxigênio média durante o sono (SpO_2m); e tempo de saturação de oxigênio inferior a 90% (T90), menos ponto de saturação de oxigênio durante o Sono (SpO_2 nadir).

A classificação de gravidade da SAOS foi estabelecida de acordo com os critérios da AASM, no qual definiu-se SAOS leve como IAH entre 5 e 15 episódios por hora, SAOS moderado entre 16 e 30 episódios por hora, SAOS grave acima de 30 episódios por hora.^{25,26} Consideramos voluntários com overlap os que apresentaram SAOS moderada ou grave.

2ª visita: avaliação da capacidade aeróbia máxima

Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP)

Os voluntários realizaram o TECP em cicloergômetro (*Corival Recumbent, da Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, EUA*). Utilizou-se um sistema *Oxycon Mobile® (Mijnhardt/Jäger, Würzburg, Alemanha)* para analisar os gases exalados. Todos os TECP foram realizados de acordo com as diretrizes da *American College of Cardiology e da American Heart Association*.²⁷ Foi solicitado aos voluntários que no dia do teste mantivessem o uso de seus medicamentos cotidianos.

O protocolo iniciou com um período de repouso de 5 minutos, para que as medidas de troca gasosa estivessem estáveis. Em seguida, os voluntários realizaram um aquecimento: foram instruídos a iniciar o exercício e manter uma cadência de 60rpm,

com carga de trabalho zero. Posteriormente, a fase de exercício foi iniciada; um protocolo de rampa foi aplicado, com incremento de carga de 5 a 10W por minuto, até o limite de tolerância do voluntário. O aumento da carga foi individualizado de acordo com a tolerância ao exercício de cada voluntário; os pacientes foram encorajados a realizar o teste até a exaustão. Assim, foi garantido um período de exercício entre 8 e 12 minutos.

A fim de garantir a segurança dos voluntários, o TECP foi realizado por uma equipe composta por um médico e dois fisioterapeutas, que monitoraram o eletrocardiograma (ECG) de doze derivações (WinCardio Systems, Micromed, Brasil) e avaliaram a pressão arterial a cada minuto durante o teste. Posteriormente, durante a recuperação a pressão arterial foi monitorada regularmente.

Os critérios de interrupção do teste foram: solicitação dos voluntários, devido a cansaço em membros inferiores ou dispneia que impedissem de continuar o exercício dinâmico incremental; angina; alterações adversas na pressão arterial; evidência eletrocardiográfica de isquemia ou arritmia. A escala Borg modificada foi utilizada para avaliar a dispneia e a fadiga muscular durante o teste.²⁸

As variáveis utilizadas foram: consumo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$, $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, %pred); produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_{2\text{pico}}$, $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$); razão de troca respiratória (RER, $\dot{V}CO_{2\text{pico}}/\dot{V}O_{2\text{pico}}$); pressão parcial de produção de dióxido de carbono no final da expiração (PETCO₂, mmHg); ventilação pulmonar (\dot{V}_E , L/minuto); pico da ventilação em relação à ventilação voluntária máxima estimada ($\dot{V}_{E\text{pico}}/VVM$, %), calculado pela razão do pico da ventilação (multiplicado por 100) pela ventilação voluntária máxima estimada [$VVM(\text{L}/\text{minuto}) = VEF_1 \times 35$]; inclinação de eficiência de consumo de oxigênio (OUES), calculado $\dot{V}O_2 = a \log \dot{V}_E + b$ = inclinação, quando $\dot{V}O_2$ em ml/min é plotado no eixo y e \dot{V}_E em L/min é plotado no

eixo x, transformado semilog, a inclinação desta relação linear, "a", representa a OUES²⁹; inclinação e intercepto $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ foram determinados por regressão linear^{30,31}; a potência ventilatória (mmHg) foi calculada pelo pico da pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) dividida pela inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ ³²; frequência cardíaca (FC, bpm) e a porcentagem da frequência cardíaca máxima atingida no pico do exercício (FC, %máx), a frequência cardíaca máxima foi estipulada pelo método de Astrand na fórmula 220-idade; pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD, mmHg); potência circulatória (ml/kg/min.mmHg), calculado pelo produto do pico de $\dot{V}O_2$ e pelo pico da PAS³³; O_2 pulso (ml/kg/min/bpm), calculado usando pico de $\dot{V}O_2$ por pico de frequência cardíaca; razão $\dot{V}O_2$ pico pela carga ($\dot{V}O_{2pico}/W$, ml/min/W); saturação arterial de oxigênio, medida de forma não invasiva pela oximetria de pulso (SpO_2 ,%); carga (W, watts); tempo de exercício (segundo).

Análises Estatísticas

Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo de confiança de 95%, de acordo com a distribuição dos dados. A distribuição foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos (DPOC e síndrome overlap) foram realizadas usando o teste *t de Student* ou *Mann Whitney*. O teste de qui-quadrado foi usado para testar a variância entre as variáveis categóricas.

Uma análise de variância de duas vias foi aplicada para avaliar o efeito de dois fatores e a interação entre eles, seguido de teste *post-hoc* de *Tukey*. Os fatores considerados foram a gravidade da DPOC e a presença de SAOS, bem como a interação entre essas patologias. Para a análise estatística utilizou-se o *software GraphPad for Windows Version 7.0 (Prism Inc., San Diego, CA, USA)*.

O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Características dos sujeitos

Sendo assim, 268 indivíduos foram selecionados para participar do presente estudo com base nos critérios de inclusão pré-estabelecidos, contudo, 96 deles não foram acessíveis por telefone. Deste modo, foram contatados 172 indivíduos, dos quais 46 se recusaram a participar do estudo, 34 apresentavam critérios de exclusão, 17 relataram não ter diagnóstico de DPOC e não faziam uso de medicamentos e 6 já haviam falecido. Após essa seleção, 69 indivíduos compareceram à primeira visita ao laboratório, dos quais 13 não tiveram o diagnóstico de DPOC confirmado pelos critérios do GOLD¹, 15 apresentaram critérios de exclusão, 2 foram a óbito durante o período do estudo, e 8 não concluíram todas as avaliações. Assim, 31 voluntários completaram o protocolo do estudo, conforme mostrado no fluxograma apresentado na figura 3.

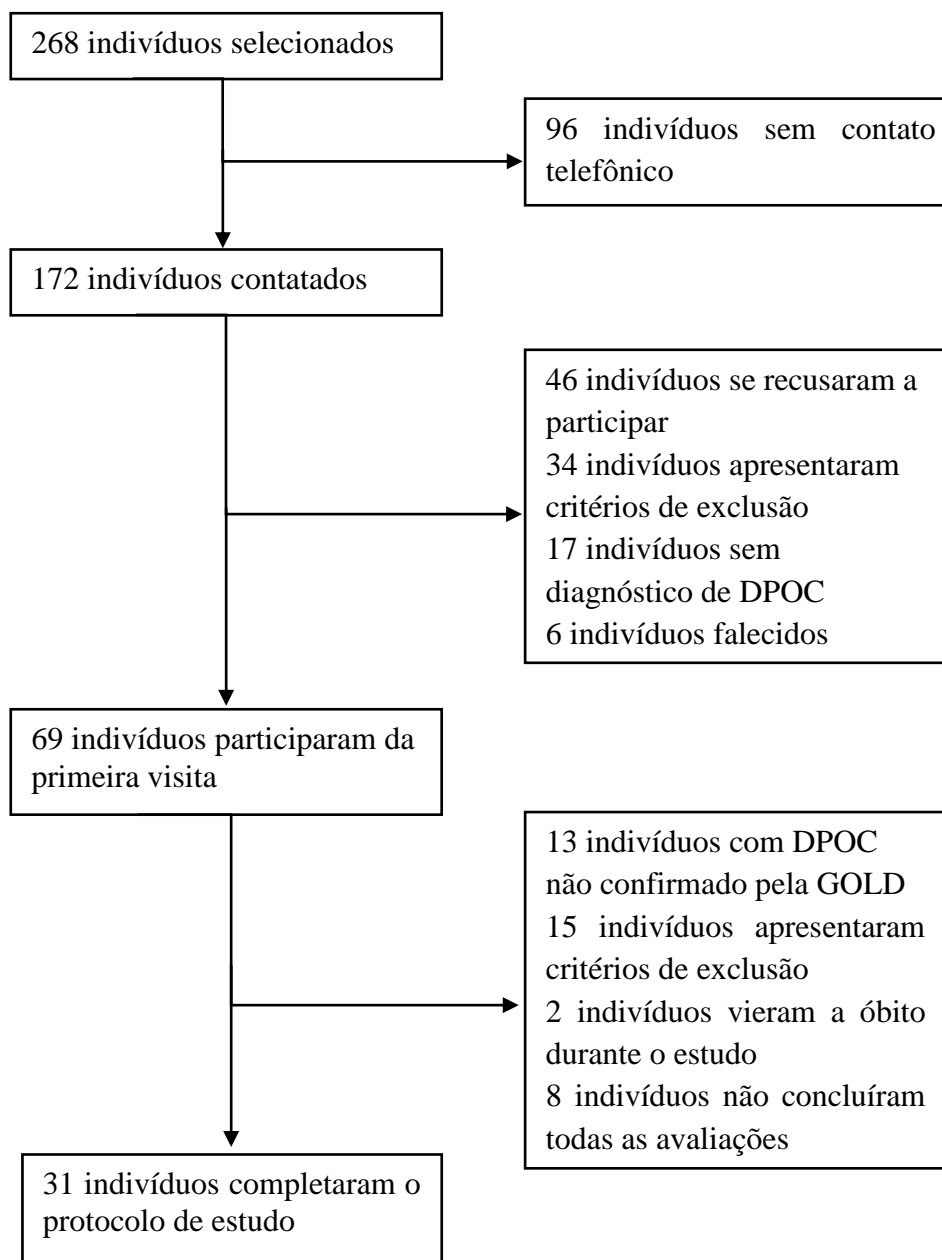


Figura 3: Fluxograma de estudo.

As características clínicas e antropométricas dos voluntários são mostradas na tabela 1. Os grupos não apresentaram diferenças significativas para: características antropométricas; função pulmonar, estadiamento e classificação de risco da doença pelo GOLD; terapia medicamentosa. Na avaliação do sono o grupo overlap apresentou maiores valores de IAH e IDO ($p < 0,05$), no entanto para as variáveis SpO_2 médio, T90 e SpO_2 nadir os grupos não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas de indivíduos com DPOC e síndrome overlap

| | DPOC (n: 15) | Overlap (n: 16) | valor de p |
|--|---------------------|------------------------|-------------------|
| Idade, anos | 64,4 ± 6,8 | 64,3 ± 7,6 | 0,99 |
| Gênero, masculino/feminino | 11/4 | 12/4 | 0,91 |
| IMC, kg/m ² | 23,3 [21,5- 27,4] | 28,3 [25,3-30,7] | 0,11 |
| CAT | 10,5 [8,9- 19,8] | 9,5 [8,1-16,3] | 0,58 |
| <i>Função Pulmonar</i> | | | |
| VEF ₁ / CVF | 43,7 ± 3,9 | 54,4 ± 3,5 | 0,05 |
| VEF ₁ , % predito | 52,3 ± 4,6 | 59,2 ± 4,8 | 0,311 |
| <i>Estadiamento GOLD, n (% de pacientes)</i> | | | |
| 1. Leve | 1 (6,7) | 2 (12,5) | 0,58 |
| 2. Moderado | 7 (46,6) | 8 (50,0) | 0,85 |
| 3. Grave | 4 (26,7) | 4 (25,0) | 0,91 |
| 4. Muito Grave | 3 (20,0) | 2 (12,5) | 0,57 |
| <i>Classificação de Risco pela GOLD, n (% de pacientes)</i> | | | |
| A | 4 (26,7) | 7 (43,7) | 0,32 |
| B | 3 (20,0) | 3 (18,8) | 0,92 |
| C | 1 (6,7) | 1 (6,3) | 0,96 |
| D | 7 (46,6) | 5 (31,2) | 0,37 |
| <i>Avaliação do sono</i> | | | |
| IAH, eventos/hora | 6,9 ± 0,7 | 31,7 ± 4,8* | <0,01 |
| IDO, eventos/hora | 9,4 ± 1,1 | 29,7 ± 3,9* | <0,01 |
| SpO ₂ médio,% | 89,4 ± 0,7 | 90,3 ± 0,5 | 0,33 |
| T90, % | 58,3 ± 8,9 | 51,8 ± 8,1 | 0,59 |
| SpO ₂ nadir, % | 77,4 ± 2,4 | 75,8 ± 2,2 | 0,65 |
| <i>Terapias, n (%)</i> | | | |
| SABA | 5 (33,3) | 7 (43,7) | 0,55 |
| SAMA | 3 (20) | 3 (18,7) | 0,92 |
| LABA | 5 (33,3) | 9 (56,2) | 0,20 |
| LAMA | 6 (40) | 5 (31,2) | 0,61 |
| ICS | 5 (33,3) | 6 (37,5) | 0,80 |
| Teofilina | 1 (6,6) | - | 0,29 |
| Inibidor da ECA | 4 (26,6) | 1 (6,2) | 0,12 |

| | | | |
|--------------------------------------|----------|----------|------|
| Bloqueador AT1 | 3 (20) | 4 (25) | 0,73 |
| Bloqueador beta | 2 (13,3) | 2 (12,5) | 0,94 |
| Diurético | 1 (6,6) | 3 (18,7) | 0,31 |
| Aspirina | 1 (6,6) | 2 (12,5) | 0,58 |
| Bloqueador de canal Ca ²⁺ | - | 1 (6,2) | 0,32 |
| Espironolactona | 1 (6,6) | - | 0,29 |

Dados demonstrados em média e desvio padrão, mediana e intervalo de confiança de 95%, de acordo com a normalidade dos dados.

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal; CAT, teste de avaliação da DPOC; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; GOLD, iniciativa global para doença pulmonar obstrutiva crônica; IAH, índice de apneia-hipopneia; IDO, índice de dessaturação de oxigênio; T90, porcentagem de tempo acumulado com SpO₂ 90%; SpO₂, saturação de oxigênio; ICS, corticosteróides inalados; LAMA, antagonistas muscarínicos de ação prolongada; LABA, beta-agonistas de longa duração; SABA, beta-agonistas de curta duração; SAMA, antagonistas muscarínicos de ação curta; Ca²⁺, cálcio; ECA, enzima conversora de angiotensina; AT1, angiotensina 1.

Capacidade de exercício dinâmico máximo

A tabela 2 mostra as variáveis TECP em indivíduos com DPOC e síndrome overlap. Nesta comparação o Grupo Overlap apresentou valores maiores ($p < 0,05$) nos seguintes parâmetros do TECP: $\dot{V}CO_2$ pico; RER; ventilação de pico de exercício (\dot{V}_E); pressão arterial sistólica e diastólica no pico do exercício (pico de PAS, pico da PAD). O grupo de sobreposição apresentou menor valor para interseção $\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$ ($p < 0,05$). Em relação a outros parâmetros, não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 2. Variáveis do TECP em indivíduos com DPOC e síndrome overlap.

| | DPOC (n:15) | Overlap (n:16) | valor de p |
|-------------------------------------|----------------|------------------|------------|
| Repouso | | | |
| FC, bpm | 74,9 ± 9,3 | 77,5 ± 10,7 | 0,60 |
| PAS, mmHg | 130,0 ± 14,1 | 138,1 ± 15,4 | 0,13 |
| PAD, mmHg | 80 [74,9-85,7] | 80 [77,7-86,6] | 0,39 |
| SpO ₂ , % | 93 [91,2-94,0] | 93,5 [93,3-95,7] | 0,09 |
| PETCO ₂ , mmHg | 30,8 ± 0,9 | 29,6 ± 0,6 | 0,30 |
| BORG de dispneia | 0,2 [0,2-0,6] | 0,2 [0,1-0,6] | 0,99 |
| BORG cansaço dos membros inferiores | 0,2 [0,2-0,6] | 0,1 [0,1-0,3] | 0,74 |
| Exercício Incremental | | | |
| Tempo de exercício, segundos | 525,2 ± 131,2 | 580,9 ± 155,7 | 0,29 |
| Wpico, watts | 56 [36,8-85,5] | 81,5 [56,9-93,0] | 0,12 |

Respostas Metabólicas

| | | | |
|---|------------------|-------------------|-------|
| $\dot{V}O_2$ pico, ml.min ⁻¹ | 841 [695-1045] | 982,5 [842-1145] | 0,11 |
| $\dot{V}O_2$ pico, ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ | 12,6 ± 3,0 | 12,8 ± 3,3 | 0,85 |
| $\dot{V}O_2$ pico, % pred | 57,2 ± 13,8 | 64,1 ± 14,9 | 0,18 |
| $\dot{V}CO_2$ pico, ml.min ⁻¹ | 830 [678-1157] | 1127 [938-1305]* | 0,01 |
| RER pico | 1,02 [0,98-1,08] | 1,09 [1,05-1,20]* | 0,007 |
| $\dot{V}O_2$ pico / carga inclinação, l | 9,9 ± 1,0 | 10,9 ± 0,8 | 0,49 |

Respostas Cardiovasculares

| | | | |
|---|---------------|----------------|--------|
| FC pico, bpm | 116,6 ± 18,8 | 127,6 ± 15,5 | 0,08 |
| FC pico, % máx. | 75,2 ± 3,5 | 82,1 ± 2,6 | 0,124 |
| PAS pico, mmHg | 180 [168-191] | 220 [203-227]* | 0,0002 |
| PAD pico, mmHg | 100 [93-103] | 110 [96-106]* | 0,001 |
| Pulso de O ₂ , ml/kg/min/bpm | 6,5 [6,1-8,9] | 7,8 [6,6-8,9] | 0,74 |
| Potência Circulatória, ml/kg/min.mmHg | 2301±733 | 2735±620 | 0,08 |

Respostas Ventilatórias

| | | | |
|---|-----------------|-----------------|------|
| \dot{V}_E pico, L.min ⁻¹ | 31 [27,7-45,6] | 48 [37,7-55,1]* | 0,02 |
| \dot{V}_{E pico/VVM, % | 76,7[58,7-88,8] | 71,5 [63,6-90] | 0,65 |
| OUES | 1,2 [1,0-1,4] | 1,3 [1,0-1,4] | 0,82 |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ inclinação, l | 33,6 ± 6,7 | 38,1 ± 7,7 | 0,11 |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ intercepto, L/min | 5,2 ± 0,7 | 2,2 ± 0,7* | 0,01 |
| Potência ventilatória, mmHg | 5,3 [4,5-6,5] | 5,1 [5,0-6,7] | 0,64 |

Respostas de troca de gases

| | | | |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|------|
| PETCO ₂ pico, mmHg | 37,4 ± 1,5 | 35,6 ± 1,0 | 0,32 |
| PETCO ₂ pico-reposo, mmHg | 6,6 ± 0,7 | 6,0 ± 0,9 | 0,66 |
| SpO ₂ pico, % | 84,9[80,3-89,5] | 86,8 [82,2-91,4] | 0,39 |
| SpO ₂ pico-reposo, % | -7,7 ± 1,9 | -7,6 ± 1,9 | 0,98 |

Respostas sensoriais

| | | | |
|--|-------------|---------------|------|
| BORG de dispneia pico | 7 [5,3-8,2] | 7 [4,9-7,5] | 0,61 |
| BORG cansaço dos membros inferiores pico | 5 [2,4-7,0] | 4,5 [2,5-6,2] | 0,94 |

Valores apresentados em média e desvio padrão, mediana e intervalo de confiança de 95% de acordo com a normalidade dos dados.

* Diferença significativa ($p \leq 0,05$).

Abreviaturas: TECP, teste de exercício cardiopulmonar; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; W, Carga; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PET, pressão parcial expirada; SpO₂, saturação de oxigênio; $\dot{V}O_2$, captação pulmonar de oxigênio; $\dot{V}CO_2$, produção de dióxido de carbono; RER, razão de troca respiratória; \dot{V}_E , ventilação pulmonar; VVM, Ventilação Voluntária Máxima; OUES, inclinação de eficiência de absorção de oxigênio.

A Tabela 3 mostra os resultados das variáveis TECP para os grupos. Nesta análise, mostramos o efeito da gravidade, sobreposição e interação desses fatores nas respostas metabólicas, cardiovasculares e ventilatórias da DPOC no exercício

incremental máximo. A gravidade da DPOC causou: menor valor para as variáveis tempo de exercício (segundo), carga máxima (watts), $\dot{V}O_2$ pico ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$), $\dot{V}CO_2$ pico ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$), Inclinação do $\dot{V}O_2$ pico/W, O_2 pulso ($\text{ml}/\text{kg}/\text{min}/\text{bpm}$), pico de \dot{V}_E ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$), pico de $SpO_2(\%)$; maior valor para variável \dot{V}_E pico/VVM(%), $p<0,05$.

Tabela 3. Comparação das variáveis do TECP em indivíduos com DPOC e síndrome overlap de acordo com a gravidade da DPOC

| | DPOC I/II (n:8) | Overlap I/II (n:10) | DPOC III/IV (n:7) | Overlap III/IV (n:6) | Efeito da gravidade da DPOC | Efeito do Overlap | Interação |
|--|--------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------|
| <i>Repouso</i> | | | | | | | |
| FC, bpm | 69±7 | 80±7 | 73±10* | 84±8* | 0,002 | 0,28 | 0,91 |
| PAS, mmHg | 131±15 | 133±15 | 128±13 | 145±12 | 0,37 | 0,07 | 0,17 |
| PAD, mmHg | 78±11 | 80±9 | 82±8 | 85±5 | 0,24 | 0,49 | 0,86 |
| SpO ₂ , % | 93±2 | 94±2 | 91±1 | 94±2 [#] | 0,07 | 0,03 | 0,37 |
| PETCO ₂ , mmHg | 29,9±2,2 | 29,0±2,3 | 31,8±5,1 | 30,6±3,2 | 0,15 | 0,37 | 0,91 |
| BORG de dispneia | 0,3±1,0 | 0,3±0,9 | 0±0 | 0,1±0,4 | 0,38 | 0,87 | 0,67 |
| BORG dos membros inferiores | 0,3±1,0 | 0,2±0,6 | 0±0 | 0±0 | 0,17 | 0,67 | 0,67 |
| <i>Exercício Incremental</i> | | | | | | | |
| Tempo de exercício, segundos | 558±150 | 676±91 | 487±102* | 421±94* [†] | <0,01 | 0,52 | 0,03 |
| Carga, watts | 75±55 | 96±19 | 44±18* | 38±14* | <0,01 | 0,52 | 0,26 |
| <i>Respostas Metabólicas</i> | | | | | | | |
| ṂO ₂ pico, ml.min ⁻¹ | 939±418 | 1126±236 | 791±121* | 771±216* | 0,01 | 0,41 | 0,31 |
| ṂO ₂ pico, ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ | 12±5 | 14±2 | 12±2 | 9±1 [†] | 0,67 | 0,01 | 0,01 |
| ṂO ₂ pico, % pred | 57±15 | 68±11 | 56±13 | 56±18 | 0,20 | 0,29 | 0,34 |
| VCO ₂ pico, ml.min ⁻¹ | 1033±571 | 1303±255 | 786±125* | 819±245* | <0,01 | 0,24 | 0,35 |
| RER pico | 1,0±0,1 | 1,1±0,1 | 0,9±0,05 | 1,0±0,1* | 0,02 | 0,05 | 0,55 |
| ṂO ₂ pico/carga inclinação | 12,1±3,5 | 11,8±2,9 | 7,4±3,4* | 9,4±4,0 | <0,01 | 0,52 | 0,34 |
| <i>Respostas Cardiovasculares</i> | | | | | | | |
| FC pico, bpm | 111±24 | 131±17 | 122±8 | 121±11 | 0,94 | 0,13 | 0,13 |
| FC pico, % máx. | 72,2 ± 17,2 | 78,6 ± 8,3 | 82,9 ± 11,4 | 80,7 ± 9,3 | 0,63 | 0,16 | 0,34 |

| | | | | | | | |
|---|----------|---------------------|-----------|-----------------------|-------|-------|------|
| PAS pico, mmHg | 177±22 | 211±27 [#] | 182±20 | 223±10 [#] | 0,28 | <0,01 | 0,67 |
| PAD pico, mmHg | 96±9 | 112±10 [#] | 101±8 | 110±8 [#] | 0,65 | <0,01 | 0,31 |
| Pulso de O ₂ , ml/kg/min/bpm | 8,4±3,1 | 8,6±1,9 | 6,4±0,8* | 6,2±1,6* | <0,01 | 0,96 | 0,80 |
| Potência Circulatória, ml/kg/min.mmHg | 2296±953 | 3079±476 | 2306±439 | 2162±340 [†] | 0,05 | 0,16 | 0,04 |
| Respostas Ventilatórias | | | | | | | |
| \dot{V}_E , L.min ⁻¹ | 40±21 | 55±11 | 32±6* | 31±11* | <0,01 | 0,17 | 0,14 |
| \dot{V}_E/VVM , % | 52±12 | 68±10 | 95±13* | 90±35* | <0,01 | 0,44 | 0,15 |
| OUES | 1,1±0,4 | 1,2±0,3 | 1,3±0,2 | 1,0±0,3 | 0,94 | 0,58 | 0,26 |
| Inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, l | 35±6 | 38±6 | 31±5 | 37±10 | 0,34 | 0,12 | 0,62 |
| $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ intercepto, L/min | 4,2±1,6 | 2,3±3,3 | 6,4±3,9 | 2,1±2,9 [#] | 0,38 | 0,01 | 0,28 |
| Potência Ventilatória, mmHg | 4,8±1,2 | 5,5±1,3 | 6,0±2,0 | 6,3±1,7 | 0,10 | 0,42 | 0,74 |
| Respostas de troca de gases | | | | | | | |
| PETCO ₂ pico, mmHg | 35,5±3,0 | 33,8±4,5 | 39,7±7,5 | 37,1±5,3 | 0,05 | 0,27 | 0,83 |
| PETCO ₂ pico-reposo, mmHg | 5,5±2,1 | 4,7±5,5 | 7,8±3,2 | 6,5±4,4 | 0,19 | 0,50 | 0,85 |
| SpO ₂ pico, % | 89±5 | 88±7 | 79±8* | 84±10* | 0,03 | 0,54 | 0,28 |
| SpO ₂ pico-reposo, % | -4,2±5,4 | -6,7±6,6 | -11,7±7,6 | -9,3±9,6 | 0,06 | 0,98 | 0,37 |
| Respostas sensoriais | | | | | | | |
| BORG de dispnea pico | 6,8±2,3 | 5,3±2,2 | 6,7±3,1 | 7,8±1,8 | 0,19 | 0,80 | 0,14 |
| BORG cansaço dos membros inferiores pico | 5,1±4,3 | 4,5±2,7 | 4,2±4,2 | 4,2±4,8 | 0,70 | 0,81 | 0,85 |

Valores apresentados em média e desvio padrão.

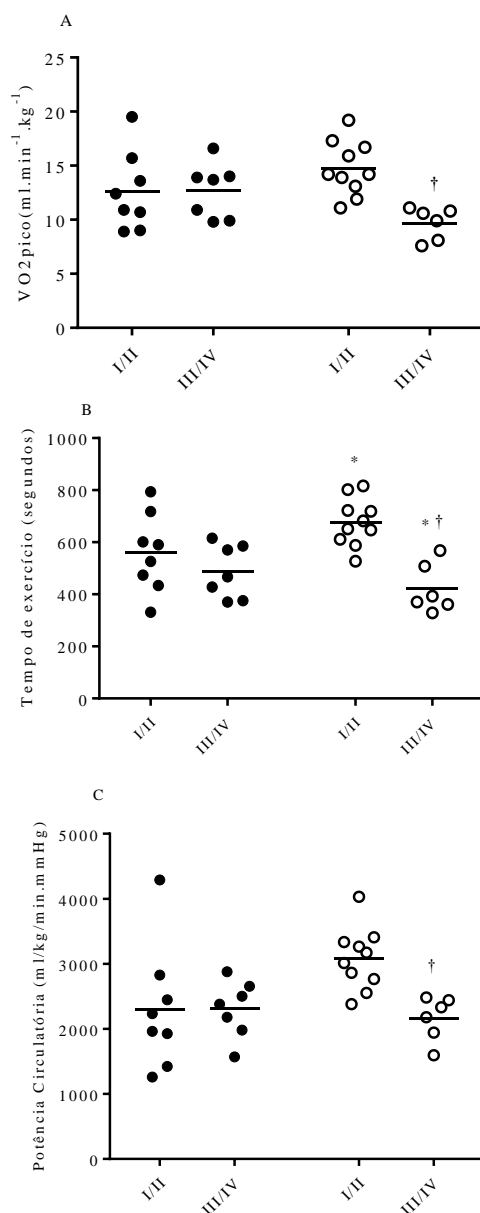
* Diferença significativa para efeito de gravidade da DPOC. (p < 0,05).

Diferença significativa para o efeito síndrome overlap (p < 0,05).

† Interação significativa entre os efeitos da gravidade da DPOC e da síndrome overlap (p < 0,05).

Abreviaturas: TECP, teste de exercício cardiopulmonar; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; W, carga; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PET, pressão parcial expirada; SpO₂, saturação de oxigênio; $\dot{V}O_2$, captação pulmonar de oxigênio; $\dot{V}CO_2$, produção de dióxido de carbono; RER, razão de troca respiratória; \dot{V}_E , ventilação pulmonar; VVM, Ventilação Voluntária Máxima; OUES, inclinação de eficiência de absorção de oxigênio.

Além disso, a sobreposição causou: menor valor para $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$); maior valor para as variáveis PAS e pico da PAD (mmHg), $p < 0,05$. Os resultados da interação entre os efeitos de gravidade e sobreposição foram destacados e são mostrados na figura 4. Com a interação, foram menores os valores de variáveis $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$), tempo de exercício (segundo) e potência circulatório ($\text{ml}/\text{kg}/\text{min}\cdot\text{mmHg}$).



- DPOC
- SÍNDROME OVERLAP

* Diferença significativa para o efeito da gravidade da DPOC ($p \leq 0.05$).

† Diferença significativa para interação entre gravidade da DPOC e síndrome overlap ($p \leq 0.05$).

Figura 4: Gráficos de comparações das variáveis do TECP no grupo DPOC e no grupo de síndrome overlap de acordo com a gravidade da DPOC.

DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo, demonstramos que indivíduos com síndrome overlap apresentaram respostas cardiovasculares e ventilatórias aumentadas. Além disso, a DPOC grave e muito grave (estágios III/IV) associada à SAOS acarretou um impacto negativo no desempenho do exercício, marcado no TECP pelas variáveis $\dot{V}O_{2pico}$ e na potência circulatória. Esses resultados podem fornecer informações importantes sobre a associação de ambas as doenças na gravidade e no prognóstico desses pacientes.

Comparação entre a coexistência de DPOC e DPOC-SAOS nas respostas de TECP

A avaliação da ACR e a compreensão dos mecanismos de intolerância ao exercício com informações detalhadas sobre o sistema cardiovascular, pulmonar e muscular são importantes para o manejo da DPOC e para compreender o impacto da doença na saúde do indivíduo. Nesse sentido, devido à fisiopatologia da DPOC, como esperávamos os voluntários (tanto aqueles com DPOC em sua forma isolada quanto aqueles com síndrome overlap) apresentaram déficits na capacidade aeróbia máxima e na tolerância ao exercício, marcados nas variáveis do TECP. Assim, este estudo apresenta dados consistentes sobre as variáveis do TECP com o $\dot{V}O_{2pico}$ e o percentual do predito, bem como a carga de trabalho alcançada, a ventilação pulmonar, entre outras variáveis, corroborando com dados encontrados em estudos prévios.³⁴⁻³⁶

Assim como na DPOC, a fisiopatologia da SAOS causa déficits funcionais e intolerância ao exercício marcados por alterações nas respostas ventilatórias, cardíacas e musculares ao TECP.^{15,37,38} Nesse sentido, em indivíduos com síndrome overlap, esperávamos um desempenho prejudicado no exercício físico, como em outros casos de associações entre doenças crônicas, como a sobreposição de DPOC com insuficiência cardíaca.³⁹

No presente estudo, os voluntários dos grupos com DPOC e síndrome overlap iniciaram em condições semelhantes para variáveis antropométricas (idade, gênero, IMC), variáveis clínicas (função pulmonar, estadiamento e classificação de risco GOLD) e variáveis hemodinâmicas de repouso anteriores ao TECP. Obviamente, os grupos diferiram na avaliação do sono, onde o grupo síndrome overlap apresentou valores maiores de IAH e IDO.

Com relação à capacidade aeróbia máxima, esperávamos uma resposta ventilatória aumentada no pico do exercício em resposta à $\dot{V}CO_2$ elevada como encontrado no grupo com síndrome overlap. Isso já foi demonstrado em indivíduos com SAOS e em pacientes com insuficiência cardíaca com coexistência de apneia central do sono.^{37,40,41} Os possíveis mecanismos fisiopatológicos que causam a resposta ventilatória exagerada no exercício aeróbico máximo podem ser multifacetados. Hargens *et al.* sugerem que episódios de hipóxia durante o sono em indivíduos com SAOS aumentam a sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos, possivelmente devido a alterações na função endotelial, que persistem durante a vigília e se manifesta no teste incremental de esforço.³⁷ Nesse sentido, concordamos com Hargens *et al.*,³⁷ e acreditamos que essas respostas também ocorram em pacientes com DPOC com coexistência de SAOS.

Observamos uma redução do intercepto da inclinação do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ em indivíduos com síndrome overlap em relação aos seus pares com DPOC na sua condição isolada. Essas diferenças podem ser interpretadas devido ao acoplamento da mecânica ventilatória e às mudanças no espaço morto, marcados pela razão espaço morto e volume corrente (VD/VT), já que durante o exercício incremental os pacientes com DPOC apresentam diminuição nessa razão, com aumento nas respostas ventilatórias para manter o trabalho respiratório.⁴²

Interessantemente, o intercepto da inclinação do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ é uma variável importante no manejo do paciente com DPOC, pois tem correlação com dispneia e tolerância ao exercício, independentemente do estágio da doença, podendo auxiliar na fenotipagem clínica e merece ser estudada como índice prognóstico do indivíduo com DPOC.³⁰

A variável intercepto da inclinação do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ pode ser útil no diagnóstico diferencial da DPOC como comorbidade na Insuficiência Cardíaca.⁴³ Curiosamente, o estudo de Apostolo *et al.* apresentou maior valor do intercepto da inclinação VE/VCO_2 para indivíduos com DPOC do que aqueles com DPOC e coexistência de insuficiência cardíaca.⁴³ Esses resultados corroboram nossos achados, nos quais os indivíduos com DPOC apresentaram valores maiores no intercepto da inclinação do $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ em relação ao grupo com síndrome overlap.

Além disso, também esperávamos que os pacientes com síndrome overlap apresentassem uma resposta exacerbada da pressão arterial ao exercício dinâmico máximo, como mostrado em nossos resultados, independentemente da gravidade da DPOC. Isso era esperado em vista dos episódios de apneia do sono, que levam à hipersensibilidade dos quimiorreceptores periféricos pelos mecanismos previamente descritos³⁷ que, por sua vez, exercem um poderoso controle sobre o sistema circulatório central,⁴⁴⁻⁴⁶ promovendo hiperatividade do sistema nervoso simpático, resultando em um aumento na pressão sanguínea.⁴⁷ Essas respostas anormais dos quimiorreceptores periféricos levam a um aumento do estresse cardiovascular e da morbidade em indivíduos com SAOS.⁴⁸ Essas alterações também foram descritas em pacientes com síndrome overlap no estudo de Zangrando *et al.*, no qual pacientes com a coexistência de doenças apresentaram hiperatividade simpática no estado de vigília e maior comprometimento funcional,⁴⁹ reforçando a importância de nossos achados para o

manejo clínico da DPOC com a coexistência de SAOS.

Diferentemente do que hipotetizamos inicialmente em nosso estudo, os pacientes com síndrome overlap não apresentaram déficits mais acentuados na capacidade de exercício dinâmico máximo, mensurada pelo $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ em relação aos seus pares com DPOC.. Até o momento da realização desse estudo não é de nosso conhecimento nenhum estudo prévio que avaliou as respostas de indivíduos com síndrome overlap frente ao TECP, assim nos baseamos em evidência prévia que demonstrou as respostas frente ao TECP de indivíduos com coexistência da DPOC e insuficiência cardíaca.³⁹ No referido estudo os indivíduos com sobreposição de DPOC e insuficiência cardíaca apresentaram em média $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ de 46% do predito, significativamente menor do que o grupo com DPOC que apresentou média de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ de 60%.³⁹ No entanto destacamos que tanto o grupo DPOC, quanto o overlap apresentaram déficits importantes, entendemos isso com base no documento científico publicado pela EACPR/AHA, que busca facilitar a interpretação clínica dos parâmetros do TECP em populações específicas e indica o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ como uma importante variável no manejo do paciente com DPOC, pelo seu poder de estratificação diagnóstica e prognóstica.⁵⁵ O documento utiliza a classificação de Weber para categorizar em cores o $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, partindo do verde (acima de 20 mL.kg⁻¹.min⁻¹), para amarelo (16-20 mL.kg⁻¹.min⁻¹), seguido do laranja (10-15,9 mL.kg⁻¹.min⁻¹) e chegando em vermelho (inferior a 10 mL.kg⁻¹.min⁻¹).⁵⁵ Destacamos que em média nossos voluntários de ambos os grupos estão classificados na classe laranja, o que consiste em indicativo de pior prognóstico.

Coexistência entre DPOC e SAOS e a gravidade da DPOC

Curiosamente, encontramos comprometimentos no índice $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ e um menor tempo de exercício aeróbico durante um protocolo incremental, quando houve uma

interação da gravidade da DPOC com a presença de SAOS. Entendemos que este resultado mostra que o impacto da sobreposição da SAOS na capacidade aeróbia máxima ocorre em pacientes com DPOC grave e muito grave. A compreensão desses resultados é um desafio, pois não temos conhecimento de pesquisas anteriores que analisaram o impacto da SAOS na resposta ao TECP em indivíduos com DPOC.

Além disso, os mecanismos envolvidos na compreensão da intolerância ao exercício são complexos e multifatoriais envolvendo sistemas respiratórios, cardiovasculares e musculoesqueléticos, devido à fisiopatologia da DPOC, assim como SAOS, que levam a limitações respiratórias, disfunções respiratórias e musculares periféricas, alterações na sistema nervoso autônomo, disfunções endoteliais e circulatórias.^{10,50,51}

A interação da gravidade da DPOC com a síndrome overlap também levou a perdas na potência circulatória, produto do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) pela pressão sistólica no pico do exercício, entendida como uma medida indireta capaz de fornecer informações importantes sobre a função cardíaca e com valor prognóstico significativo para pacientes com insuficiência cardíaca, pois tem relação significativa com medidas diretas como potência cardíaca e débito cardíaco.^{33,52}

Na DPOC, apesar da escassa literatura científica, a potência circulatória parece ser um parâmetro promissor para avaliar os efeitos de intervenções não farmacológicas, como o treinamento físico, sobre a reabilitação pulmonar desses pacientes, considerando que Marrara *et al.* mostraram que um programa combinado de treinamento físico com ventilação não invasiva (VNI) foi capaz de promover efeito benéfico sobre a potência circulatória de indivíduos com DPOC.⁵³

A força do presente estudo é demonstrar o impacto da SAOS na capacidade aeróbia máxima de indivíduos com DPOC, medida pelo TECP (teste padrão ouro). Até

o momento, não se conhecem outros estudos que proponham este tema, que consideramos relevante para a prática clínica no manejo da DPOC, considerando que ambas patologias, devido à sua fisiopatologia, estão com intolerância ao exercício e quando sobrepostas são capazes de causar várias perdas, como na modulação autonômica cardíaca, entre outras que merecem ser estudadas. Até o momento, não se conhecem estudos que tenham proposto este tema, o que consideramos relevante para a prática clínica no manejo da DPOC, considerando que ambas as doenças, culminam com potenciais limitações e intolerância ao exercício.

O presente estudo limitou-se a demonstrar o impacto da SAOS não tratada na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC e, embora tenhamos formulado a hipótese dos mecanismos pelos quais o dano ocorre, eles ainda precisam ser investigados. Além disso, não foi investigado se a gravidade da SAOS exerce um impacto diferente na capacidade aeróbia de indivíduos com DPOC. Portanto, consideramos que essas lacunas são importantes para investigações em estudos futuros. Também sugerimos, com base em nossos achados, que a presença de SAOS em indivíduos com DPOC seja investigada na prática clínica e, quando presente, faça parte do protocolo de tratamento.

Acreditamos que estudos futuros de acompanhamento populacional com síndrome overlap podem ter implicações clínicas importantes. Isto tornará possível especificar quais são as variáveis do TECP mais sensíveis para medir o impacto da sobreposição de SAOS em pacientes com DPOC. Este conhecimento é fundamental para estabelecer recomendações clínicas na população com síndrome overlap com base nos dados do TECP. Ressalta-se que estudos prévios mostraram recomendações clínicas baseadas em dados do TECP para manejo (prognóstico e estratificação diagnóstica) de outras populações específicas, como insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e

DPOC isolada.^{54,55} No entanto, tais estudos não abordaram o tema na população com SAOS, por isso ainda não se sabe quais os parâmetros da TECP que têm relevância clínica nesta população específica e também podem afetar a DPOC no caso de sobreposição da doença.

CONCLUSÕES

A coexistência de DPOC e SAOS leva a níveis mais elevados de respostas hemodinâmicas e ventilatórias ao $\dot{V}CO_2$ e reduz o intercepto da inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ no exercício máximo. Além disso a interação entre a gravidade da DPOC e a coexistência de SAOS acarreta impacto negativo no desempenho do exercício, marcado pelo $\dot{V}O_2$ pico e potência circulatória.

REFERÊNCIAS

1. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive. *Glob Obstr Lung Dis.* 2018:<http://www.goldcopd.org>. doi:10.1097/00008483-200207000-00004
2. Kim V, Crapo J, Zhao H, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Ann Am Thorac Soc.* 2015. doi:10.1513/AnnalsATS.201411-518OC
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
4. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6
5. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic burden of COPD in the presence of comorbidities. *Chest.* 2015. doi:10.1378/chest.14-2434
6. Hu J, Meek P. Health-related quality of life in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2005;34(6):415-422. <http://link.lis.curtin.edu.au/cgi-bin/ezproxy/ezpgateway.cgi?url=http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CS C=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed10&AN=41735286>.
7. Polkey MI, Moxham J. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease: An update. In: *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London.* vol 11. ; 2011:461-464. doi:10.7861/clinmedicine.11-5-461
8. GOLD. *Gold.*; 2017. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP
9. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: A prospective population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2004. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.013
10. Palange P, Ward S a, Carlsen K-H, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29(1):185-209. doi:10.1183/09031936.00046906
11. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration.* 2009. doi:10.1159/000186694
12. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, et al. Disease progression and changes in physical activity in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015:in press. doi:10.1164/rccm.201501-0081OC
13. Guenette J a, Chin RC, Cheng S, et al. Mechanisms of exercise intolerance in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade 1 COPD. *Eur Respir J.* 2014;44(5):1177-1187. doi:10.1183/09031936.00034714
14. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, et al. Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men. *Eur Heart J.* 2006;27(5):582-588. doi:10.1093/eurheartj/ehi708
15. Przybyłowski T, Bielicki P, Kumor M, et al. Exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 5(Pt 2):563-574.
16. Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and

- sleep studies. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(3):397-406.
17. Chaouat ARI, E W, J K, T I, M O, R K. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(1):82-86.
 18. MN L-A, A T-P, M O-T, Z C-S, W R-C. syndrome: na indication for sleep studies?: a pilot study. *Sleep Breath.* 2009;13(4):409-413.
 19. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):7-14. doi:10.1164/rccm.2203046
 20. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23(6):932-946. doi:10.1183/09031936.04.00014304
 21. Guilherme Pinheiro Ferreira da Silva MTAPM, Cyntia Maria Sampaio Viana CB de AM, Eanes Delgado Barros Pereira. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2013;39(4):402-408. doi:http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302003000300025
 22. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-654. doi:10.1183/09031936.00102509
 23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
 24. Alberto de Castro Pereira C, Sato T, Carla Rodrigues S. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca* New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. doi:10.1590/S1806-37132007000400008
 25. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009. doi:1550-9389
 26. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med.* 2012. doi:10.5664/jcsm.2172
 27. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2013. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44
 28. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation.* 2002;106(14):1883-1892. doi:10.1161/01.CIR.0000034670.06526.15
 29. Baba R. The oxygen uptake efficiency slope and its value in the assessment of cardiorespiratory functional reserve. *Congest Heart Fail.* 2000. doi:10.1111/j.1527-5299.2000.80164.x
 30. Neder JA, Arbex FF, Alencar MCN, et al. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur Respir J.* 2015. doi:10.1183/09031936.00135514
 31. Poon CS, Tin C, Song G. Submissive hypercapnia: Why COPD patients are more prone to CO₂ retention than heart failure patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015. doi:10.1016/j.resp.2015.03.001
 32. Forman DE, Guazzi M, Myers J, et al. Ventilatory power: A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Hear Fail.* 2012. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968529

33. Williams SG, Tzeng BH, Barker D, Tan LB. Comparison and relation of indirect and direct dynamic indexes of cardiac pumping capacity in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2005. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.051
34. Barron A, Francis DP, Mayet J, et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope and Breathing Reserve, Not Anaerobic Threshold, Discriminate Between Patients With Cardiovascular Disease Over Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC Hear Fail.* 2016;4(4):252-261. doi:10.1016/j.jchf.2015.11.003
35. Robles P, Araujo T, Brooks D, et al. Cardiorespiratory Responses to Short Bouts of Resistance Training Exercises in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2017;37(5):356-362. doi:10.1097/HCR.0000000000000282
36. Skjørten I, Hilde JM, Melsom MN. Cardiopulmonary exercise test and PaO₂ in evaluation of pulmonary hypertension in COPD. *Int J COPD.* 2018:91-100.
37. Hargens TA, Guill SG, Aron A, et al. Altered ventilatory responses to exercise testing in young adult men with obstructive sleep apnea. *Respir Med.* 2009;103(7):1063-1069. doi:10.1016/j.rmed.2009.01.010
38. Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Gwazdauskas FC, Herbert WG. Potential clinical use of cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Int J Cardiol.* 2009;132(2):176-186. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.014
39. Oliveira MF, F Arbex F, Alencar MC, et al. Heart Failure Impairs Muscle Blood Flow and Endurance Exercise Tolerance in COPD. *COPD.* 2016. doi:10.3109/15412555.2015.1117435
40. Meguro K, Adachi H, Oshima S, Taniguchi K, Nagai R. Exercise tolerance, exercise hyperpnea and central chemosensitivity to carbon dioxide in sleep apnea syndrome in heart failure patients. *Circ J.* 2005. doi:http://dx.doi.org/10.1253/circj.69.695
41. Arzt M, Harth M, Luchner A, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation.* 2003. doi:10.1161/01.CIR.0000065227.04025.C2
42. Teopompi E, Tzani P, Aiello M, et al. Ventilatory Response to Carbon Dioxide Output in Subjects With Congestive Heart Failure and in Patients with COPD With Comparable Exercise Capacity. *Respir Care.* 2014. doi:10.4187/respcare.02629
43. Apostolo A, Laveneziana P, Palange P, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure. *Int J Cardiol.* 2015. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.422
44. V.K. S, D.P. W, R. A, T AW. Sleep and cardiovascular disease. *Sleep Cardiovasc Dis.* 2008;52(8):686-717.
45. Fletcher EC, Bao G, Miller CC. Effect of recurrent episodic hypocapnic, eucapnic, and hypercapnic hypoxia on systemic blood pressure. *J Appl Physiol.* 1995. doi:10.1152/jappl.1995.78.4.1516
46. Tarasiuk A, Scharf SM, Belmonte A. Cardiovascular effects of periodic obstructive and central apneas in dogs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994. doi:10.1164/ajrccm.150.1.8025778
47. Sapru HN. Carotid chemoreflex. Neural pathways and transmitters. *Adv Exp Med Biol.* 1996.
48. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. *Selective Potentiation of Peripheral Chemoreflex Sensitivity in Obstructive Sleep Apnea.* *VOI* 99.; 1999. doi:10.1161/01.CIR.99.9.1183
49. Zangrando KTL, Trimer R, de Carvalho LCS, et al. Chronic obstructive

- pulmonary disease severity and its association with obstructive sleep apnea syndrome: Impact on cardiac autonomic modulation and functional capacity. *Int J COPD*. 2018. doi:10.2147/COPD.S156168
50. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;151(2-3):242-250. doi:10.1016/j.resp.2005.12.015
 51. Clarenbach CF, Senn O, Sievi N a, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;doi:10.1183/09031936.00144612. doi:10.1183/09031936.00144612
 52. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002. doi:10.1053/euhj.2001.2966
 53. Marrara KT, Di Lorenzo VAP, Jaenisch RB, et al. Noninvasive Ventilation as an Important Adjunct to an Exercise Training Program in Subjects With Moderate to Severe COPD. *Respir Care*. 2018;(C):respcare.05763. doi:10.4187/respcare.05763
 54. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946
 55. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016. doi:10.1161/CIR.0000000000000406

CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

A presente tese traz importantes contribuições para a literatura científica e para o manejo do indivíduo com DPOC.

Apesar da relevância do instrumento CAT na avaliação do DPOC, que recebeu papel de destaque a partir da atualização de 2017 do GOLD, é inédita a investigação da possibilidade da pontuação do questionário de estimar o consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) nessa população. Somado a isso, fomos motivados a desenvolver o Estudo I pelo interesse em compreender a correlação de variáveis clínicas de fácil e rotineira utilização na prática com o $\dot{V}O_{2pico}$, uma importante variável para estabelecer prognóstico, que é obtida por meio do TECP, um método avaliativo custoso e complexo. No referido estudo evidenciamos que: a pontuação do CAT se correlaciona inversamente com o $\dot{V}O_{2pico}$ em indivíduos com DPOC, ou seja, quanto menor a queixa de sintomas, maior a capacidade aeróbia máxima; e o valor do VEF_1 se correlaciona diretamente com o $\dot{V}O_{2pico}$ em indivíduos com DPOC, ou seja, quanto menor o VEF_1 , pior a capacidade aeróbia máxima. Com base nesses dados, buscamos ainda estabelecer modelos matemáticos que permitissem estimar o $\dot{V}O_{2pico}$ e, nesse sentido, o CAT e o VEF_1 , tanto isolados quanto integrados, geraram equações que resultaram no $\dot{V}O_{2pico}$ estimado com erro menor que um desvio padrão, semelhante ao método de estimativa por teste ergométrico. Assim, consideramos que as equações que propomos nesse estudo podem ser utilizados na prática clínica, devido ao baixo custo e praticidade de obtenção das variáveis independentes.

Ademais, a importância da avaliação do TECP para o manejo da DPOC, por permitir a compreensão de alterações nos sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular, nos despertou o interesse em desenvolver o Estudo II, com a finalidade de investigar se

a coexistência da SAOS influencia as variáveis do TECP, tendo em vista que ambas as patologias em suas condições isoladas cursam com intolerância ao exercício. Apesar da sobreposição da SAOS na DPOC já ser descrita desde a década de 1980, nenhum estudo prévio mostrou o impacto da associação das doenças nos sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular, avaliados por meio do TECP. Os resultados que encontramos nesse estudo nos permitiram concluir que a coexistência das doenças acarreta em aumento nas respostas hemodinâmicas e ventilatórias frente ao exercício máximo. Além disso, os indivíduos com sobreposição de SAOS e DPOC grave ou muito grave apresentaram menor potência circulatória e pior capacidade de exercício dinâmico máximo, demonstrados no $\dot{V}O_2$ pico e no tempo de exercício dinâmico durante o TECP. Destacamos a importância desse resultado, pois mostrou o impacto da interação entre a gravidade da DPOC e a coexistência da SAOS no $\dot{V}O_2$ pico, principalmente pelo importante papel que a variável tem no manejo da DPOC, pelo seu potencial prognóstico, capacidade de prever riscos em desenvolver eventos adversos à saúde e nortear recomendações de tratamento. Assim esse grupo específico de pacientes pode ter um pior prognóstico e ser mais propenso a apresentar ocorrências médicas desfavoráveis, carecendo de ações atentas e específicas de tratamento.

Como perspectiva, considero que existe um amplo campo de investigação para estudos futuros na área em busca de evidências pertinentes e aplicáveis ao manejo do DPOC. Nessa direção, dados coletados conforme planejamento inicial dessa tese, como função cardíaca, função endotelial em repouso e imediatamente após o exercício, débito cardíaco e a oxigenação tecidual durante o TECP, possibilitarão análises que permitirão elucidar os mecanismos pelos quais os prejuízos demonstrados no Estudo II acontecem no indivíduo com sobreposição das doenças, . Além disso, tais resultados sobre as alterações ventilatórias e hemodinâmicas provocadas pela síndrome overlap poderão

trazer subsídios para futuras investigações sobre os efeitos do BiPAP (pressão positiva em dois níveis na via aérea) como coadjuvante ao exercício dinâmico de carga constante em alta intensidade em comparação a DPOC na forma isolada.

Futuramente, o desenvolvimento de projetos que contemplem estudos de seguimento da população com síndrome overlap, com avaliação focada nas variáveis chaves do TECP, como os índices que demonstraram alterações neste estudo podem ter grande valia para a prática clínica nessa população específica. Tais estudos podem confirmar nossos achados sobre as alterações prognósticas da potência circulatória, variável observada neste estudo, podendo conferir relevância clínica para essa população específica em estudos de seguimento, facilitando a compreensão do impacto da associação dessas doenças e, assim, propor alternativas terapêuticas para melhorar tais índices, como a reabilitação física destes pacientes.

APÊNDICES

Apêndice I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Coexistência da DPOC na SAOS: impacto da ventilação não invasiva por meio do binível na variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade pressórica e na função endotelial.

Pesquisadores responsáveis: Ft. Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior, Ft. Renata Trimer, Ft. Audrey Borghi e Silva

Telefones para contato: (16)3306 – 6704/ (19) 999-542293

Nome do Voluntário:

RG:

Telefone:

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa: **Coexistência da DPOC na SAOS: impacto da ventilação não invasiva por meio do binível na variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade pressórica e na função endotelial.** A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Antes de decidir a respeito de sua participação, o Sr(a) receberá algumas informações para compreender este estudo e fazer sua escolha. Este documento, denominado “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)”, contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções, bem como seu direito de sair do mesmo a qualquer momento sem haver qualquer prejuízo em seu tratamento ou na relação com os médicos e a equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

As informações abaixo deverão ser lidas, e o Sr(a) poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo deverá assinar as duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o Sr(a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo.

Este estudo tem como objetivo:

- 1) Estudar o comportamento da sua respiração, do coração e do seu vaso sanguíneo (artéria) durante o repouso.
- 2) Estudar o comportamento da sua respiração e coração durante o exercício numa bicicleta, e a do seu vaso sanguíneo (artéria) após o exercício na bicicleta.
- 3) Verificar o que acontece quando pessoas com a doença que o Sr(a) tem se exercitam.

Acreditamos que avaliar o exercício em pacientes com **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)** e com **Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)** pode nos dar informações importantes, auxiliando no diagnóstico e tratamento de pessoas com essas doenças.

Após os testes o Sr(a) receberá um relatório completo das avaliações realizadas, o qual pode auxiliar na prescrição de exercício.

A pesquisa consiste em 2 fases:

Na Primeira Fase o Sr(a) realizará uma avaliação inicial, respondendo a questionários específicos sobre a percepção que o Sr(a) têm sobre sua condição de saúde, além disso será realizado um teste de função pulmonar (espirometria) e um exame do sono, que será realizado no domicílio do Sr(a).

Na Segunda Fase, serão realizadas três visitas, que são descritas abaixo:

VISITA 1

O Sr(a) será submetido a duas avaliações em repouso com aparelhos acoplados.

- O Sr(a) será avaliado por um fisioterapeuta sobre os seus dados funcionais, como por exemplo, quais remédios utiliza e como está a sua saúde no geral.
- No dedo médio da mão esquerda será colocado um aparelho que irá medir a sua pressão arterial durante todo o tempo.
- No seu peito serão colocados eletrodos para medir avaliar a atividade do coração e uma cinta para medir a sua respiração.
- O Sr(a) irá ficar deitado na maca por cerca de 10 minutos, após isso será pedido para o senhor ficar de pé por 10 minutos, e por último o senhor irá sentar por mais 10 minutos. Por último será realizada uma respiração controlada por 4 minutos. Essas mudanças posturais serão importantes para medir como o seu coração e a sua pressão funcionam nas diferentes posições.
- Após isso, o Sr(a) irá se deitar novamente e iremos medir a função do seu vaso sanguíneo (artéria) do braço, através de um ultrassom. O teste irá ocluir o vaso sanguíneo que leva sangue até a sua mão por 5 minutos e após isso iremos avaliar como o seu vaso aumenta de tamanho.
- O Sr(a) poderá pedir a qualquer momento para parar o teste, quando achar que não consegue mais continuar, por exemplo, se sentir falta de ar, tontura ou qualquer desconforto.

VISITA 2

O Sr(a) fará um testes em uma bicicleta ergométrica e aparelhos acoplados.

- No dedo médio da mão esquerda será colocado um aparelho que irá medir a sua pressão arterial durante todo o tempo.
- No seu peito serão colocados eletrodos para medir avaliar a atividade do coração e uma cinta para medir a sua respiração.
- Na região da sua testa, perna, no tórax e pescoço colocaremos aparelhos que avaliarão como está o funcionamento cerebral, da musculatura da perna e da respiração e quantidade de sangue bombeada pelo coração durante o teste.
- O Sr(a) fará os testes na bicicleta usando uma máscara, que permitirá que respire normalmente, ao mesmo tempo em que se consegue medir o quanto o Sr(a) usa de oxigênio para realizar o exercício.

- Junto será feita a coleta de uma pequena amostra de sangue da orelha, e mediremos o oxigênio e lactato (um marcador de atividade física) no seu sangue.
- O Sr(a) poderá pedir a qualquer momento para parar o teste, quando achar que não consegue mais continuar, por exemplo, se sentir falta de ar, tontura ou dor nas pernas, ou também se o médico que estiver realizando o exame achar que precisa interromper antes, para sua segurança.
- Imediatamente após e uma a hora após o teste iremos avaliar a função do seu vaso sanguíneo (artéria) do braço. Utilizaremos um ultrassom com Doppler. O teste irá ocluir o vaso sanguíneo que leva sangue até a sua mão por 5 minutos e após isso iremos avaliar como o seu vaso aumenta de largura. Esse procedimento será realizado nas duas medidas (imediatamente após o exercício e uma hora após o exercício).

VISITA 3

O Sr(a) fará dois novos testes seguidos (com tempo de descanso) em uma bicicleta ergométrica, com aparelhos acoplados e com uma máscara.

- A quantidade de carga na bicicleta será escolhida de acordo com a avaliação na VISITA 2.
- No dedo médio da mão esquerda será colocado um aparelho que irá medir a sua pressão arterial durante todo o tempo.
- No seu peito serão colocados eletrodos para medir avaliar a atividade do coração e uma cinta para medir a sua respiração.
- Na região da sua testa, perna, no tórax e pescoço colocaremos aparelhos que avaliarão como está o funcionamento cerebral, da musculatura da perna e da respiração e quantidade de sangue bombeada pelo coração durante o teste.
- O Sr(a) fará os dois testes na bicicleta, entre um teste e outro haverá um tempo de descanso adequado para o Sr(a) se recuperar. Durante esses teste usará uma máscara, que estará ligada à um equipamento e permitirá um auxílio na respiração, que será ajustado de acordo com o conforto que o Sr(a) relatará.
- Junto será feita a coleta de uma pequena amostra de sangue da orelha, e mediremos o oxigênio e lactato (um marcador de atividade física) no seu sangue.
- O Sr(a) poderá pedir a qualquer momento para parar o teste, quando achar que não consegue mais continuar, por exemplo, se sentir falta de ar, tontura ou dor nas pernas, ou também se o médico que estiver realizando o exame achar que precisa interromper antes, para sua segurança.
- Imediatamente após e uma a hora após o teste iremos avaliar a função do seu vaso sanguíneo (artéria) do braço. Utilizaremos um ultrassom com Doppler. O teste irá ocluir o vaso sanguíneo que leva sangue até a sua mão por 5 minutos e após isso iremos avaliar como o seu vaso aumenta de largura. Esse procedimento será realizado nas duas medidas (imediatamente após o exercício e uma hora após o exercício).

O que será diferente nesta visita:

- O Sr(a) realizará dois testes com carga constante durante todo o teste durante um tempo tolerado pelo Sr(a), utilizando uma máscara que auxilia na respiração.

Durante os dois testes estaremos controlando o funcionamento dos seus pulmões e coração, bem como sua pressão arterial. Além disso, um médico irá monitorar todos os dois testes.

As visitas serão realizadas no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) localizado no Departamento de Fisioterapia (DFisio) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Quais os riscos?

A avaliação da função do vaso sanguíneo (artéria) é de baixíssimo risco. Entretanto, durante a oclusão do vaso, o Sr(a) pode ter aumento de pressão, se pode ter pressão alta e tonturas. Para isso será monitorado a pressão arterial durante a oclusão.

O teste de exercício e os testes de função pulmonar são exames de baixíssimo risco para pessoas com a sua doença, principalmente se considerarmos que o Sr(a) não será incluído no estudo caso nós julgemos que exista qualquer risco aumentado para o Sr(a). Entretanto, pelo menos teoricamente, qualquer teste de exercício tem algum risco potencial: batimentos errados do coração (arritmia), pressão alta, tonturas, vômitos e, em raríssimas circunstâncias, parada cardiorrespiratória e morte. Todavia, seu coração estará monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe altamente treinada e equipada para atendê-lo, caso aconteça qualquer emergência.

O exame de sangue exige a retirada de amostra de sangue de sua orelha. Os riscos de coletar amostras de sangue na orelha podem incluir dor e machucado no local da punção (picada). Será também aplicada uma pomada que deixará a orelha vermelha e um pouco dormente.

Garantia de acesso: Ft. Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior, Ft. Renata Trimer, Ft. Audrey Borghi Silva. Telefones para contato: (16)3306 – 6704/ (19) 999-542293

Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Pró-Reitoria de Pesquisa – Via Washington Luiz SP-310, Km. 235 – Caixa Postal 676, CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Fone: + 55 16 3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.br

- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente ou voluntário;
- Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

- Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- O pesquisador assume o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo Coexistência da DPOC na SAOS: impacto da ventilação não invasiva por meio do binível na variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade pressórica e na função endotelial. Eu discuti com o Pesquisador (a) responsável: Ft. Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior, Ft. Renata Trimer, Ft. Audrey Borghi Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. 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. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

(Somente para o responsável do projeto) Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Apêndice II: Ficha de Avaliação

FICHA DE AVALIAÇÃO

Data da avaliação inicial: ____/____/____ Avaliadores: _____

DADOS PESSOAIS

Nome: _____ ID: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: () ____ - _____ Celular: () ____ - _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: ____ Raça: _____

Profissão: _____ Estado civil: _____

() SAUDÁVEL

DIAGNÓSTICO: _____ Médico: _____

HMA e HP: _____

Encaminhada por: _____

Interrogatório Complementar:

C/P: _____

TGI: _____

TGU: _____

EXT: _____

Ortopneia: () Sim () Não

Sibilancia: () Sim () Não

DPN: () Sim () Não

Dor Angionosa: () Sim () Não

Palpitações: () Sim () Não

Edema MMII: () Sim () Não

Perda de Peso: () Sim () Não

Escala de dispneia – () Não tem dispneia

a) MRC modificado

() 0 - Falta de ar somente quando realiza exercícios intensos.

() 1 - Falta de ar quando apressa o passo no plano sobe escadas ou ladeira.

() 2 - Falta de ar no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa com a mesma idade.

() 3 - Falta de ar no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos.

() 4 - Falta de ar para sair de casa ou pra se vestir.

Tabagismo: Sim() NUNCA FUMOU()

Atual () Progresso () Anos/ Maços: _____

Parou há quanto tempo: _____ meses _____ anos

Ingere bebida alcoólica: Sim() Não () Raramente ()

Se sim: Destilado () Fermentado () Quantidade: Pouca () Média() Grande ()

Frequência _____ x/semana

Massa corporal:

Perdeu peso recentemente? Sim () Não ()

Se sim: Quantos Kg? _____ Obs: _____

Pratica atividade física: Sim () Não ()

Se sim: Qual: _____ Tem orientação médica: _____

Frequência _____ x/semana Quantas horas por dia: _____

Nível: Leve () Moderada () Intensa () Há quanto tempo: _____

DESCOMPENSAÇÃO CARDIOLOGICA: () SIM () NÃO

Quantas no último ano: _____

Baixo débito: () Sim () Não

Congestão pulmonar: () Sim () Não

Congestão Sistêmica (anasarca): () Sim () Não

Arritmia: () Sim () Não

DESCOMPENSAÇÃO RESPIRATÓRIA

Dispneia: () Sim () Não

Volume: () Sim () Não

Qualidade: () Sim () Não

CLASSIFICAÇÃO DA EXACERBAÇÃO () 1 () 2 () 3

TRATAMENTO DA EXACERBAÇÃO

CO: () SIM () NÃO TEMPO: DIAS

ATB: () SIM () NÃO TEMPO: DIAS CLASSE:

Numero de hospitalizações no ano:

Última hospitalização:

Número exacerbação respiratória no último ano:

Última exacerbação:

ANTECEDENTES PESSOAIS

- Asma na infância
- HAS
- Obesidade
- Desnutrição
- DM
- Osteoporose
- Depressão
- Dislipidemia
- Anemia
- Doença Tireoidiana
- Doença Aterosclerótica extracardiaca
- Sedentarismo
- TVP
- SAOS
- ICO
- AVC
- Estresse
- Etilismo
- TEP
- Sequela de tuberculose
- Bronquiectasias
- Câncer Qual _____

Você sente dor no peito quando realiza esforço físico?

- Sim Não

Você consegue caminhar uns 6 a 8 quarteirões sem ter que parar para descansar?

- Sim Não

Você consegue subir uma ladeira sem dificuldade?

- Sim Não

Algum médico alguma vez já lhe disse que você não pode praticar atividade física?

- Sim Não

Realizou alguma cirurgia? Há quanto tempo? _____

Tem filhos? Sim Não Há quanto tempo teve o último filho? _____

Medicações em uso:

a)Respiratórios:

SABA Qual? _____ Dose diária: _____

SAMA Qual? _____ Dose diária: _____

SABA + SAMA Qual? _____ Dose diária: _____

- () LABA Qual?_____ Dose diária:_____
- () LAMA Qual?_____ Dose diária:_____
- () CI Qual?_____ Dose diária:_____
- () LABA + CI Qual?_____ Dose diária:_____
- () Xantina Qual?_____ Dose diária:_____
- () Inibidor de PD4 Qual?_____ Dose diária:_____
- () Outros _____
-

b) Cardiovascular/ Doses:

- () IECA/ATII Qual?_____ Dose diária:_____
- () BBLOQ Qual?_____ Dose diária:_____
- () BCCa Qual?_____ Dose diária:_____
- () Inibidor ALDOSTERNA Qual?_____ Dose diária:_____
- () AMIODARONA Qual?_____ Dose diária:_____
- () NITRATO Qual?_____ Dose diária:_____
- () DIURETICO DE ALÇA Qual?_____ Dose diária:_____
- () DIURETICO TIAZIDICO Qual?_____ Dose diária:_____
- () ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO Qual?_____ Dose diária:_____
- () ESTATINA Qual?_____ Dose diária:_____
- () DIGITAL_____ Qual?_____
- () Outros : _____

EXAME FÍSICO

Altura: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____ Kg/m² FC Repouso _____

PA repouso: _____ SapO₂ _____ % Fr: _____ irpm

Ar ambiente () O₂ _____ L/min Cianose _____

() Turgência jugular

AR: _____

Abdome: _____

MMII: _____

Outros achados: _____

Apêndice III: Orientações e Termo de Responsabilidade

ORIENTAÇÕES E TERMO DE RESPONSABILIDADE

Patrimônio n°:

Avaliadores: Data:

Equipamento: () ApneaLink

Acessórios:

Orientações:

O ApneaLink é um equipamento simples, portátil, movido a pilha e versátil, pode ser usado na residência do paciente, com o objetivo de monitorar o sono.

Para a utilização do equipamento:

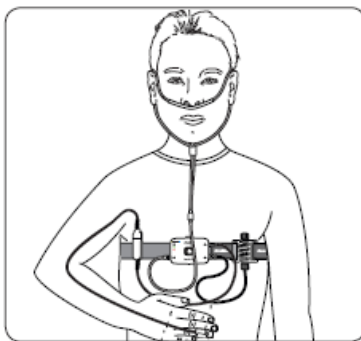
1° Passo: instale o sistema conforme orientado e treinado pessoalmente pelos profissionais responsáveis pelo teste.

Coloque a cinta de forma que fique justa no tórax e com o equipamento voltado para frente.

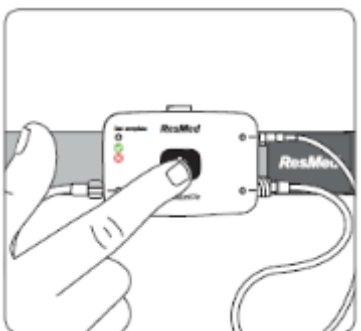
Posicione corretamente a cânula de silicone no nariz, passando em volta das orelhas e se prendendo embaixo do queixo, lembre-se que a cânula nasal deve ser mantida durante toda a noite.

Coloque o sensor no dedo, com a descrição NONIN 7000A voltado para cima, tenha atenção e cuidado para que o sensor fique bem fixo no dedo.

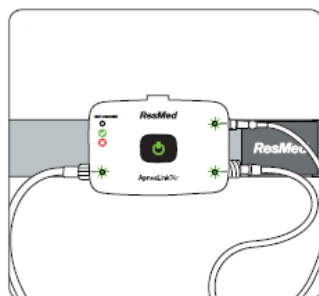
Após corretamente instalado o sistema tem esta aparência abaixo:



2° Passo: Pressione durante três segundos o botão de ligar no centro do equipamento, até a luz acender, conforme representado na figura abaixo:



3º Passo: Veja se as luzes ao lado dos acessórios que estão sendo utilizados estão verdes. Se alguma delas estiver vermelha e piscando, o acessório não está conectado corretamente.



4º Passo: Registrar os seguintes dados no diário:

| Diário de registro. (Favor preencher todas as questões) |
|--|
| Horário que o equipamento foi ligado (quanto se deitar para dormir): _____ |
| Tempo aproximado até adormecer: _____ |
| Quantidade de vezes que acordou no período noturno e o horário: _____ |
| Horário que o equipamento foi desligado (quando acordar): _____ |
| <i>Observações:</i> |
| _____ |
| _____ |
| _____ |
| _____ |

Termo de Responsabilidade

Declaro que recebi e compreendi todas as informações a respeito do uso do equipamento ApneaLink e declaro ainda para fins de RESPONSABILIDADE, que recebi nesta data o equipamento acima citado em perfeitas condições de uso, devendo zelar pela sua guarda, conservação e devolução no prazo estabelecido.

Nome:

RG:

CPF:

Endereço:

Fone:

Assinatura:

Data da Devolução Estabelecida: ____/____/____

Data da Devolução Efetuada: ____/____/____

ANEXOS

Anexo I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Coexistência da DPOC com a SAOS: impacto na variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade pressórica em repouso e durante o exercício

Pesquisador: Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54488116.0.0000.5504

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia - PPGFT

Patrocinador Principal: Programa de Apoio a Planos de Reest e Exp. das Universidades Federais - REUNI

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.484.831

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal observacional controlado que será realizado com pacientes com diagnóstico de DPOC e DPOC com sobreposição de SAOS no laboratório (LACAP) com objetivo de Analisar os efeitos agudos da ventilação não invasiva pelo modo binível na capacidade de exercício, no comportamento cardiovascular e autonômico, bem como na função endotelial durante o exercício em pacientes com DPOC e com sobreposição de SAOS. Terá como principal desfecho "elucidar os efeitos agudos que a ventilação não invasiva binível exerce sobre o comportamento cardiovascular, autonômico e da função endotelial de indivíduos com DPOC e com DPOC e sobreposição de SAOS durante a prática de exercício físico. O estudo será dividido em duas fases de avaliação.

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador responsável descreve como objetivo primário "Analisar os efeitos agudos da ventilação não invasiva modo binível na capacidade do exercício, comportamento cardiovascular e autonômico e da função endotelial durante o exercício em pacientes com DPOC e com sobreposição de SAOS. E descreve como objetivo secundário "Analisar a coexistência de DPOC e SAOS em uma população com diagnóstico de DPOC; Avaliar o comportamento autonômico cardíaco através da VFC no repouso, durante e após o exercício realizado associado à utilização de VNI

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP **Município:** SAO CARLOS

Telefone: (18)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 1.484.831

modo binível nos pacientes com DPOC e DPOC–SAOS; Avaliar o comportamento barorreflexo através da análise da variabilidade da pressão arterial (VPA) no repouso, durante o exercício realizado com a utilização de VNI modo binível e após nos pacientes com DPOC e DPOC–SAOS; Avaliar o comportamento vascular através da análise da vasodilatação mediada pelo fluxo, durante o repouso e após o exercício realizado com a utilização de VNI modo binível nos pacientes com DPOC e

DPOC–SAOS; Avaliar o consumo de oxigênio muscular respiratório, periférico e cerebral em repouso e durante o exercício realizando a utilização de VNI modo binível nos pacientes com DPOC e DPOC–SAOS."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador responsável descreve como riscos que "Na primeira fase da pesquisa, os voluntários serão submetidos à avaliação de questionários específicos, função pulmonar e exame domiciliar do sono. Na aplicação dos questionários específicos, os voluntários podem ser expostos à riscos psicológicos, principalmente durante a entrevista com o questionário de qualidade de vida Saint George, isso porque os voluntários podem se entristecer ao serem indagados sobre sua condição física e sobre o impacto e limitações que a patologia causa na sua vida, em vista disso, para minimizar esses efeitos, os questionários serão aplicados pelo mesmo pesquisador (previamente treinado e conhecedor dos questionários) de forma individualizada e em local apropriado. No teste de função

pulmonar, os voluntários realizarão um teste de expiração forçada e será administrado um medicamento (broncodilatador), expondo os voluntários à riscos físicos, a fim de minimizar esses riscos, será mensurado a pressão arterial e a frequência cardíaca desses voluntários antes do teste. No entanto como os voluntários serão triados em um ambulatório de pneumologia, e todos já realizaram o teste de espirometria anteriormente a esta pesquisa, acreditamos que esse risco é reduzido. Na avaliação domiciliar do sono, os voluntário irão dormir com um equipamento, que consiste em cateter nasal, faixa no tórax com o equipamento acoplado, e com oxímetro de pulso no dedo, assim o voluntário pode sentir algum desconforto durante o sono, para reduzir essa sensação de desconforto todos os procedimentos são explicados de forma detalhada ao paciente. Na segunda fase os voluntários realizarão teste cardiopulmonar máximo e teste de carga constante (80% carga do teste máximo) até a tolerância máxima utilizando dois ajustes de ventilação não invasiva, por se tratarem de exercício máximo e de alta intensidade em voluntários com doenças graves, os testes serão acompanhados por médico e por equipe especializada e treinada, com todos os equipamentos (desfibrilador, carrinho de emergência, etc) a disposição.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 1.484.831

Durante esses testes será coletado sangue do lobo da orelha para teste de lactato e glicemia durante o exercício, tal teste pode expor o paciente a um leve desconforto.

Como benefícios descreve que "Os voluntários que participarão da pesquisa serão triados em ambulatório de pneumologia que encontra-se integrado ao sistema único de saúde (SUS), dessa forma os voluntários realizarão testes e exames da sua saúde (espirometria, exame do sono, capacidade de exercício, entre outros) e receberão cópia e laudos de todos os testes e exames, não havendo nenhum custo financeiro. Os voluntários terão também avaliação médica gratuita de pneumologia, a fim de garantir que os voluntários estejam com a sua doença estável e medicação otimizada. Tal acompanhamento da saúde desses voluntários que possuem patologia pulmonar grave é fundamental para saúde desses indivíduos, tendo em vista que estudos mostram que esse acompanhamento reduz risco de exacerbações e de piora do quadro clínico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa possui relevância à área em questão. O cronograma de execução está adequado sendo que as atividades terão início em junho de 2016. Oriente o pesquisador quanto a atualização da Resolução para nº466/2012, pois descreve nos aspectos éticos "...em atendimento a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto datada e assinada adequadamente. O TCLE esta de acordo com a Resolução nº466/2012 do CNS.

Recomendações:

Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos recomenda que os pesquisadores responsáveis consultem as normas do CEP e a resolução nº 466 de 2012, disponíveis na página da Plataforma Brasil em caso de dúvidas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|---------|----------|-------|----------|
|----------------|---------|----------|-------|----------|

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
 UF: SP Município: SAO CARLOS
 Telefone: (16)3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 1.484.831

| | | | | |
|---|--|------------------------|---------------------------------------|--------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_582275.pdf | 04/03/2016 17:28:30 | | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHADEROSTO_PLATAFORMABRASIL.pdf | 04/03/2016 17:27:13 | Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Plataforma_Brasil_2.pdf | 02/03/2016 13:55:18 | Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA.pdf | 02/03/2016 13:53:03 | Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_DPOC_SAOS_LUIZ.docx | 02/03/2016 13:38:09 | Luiz Carlos Soares de Carvalho Junior | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 07 de Abril de 2016

Assinado por:
Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9883

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Anexo II: Teste de Avaliação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

O seu nome:

Data de hoje:



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

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

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

Por exemplo: Estou muito feliz Estou muito triste

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

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

Anexo III: Carta de Aceite do Estudo I ao Periódico Internacional

----- Mensagem encaminhada -----

De: Ms Vivienne Gee <viviennegee@dovepress.com>

Para: Mr Carvalho Jr <junior_carvalho99@yahoo.com.br>

Enviado: segunda-feira, 4 de junho de 2018 22:21:58 BRT

Assunto: Dove Medical Press: Submission accepted for publication

Dear Mr Carvalho Jr,

I am pleased to inform you that your submission, "COPD assessment test and FEV1: Do they predict oxygen uptake in COPD?", has been accepted for publication in "International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease". The publication processing fee is now payable before your paper can be progressed any further and an invoice is accessible here: https://www.dovepress.com/invoice.php?i_key=SaiA1sO9vVJj0XycWXXj14j29789 (If you require any amendments to your invoice please reply to this email. Please note invoices cannot be amended once a payment has been made)

The above acceptance for publication is conditional upon the required copyright permissions being obtained, if applicable.

The fee can be paid by credit card (Visa, MasterCard or AMEX) or bank transfer*. Instructions are given below, which we strongly recommend you read before organizing payment.

Please note that we do NOT accept payment by check.

Paying by credit card:

Click on the URL given above to be taken to our secure credit card payment gateway. Because credit card payments are immediate, we recommend using this method to ensure that processing of your paper continues promptly. When processing your payment through the secure credit card system you will need to remain on the payment pages until the transaction has completed – either successful or failed. Do not close your browser during this time.

Paying by bank transfer:

Please forward the invoice accessible through the URL given above together with this information to your organization's accounts administrator:

Dove Medical Press Ltd.
Bank of Scotland.
300 Lawnmarket, Edinburgh, EH1 2PH, United Kingdom.
Account name: Dove Medical Press Ltd NO2 A/C.
Account No. 06024718 Sort Code: 12-17-40.
VAT No. GB 834 5642 20
IBAN: GB08 BOFS 1217 4006 0247 18.
SWIFT BIC: BOFSGB21274.

IMPORTANT NOTES WHEN PAYING BY BANK TRANSFER:

* Bank transfer costs: If paying by bank transfer you must ensure that the full amount of the invoice is transferred to Dove Medical Press. Any bank fees should be at the senders expense as under-payment of your invoice will result in delays to your paper being published.

- Please instruct your accounts administrator to include your submission ID in the payment information provided when the transfer is initiated.

PLEASE NOTE: We do not accept payment by check.

Questions:

I can be contacted by email at:
viviennegee@dovepress.com

Receipts:

If you require a receipt please let me know.

The acceptance of your paper is subject to all outstanding content-related queries being addressed to the satisfaction of the Publisher.

What happens after payment is received:

Your manuscript will be sent for copy editing, proofreading and typesetting. After typesetting has been completed the author proof will be sent to you for correction as needed. We will then send your corrections to be incorporated into the author proof by the typesetter. The updated proof will be sent to you when it is available. When no further corrections are needed on your proof, we will begin the approval process.

You will be notified as soon as your paper is published, and a new article notification will be emailed to all opt-in users for the journal.

If you have any questions about your paper please contact us at any time, we welcome your feedback.

Yours sincerely

Ms Vivienne Gee
Dove Medical Press
www.dovepress.com - open access to scientific and medical research
167369

Anexo IV: Comprovante de Submissão do Estudo II ao Periódico Internacional

----- Forwarded message -----

From: Respiratory Medicine Editorial Office" <eesserver@eesmail.elsevier.com>

Date: 2018-08-01 16:34 GMT-03:00

Subject: Thank you for your submission to Respiratory Medicine

To: audrey@ufscar.br, audreyborghi@gmail.com

*** Automated email sent by the system ***

Dear Professor Borghi-Silva,

Thank you for sending your manuscript Overlap syndrome: the coexistence of OSAS further impairs cardiorespiratory fitness in COPD for consideration to Respiratory Medicine. Please accept this message as confirmation of your submission.

When should I expect to receive the Editor's decision?

For Respiratory Medicine, the average editorial time (in weeks) from submission to final decision is: 9.

What happens next?

Here are the steps that you can expect as your manuscript progresses through the editorial process in the Elsevier Editorial System (EES).

1. First, your manuscript will be assigned to an Editor and you will be sent a unique reference number that you can use to track it throughout the process. During this stage, the status in EES will be "With Editor".

2. If your manuscript matches the scope and satisfies the criteria of Respiratory Medicine, the Editor will identify and contact reviewers who are acknowledged experts in the field. Since peer-review is a voluntary service, it can take some time but please be assured that the Editor will regularly remind reviewers if they do not reply in a timely manner. During this stage, the status will appear as "Under Review".

Once the Editor has received the minimum number of expert reviews, the status will change to "Required Reviews Complete".

3. It is also possible that the Editor may decide that your manuscript does not meet the journal criteria or scope and that it should not be considered further. In this case, the Editor will immediately notify you that the manuscript has been rejected and may recommend a more suitable journal.

For a more detailed description of the editorial process, please see Paper Lifecycle from Submission to Publication: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/160/p/8045/

How can I track the progress of my submission?

You can track the status of your submission at any time at <http://ees.elsevier.com/YRMED>

Once there, simply:

1. Enter your username: Your username is: audrey@ufscar.br

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/YRMED/automail_query.asp

2. Click on [Author Login]. This will take you to the Author Main Menu

3. Click on [Submissions Being Processed]

Many thanks again for your interest in Respiratory Medicine.

Kind regards,

Professor J Virchow

Manuscript Number:

Title: Overlap syndrome: the coexistence of OSAS further impairs cardiorespiratory fitness in COPD

Article Type: Research paper

Section/Category: COPD

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Obstructive Sleep Apnea; Exercise Testing; Cardiorespiratory fitness

Corresponding Author: Professor Audrey Borghi-Silva, PhD

Corresponding Author's Institution: Federal University of Sao Carlos

First Author: Luiz Carlos Soares Carvalho-Junior

Order of Authors: Luiz Carlos Soares Carvalho-Junior; Renata Trimer, PhD; Katiany L Zangrando; Guilherme P Arêas; Flávia R Caruso, PhD; José C Bonjorno-Junior, PhD; Cláudio R Oliveira, PhD; Renata G Mendes, PhD; Audrey Borghi-Silva, PhD;

Abstract: Background: Cardiorespiratory fitness (CRF) is an important prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and may be affected by other comorbidities. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) negatively impacts exercise tolerance. However, no previous study has evaluated the impact of overlap syndrome on the determinants of maximal aerobic capacity in patients with COPD. Accordingly, the authors tested the hypothesis that patients with both COPD and OSAS would demonstrate a greater impairment in CRF, especially in those with more severe COPD.

SUBJECTS AND METHODS: Individuals with COPD were recruited and underwent two visits to the laboratory and also received a home visit. At the first visit, clinical and spirometric evaluations were performed. Subsequently, subjects received a home visit for sleep evaluation. Those with an apnea-hypopnea index (AHI) < 15 episodes/h were allocated to the COPD only group and those with an AHI \geq 15 episodes/h were allocated to the overlap syndrome group. On the second visit to the laboratory, subjects underwent a symptom-limited cardiopulmonary exercise test (CPET). For better understanding of the effect of overlap syndrome, subjects were divided into four groups according to the severity of COPD and coexistence of OSAS: COPD I/II; overlap I/II; COPD III/IV; and overlap III/IV.

RESULTS: A total of 268 subjects were screened, of whom 31 were included: 15 in the COPD group and 16 in the overlap syndrome group. The groups exhibited similar anthropometric and clinical characteristics. With respect to CPET responses, the overlap syndrome group exhibited higher values for peak carbon dioxide ($\dot{V}'CO_2$), respiratory exchange ratio and minute ventilation ($\dot{V}'E$), as well as peak systolic and diastolic blood pressure ($p < 0.05$). The severity of COPD, independent of OSAS, negatively affected peak work, oxygen consumption ($\dot{V}'O_2$), oxygen pulse, and oxygen saturation ($p < 0.05$). However, the severity of COPD associated with OSAS produced a more negative impact on peak $\dot{V}'O_2$, and circulatory power ($p < 0.05$) in these patients.

CONCLUSION: The coexistence of COPD and OSAS resulted in higher levels of hemodynamic and ventilatory responses to $\dot{V}'CO_2$ and a lower intercept of the $\dot{V}'E/\dot{V}'CO_2$ linear relationship at maximal exercise compared with COPD alone. However, greater severity of COPD produced marked negative impact on exercise performance, $\dot{V}'O_2$, and circulatory power in patients with both COPD and OSAS.

Suggested Reviewers: Jonathan Myers, PhD
Stanford University
jamyers@wustl.edu

Lawrence Cahalin
l.cahalin@gmail.com
Expertise in respiratory physiology