

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

TESE DE DOUTORADO

**EFEITO DA PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA NAS VIAS AÉREAS
SOBRE A HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA E A CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO EM PORTADORES DE DPOC**

Dannuey Machado Cardoso

Porto Alegre, 2019

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

**EFEITO DA PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA NAS VIAS AÉREAS
SOBRE A HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA E A CAPACIDADE DE
EXERCÍCIO EM PORTADORES DE DPOC**

Dannuey Machado Cardoso

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Marli Maria Knorst

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Cardoso, Dannuey Machado

Efeito da pressão positiva expiratória nas vias aéreas sobre a hiperinsuflação dinâmica e a capacidade de exercício em portadores de DPOC / Dannuey Machado Cardoso. -- 2019.

130 f.

Orientadora: Marli Maria Knorst.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Respiração com pressão positiva. 2. Capacidade inspiratória. 3. Capacidade de exercício. 4. Hiperinsuflação dinâmica. 5. Doença pulmonar obstrutiva crônica. I. Knorst, Marli Maria, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, minha irmã e toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Marli Maria Knorst, pelos ensinamentos e compreensão ao longo deste trajeto, o que contribuiu para que eu concluísse o Doutorado.

Ao Prof. Danilo Cortozi Berton pelas contribuições sempre de extrema pertinência.

A equipe de profissionais do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela compreensão e colaboração durante o processo de atendimento aos pacientes da amostra.

À colega Graciele Sbruzzi pela contribuição durante o processo de realização da metanálise.

Ao colega Ricardo Gass, pelo incansável apoio e colaboração durante a realização dos testes de exercício cardiopulmonar, sem sua contribuição não seria possível a conclusão desta Tese.

Às minhas irmãs de coração pelo apoio e incondicional incentivo que foram muito importantes para que conseguisse concluir o Doutorado.

*“O sábio nunca diz tudo o que pensa,
mas pensa sempre tudo o que diz”.*

Aristóteles

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	7
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	14
1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica	18
2.1.1 Definição	18
2.1.2 Epidemiologia	19
2.1.3 Diagnóstico	21
2.1.4 Fisiopatologia	24
2.1.5 Manifestações clínicas	28
2.2 Hiperinsuflação pulmonar	31
2.2.1 Hiperinsuflação pulmonar estática	35
2.2.2 Ponto de igual pressão e a limitação de fluxo	37
2.2.3 Hiperinsuflação pulmonar dinâmica	39
2.2.4 Avaliação da hiperinsuflação pulmonar estática.....	40
2.2.5 Avaliação da hiperinsuflação pulmonar dinâmica	43
2.3 Limitação da capacidade de exercício	44
2.3.1 Limitação da capacidade de exercício com membros superiores..	47
2.4 Pressão positiva expiratória	49
2.4.1 Efeitos respiratórios	51
2.4.2 Efeitos hemodinâmicos	53
2.4.3 Efeito sobre a capacidade de exercício	54
3 JUSTIFICATIVA	55
4 OBJETIVOS	57
4.1 Objetivo geral	57
4.2 Objetivos específicos	57
5 REFERÊNCIAS	58
6 ARTIGO 1	75
7 ARTIGO 2	96

8 CONCLUSÕES	117
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	118
10 APÊNDICES	119
10.1 Termo de consentimento livre e esclarecido	119
10.2 Ficha de elegibilidade	121
10.3 Ficha de coleta de dados	122
11 ANEXOS	126
11.2 Índice de dispneia MRC modificado	126
11.3 Índice de dispneia basal de Mahler (BDI)	127
11.4 Escala de Borg modificada	128
11.5 Teste de avaliação da DPOC – COPD Assesment Test (CAT).....	129

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ASVD: Atividades simples de vida diária
AVD: Atividades da vida diária
BOLD: *Burden of obstructive lung diseases*
CI: Capacidade inspiratória
CID-10: Classificação internacional de doença e problemas relacionados à saúde
cmH₂O: Centímetros de água
CO: monóxido de carbono
CPAP: Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CPT: Capacidade pulmonar total
CRF: Capacidade residual funcional
CV: Capacidade vital
CVF: Capacidade vital forçada
CXCL8: Quimiocina ligante 8 (motivo C-X-C)
DAMPs: Padrões Moleculares Associados a Danos
DC: Débito cardíaco
DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica
EELV: Volume pulmonar expiratório final
EILV: Volume pulmonar inspiratório final atingível
EM: Eficiência mecânica
ENA-78: Proteína epitelial de ativação de neutrófilos-78
EPAP: Pressão positiva expiratória nas vias aérea
FC: Frequência cardíaca
FR: Frequência respiratória
FEF_{25-50%}: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 50% da capacidade residual funcional
GM-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
GOLD: *Global Initiative for chronic obstructive lung disease*
GRO-a: Oncogene relacionado com o crescimento-a
HD: Hiperinsuflação dinâmica
IAH: Índice de apneia-hipopneia
IgA: Imunoglobulina A
IgG: Imunoglobulina G

II: Inspirômetro de incentivo
IL: Interleucina
IL-1 β : Interleucina 1 β
IM : Íntima-média
IMC: Índice de massa corporal
IMLG: Índice de massa livre de gordura
LFE: Limitação ao fluxo expiratório
LTB4: Leucotrieno B4
MMII: Membros inferiores
mmHg: Milímetros de mercúrio
MMP: Matriz metaloproteinase
MMP-8: Metaloproteinases de matriz-8
MMP-9: Metaloproteinases de matriz-9
MMSS: Membros superiores
NE: Neutrófilos elastase
NF κ B: Fator nuclear kappa B
NIPPV: Ventilação não-invasiva com pressão positiva
Nrf2: *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*
O₂: oxigênio
P: Pressão
PaCO₂: Pressão parcial de gás carbônico arterial
PAD: Pressão arterial diastólica
P_{alv}: Pressão alveolar
PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos
P_{ao}: Pressão de abertura das vias aéreas
PaO₂: Pressão parcial arterial de oxigênio
PAS: Pressão arterial sistólica
P_{aw}: Pressão de vias aéreas
PCR: Proteína C reativa
PEEPi: Pressão positiva expiratória final intrínseca
PEP-mask: Positive expiratory pressure-mask
PLATINO: Projeto Latino-Americano de investigação da doença pulmonar obstrutiva
POE: Pletismografia optoeletrônica
PRRs: Receptores de reconhecimento de padrões

PSV: Ventilação com pressão de suporte
P-V: Pressão-volume
RAGE: Receptor para produtos de glicação avançada
ROS: Espécies reativas de oxigênio
SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo
SpO₂: Saturação periférica de oxigênio
SUS: Sistema Único de Saúde
TC6m : Teste de caminhada de seis minutos
TGF- β : Fator de transformação do crescimento β
TLTs: Receptores *Toll-like*
TNF: Fator de necrose tumoral
TNF: Fator de necrose tumoral
V/Q: Relação ventilação/perfusão
V: Volume
VC: Volume corrente
VE: Ventrículo esquerdo
VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF₆: Volume expiratório forçado em 6 segundos
VNI: Ventilação não invasiva
VO₂: Consumo absoluto de oxigênio
VR/CPT: Relação entre volume residual e a capacidade pulmonar total
V_r: Volume de relaxamento
VR: Volume residual
V_{relax}: Volume de equilíbrio estático do sistema respiratório relaxado
VRI: Volume de reserva inspiratório
VS: Volume sistólico
V̇_E/MVV%: Proporção entre a ventilação pulmonar e ventilação voluntária máxima

LISTA DE FIGURAS

Figuras do referencial teórico

Figura 1. Reação inflamatória na DPOC	27
Figura 2. Relação de fluxo-pressão com iso-volume	33
Figura 3. Ilustração do mecanismo de obstrução das vias aéreas na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) provocando aprisionamento aéreo e resultando em hiperinflação	34
Figura 4: Relações pressão-volume do sistema respiratório total em indivíduos saudáveis (A) e com DPOC (B)	37
Figura 5. O modelo de pontos de igual pressão e a limitação ao fluxo expiratório	39

Figuras do artigo 1

Figure 1. Flow diagram of the studies included	89
Figure 2. Comparison of inspiratory capacity <i>versus</i> EPAP from 5 to 10 cmH ₂ O	93
Figure 3. Comparison between exercise capacity with EPAP application at different blood pressure levels	93
Figure 4. Comparison of dyspnea sensation with 5 and 10 cmH ₂ O EPAP ...	94
Figure 5. Comparison between respiratory rate with EPAP application at different blood pressure levels	94
Figure 6. Comparison of oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry with 5 to 10 cmH ₂ O EPAP	95
Figure 7. Comparison of leg discomfort with 10 cmH ₂ O EPAP	95

Figuras do artigo 2

Figure 1. Study design and flowchart	111
Figure 2. Tolerância ao exercício nos membros superiores com e sem aplicação de EPAP	115
Figure 3. Upper limb exercise tolerance with and without application of EPAP	116

LISTA DE TABELAS

Tabelas do referencial teórico

Tabela 1. Classificação da DPOC, segundo GOLD	22
Tabela 2 - Evidências de inflamação sistêmica em pacientes com DPOC	24

Tabelas do artigo 1

Table 1. Characteristics of included studies using positive expiratory pressure through a device	90
Table 2. Risk of bias of included studies	91
Table 3. Quality of evidence using The GRADE approach	92

Tabelas do artigo 2

Table 1. Baseline characteristics of the subjects	112
Table 2. Metabolic, ventilatory, cardiac, and sensory responses to upper limb cycling incremental cardiopulmonary exercise testing	113
Table 3. Physiological responses of EPAP use at rest and at the end of a constant load upper limb cardiopulmonary exercise test	114

RESUMO

Introdução: A pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) apresenta uma ampla aplicabilidade, seja como estratégia para reexpansão pulmonar, para eliminação de secreção pulmonar ou para reduzir a hiperinsuflação. Entretanto, não há consenso na literatura quanto aos reais benefícios da EPAP em reduzir a hiperinsuflação dinâmica (HD) e aumentar a tolerância ao exercício em indivíduos com DPOC. **Objetivo:** Investigar os efeitos da aplicação da pressão positiva expiratória nas vias aéreas durante teste de esforço submáximo sobre a HD e a capacidade de exercício em portadores de DPOC. **Método:** Foi realizada uma metanálise a partir de uma busca sistemática nas bases de dados *PubMed*, *EMBASE*, *PeDRO* e *Cochrane*, além de busca manual. Foram incluídos estudos que avaliaram o efeito da pressão positiva expiratória durante o exercício com membros inferiores (MMII) sobre a HD, capacidade de exercício, sensação de dispneia, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e percepção de esforço em MMII. Foi realizado também um estudo *crossover* com dezenove sujeitos com DPOC moderada a muito grave (9 homens, idade 63.2 ± 8.4 anos, VEF₁ 36 ± 11.8 %pred), os quais foram randomizados para realização de dois testes de endurance em cicloergometro de membros superiores (MMSS). Em um dos testes o sujeito utilizou a EPAP de 10 cmH₂O, sendo o outro teste realizado em respiração espontânea (sem EPAP). A capacidade inspiratória (CI), o tempo total de exercício (Tlim), a SpO₂, além da sensação de dispneia e esforço percebidos foram mensurados. **Resultados:** Em relação à metanálise, a EPAP não modificou a HD nem melhorou a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC. No estudo *crossover*, que avaliou o efeito da EPAP durante a realização de exercícios com MMSS, não houve alteração significativa da CI quando comparado o teste com e sem EPAP (p=0.675), da capacidade de exercício (p=0.314), da sensação de dispneia (p=0.856) e do esforço percebido em MMSS (p=0.881). **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que a EPAP, utilizada durante o exercício, não melhora a HD, a tolerância ou os sintomas no exercício. Entretanto, estudos maiores e com maior qualidade são necessários para esclarecer o potencial benefício da EPAP nessa população.

Palavras-chave: DPOC; Respiração com pressão positiva; Capacidade inspiratória; Tolerância ao exercício.

ABSTRACT

Introduction: Expiratory positive airway pressure (EPAP) is commonly used either as a technique for lung re-expansion, to eliminate pulmonary secretions, or reduce hyperinflation. However, there is no consensus regarding the use of EPAP to reduce dynamic hyperinflation (DH) and increase exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Objective:** To investigate the effects of EPAP during submaximal exercise on DH and exercise capacity in patients with COPD. **Method:** A meta-analysis was performed based on a systematic search in *PubMed*, *EMBASE*, *PEdro*, and *Cochrane* databases and a manual search. We included studies that assessed the effect of EPAP during exercise with lower limbs (LL) on DH, exercise capacity, dyspnea sensation, respiratory rate, peripheral oxygen saturation (SpO₂), and perceived effort in the LL. Additionally, a cross over study was performed on 19 subjects with moderate to very severe COPD (9 men, aged 63.2 ± 8.4 years, FEV₁ 36 ± 11.8% predicted). The subjects were randomized and they performed 2 endurance tests using an upper limb (UL) cycle ergometer. In one test, an EPAP of 10 cmH₂O was used for the subjects, and the other test was performed with spontaneous breathing (without EPAP). Inspiratory capacity (IC), total exercise time, SpO₂, dyspnea sensation, and perceived effort were measured. **Results:** In the meta-analysis, EPAP did not modify DH or improve exercise tolerance in patients with COPD. In the crossover study, which assessed the effect of EPAP during exercises with UL, there were no significant changes in IC (p=0.675), exercise capacity (p=0.314), dyspnea sensation (p=0.856), and perceived effort in UL (p=0.881) between the test with and without EPAP. **Conclusions:** Our results suggest that EPAP used during exercise does not improve DH, exercise tolerance, or exercise symptoms. However, more comprehensive and higher quality studies are needed to clarify the potential benefit of EPAP in this population.

Keywords: COPD; Positive pressure breathing; Inspiratory capacity; Exercise tolerance.

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença evitável e tratável, caracterizada por obstrução nas vias aéreas e pulmões, geralmente, persistente e progressiva, associada a uma resposta inflamatória crônica provocada por exposição a partículas ou gases nocivos.¹ Essas exposições cumulativas ao longo de décadas, muitas vezes está diretamente relacionada com a prevalência do consumo de tabaco, embora com menor frequência esta também possa ser provocada pela exposição ocupacional.²

Os pacientes com DPOC geralmente procuram atendimento médico quando apresentam sintomas respiratórios, principalmente dispneia persistente e progressiva.³ No entanto, devido à subutilização dos testes de função pulmonar e à natureza não específica dos sintomas, a DPOC muitas vezes só é reconhecida numa fase avançada. De fato, muitos pacientes são diagnosticados com DPOC depois de serem hospitalizados devido a uma exacerbação grave.⁴

Neste contexto, as alterações ocorridas na mecânica ventilatória, ao longo do curso da DPOC, provocam perda da capacidade elástica alveolar com consequente aumento da complacência pulmonar e alteração da relação ventilação/perfusão (V/Q).⁵ Tais alterações fisiopatológicas ocasionam aumento do espaço morto fisiológico e o desenvolvimento de hiperinsuflação dinâmica (HD) que podem resultar em retificação diafragmática e ineficiência da biomecânica respiratória.^{6,7} Ainda tem sido proposto que a DPOC provoca, no doente, um estado de fadiga muscular respiratória crônica devido à carga mecânica excessiva, como resultado da elevada resistência ao fluxo aéreo e hiperinsuflação pulmonar, o que dá origem a uma relação comprimento-tensão desfavorável ao trabalho respiratório, tornando esse menos eficiente.⁸⁻¹⁰

A redução da HD é, portanto, um objetivo importante no tratamento da DPOC.¹¹⁻¹³ Diversas intervenções podem reduzir a hiperinsuflação em pacientes com DPOC, incluindo cirurgia de redução do volume pulmonar, redução broncoscópica do volume pulmonar, farmacoterapia e programas de reabilitação.¹³⁻¹⁶ As combinações de diferentes abordagens terapêuticas são consideradas ainda mais eficazes na redução da hiperinsuflação e na melhora dos sintomas.¹³

Além dessa limitação central, uma consequência periférica comum da DPOC é a disfunção da musculatura periférica.¹⁷ Em comparação com indivíduos saudáveis, as pessoas com DPOC apresentam alterações estruturais musculares intrínsecas que incluem disfunção mitocondrial,¹⁸ uma mudança de fibra muscular tipo I em direção à fibra IIx,¹⁹ bem como pobre capacidade oxidativa.²⁰ Além disso, durante atividades que envolvem os membros inferiores (MMII), pessoas com DPOC apresentam redução da capacidade aeróbica,²¹ da eficiência mecânica (EM; trabalho por unidade de oxigênio consumido),²² maior quantidade de fadiga para o mesmo consumo absoluto de oxigênio (VO_2)²³ e mudanças no metabolismo do quadríceps com menor carga de trabalho.²⁴

As atividades com os membros superiores (MMSS) também são mal toleradas por muitos indivíduos com DPOC, particularmente, quando os braços não são sustentados e são elevados acima da altura do ombro.²⁵ Em comparação com indivíduos saudáveis, as pessoas com DPOC demonstraram maior hiperinsuflação e aumento da dispneia percebida, apesar das menores respostas cardiorrespiratórias durante o exercício de pico com MMSS.²⁶ Essas diferenças podem, pelo menos em parte, ser explicadas pelo fato de que a elevação dos MMSS aumenta a capacidade residual funcional e a carga elástica dos músculos inspiratórios, reduzindo a capacidade de geração de força.²⁷ Além disso, durante as atividades do braço sem suporte, os músculos acessórios da respiração mostraram-se menos disponíveis para auxiliar na ventilação, pois são recrutados para suporte postural.²⁸

Estudos anteriores demonstraram similar ou maior EM durante exercício em cicloergômetro para MMSS em comparação com os MMII em indivíduos com DPOC.²⁹ Esses achados estão em contraste com o que foi observado em indivíduos saudáveis, onde a EM durante a utilização de cicloergômetro para MMSS foi menor do que em MMII.³⁰ Além disso, outro estudo mostrou que, para um dado VO_2 , a resposta da dispneia é comparável durante o cicloergômetro para MMSS e MMII em indivíduos com DPOC.³¹ Esses achados mostram que o exercício com MMSS pode ser tão exigente quanto o com os MMII em indivíduos com DPOC e pode ser tão eficaz quanto a ergometria de MMII para maximizar os benefícios fisiológicos do exercício de *endurance*.³² No entanto, em outro estudo que avaliou o impacto das restrições ventilatórias na

relação potência-duração do exercício com MMSS em DPOC, tais restrições não limitaram o exercício sustentado dos MMSS na potência crítica.³³

Neste sentido, estudos tem avaliado a eficácia da pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) para melhorar a capacidade de exercício e reduzir o surgimento da HD.³⁴⁻⁴⁰ Atualmente, a pressão positiva expiratória tem sido frequentemente utilizada na reabilitação pulmonar como um exercício respiratório, especialmente em termos de assistência na remoção de secreções, e pode ser aplicada por várias técnicas, incluindo respiração com freio labial, osciladores orais de alta frequência e máscara de EPAP.⁴¹

No entanto, os efeitos da pressão positiva expiratória durante o exercício em pacientes com DPOC foram pouco estudados e os estudos disponíveis neste grupo de pacientes são contraditórios.^{34,35,38,42,43} Ainda, os estudos publicados sobre este tema avaliaram apenas o efeito da EPAP quando os exercícios foram realizados com MMII, não havendo até o momento dados na literatura avaliando os efeitos da EPAP sobre a HD e a capacidade de exercício durante realização de exercícios com MMSS em pacientes com DPOC.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica

2.1.1 Definição

A DPOC é caracterizada pela limitação crônica e progressiva do fluxo aéreo, associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões às partículas nocivas ou gases, gerando uma gama de alterações patológicas dos pulmões, algumas com efeitos extrapulmonares significativos e importantes comorbidades que podem contribuir para a gravidade da doença.⁶

As manifestações clínicas típicas da DPOC incluem bronquite crônica, um estado de inflamação das vias aéreas de grande calibre e remodelação, e enfisema, uma doença das vias respiratórias distais e do parênquima pulmonar, que se manifesta como a perda de área de superfície disponível para as trocas gasosas. Os pacientes podem apresentar tosse com expectoração crônicas, dispneia, tolerância ao exercício reduzida e dificuldade para realizar as atividades de vida diária. Estes sintomas podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes e a doença pode evoluir ao longo dos anos para hipoxemia crônica e/ou insuficiência respiratória hipercápnic. Além disso, manifestações sistêmicas da DPOC, como a inflamação sistêmica, alterações do metabolismo, eventos cardiovasculares e câncer podem contribuir para a morte prematura desses pacientes.⁴⁴

Nos portadores de DPOC ocorre ainda maior consumo de oxigênio (O₂) pelos músculos respiratórios, devido ao aumento do trabalho respiratório e diminuição da EM destes músculos. O trabalho muscular respiratório nesses pacientes estará aumentado devido às alterações da ventilação minuto, aumento da resistência das vias aéreas e diminuição da complacência pulmonar, o que por sua vez culmina no surgimento da hiperinsuflação pulmonar e da parede torácica, alterando assim a biomecânica diafragmática e contribuindo para a ineficiência da musculatura respiratória e para o aumento do gasto energético por esta musculatura.⁶

O tabagismo é o principal responsável pelo aumento da produção de muco e da resistência das vias aéreas.⁶ Sabe-se que em países

industrializados, o tabagismo está presente na maioria dos casos de DPOC, mas nos países em desenvolvimento, outros poluentes ambientais, produzidos pela queima de combustíveis fósseis, como por exemplo cozinhar em lugares fechados usando carvão ou lenha sem a devida exaustão, são importantes causas.^{5,45}

Outros fatores de risco como a poluição atmosférica (em especial as partículas de dióxido de enxofre), a exposição a certos produtos químicos, como o cádmio e o tabagismo passivo, também são importantes para o desenvolvimento da DPOC. O baixo peso ao nascer também é um fator de risco, provavelmente devido à má nutrição na vida fetal, que resulta em pulmões pequenos, propiciando a ocorrência precoce da diminuição da função pulmonar que ocorre normalmente com o envelhecimento.⁴⁵

A DPOC é uma doença poligênica e um exemplo clássico de interação gene-ambiente. O fator de risco melhor documentado é a deficiência acentuada de alfa-1-antitripsina, o principal inibidor das proteases séricas. Esta deficiência hereditária rara é mais comumente vista em indivíduos originários do norte da Europa e trata-se de um traço recessivo raro, caracterizado pelo desenvolvimento precoce de enfisema panlobular, podendo estar presente em pacientes não-fumantes, porém sendo mais comum em tabagistas, evidenciando a interação entre a predisposição genética e a exposição a fatores externos. Várias regiões do genoma têm sido identificadas como contendo genes que configuram susceptibilidade para o desenvolvimento da DPOC, como o cromossomo 2q7.⁵

2.1.2 Epidemiologia

A DPOC é uma das principais causas de morte no mundo,⁴⁶ além de gerar altos custos de saúde.⁴⁷ Ao contrário de muitas causas crônicas de morte e invalidez, estima-se que a DPOC aumente em grande parte do mundo devido à ascensão do tabagismo e ao envelhecimento populacional.^{48,49} Apesar da importância dessa doença, a percepção geral é que a prevalência da DPOC não é bem conhecida. As informações sobre a prevalência são importantes por várias razões, incluindo a documentação do impacto da DPOC sobre a qualidade de vida e custos em saúde, e para ajudar a estabelecer o

planejamento em saúde pública.⁵⁰ Também é importante para estabelecer as taxas de prevalência de base para que os pesquisadores possam acompanhar as tendências, incluindo o sucesso ou fracasso dos esforços para seu controle.

Os dados existentes sobre a prevalência da DPOC mostram uma grande variação devido a diferenças nos métodos de pesquisa, critérios de diagnóstico e abordagens analíticas.⁵¹ As menores estimativas de prevalência são aquelas baseadas no autorrelato de diagnóstico médico da condição de DPOC.⁵² Isso provavelmente reflete o amplo subreconhecimento e subdiagnóstico da DPOC.⁵¹

A DPOC causa um grande impacto econômico em nosso país e no mundo. Em 2012, aproximadamente 127 mil pacientes com o diagnóstico de DPOC (classificação internacional de doença e problemas relacionados à saúde – CID-10: bronquite crônica, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas) foram internados no Sistema Único de Saúde (SUS). A mortalidade por essa doença no Brasil alcança 40 mil pacientes por ano, classificando-a como a quinta causa de morte no país.⁵³

O projeto Latino-Americano de investigação da doença pulmonar obstrutiva (PLATINO)⁵⁴ analisou a prevalência de limitação do fluxo aéreo pós-broncodilatador entre pessoas com mais de 40 anos de idade em cinco grandes cidades latino-americanas, cada uma em um país diferente - Brasil, Chile, México, Uruguai e Venezuela. Em cada país, a prevalência da DPOC aumentou acentuadamente com a idade, com maior prevalência entre aqueles com mais de 60 anos de idade, com variação populacional total de 7,8% na Cidade do México, 14,9% na cidade de São Paulo e 19,7%, em Montevidéu, Uruguai. Em todas as cidades/países a prevalência foi significativamente maior em homens do que em mulheres,⁵⁴ o que corrobora com os resultados de cidades europeias como Salzburg.⁵⁵ O programa *Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD) tem realizado pesquisas em várias partes do mundo⁵⁰ e documentou estágios mais graves da doença do que anteriormente encontrados e uma prevalência substancial (3-11%) de DPOC entre os indivíduos que nunca fumaram.

Em um estudo sueco que avaliou a prevalência de fatores de risco para a DPOC entre não-fumantes e determinou a proporção de não-fumantes entre os indivíduos com DPOC demonstrou que a prevalência de obstrução das vias

aéreas foi de 6,9% entre os não-fumantes e foi fortemente relacionada à idade. A prevalência de estágio \geq II, segundo critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), entre os não-fumantes foi de 3,5%. Tanto entre indivíduos com obstrução das vias aéreas quanto entre indivíduos com estágio \geq II (GOLD), a proporção de não-fumantes era de 20%. Outro resultado importante foi quanto à prevalência em relação ao gênero, sendo que 14,1% dos homens com obstrução ao fluxo aéreo eram não-fumantes e contra 26,8% das mulheres. Os não-fumantes com estágio \geq II tinham significativamente mais sintomas e maiores comorbidades do que os não-fumantes sem obstrução das vias aéreas.⁵⁶

2.1.3 Diagnóstico

A espirometria é o exame necessário para fazer o diagnóstico da DPOC,⁵⁷ e permite a avaliação de uma multiplicidade de parâmetros, porém, os mais importantes do ponto de vista clínico são a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a relação VEF_1/CVF , pois mostram menor variabilidade inter e intraindividual.⁵⁸ Os valores da espirometria são avaliados por comparação com os valores de referência, com base na idade, altura, gênero e etnia.⁵⁹

É importante mencionar que na DPOC pode haver limitação do fluxo aéreo na ausência de tosse, expectoração ou dispneia. Por outro lado, os indivíduos com DPOC geralmente procuram ajuda médica somente na presença de algum sintoma que tenha impacto sobre seu estilo de vida. Sendo assim, a DPOC pode ser diagnosticada em qualquer fase da doença.¹ O critério atualmente utilizado pela iniciativa GOLD para identificação da obstrução ao fluxo aéreo é a relação $VEF_1/CVF < 0,70$ e os estágios para classificação da gravidade espirométrica da DPOC são descritos na Tabela 1.¹

Tabela 1. Classificação da DPOC, segundo GOLD.

Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC (Baseado no VEF ₁ pós-broncodilatador)		
Em pacientes com VEF ₁ /CVF <0,70:		
GOLD 1:	Leve	VEF ₁ ≥ 80% predito
GOLD 2:	Moderado	50% ≤ VEF ₁ < 80% predito
GOLD 3:	Severo	30% ≤ VEF ₁ < 50% predito
GOLD 4:	Muito severo	VEF ₁ < 30% predito

VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF – Capacidade vital forçada.
Fonte: Adaptado da GOLD.¹

O uso da relação VEF₁/CVF para definir a presença de limitação do fluxo aéreo tem sido tema de debate,¹ uma vez que o seu valor máximo depende não apenas do grau de obstrução do fluxo de ar, mas também do valor da CVF, a qual é fortemente influenciada pela duração do tempo expiratório. Com o esvaziamento lento dos pulmões, tal como ocorre com o envelhecimento, especialmente em indivíduos com obstrução ao fluxo aéreo, a CVF é sensível ao tempo expiratório, ou seja, quanto maior for o tempo expiratório, maior a CVF e menor a relação VEF₁/CVF.⁶⁰ Neste sentido, o volume expiratório forçado em 6 segundos (VEF₆) tem sido proposto como uma alternativa simplificada para uma manobra de CVF.^{61,62} De fato, a relação entre o VEF₁/VEF₆ foi encontrado quase equivalente ao VEF₁/CVF para o diagnóstico de DPOC, mas o primeiro é mais simples, causa menos fadiga, e é possivelmente mais específico que VEF₁/CVF.⁶³ Além disso, vários dispositivos com menor custo estão disponíveis para a medida eletrônica do VEF₁ e VEF₆, oferecendo realmente um baixo custo à espirometria.⁶⁴⁻⁶⁶ No entanto, poucos valores de referência estão disponíveis para VEF₆ e VEF₁/VEF₆ em comparação com o padrão ouro CVF e VEF₁/CVF.⁶⁷⁻⁷⁰

Alguns estudos têm avaliado a importância da inclusão do exame físico do tórax para o diagnóstico da DPOC.⁷¹⁻⁷⁴ Recentemente, Oshaug *et al*,⁷⁵ investigaram através de um estudo transversal com 375 pacientes previamente diagnosticados com DPOC ou asma, a associação entre o exame físico do tórax, sintomas respiratórios e histórico tabágico no diagnóstico. Os autores observaram que cerca de 39% tinham uma relação VEF₁/CVF < 0,70, a hiperressonância à percussão foi o mais forte preditor de DPOC, com uma sensibilidade de 20,8% e especificidade de 97,8%, com razão de probabilidade

de 9,5. Na regressão logística multivariada a carga tabágica (maços-ano), dispneia e exame físico do tórax estavam entre as variáveis explicativas, sendo que três achados no exame físico do tórax (presença de expiração prolongada, sibilos, hiperressonância à percussão) foram preditores independentes de DPOC. Entretanto, é preciso considerar que os principais achados do exame físico relacionados à hiperinsuflação só estarão presentes nas fases avançadas da doença.

Considerando os achados acima descritos, bem como as alterações extra-pulmonares significativas da DPOC, há a necessidade de buscar novos marcadores de gravidade, progressão e prognóstico da doença. Atualmente, são utilizados diversos marcadores para avaliar e acompanhar os pacientes com DPOC, entre eles, encontra-se a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6m), teste de *shuttle*, teste do degrau, os questionários específicos de qualidade de vida, o índice de massa corporal (IMC), a sensação de dispneia, a capacidade inspiratória (CI) e a relação entre o volume residual e a capacidade pulmonar total (VR/CPT).⁷⁶⁻⁸⁰

Nos pacientes com DPOC, em particular naqueles cuja doença é grave ou que apresentam exacerbações, ocorre aumento dos marcadores de inflamação sistêmica (Tabela 2).⁸¹⁻⁸³ Na DPOC estável, as concentrações plasmáticas de proteína C reativa (PCR) estão leve a moderadamente relacionadas à mortalidade, mas não em estágios mais graves da doença.^{84,85} O nível de concentração de PCR também está relacionada ao estado de saúde e à capacidade de exercício e parece ser um preditor significativo do IMC.⁸⁶ Independente do tabagismo, o aumento dos níveis de citocinas pode ser encontrado localmente nos músculos intercostais de pacientes com DPOC, sugerindo que a regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias também pode estar envolvida na disfunção muscular respiratória.⁸⁷ Essa inflamação sistêmica é o resultado de um extravasamento da inflamação local nos pulmões, afetando múltiplos sistemas orgânicos.^{81,88,89}

Tabela 2. Evidências de inflamação sistêmica em pacientes com DPOC.

	Marcador inflamatório
Citocinas	IL-6
	IL-8
	IL-1 β
	TNF- α
	Adipocinas
Proteínas de fase aguda	PCR
	Fibrinogênio
	Amilóide A sérica
	Surfactante D
Células circulantes	Monócitos
	Neutrófilos
	Linfócitos

IL: Interleucina; TNF: Fator de necrose tumoral; PCR: Proteína C reativa.
Fonte: Adaptado de Barnes PJ, Celli BR.⁸¹

2.1.4 Fisiopatologia

A patogênese da DPOC é caracterizada por uma resposta às toxinas ambientais, levando a danos nos pulmões que envolvem vias biológicas, por exemplo, a inflamação, o stress oxidativo, o desequilíbrio de protease-antiprotease e apoptose.⁴⁴

As alterações fisiopatológicas na DPOC têm sido bem caracterizadas e são utilizadas para o diagnóstico dos pacientes. A exposição a poluentes inalados, principalmente a fumaça do cigarro, é o fator principal para levar à inflamação crônica das vias aéreas vista na DPOC através da ativação de células estruturais e inflamatórias dentro do pulmão (células epiteliais e macrófagos alveolares). Estes, por sua vez, liberam mediadores quimiotáticos que recrutam células inflamatórias adicionais (CD8 +, células T, neutrófilos, monócitos e linfócitos), perpetuando um estado de inflamação crônica pulmonar, que irá provocar alterações estruturais nas vias aéreas, obstrução das vias aéreas e sintomas respiratórios.⁹⁰ Entretanto, apenas 15-20% dos fumantes desenvolvem DPOC, sugerindo que a predisposição genética e fatores ambientais desempenham um papel na patogênese da doença. Além disso, a inflamação crônica pode persistir mesmo após a cessação do tabagismo.^{91,92}

Diversas células inflamatórias e seus mediadores participam da resposta inflamatória em pacientes com DPOC. A exposição ao fumo de cigarro, as

partículas ou gases nocivos podem ativar uma cascata inflamatória das vias aéreas, resultando na produção de um número de citocinas e quimiocinas potentes, que desempenham um papel fundamental na indução de inflamação crônica e na destruição tecidual.⁹³ As células epiteliais são ativadas para produzir mediadores inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina-1 β (IL-1 β), *fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos* (GM-CSF) e IL-8.^{93,94} Além disso, as células epiteliais das pequenas vias aéreas podem ser uma importante fonte de fator de transformação do crescimento β (TGF- β), que induz fibrose local.⁹³

Já foi demonstrado que um aumento do número de neutrófilos ativados são encontrados no escarro, lavado bronco-alveolar e no músculo liso das vias aéreas de pacientes com DPOC.⁹⁵ Isso pode refletir sua rápida passagem através das vias aéreas e parênquima pulmonar. A proporção de acúmulo de neutrófilos se correlaciona com a gravidade da doença.⁹⁶ Existem vários sinais quimiotáticos que tem o potencial para o recrutamento de neutrófilos na DPOC, incluindo o leucotrieno B4 (LTB4), IL-8 e quimiocinas CXC, quimiocina ligante 1 (motivo C-X-C) (CXCL1) e quimiocina ligante 8 (motivo C-X-C) (CXCL8), GRO-a (oncogene relacionado com o crescimento-a) e ENA-78 (proteína epitelial de ativação de neutrófilos-78), que estão elevadas em vias respiratórias de pacientes com DPOC.⁹⁷ Estes mediadores podem ser derivados de macrófagos alveolares e células epiteliais, mas os próprios neutrófilos, podem ser uma fonte principal de IL-8.⁹⁷ O recrutamento de neutrófilos para as vias aéreas e parênquima pulmonar envolve a adesão às células endoteliais e E-selectina, que é regulada nas células endoteliais nas vias aéreas de pacientes com DPOC.⁹⁸ Os neutrófilos aderentes migram para dentro do trato respiratório sob a direção dos fatores quimiotáticos de neutrófilos, incluindo IL-8 e LTB4. A sobrevivência dos neutrófilos no trato respiratório pode ser aumentada pelas citocinas, tais como granulócitos e o GM-CSF. Os neutrófilos ainda secretam proteases de serina, incluindo a elastase dos neutrófilos, catepsina G e proteinase-3, bem como metaloproteinases de matriz-8 (MMP-8) e MMP-9, o que pode contribuir para a destruição alveolar. Estas proteases de serina são também potentes estimulantes de muco.⁹³

Os macrófagos por sua vez, parecem desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da DPOC e podem ser responsáveis pela maior parte das características conhecidas da doença.⁹⁹ Existe um aumento acentuado (5-10 vezes) no número de macrófagos nas vias aéreas, no parênquima pulmonar, lavado broncoalveolar e na expectoração de pacientes com DPOC. Além disso, os macrófagos estão presentes em locais de destruição da parede alveolar em pacientes com enfisema.¹⁰⁰ Existe ainda uma correlação entre o número de macrófagos nas vias respiratórias e a gravidade da DPOC.¹⁰¹

Ainda é importante mencionar as exacerbações bacterianas, que levam a um aumento da inflamação sistêmica e nas vias aéreas, como resultado de efeitos diretos das bactérias e da resposta do hospedeiro. Vários padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) de bactérias, são reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) específicos em células epiteliais e células imunitárias inatas, desencadeando a via do factor nuclear kappa B (NF κ B) e outras vias de transdução do sinal que resultam na produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. A análise do escarro e do lavado broncoalveolar tem mostrado um aumento da concentração de neutrófilos, CXCL8, TNF- α e proteases, como a MMP-9 e elastase de neutrófilos em pacientes com DPOC e colonização por bactérias. A colonização induzida pelo desencadeamento de PRR por PAMPs microbianos amplifica a inflamação neutrofílica crônica em pacientes com DPOC. Estas respostas imunes adaptativas contribuem localmente para o desenvolvimento dos folículos linfóides de células B e produção mucosa de IgA, e sistemicamente para a produção de anticorpos IgG no soro (Figura 1).¹⁰²

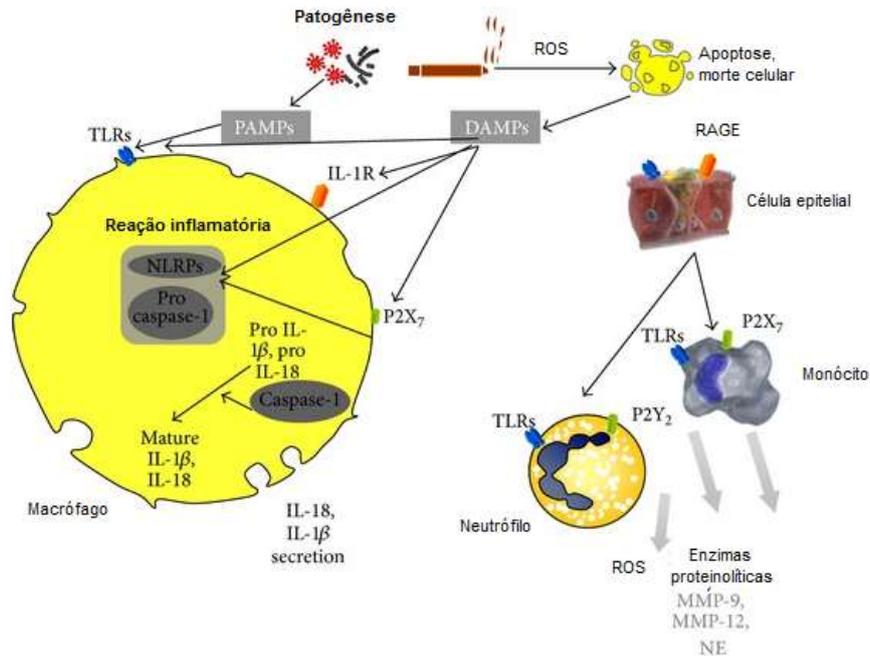


Figura 1. Reação inflamatória na DPOC.

ROS: Espécies reativas de oxigênio; RAGE: Receptor para produtos de glicação avançada; TLTs: Receptores *Toll-like*; MMP: Matriz metaloproteínase; NE: Neutrófilos elastase; IL: Interleucina; PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos; DAMPs: Padrões moleculares "perigo-associados".
 Fonte: Adaptado de Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG.¹⁰²

Atualmente, há uma boa compreensão de como o processo da doença subjacente em pacientes com DPOC leva a anormalidades fisiológicas e sintomas característicos. Por exemplo, a inflamação e o estreitamento das vias aéreas periféricas levam à diminuição do VEF₁. A destruição do parênquima devido ao enfisema também contribui para a limitação ao fluxo aéreo e leva à diminuição da transferência de gases.¹

O estresse oxidativo pode ser um mecanismo de amplificação importante na DPOC.¹⁰³ Biomarcadores de estresse oxidativo (por exemplo, peróxido de hidrogênio, isoprostano-8) são aumentados no ar exalado condensado, na expectoração e circulação sistêmica de pacientes com DPOC. O estresse oxidativo é ainda maior nas exacerbações. Os agentes oxidantes são gerados por fumaça de cigarro e outras partículas inaláveis, e lançado a partir de células inflamatórias ativadas como os macrófagos e neutrófilos. Também pode haver uma redução nos antioxidantes endógenos em pacientes

com DPOC, como resultado da redução de um fator de transcrição que regula muitos genes antioxidantes, o chamado Nrf2.¹⁰⁴

A DPOC provoca ainda o surgimento de comorbidades que tem um grande impacto na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes. A limitação do fluxo aéreo e, particularmente, a hiperinsuflação afetam a função cardíaca e as trocas gasosas. Há ainda a liberação de alguns mediadores inflamatórios na circulação que podem contribuir para a fraqueza muscular esquelética e para o surgimento da caquexia, e podem iniciar ou agravar as doenças isquêmicas do miocárdio, insuficiência cardíaca, osteoporose, anemia normocítica, diabetes, síndrome metabólica e depressão.^{81,105}

2.1.5 Manifestações clínicas

A DPOC é uma doença complexa com múltiplos componentes¹⁰⁶ e o VEF₁ pode não expressar sua heterogeneidade, como diz um editorial do *New England Journal of Medicine*.¹⁰⁷ Isso foi demonstrado no estudo *ECLIPSE*,¹⁰⁸ um estudo de 3 anos, longitudinal, observacional, que concluiu que as manifestações clínicas da DPOC são altamente variáveis e o grau de obstrução brônquica medido pelo VEF₁ deixa de transmitir a complexidade da doença. Além disso, algumas manifestações extrapulmonares associadas à DPOC, como perda de peso e disfunção dos músculos esqueléticos, afetam o curso da doença, independentemente do VEF₁¹⁰⁹ e o tratamento destas condições, por exemplo, através de reabilitação pulmonar contribui para melhorar o prognóstico e o bem-estar dos pacientes, sem melhora concomitante da função pulmonar.¹¹⁰

O estudo *ECLIPSE* mostrou ainda que, em cada estágio de gravidade da classificação GOLD¹ existe uma elevada variabilidade de sintomas, da tolerância ao exercício e da frequência de exacerbações, de modo que em cada fase há pacientes com alto ou baixo envolvimento.¹¹¹ Nesse sentido, tem-se caracterizado os pacientes, por meio de diferentes fenótipos,¹¹² para entender melhor a história natural, os diferentes comportamentos clínicos e as respostas a várias ações terapêuticas utilizadas.

Em 1955, Dornhorst¹¹³ descreveu os dois fenótipos clássicos da doença, o "Inchado Azul" (*Blue Bloaters*), cujas características são a cianose,

sonolência, hematócrito acima de 60%, edema e insuficiência cardíaca direita e o “Soprador Rosado” (*Pink Puffer*), caracterizado por enfisema, perda de peso, dispneia progressiva e um hematócrito inferior a 55%.

No entanto, sabe-se que não são muitos os fenótipos clínicos da DPOC que atendem as características e definições descritas e, por conseguinte, tem validade clínica comprovada. O primeiro fenótipo, e o mais antigo descrito e que satisfaz a característica de ter um valor preditivo e consequência clínica, é o de pacientes com DPOC e insuficiência respiratória crônica.¹¹⁴ A utilização de O₂ domiciliar por pelo menos 15 horas por dia em pacientes hipoxêmicos, mostrou um efeito positivo sobre a mortalidade em 60 meses,^{114,115} enquanto a mesma ação não teve nenhum efeito benéfico no prognóstico, se utilizado em doentes sem indicação precisa.^{116,117}

Um segundo fenótipo, descrito mais recentemente, que atende a esses requisitos, é o de pacientes hiperinsuflados que podem apresentar resposta positiva à cirurgia de redução de volume pulmonar. Este procedimento pode beneficiar um subgrupo de pacientes com DPOC, especificamente naqueles portadores de enfisema localizado em lobos superiores e com intolerância ao exercício após um programa de reabilitação.¹¹⁸

Um terceiro fenótipo com característica notável é o grupo de pacientes com DPOC grave ou muito grave (VEF₁<50%) com tosse crônica e produção permanente escarro, ou seja, com características de bronquite crônica. Este grupo pode se beneficiar com o uso de roflumilaste, um inibidor da fosfodiesterase-4, melhorando a função pulmonar e reduzindo o número de exacerbações.^{83,119}

Como já mencionado, o portador de DPOC também pode apresentar manifestações extrapulmonares que incluem doença cardiovascular, câncer de pulmão, descondicionamento físico, intolerância ao exercício, fraqueza muscular, perda de peso acentuada ou obesidade, diabetes, osteoporose, ansiedade e depressão.¹²⁰ Neste sentido, Graat-Verboom *et al*,¹²¹ em uma revisão sistemática, confirmaram que uma série de fatores de risco para osteoporose podem ser identificados em pacientes com DPOC, entre eles a baixa massa corporal, a gravidade da doença, o uso de corticosteróides, a idade avançada e o sexo feminino. Entretanto, o papel exato da maioria dos fatores e o quanto eles contribuem independentemente para o risco de

osteoporose em pacientes com DPOC ainda não foram determinados. Três fatores, entretanto, merecem mais atenção: a otimização do *status* da vitamina D, a limitação do uso de corticosteróides e a reposição de esteróides sexuais.¹²²

A prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC varia entre 4% e 59%, dependendo do método diagnóstico utilizado, da população estudada e da gravidade da doença respiratória subjacente.¹²¹ Em um estudo brasileiro conduzido por Silva *et al*,¹²³ que avaliou a prevalência de osteoporose e osteopenia, foi encontrada uma prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC de 42%, assim como de osteopenia. Geralmente, uma maior prevalência de osteoporose é predominantemente encontrada em pacientes com DPOC, quando comparados a indivíduos saudáveis.¹²² Além disso, a maioria dos estudos relatam aumento do risco de osteoporose em pacientes com redução do VEF₁.¹²⁴⁻¹²⁶ Em uma revisão, Lehouck *et al*,¹²² confirmou o que alguns estudos já identificaram,^{121,127,128} que a DPOC e a osteoporose estão fortemente associadas devido a fatores de risco comuns como idade, tabagismo e inatividade. Além disso, a inflamação sistêmica, a deficiência de vitamina D e o uso de corticosteróides sistêmicos na DPOC agravam a destruição óssea, podendo provocar fraturas por compressão vertebral e fraturas da caixa torácica, acentuando a redução da função pulmonar.¹²²

Todas as comorbidades presentes nos pacientes com DPOC estão associadas com altos índices de morbidade e mortalidade, sendo comum que estes pacientes venham a óbito por outras doenças e não pela DPOC.¹²⁰ Não surpreendentemente, os múltiplos fatores, que acompanham o curso das doenças respiratórias e de suas comorbidades, podem predizer a sobrevida do indivíduo.¹²⁹

Kim *et al*,¹³⁰ avaliaram a espessura da íntima-média (IM) da artéria carótida, proteína C reativa ultrasensível (PCRus) e a correlação existente entre ambas, em 42 pacientes recentemente diagnosticados com DPOC e não tratados com 84 indivíduos controle. Os autores constataram que no grupo com DPOC, a espessura da IM da artéria carótida e a PCRus foram significativamente maiores do que nos controles. Os achados deste estudo sugerem que a inflamação sistêmica pode desempenhar um papel potencial na aterosclerose em pacientes com DPOC.

Pacientes com DPOC podem apresentar alterações do humor como ansiedade e depressão. Nesses pacientes os sintomas de depressão são marcados por sentimentos de desesperança e pessimismo, sono reduzido, diminuição do apetite e comprometimento das habilidades funcionais e das tarefas de vida diária. Os sintomas de ansiedade se manifestam em uma variedade de formas, incluindo sinais fisiológicos de excitação, tais como taquicardia, sudorese e dispneia.¹³¹

O peso corporal dos indivíduos com DPOC influencia no prognóstico e tratamento. Um IMC baixo está associado com pior prognóstico,¹³² da mesma forma, pacientes com DPOC e sobrepeso, podem apresentar uma limitação na ventilação pulmonar realizando exercícios de baixa intensidade.¹³³ Ischaki *et al*,¹³⁴ avaliaram a relação do IMC e do índice de massa livre de gordura (IMLG) com a obstrução ao fluxo aéreo, capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com DPOC estável. Os autores identificaram que o IMLG possui uma maior sensibilidade que o IMC sobre variáveis que expressam a gravidade da doença e a capacidade de exercício, e deve ser considerado na avaliação de rotina de pacientes com DPOC.

Uma das principais alterações apresentadas por pacientes com DPOC é a limitação ao exercício, resultante da disfunção musculoesquelética. Esta produz redução da atividade enzimática aeróbica, baixa fração de fibras musculares tipo I, redução da capilaridade, presença de células inflamatórias e aumento da apoptose celular. Isso faz com que ocorra acidose láctica rapidamente, causando fadiga muscular durante ou após exercício de baixa intensidade.¹³⁵

2.2 Hiperinsuflação pulmonar

O sistema respiratório é uma estrutura elástica capaz de alterar sua forma e volume para inspirar o ar necessário e expirar o gás alveolar para fora, mantendo assim as trocas gasosas necessárias para atender às necessidades metabólicas. Em condições fisiológicas normais, os músculos respiratórios fornecem a energia para produzir tais mudanças de volume. Para uma dada alteração na pressão pleural gerada pelos músculos respiratórios, os volumes inspiratório e expiratório finais atingíveis são determinados pela relação passiva

da curva pressão-volume (P-V) do sistema respiratório. Por outro lado, o trabalho elástico da respiração é minimizado através da manutenção do volume corrente entre 20% - 80% da capacidade vital (CV).¹³⁶

Na DPOC há diferentes formas e graus de danos à parede alveolar, resultando em alterações fisiopatológicas no recolhimento elástico do pulmão. Essas alterações podem reduzir a quantidade de pressão necessária para atingir uma alteração no volume específico.^{137,138} Existe informação limitada sobre as características de recuo elástico passivos do pulmão e da parede torácica durante o exercício, mas pelo menos em indivíduos saudáveis, eles permanecem essencialmente inalterados, ou sofre ligeira diminuição.^{139,140} Portanto, a CPT não muda significativamente durante a atividade física em indivíduos normais ou em pacientes com DPOC.¹³⁹

Durante a inspiração, mesmo com alta resistência inspiratória, o fluxo nas vias aéreas pode ser aumentado através do aumento da força de contração da musculatura inspiratória até sua capacidade máxima.¹⁴¹ O mesmo é válido para a expiração, quando esta ocorre à pressões relativamente baixas, entretanto, durante a expiração forçada, tanto em indivíduos normais quanto com DPOC, os incrementos da pressão alveolar (gerados por um aumento do esforço muscular) produzem incrementos progressivamente menores do fluxo expiratório, até que o fluxo atinja um platô, onde este é independente de qualquer aumento da pressão de condução.¹⁴² Este fenômeno é chamado de limitação do fluxo e parece estar relacionado com a compressão dinâmica das vias aéreas intratorácica em um segmento distal, aumentando progressivamente o volume pulmonar.¹⁴³

A mecânica respiratória em pacientes com DPOC é caracterizada por elevada resistência tanto ao fluxo inspiratório quanto expiratório.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Um aumento da resistência ao fluxo aéreo inspiratório pode ser compensado por um aumento da ativação da musculatura inspiratória,¹⁴⁷ mas o aumento da resistência expiratória, juntamente com a redução do recuo elástico do pulmão, limita ainda mais o fluxo expiratório.¹⁴⁸ Isto é fisiologicamente mais prejudicial porque a expiração independe do esforço muscular, e não pode ser compensada por um aumento da ativação muscular (Figura 2).¹⁴⁹ Na DPOC o tempo necessário para as unidades pulmonares esvaziarem seu volume e atingir seu ponto de equilíbrio passivo é significativamente aumentado, e

muitas destas unidades não chegam ao seu volume de relaxamento antes que uma nova inspiração seja iniciada. Como resultado, parte do ar que teria sido expirado de um pulmão normal permanece "preso" e a pressão alveolar no final da expiração é mais elevada do que a pressão atmosférica (PEEPi).¹⁴³

Em um jovem saudável, o VR é cerca de 25% da CPT, e a capacidade residual funcional (CRF) é de cerca de 50% do CPT.¹⁵⁰ Em idosos saudáveis, o VR e a CRF são cerca de 30% e 55%, respectivamente, da CPT.¹⁵⁰ Na DPOC, os valores do VR e da CRF são aumentados para valores tão elevados como 70% e 85% da CPT, respectivamente. Uma vez que a respiração é realizada com uma frequência respiratória (FR) muito elevada, o paciente com DPOC deve respirar em volumes que estão muito próximos a CRF onde o sistema é muito menos distensível.¹¹⁸

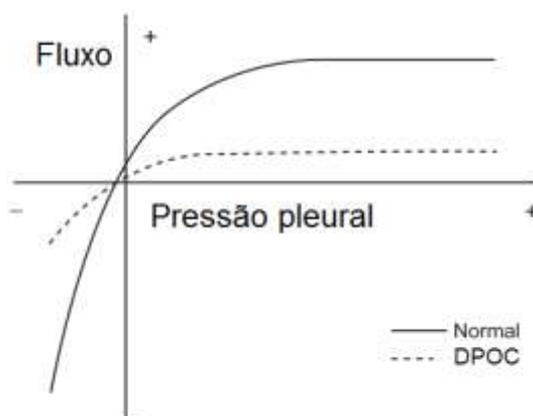


Figura 2. Relação de fluxo-pressão com iso-volume. Representação esquemática da relação pressão-fluxo num sujeito saudável (normal) e um paciente com DPOC, mostrando o efeito do aumento de resistência ao fluxo expiratório máximo e a independência da pressão pleural. Adaptado de Puente-Maestu L, Stringer WW.¹⁴

Na DPOC a extensão da inflamação, fibrose e exsudados luminiais de pequenas vias aéreas estão relacionados com a redução do VEF₁ e VEF₁/CVF e, provavelmente, com o declínio acelerado do VEF₁. Esta obstrução das vias aéreas periféricas, progressivamente, aprisiona o ar durante a expiração, resultando em hiperinsuflação. Embora o enfisema seja mais associado com anormalidades nas trocas gasosas do que com a redução do VEF₁, a obstrução ao fluxo aéreo contribui para retenção de ar durante a expiração.¹⁵¹

A perda de pressão de recolhimento elástico dos pulmões reduz a pressão motriz para o fluxo durante a expiração. Além disso, a perda das

paredes alveolares e anexos, que normalmente contribuem para manter a desobstrução das vias aéreas, aumenta a susceptibilidade ao colapso durante a expiração. Coletivamente, essas mudanças dão origem à limitação ao fluxo expiratório (LFE).¹⁵²

Dessa forma, as alterações nas propriedades elásticas dos pulmões alteram o equilíbrio das forças entre o pulmão (recoo para dentro) e a parede torácica (recoo para fora), de maneira que o volume de relaxamento do sistema respiratório, no final da expiração (volume pulmonar expiratório final - VPEF) é redefinido para um volume maior, ou seja, a hiperinsuflação pulmonar estática. Na presença de LFE, a capacidade de esvaziar os pulmões em cada respiração é criticamente dependente do tempo disponível para a expiração. Em muitos pacientes com DPOC a limitação ao fluxo expiratório (LFE) e um tempo expiratório reduzido em repouso não permitem o completo esvaziamento dos pulmões, resultando em aprisionamento aéreo (Figura 3).¹⁵³

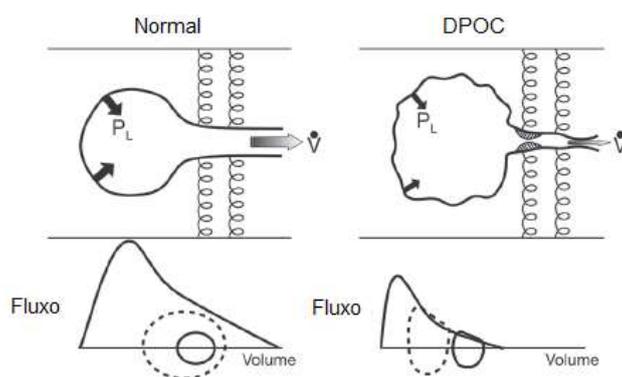


Figura 3. Ilustração do mecanismo de obstrução das vias aéreas na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) provocando aprisionamento aéreo e resultando em hiperinflação. P_L : Pressão transpulmonar; \dot{V} : Ventilação. Adaptado de Thomas *et al.*¹⁵³

A hiperinsuflação reduz a CI de tal forma que aumenta a capacidade residual funcional, particularmente durante o exercício (HD), resultando em aumento da dispneia e limitação da capacidade de exercício. Estes fatores contribuem para a deterioração das propriedades contráteis intrínsecas dos músculos respiratórios, o que resulta em regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias locais. Pensa-se que a hiperinsuflação se desenvolve no início da doença e é o principal mecanismo desencadeante do esforço respiratório e da dispneia.^{154,155}

O VPEF pode aumentar temporariamente e de forma variável acima do valor de repouso nas situações em que a LFE seja agravada, ou seja, durante o broncoespasmo ou exacerbação, ou quando a demanda ventilatória é abruptamente aumentada, tal como acontece com esforço, ansiedade ou hipoxemia transitória. Essa situação é chamada de HD. Dessa forma, em condições de aumento da demanda metabólica, como exercício, quando a respiração é acelerada, o aumento do alçaponamento aéreo torna-se inevitável. A hiperinsuflação pulmonar limita a capacidade do volume corrente se expandir de modo que a ventilação só possa ser aumentada por uma respiração rápida, contribuindo para aumentar ainda mais a hiperinsuflação, originando um ciclo vicioso.¹⁵⁶

2.2.1 Hiperinsuflação pulmonar estática

O VPEF está aumentado em indivíduos com DPOC em comparação com indivíduos saudáveis. O sinônimo do VPEF é “capacidade residual funcional”. Enquanto que em indivíduos saudáveis o VPEF durante a respiração em repouso corresponde à posição de equilíbrio real do sistema respiratório, este não é frequentemente o caso na DPOC. Durante a respiração espontânea em repouso em doentes com LFE, o VPEF também é “dinamicamente” determinado e é mantido a um nível acima do determinado estaticamente pelo volume de relaxamento (V_r) do sistema respiratório. Em pacientes com limitação de fluxo aéreo, a constante de tempo mecânica para esvaziamento pulmonar, ou seja, o produto da complacência e resistência é aumentado em muitas unidades alveolares, mas o tempo expiratório disponível é frequentemente insuficiente para permitir que o VPEF caia para seu V_r normal, ocorrendo aprisionamento aéreo. Em outras palavras, o esvaziamento pulmonar durante a expiração torna-se incompleto porque é interrompido pela próxima inspiração, e, portanto, o VPEF excede o V_r do sistema respiratório. O VPEF na DPOC é uma variável dinâmica contínua que varia de acordo com a extensão da LFE e das anormalidades da constante de tempo para uma determinada ventilação.¹⁵⁷

Em condições fisiológicas normais, para uma determinada alteração na pressão pleural gerada pelos músculos respiratórios, o volume pulmonar

inspiratório final atingível (VPIF) e o VPEF são determinados pela relação pressão-volume passiva do sistema respiratório (Figura 4).^{136,158} Em indivíduos saudáveis, a pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório diminui progressivamente durante a exalação, chegando a zero na CRF ou VPEF e o trabalho elástico da respiração é minimizado pela manutenção do volume corrente (VC) em 20% a 80% da CV. Com o avanço da idade, ocorre dano ao tecido conjuntivo pulmonar, resultando em redução da pressão de recolhimento elástico pulmonar. O ponto de equilíbrio (CRF ou VPEF), portanto, ocorre em volume pulmonar mais alto do que em indivíduos mais jovens, conseqüentemente ocorre um aumento do volume de ar que permanece no pulmão no final das expirações espontâneas. Isso é referido como hiperinsuflação estática e ocorre no repouso. Na DPOC com enfisema, a pressão de recolhimento pulmonar é ainda mais reduzida pela reduzida carga elástica. Portanto, a pressão de recuo elástico do sistema respiratório cai para zero em uma CRF ou VPEF maior, resultando em uma maior hiperinsuflação estática.¹⁵⁹

Basicamente, a CRF durante a ventilação em repouso depende de um equilíbrio elástico entre os pulmões e a parede torácica. Assim, mudanças em qualquer um desses componentes aumentam ou diminuem a CRF. Embora a complacência pulmonar possa mudar de forma aguda (por exemplo, no edema pulmonar), não é considerada sob controle direto. O aumento crônico da complacência pulmonar é considerado típico para o enfisema.¹⁶⁰

A função dos músculos respiratórios na hiperinflação foi analisada em detalhes, sendo que os músculos inspiratórios fisiologicamente mantêm sua atividade fásica na primeira fase de expiração; esta ação dos neurônios inspiratórios é chamada atividade inspiratória pós-inspiração. No entanto, se a atividade persistir ao longo da expiração, diminuirá a complacência da parede torácica e, portanto, aumentará tanto a CRF quanto o V_{relax} (volume de equilíbrio estático do sistema respiratório relaxado, no qual as pressões de recuo elástico do pulmão e da parede torácica relaxada são iguais e opostas).¹⁶⁰⁻¹⁶³ Assim, o aumento do tônus dos músculos inspiratórios resultará em aumento da CRF, e a redução do tônus diminuirá a CRF. Portanto, De Troyer e Bastenier-Geens¹⁶⁴, em estudo que avaliou o efeito do bloqueio neuromuscular submáximo na mecânica pulmonar e da parede torácica em

seis voluntários após a curarização, demonstraram que ao assumir a participação da atividade tônica dos músculos inspiratórios na elasticidade da parede torácica, ocorreu uma diminuição da CRF.

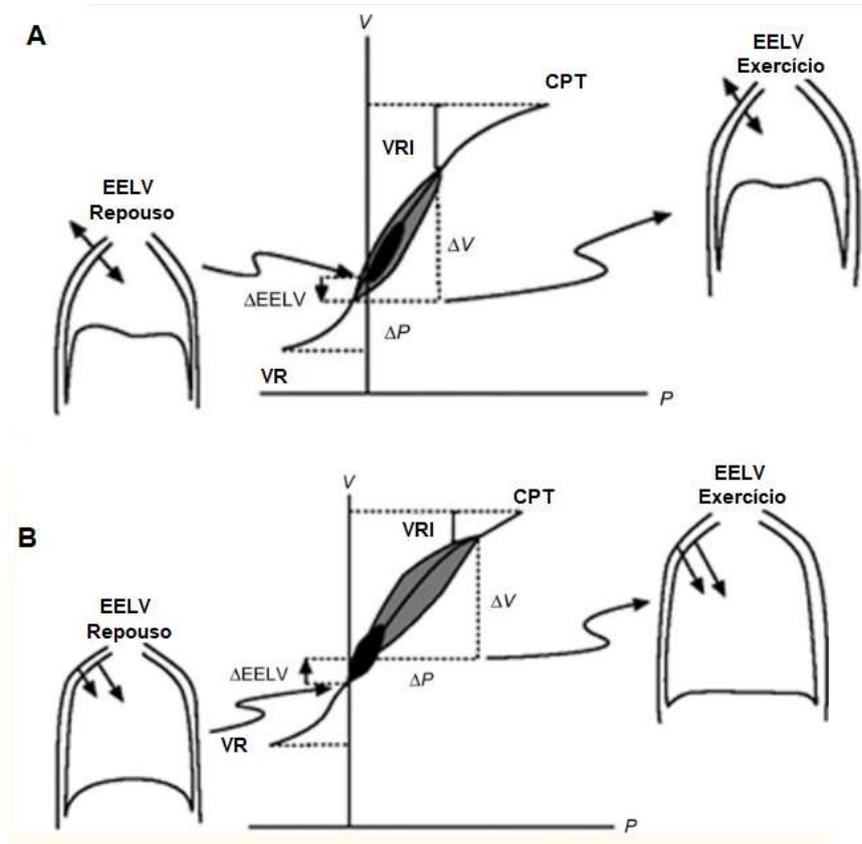


Figura 4: Relações pressão-volume do sistema respiratório total em indivíduos saudáveis (A) e com DPOC (B). Curvas de pressão-volume durante o repouso (preto) e exercício (cinza) são mostradas. Na DPOC, a capacidade de expandir ainda mais o volume corrente é reduzida. Em contraste com indivíduos saudáveis, a combinação da pressão de recuo dos pulmões e da parede torácica em pacientes hiperinsuflados com DPOC é direcionada para dentro durante o repouso e o exercício. EELV: Volume pulmonar expiratório final; VRI: Volume de reserva inspiratório; P: Pressão; VR: Volume residual; CPT: Capacidade pulmonar total; V: Volume. Adaptado de O'Donnell *et al.*¹⁶⁵

2.2.2 Ponto de igual pressão e a limitação de fluxo

A HD se desenvolve quando há limitação expiratória do fluxo de ar em face da diminuição do tempo para expiração. O fluxo expiratório é determinado pela resistência das vias aéreas e pela pressão motriz para o movimento do ar (que é a diferença entre a pressão bucal e a pressão alveolar). Durante a

expiração, a pressão na via aérea cai quando o ar flui do alvéolo para a boca devido a três fatores: (1) resistência das vias aéreas, (2) a aceleração do gás à medida que ele se move de várias pequenas vias aéreas em paralelo para um número menor de vias aéreas maiores (princípio de Bernoulli), (3) a transição do fluxo laminar para turbulento associado com o aumento da velocidade do gás resultante do movimento das vias aéreas periféricas para as centrais e a consequente diminuição na área de secção transversal das vias aéreas em paralelo. Durante uma expiração forçada, à medida que a pressão das vias aéreas diminui ao longo de seu trajeto, do alvéolo até a boca, ela eventualmente diminuirá até o ponto em que coincidir com a pressão pleural (a pressão fora da via aérea).¹⁶⁶

O ponto em que a pressão transmural é zero é o ponto de igual pressão. Neste modelo, uma redução adicional na pressão das vias aéreas abaixo da pressão pleural resulta em colapso da via aérea e cessação do fluxo. Nesta condição estática (ou seja, sem fluxo), a pressão alveolar (que é a soma da pressão pleural e da pressão de recolhimento elástico) se equilibra com a pressão na via aérea proximal ao colapso. A pressão dentro das vias aéreas é novamente maior que a pressão pleural e as vias aéreas se abrem e o fluxo expiratório é retomado. No entanto, à medida que o fluxo de ar continua, a pressão nas vias aéreas cairá novamente, criando um ciclo com abertura e fechamento repetidos das vias aéreas.¹⁶⁷

Nessas condições, a pressão motriz para o fluxo não é mais determinada pela diferença entre a pressão alveolar e a pressão na boca, mas pela pressão alveolar e pleural (a pressão responsável pela reabertura da via aérea no ponto de igual pressão). Como qualquer aumento na pressão pleural resulta, por definição, em um aumento na pressão alveolar, o aumento da pressão pleural pelo aumento do esforço expiratório não aumentará a pressão de condução e, portanto, não aumentará o fluxo expiratório. Essa condição é denominada limitação expiratória do fluxo de ar (Figura 5).¹⁶⁸

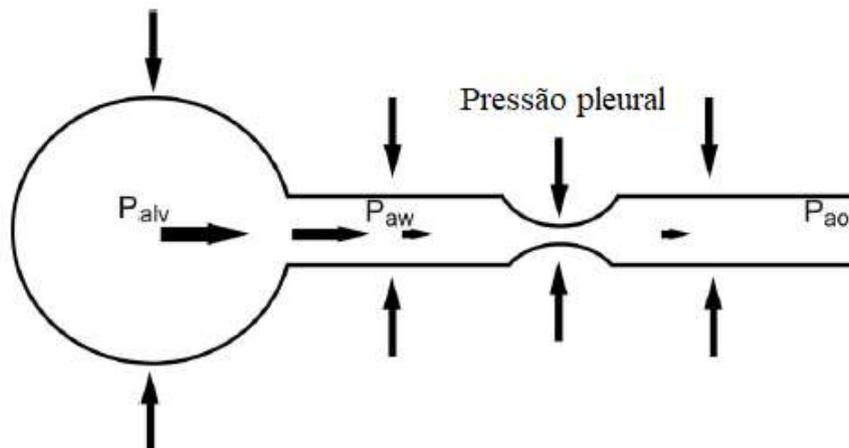


Figura 5: O modelo de ponto de igual pressão e a limitação ao fluxo expiratório. À medida que o ar expiratório flui do alvéolo para a abertura da via aérea, a P_{aw} diminuirá da P_{alv} (representada pelas setas horizontais). Em um certo ponto ao longo da via aérea, a P_{aw} diminui para onde é igual à pressão pleural e entrará em colapso. No ponto de igual pressão, a pressão motriz para o fluxo se torna a diferença da pressão entre P_{alv} e a pressão pleural. Qualquer aumento na pressão pleural (representado pelas setas verticais) será transmitido para os alvéolos bem como para as vias aéreas e, portanto, não influenciará o fluxo expiratório. O fluxo é retomado quando a P_{alv} se equilibra com a P_{aw} e o ciclo de fechamento e abertura das vias aéreas continua. P_{alv} : Pressão alveolar; P_{aw} : Pressão de vias aéreas; P_{ao} : Pressão de abertura das vias aéreas. Adaptado de Soffler *et al.*¹⁶⁶

2.2.3 Hiperinsuflação pulmonar dinâmica

A HD desempenha um papel importante na limitação ao exercício em pacientes com DPOC moderada a grave.¹¹ Esse fenômeno está associado à LFE, menor tempo expiratório e aprisionamento aéreo pulmonar, levando a desconforto respiratório durante o exercício ou atividades da vida diária (AVD).^{169,170} Estudos mostraram que as exigências ventilatórias impostas por diferentes protocolos de teste de exercício causam HD.¹⁷¹ Além disso, os pacientes que desenvolvem HD durante o teste de exercício incremental no cicloergômetro realizam menos atividade física diária.¹⁷²

A HD se deve ao aumento temporário do VPEF acima do valor de repouso durante períodos de maiores necessidades ventilatórias (por exemplo, exercício). Depende dos volumes pulmonares operacionais e do tempo expiratório, sendo, portanto, uma importante consequência mecânica da LFE.¹⁵⁴

Durante o exercício a FR aumenta e o VC se expande para acomodar o aumento das demandas respiratórias. Assim, a hiperpneia induz a atividade fásica dos músculos expiratórios em indivíduos saudáveis e naqueles com DPOC.^{173,174} Em indivíduos saudáveis, o aumento do esforço expiratório diminui progressivamente o VPEF e os fluxos expiratórios são suficientes para permitir a expiração completa do VC inalado antes da próxima inspiração, mesmo quando a respiração se aproxima da ventilação máxima.¹⁷⁵

Em contraste, os efeitos combinados da diminuição da pressão de recolhimento elástico do pulmão e do aumento da resistência das vias aéreas em pacientes com DPOC resultam em um aumento constante de tempo mecânico para o esvaziamento pulmonar em muitas unidades alveolares. Assim, à medida que a FR e o fluxo expiratório aumentam, o tempo expiratório disponível para exalação pode se tornar insuficiente e a expiração completa do VC para o volume de relaxamento torna-se cada vez mais comprometida, e o VPEF geralmente aumenta com hiperpneia.¹⁷⁵ Além disso, semelhante a indivíduos saudáveis, em pacientes com DPOC, os músculos expiratórios são recrutados para aumentar as pressões pleural e alveolar, em um esforço para aumentar o fluxo expiratório. Entretanto, nesses pacientes, as vias aéreas geralmente entram em colapso quando a pressão pleural se torna positiva, evitando assim o aumento do fluxo expiratório.⁴⁵ Como resultado, a expiração pode não ser concluída antes do início da próxima respiração, causando um aumento nos volumes pulmonares operacionais e no aprisionamento aéreo.^{155,176} Isso é chamado de HD, que pode ocorrer independentemente da hiperinsuflação estática. Geralmente observado durante o exercício, o início da HD pode ocorrer em ventilações com volume minuto menor, em pacientes com DPOC mais grave ou durante uma exacerbação aguda.^{177,178}

2.2.4 Avaliação da hiperinsuflação pulmonar estática

A hiperinsuflação pulmonar está presente quando o volume de gás nos pulmões, ou em uma região do pulmão, aumenta em comparação com o valor previsto. A hiperinsuflação torácica em pacientes com DPOC pode ser detectada pelo exame físico na doença avançada. As características clínicas conhecidas da hiperinsuflação grave incluem o movimento para dentro da caixa

torácica ínfero-lateral durante a inspiração, como originalmente descrito, e movimento paradoxal para dentro da parede abdominal anterior em sincronia com o fluxo inspiratório. A hiperinsuflação em seus estágios iniciais é frequentemente subestimada, mesmo após avaliação clínica sistemática. A hiperinsuflação pulmonar pode ser detectada e medida por uma variedade de técnicas radiográficas. No entanto, a metodologia para a mensuração radiográfica do volume pulmonar não é padronizada e raramente é utilizada na prática clínica para fins quantitativos. A tomografia computadorizada de alta resolução confirmou que a dilatação do espaço aéreo pode ser tanto regionalmente localizada ou homoganeamente distribuída em ambos os pulmões.^{179,180}

O método padrão para mensuração dos volumes pulmonares e da hiperinsuflação estática é a pletismografia. Convencionalmente, a hiperinsuflação pulmonar estática é identificada quando a CPT é maior que 120% do valor previsto. A elevação acentuada da CPT geralmente significa que o aumento da complacência pulmonar, como resultado do enfisema, é um determinante primário da hiperinsuflação pulmonar. A hiperinsuflação de outros compartimentos de volume, ou seja, VR ou VPEF, geralmente está associada a uma CPT elevada. No entanto, o VPEF e o VR podem estar aumentados com uma CPT preservada ou levemente elevada. Assim, o aumento do VR na DPOC pode refletir a redução da duração da manobra de expiração forçada devido ao desenvolvimento de desconforto respiratório intolerável. Os efeitos da compressão do gás e, possivelmente, a dependência negativa do esforço também podem contribuir para um aumento do VR em pacientes com limitação ao fluxo aéreo.¹⁸¹

A hiperinsuflação pulmonar está presente se as medidas de VPEF, VR ou VR/CPT estiverem acima dos limites superiores da variabilidade natural. Na prática, valores superiores a 120-130% são considerados potencialmente importantes clinicamente, mas esses “pontos de corte” permanecem arbitrários. Atualmente, não existe um sistema de estratificação padronizado para avaliação da gravidade da hiperinsuflação. Na ausência de qualquer consenso sobre a definição ou a gravidade da hiperinsuflação, quando se utiliza o termo, o volume do compartimento referido, ou seja, a CPT, o VPEF, o

VR, e o método usado na mensuração devem ser especificados e o valor deve ser expresso como % do predito.⁵⁹

A história natural do desenvolvimento da hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC é desconhecida, mas a experiência clínica indica que este é um processo insidioso que ocorre ao longo de décadas. Parece que o VR é o primeiro componente de volume a aumentar, refletindo o aumento do fechamento das vias aéreas. O VPEF aumenta a partir de então, refletindo os efeitos da LFE e da alteração na mecânica estática e, eventualmente, a CPT aumenta à medida que aumenta a complacência pulmonar. No entanto, é provável que o tempo de mudança nos vários compartimentos volumétricos seja altamente variável entre os pacientes e, nesse aspecto, o impacto da frequência e da gravidade das exacerbações sobre a CV e CI pode ser importante.⁵⁹

Avaliações indiretas da hiperinsuflação pulmonar usando medidas como a CV e a CI são mais difíceis de interpretar, particularmente na ausência de medidas simultâneas de CPT, para descartar um déficit ventilatório restritivo concomitante. A capacidade vital lenta é menos propensa a artefatos de medição na DPOC do que a CVF e, portanto, fornece uma melhor estimativa da eficácia do esvaziamento pulmonar.¹⁸¹

Em relação à CI, quando a mesma estiver reduzida no repouso pode indicar a presença de hiperinsuflação pulmonar quando houver LFE.¹⁸² A CI em repouso representa os limites operacionais para a expansão do VC durante o aumento da ventilação com o exercício e pode prever o pico de consumo de oxigênio (VO_2) limitado por sintomas em pacientes com LFE em repouso.^{176,183} Além disso, foi demonstrado que uma relação CI/CPT severamente reduzida é um preditor independente de sobrevida ruim para pacientes com DPOC. Em pacientes com LFE, quanto menor a CI, mais próximo o volume corrente operacional é da CPT e da faixa superior da relação pressão-volume achatada do sistema respiratório. Assim, a CI é um substituto bruto para a extensão da carga elástica.¹⁸⁴

2.2.5 Avaliação da hiperinsuflação pulmonar dinâmica

Na maioria dos portadores de DPOC a realização de exercícios está associada ao desenvolvimento da HD. Como ocorre o aumento da CRF, a carga elástica imposta para respirar aumenta, o que pode contribuir para a intolerância ao exercício. Dessa forma, a CI é calculada a partir da diferença entre a CPT e a CRF, assim um aumento na CRF irá provocar uma diminuição da CI.⁷⁸

Sabe-se que a CPT permanece essencialmente inalterada durante o exercício, entretanto, o VPEF sofre alteração durante o mesmo, o que pode ser avaliado de forma confiável através de medições seriadas da CI.^{139,185,186} A medida da CI é reprodutível, com os devidos cuidados com a sua medição. Em estudo conduzido por O'Donnell *et al*,¹⁸⁵ com 29 pacientes, o coeficiente de variação foi de 17% em repouso e cerca de 20% durante o exercício, com coeficientes absoluto de 0,77 e 0,73, respectivamente. Em outro estudo, três métodos de medição da CI foram testados em 10 indivíduos com DPOC grave. A CI foi calculada, após correção do sinal da fase expiratória, como a diferença entre a média do VPEF a partir de seis respirações que precederam a CI e o pico de volume inspiratório, onde se verificou que este foi o método mais reprodutível.¹⁸⁷

Mais recentemente, foi desenvolvido um novo equipamento, chamado pletismografia optoeletrônica (POE), capaz de medir respiração a respiração, mudanças do volume total da parede torácica e de seus diferentes compartimentos (caixa torácica pulmonar, caixa torácica abdominal e abdome) a partir de medidas ópticas de número finito de deslocamento de pontos, posicionados na superfície da parede torácica.^{188,189}

A análise do ELLV para verificar a HD durante a realização de testes de esforço máximo e/ou submáximo em cicloergômetro ou esteira, pode ser obtida através da análise da CI pela POE. Para esta análise a CI é calculada pela diferença entre a CPT da parede torácica e o seu volume expiratório final, sendo normalmente escolhida a média do volume expiratório final dos 20 segundos precedentes à medida da CI.¹⁹⁰

A taxa e a magnitude da HD durante o exercício são geralmente medidas utilizando-se medições sequenciais da CI.^{185,191} É importante ainda

mencionar que a taxa de aumento da HD costuma ser mais abrupta em pacientes com limitação grave ao fluxo expiratório (mensurada pela relação VEF₁/CVF), menor capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO) e maior demanda ventilatória (refletindo anormalidades maiores na relação ventilação/perfusão) e geralmente atinge o valor máximo precocemente no exercício.¹⁸⁵

A CI é o volume máximo de ar que pode ser inalado após uma expiração espontânea para o VPEF. Uma vez que a CPT não muda durante o exercício,^{192,193} a mudança (redução) na CI reflete a mudança (aumento) na VPEF dinâmica, ou a extensão da HD. Este método simples demonstrou ser confiável e um ensaio clínico multicêntrico confirmou sua reprodutibilidade e capacidade de resposta.¹⁸⁵ No entanto, a extensão da redução da CI com o exercício em pacientes com DPOC é variável.¹⁹⁴

Em vários estudos conduzidos em mais de 500 pacientes com DPOC moderada a grave, a mudança no VPEF durante o exercício em cicloergômetro foi em média de 0,4 L ou \pm 20% do valor de repouso com ampla variação no intervalo.^{191,195} Desta amostra populacional, mais de 80% apresentaram aumento do VPEF do repouso para o pico de exercício, o que confirma a presença de HD significativa.^{191,195} Pequena parte dos pacientes que apresentaram menor redução na CI com o exercício tinham hiperinsuflação pulmonar mais grave em repouso.¹⁷⁶ A HD foi mais acentuada em pacientes com LFE mais grave, menor capacidade de difusão de CO e maior demanda ventilatória, e geralmente atingiu um valor máximo no início do exercício.¹⁷⁶

2.3 Limitação da capacidade de exercício

O desenvolvimento da hiperinsuflação é um importante fator limitante da capacidade de exercício no paciente com DPOC, uma vez que provoca uma diminuição do comprimento muscular inspiratório, o que reduz a capacidade de geração de força desses músculos.¹⁹⁶ A HD, portanto, contribui para o desacoplamento neuromecânico, onde um aumento do esforço inspiratório é necessário para gerar um determinado débito ventilatório. Sob condições de comprometimento da relação comprimento-tensão¹⁹⁶ e acoplamento reduzido, os pacientes com DPOC precisam aumentar a ativação do centro respiratório e

do diafragma¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ para manter a mesma pressão gerada através deste músculo.¹⁹⁹ Esse aumento da ativação tem sido associado a uma maior sensação de esforço respiratório,^{176,177,198} aumento na demanda energética,²⁰⁰ bem como a uma maior fatigabilidade muscular inspiratória.^{199,201}

Além da evidência clara de HD e mecânica pulmonar alterada, contribuindo para a intolerância ao exercício na DPOC, a disfunção muscular periférica também parece desempenhar um papel importante na limitação do exercício nesses indivíduos.^{202,203}

As anormalidades do músculo esquelético que ocorrem na DPOC resultam tanto do descondicionamento,²⁰⁴ secundário à diminuição dos níveis de atividade,²⁰⁵ como da inflamação sistêmica.²⁰⁴ Essas anormalidades são caracterizadas por uma redução na proporção de fibras resistentes à fadiga tipo I,^{205,206} aumento na proporção de fibras do tipo II menos eficientes,^{207,208} área transversa reduzida de fibras do tipo I, ou seja, atrofia muscular^{206,207} e atividade enzimática oxidativa reduzida.²⁰⁹ Vários estudos mostraram uma relação de tais alterações com a redução da força e da resistência muscular periférica, bem como um aumento da fatigabilidade contrátil.^{203,207,210} Assim, a fadiga muscular contrátil foi definida como uma redução reversível na capacidade do músculo esquelético de gerar força em resposta a um dado estímulo neural.²¹¹

As evidências da ocorrência de fadiga contrátil do quadríceps durante o exercício em pacientes com DPOC vem de vários estudos que avaliaram a força muscular do quadríceps por meio de estimulação magnética.^{212,213} Estudos mostraram que a força do quadríceps está relacionada com a capacidade máxima de exercício, independente da função pulmonar.^{210,214,215} Saey *et al*,²¹⁴ demonstraram que, mesmo após uma melhora no VEF₁ com a broncodilatação, a fadiga contrátil do quadríceps ainda era evidente após o ciclo de endurance em um subgrupo de pacientes que relataram anteriormente que a fadiga de MMII era o principal fator limitante do exercício máximo. Esses achados sugerem que a presença de fadiga nos MMII modula a resposta do exercício à broncodilatação.²¹⁴

Outro fator limitante do exercício no portador de DPOC é o débito cardíaco (DC), ou seja, o suprimento de energia do corpo e o produto do volume sistólico e da frequência cardíaca (FC), que é regulado principalmente

pela demanda de O₂ pelas células do corpo. Em geral, o aumento do VO₂ induzido pelo exercício é alcançado por um aumento do DC e um aumento da extração de O₂ no nível dos músculos esqueléticos respiratórios e periféricos. Durante o exercício submáximo e máximo em indivíduos saudáveis, o DC aumenta quase linearmente com o VO₂, sugerindo que o consumo de O₂ está linearmente relacionado ao suprimento de energia.²¹⁶⁻²¹⁸ Embora os pacientes com DPOC também apresentem uma relação quase linear de CO e VO₂ durante o exercício submáximo,^{219,220} a FC tem sido relatada como sendo maior que o normal em qualquer VO₂,²²¹ e assim um volume sistólico (VS) menor que o normal.²²² Na ausência de cardiopatia coexistente do lado esquerdo, evidências sugerem que o VS diminuído ocorre secundário à fração de ejeção do ventrículo direito reduzida em repouso e que, em média, não aumenta com o exercício em pacientes com DPOC.^{223,224}

Assim como acontece com o DC, o fluxo sanguíneo para os músculos periféricos em exercício a uma dada taxa de trabalho submáxima de exercício é semelhante em pacientes com DPOC e indivíduos saudáveis.^{225,226} Por outro lado, indivíduos com DPOC atingem menores taxas de pico de exercício e exibem redução do VO₂ de pico (30% a 50% menor) e pico do DC (35% -60% menor) com FC normal ou reduzida, bem como menor fluxo sanguíneo pico da perna em comparação com indivíduos saudáveis.²²⁷⁻²³⁰

A HD parece ter um impacto significativo na função cardiovascular durante o exercício em pacientes com DPOC.²²² Vassaux *et al*,²³¹ mostraram forte associação entre a relação CI/CPT (representa um índice de hiperinsuflação) em repouso e exercício e pulso de O₂ (VO₂/FC, um marcador substituto de função cardíaca), demonstrando que os pacientes mais hiperinsuflados (CI/CPT ≤ 0,25%, um indicador de hiperinsuflação estática grave), tiveram menor pulso de O₂ no pico de exercício com carga de trabalho semelhante a pacientes com menos hiperinsuflação (CI/CPT >0,25%).²³¹ Na tentativa de manter a ventilação necessária durante o exercício, quando a capacidade de aumentar o suprimento de O₂ é limitada, indivíduos com hiperinsuflação severa são forçados a gerar uma pressão intratorácica maior.^{223,232} Esta condição limita o retorno venoso, os volumes sanguíneos do ventrículo direito e esquerdo e, conseqüentemente, o DC.^{233,234}

Em estudo conduzido por Barr *et al*,¹⁰⁵ os autores relataram que a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo (VEF₁/CVF) e o grau de enfisema foi inversamente relacionado com reduções no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico e DC. Embora houvesse uma associação mais forte em pacientes mais graves, também ocorreram alterações hemodinâmicas com enfisema leve e obstrução ao fluxo aéreo. Para Watz *et al*,²³⁵ que relataram que a CI/CPT estava mais fortemente correlacionada com o tamanho da câmara cardíaca do que as medidas de obstrução ou capacidade de difusão das vias aéreas, os pacientes com DPOC e uma CPT $\leq 0,25\%$ não apenas apresentam um enchimento deficiente do ventrículo esquerdo, mas também uma capacidade funcional reduzida conforme indicada por uma distância menor no TC6m.

Diversos estudos sugeriram^{228,236-238} que quando as demandas de energia dos músculos respiratórios aumentam, como durante o exercício, uma competição por fluxo sanguíneo se desenvolve entre os músculos respiratórios e periféricos, o que favorece a redistribuição do fluxo sanguíneo do sistema locomotor para os músculos respiratórios. Evidência para esse fenômeno, foram descritas por Simon *et al*,²³⁹ que demonstraram que cerca de 45% dos pacientes com DPOC que participaram do estudo apresentaram um platô de fluxo sanguíneo nos MMII durante o exercício incremental em cicloergômetro, apesar do aumento da carga de trabalho. Os autores também observaram que os pacientes que exibiam tal platô de fluxo sanguíneo dos MMII também revelaram um maior trabalho respiratório no exercício submáximo, indicando uma alta demanda de O₂ pelos músculos respiratórios.²³⁹ Neste contexto, sugeriu-se que a redução do fluxo sanguíneo para os músculos periféricos em ativação pode induzir a fadiga dos MMII, limitando assim a duração e a intensidade do exercício em pacientes com DPOC.²⁴⁰

2.3.1 Limitação da capacidade de exercício com membros superiores

Além das limitações que ocorrem nos MMII, como mencionado, os pacientes com dispneia moderada a grave ao usar os MMSS para atividades simples de vida diária (ASVD), experimentam uma redução da qualidade de vida relacionada à saúde.²⁴¹ A elevação dos MMSS aumenta a CRF e a carga

elástica dos músculos, reduzindo sua capacidade de geração de força.²⁷ Além disso, durante as atividades dos MMSS sem suporte, os músculos acessórios da respiração estão menos disponíveis para auxiliar na ventilação, pois são recrutados para suporte postural.²⁸ Ambos os mecanismos servem para prejudicar a relação carga-capacidade dos músculos inspiratórios.²⁴¹ A redução da força muscular da extremidade superior na DPOC também contribui para dificuldades na realização das atividades com os MMSS. A capacidade de geração de força de grupos musculares na parede torácica e nos MMSS é reduzida em pacientes com DPOC quando comparados com indivíduos controles pareados por idade e sexo.²⁴²

Estudos anteriores demonstraram similar ou maior EM durante o cicloergômetro para MMSS em comparação com o MMII em pacientes com DPOC.^{29,30} Esses achados estão em contraste com o que foi observado em controles saudáveis, onde a EM durante o cicloergômetro para MMSS foi menor do que a EM observada no cicloergômetro para MMII.^{29,30} Além disso, outro estudo demonstrou que, em um dado VO_2 , a resposta da dispneia é comparável durante o cicloergômetro para MMSS e inferiores em indivíduos com DPOC.³¹ Esses achados mostram que a atividade com MMSS pode ser tão exigente quanto com os MMII em indivíduos com DPOC e pode ser tão eficaz quanto o ciclismo de MMII para maximizar os benefícios fisiológicos do exercício de *endurance*.³² No entanto, outro estudo demonstrou que em um dado VO_2 , dispneia e hiperinsuflação são maiores durante exercícios com MMSS do que durante exercícios com MMII em indivíduos com DPOC.¹⁷⁰

A diminuição das respostas cardiorrespiratórias em indivíduos com DPOC no pico de carga em exercícios com MMSS pode ser explicada pela menor intensidade de exercício alcançada por esses indivíduos durante os testes de exercício com MMSS. Esses testes de exercício são realizados em laboratórios e incluem protocolos de carga incremental ou constante cujas respostas podem diferir daquelas medidas durante as AVDs. De fato, quando indivíduos com DPOC são solicitados a realizar suas AVDs mais problemáticas no seu ritmo habitual, o consumo de O_2 e as demandas ventilatórias (maior relação volume minuto/ \dot{V}_E /MVV% indicando baixa reserva ventilatória) normalmente são maiores nos indivíduos com DPOC do que nos controles saudáveis, sugerindo

que na vida real as atividades dos MMSS podem ser bastante exigentes para esses indivíduos.²⁶ Além disso, Lahaije *et al*,²⁴³ mostraram que o tempo gasto durante as atividades de AVD, como limpezas domésticas, sustentar o próprio peso ou tomar banho, foi menor, com níveis mais elevados de dispneia em indivíduos com DPOC. Essas deficiências podem ser devidas à hiperinsuflação e à baixa reserva ventilatória.^{243,244} Portanto, a HD diminui a reserva ventilatória nos indivíduos com DPOC, o que pode afetar o suprimento de O₂ no sangue e a capacidade aeróbia.²⁴⁴

2.4 Pressão positiva expiratória

O uso da EPAP sob respiração espontânea foi inicialmente descrito por Wilson *et al*,²⁴⁵ sendo a mesma empregada na asma induzida pelo exercício. Neste estudo, cinco voluntários utilizaram uma resistência expiratória de 10 cmH₂O durante 6 minutos de exercício e por 20 minutos após seu término. Ao compararem com a situação controle, ou seja, respiração espontânea sem a resistência expiratória, os autores evidenciaram aumento significativo do pico de fluxo expiratório (PEF), do VEF₁ e do fluxo expiratório forçado entre 25% e 50% da capacidade residual funcional (FEF_{25-50%}). A difusão desta modalidade terapêutica ocorreu em 1984, quando Falk *et al*,²⁴⁶ a utilizaram como tratamento em portadores de mucoviscidose. Os mesmos autores denominaram esta modalidade de tratamento de *positive expiratory pressure-mask* (PEP-mask), também conhecida como EPAP.

Nos últimos anos, a EPAP tem sido amplamente utilizada em pacientes com fibrose cística, para auxiliar na eliminação de muco, para incrementar os volumes pulmonares e para aumentar a saturação periférica de oxigênio (SpO₂).²⁴⁷⁻²⁵² De acordo com McCool *et al*,²⁵³ a recomendação para utilização desta terapia, apresenta grau de evidência B, com benefício na remoção de secreções pulmonares. Alguns estudos demonstraram ainda, que a EPAP aplicada em portadores de DPOC, além de auxiliar na remoção de muco, diminui o tempo que o paciente necessita de ventilação não-invasiva com pressão positiva (NIPPV).^{247,254,255}

Em 2008, Haeffner *et al*,²⁵⁶ realizaram o primeiro ensaio clínico que avaliou de forma isolada o benefício do uso acoplado de um inspirômetro de

incentivo (II) com EPAP em 34 pacientes que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Os pesquisadores avaliaram a função pulmonar, força muscular respiratória e a capacidade funcional em dois momentos: alta hospitalar e 30 dias após o evento cirúrgico. Este estudo demonstrou que a realização do protocolo (II+EPAP) minimizou as perdas da função pulmonar, melhorou a capacidade de exercício e diminuiu a incidência de complicações pulmonares no pós-operatório o que proporcionou uma melhor e mais eficiente recuperação desses pacientes.

Ferreira *et al.*²⁵⁷ avaliaram de forma isolada o uso de um II com EPAP em 16 pacientes que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Os autores avaliaram a presença de dispneia, sensação de esforço percebido e a qualidade de vida, 18 meses após a revascularização. Os resultados mostraram que os pacientes que realizaram II+EPAP, referiram menos dispneia, menor sensação de esforço após o TC6m e melhor qualidade de vida

A redução na incidência de atelectasias também foi demonstrada através do estudo de Westerdahl *et al.*²⁵⁸ Estes autores avaliaram a eficácia de exercícios de inspiração profunda, através da PEP por meio de selo d'água, na prevenção de complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia cardíaca, e demonstraram que no quarto dia do pós-operatório, o grupo intervenção apresentou uma melhora da função pulmonar e menores áreas de atelectasias, quando comparado ao grupo controle.

O recurso terapêutico EPAP é considerado um método de simples utilização e de baixo custo, além de poder ser realizado sem supervisão direta.¹⁶ Suas principais vantagens são semelhantes à modalidade de ventilação não invasiva (VNI) por pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), como:

a preservação da fala, da deglutição, da tosse e a minimização da lesão de cordas vocais. A presença de distensão gástrica e possíveis vazamentos ao redor da máscara, assim como o conforto do paciente em relação à máscara devem ser avaliados.²⁵³

Para o sucesso da técnica há a necessidade de indivíduos cooperativos. A distensão gástrica ocorre raramente (menos de 2%) em pacientes tratados com VNI com suporte pressórico menor que 25 cmH₂O. Geralmente, não há

aerofagia quando são aplicadas pressões menores que 25 cmH₂O, já que em indivíduos normais a pressão de repouso do esfíncter esofágico superior é de 33 ± 12 cmH₂O. Conseqüentemente, pressões nas vias aéreas em torno de 25 cmH₂O podem ser aplicadas com segurança.²⁵⁹

Estudos têm demonstrado a eficácia da utilização da EPAP nasal como opção terapêutica no tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), como Walsh *et al*,²⁶⁰ que avaliaram a tolerância e a adesão a EPAP a curto prazo em uma amostra de 47 pacientes com SAOS, que apresentavam recusa ou dificuldade de adaptação ao tratamento com CPAP. Os autores constaram alto grau de adesão a EPAP nasal e melhorias nos padrões das variáveis analisadas através da polissonografia. Resultados semelhantes foram observados por Berry *et al*,²⁶¹ em um estudo clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego com 250 pacientes portadores de SAOS (grau leve a grave) alocados em grupo intervenção (EPAP nasal) e grupo controle. Os autores concluíram que o EPAP nasal reduziu significativamente o índice de apneia-hipopneia (IAH) e a sonolência excessiva diurna com excelente aderência.

2.4.1 Efeitos respiratórios

A aplicação de uma resistência durante a expiração espontânea aumenta a CRF, sendo que em pacientes com DPOC, a EPAP é frequentemente utilizada para diminuir a hiperinsuflação.^{262,263} Este efeito é importante para os pacientes com exacerbação aguda da doença, que estão respirando próximos à CPT, a fim de mover o ponto de igual pressão para vias aéreas mais centrais, evitando assim a retenção de ar.²⁶⁴ Além disso, em pacientes com aumento de secreção, a EPAP facilita a eliminação desta, provavelmente devido às mudanças no volume e fluxo aéreo ou às alterações das propriedades viscoelásticas do muco brônquico.²⁶⁵

Deegan *et al*,^{266,163} analisaram as mudanças na atividade eletromiográfica dos músculos respiratórios e o VPEF em 7 sujeitos normais durante o sono e em 6 sujeitos normais durante a vigília sob o uso de vários níveis de EPAP e CPAP. Durante ambas as situações, vigília e sono, a CPAP aumentou o VPEF e reduziu a atividade eletromiográfica dos músculos estudados. Os autores concluíram que, em indivíduos normais, a aplicação da

CPAP causa redução na atividade muscular respiratória, minimizando assim o trabalho respiratório. Em contraste, a EPAP aumenta a atividade muscular respiratória, provavelmente por aumentar o tônus desses músculos.

Em estudo conduzido por Padkao *et al*,⁴³ foi demonstrado um incremento significativo na CI e no tempo de exercício com a aplicação de um dispositivo similar a EPAP. Este estudo utilizou um protocolo para avaliar a duração do exercício até a fadiga (30% de 1 extensão de joelho alternada de repetição máxima, exercício a 70% da FC máxima prevista para idade). O mecanismo pensado para promover essa atenuação da HD no exercício é a redução da compressão expiratória dinâmica das vias aéreas. A aplicação da EPAP pode aumentar a pressão brônquica e, conseqüentemente, a pressão transmural, levando a uma diminuição do colapso das vias aéreas.⁴⁰ Além disso, a EPAP promove uma redução do limiar da carga nos músculos inspiratórios de pacientes com DPOC e hiperinsuflação, melhorando o acoplamento neuromuscular.²⁶⁷

O raciocínio fisiológico para utilização da EPAP em pacientes com DPOC é explicado pela potencial melhora na relação ventilação-perfusão,²⁶⁸ mudança no padrão respiratório,^{269,270} redução da LFE,²⁷¹ e melhora na relação comprimento/tensão dos músculos respiratórios.²⁷² Acredita-se que os benefícios sejam alcançados evitando ou reduzindo o colapso expiratório das vias aéreas, que geralmente ocorre em pacientes com DPOC, resultando em uma ventilação mais homogênea e menor desperdício no espaço morto. Estudos prévios que usaram pressão expiratória positiva em pacientes com obstrução grave das vias aéreas demonstraram uma diminuição na ventilação minuto, volume corrente, FR e ventilação fisiológica do espaço morto em repouso²⁶⁸ e durante o exercício.⁴⁰ Essa melhora na eficiência ventilatória para um dado nível de trabalho externo pode atrasar o desenvolvimento da HD, que desempenha um papel crucial na intolerância ao exercício da DPOC. Por outro lado, a EPAP pode simplesmente reduzir o colapso das vias aéreas, prolongando o tempo expiratório e, assim, reduzindo os volumes pulmonares.^{269,270}

2.4.2 Efeitos hemodinâmicos

No intuito de demonstrar os efeitos de diferentes níveis de EPAP (5 cmH₂O, 10 cmH₂O e 15 cmH₂O), sobre a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC), Barros *et al*,²⁷³ realizaram um estudo em 14 pacientes com diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico. Os resultados evidenciaram que não foi observada diferença estatística significativa nas variáveis hemodinâmicas da amostra.

Toth *et al*,²⁷⁴ também estudaram as alterações hemodinâmicas provocada pela EPAP em 18 pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). De acordo com os resultados deste estudo, a aplicação da PEEP, objetivando recrutamento alveolar, ocasionou redução significativa no índice cardíaco e no volume sanguíneo intratorácico, entretanto, não houve alteração nos valores da pressão venosa central e na FC dos pacientes da amostra.

Um estudo randomizado, controlado e cruzado desenvolvido por Reider *et al*,²⁷⁵ investigou a viabilidade da EPAP como um recurso fisioterapêutico no desmame de quarenta pacientes em ventilação mecânica. Todos os pacientes foram submetidos a métodos de ventilação com pressão de suporte (PSV), tubo T e EPAP de 7 cmH₂O durante 30 minutos, com um período de descanso de 30 minutos entre cada método. Os autores também compararam os efeitos hemodinâmicos (FC, PAS e PAD) em curto prazo entre os métodos, e constataram que não houve alterações significativas entre essas variáveis.

Estudos recentes Goelzer *et al*,³⁷ demonstraram que um maior grau de redução de HD durante o exercício com EPAP e pressão de enchimento normal do ventrículo esquerdo (VE) compensaria os efeitos deletérios da redução do retorno venoso e do débito cardíaco com aumento do trabalho respiratório e recrutamento de músculos abdominais causados pela EPAP. Entretanto, em pacientes com HD leve e maior pressão de enchimento do VE (dependente da contração atrial para manter um nível adequado de preenchimento do VE), predominariam as interações cardiopulmonares adversas com impacto negativo para manter o DC adequado às demandas do exercício. Portanto, a EPAP não seria um sistema respiratório adequado para

aumentar a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC avançada associada a insuficiência cardíaca e poderia causar efeitos negativos em grupos selecionados.

2.4.3 Efeito sobre a capacidade de exercício

Muitos pacientes com doenças respiratórias crônicas, particularmente aqueles com DPOC, apresentam uma disfunção dos músculos esqueléticos que pode contribuir para a limitação na capacidade de exercício.²⁷⁶ Esta capacidade, geralmente, está reduzida em indivíduos com DPOC, quando comparados a indivíduos saudáveis, sendo a redução mais pronunciada em portadores de DPOC mais grave.²⁷⁷ Estes pacientes, frequentemente, apresentam dispneia durante o exercício e param de se exercitar devido à dispneia ou à fadiga em MMII ou a uma combinação de ambos. Os pacientes com DPOC leve geralmente percebem dispneia mais intensa do que a fadiga em MMII.^{202,278}

O efeito da EPAP de 5 cmH₂O sobre a capacidade de exercício durante a realização do TC6m em cem pacientes com DPOC moderada a grave foi estudado por Nicolini *et al*,³⁶ O grupo que utilizou a pressão positiva apresentou um aumento na distância percorrida de 61,6 ± 4,2 m *versus* 3,2 ± 0,5 m do grupo controle, que realizou o teste sem EPAP (p<0,001). No entanto, em estudo conduzido por Wibmer *et al*,⁴² a aplicação de EPAP de 10 a 20 cmH₂O por via nasal provocou uma redução de 30,8 ± 30,0 m na distância percorrida no TC6m, mesmo tendo havido redução significativa da HD durante o exercício. Os autores consideraram que a resistência expiratória gerada pelo dispositivo poderia ter sido maior do que a necessária para um resultado ótimo no desempenho do exercício. Além disso, supõe-se que a redução da HD pode não resultar em uma melhora aguda no desempenho físico porque os pacientes podem precisar de tempo ou treinamento para obter uma vantagem de sua capacidade ventilatória.²⁷⁹

3 JUSTIFICATIVA

Apesar dos recentes avanços em relação ao manejo da DPOC, a limitação da capacidade de exercício continua sendo um desafio para os profissionais da saúde. Estudos recentes têm demonstrado que atividades simples com MMSS podem causar ou piorar a hiperinsuflação em pacientes com DPOC. Esta condição pode ainda ser um fenômeno precoce na doença, atingindo diretamente a capacidade de exercício e o surgimento da dispneia. Neste sentido, o treinamento com MMSS tem sido um componente obrigatório nos programas de reabilitação, sendo demonstrado que este treinamento pode melhorar a qualidade das atividades de vida diária.³²

Dessa forma, algumas estratégias têm sido propostas para reduzir a dispneia durante o exercício, como a respiração com lábios semicerrados (RLS). Esta é uma técnica em que a expiração é realizada através de uma resistência criada por constrição dos lábios. Embora a RLS seja frequentemente adotada espontaneamente pelos pacientes com DPOC, também é rotineiramente ensinada como um exercício de respiração em programas de reabilitação pulmonar. No entanto, sua efetividade em reduzir a HD e dispneia, além da melhora da capacidade de exercício, ainda são contraditórios.

Outra estratégia utilizada nestes pacientes e com a mesma finalidade da RLS é a VNI, a qual tem mostrado ser uma importante estratégia para melhorar a tolerância ao exercício e reduzir a HD durante o exercício em portadores de DPOC. Nestes pacientes, a VNI durante o exercício reduz a dispneia e aumenta a tolerância ao exercício, sem provocar efeitos hemodinâmicos relevantes, sendo que o suporte inspiratório fornece benefício sintomático, reduzindo o trabalho dos músculos respiratórios e a CPAP é responsável por contrabalancear a PEEP intrínseca.

No entanto, esta estratégia de manejo tem custo elevado e, por este motivo, não está ao alcance da maioria dos pacientes. Neste sentido, o uso da EPAP tem sido considerado para beneficiar os pacientes durante o exercício. A aplicação da EPAP por máscara facial, tem custo relativamente baixo e fácil aplicação. Assim, o princípio dessa técnica no portador de DPOC consiste em aumentar a resistência na fase expiratória, o que causaria redução do espaço

morto fisiológico, do \dot{V}_E e da FR com conseqüente aumento do VC, podendo melhorar a relação comprimento/tensão dos músculos respiratórios, tornando-os mais eficientes. Entretanto, estes efeitos são controversos e foram observados apenas durante a realização de exercícios com MMII.

É importante mencionar ainda o estudo de Malaguti *et al*³³ que realizou um teste de carga constante com MMSS em pacientes com DPOC, e observou que a redução da tolerância ao exercício estava intimamente associada à presença de hiperinsuflação dinâmica e redução da reserva ventilatória no final do teste de exercício. Dessa forma, a investigação dos possíveis benefícios da EPAP durante realização de exercício com MMSS torna-se necessária diante da considerável limitação que a movimentação deste segmento corporal provoca no paciente com DPOC.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Avaliar o efeito da pressão positiva expiratória sobre a hiperinsuflação dinâmica induzida pelo exercício em pacientes com DPOC.

4.2 Objetivos específicos

- Revisar sistematicamente na literatura os efeitos da EPAP utilizada durante o exercício com membros inferiores sobre o surgimento da HD, a tolerância ao exercício, sintomas e demais variáveis fisiológicas em portadores de DPOC.
- Investigar o efeito da EPAP sobre a tolerância ao exercício com membros superiores em pacientes com DPOC.
- Avaliar o efeito da EPAP sobre a dispneia e a fadiga de extremidades induzida pelo exercício com membros superiores em pacientes com DPOC.

5 REFERÊNCIAS

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) (Updated 2019)*. 2019.
2. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-743.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582.
4. Balcells E, Gimeno-Santos E, de Batlle J, et al. Characterisation and prognosis of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients at their first hospitalisation. *BMC Pulm Med*. 2015;15:4.
5. Hodge S, Hodge G, Ahern J, Jersmann H, Holmes M, Reynolds P. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(6):748-755.
6. Jones A, Dean E, Chow C. Comparison of the oxygen cost of breathing exercises and spontaneous breathing in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther*. 2003;83(5):424-431.
7. Albuquerque A, Nery L, Villaça D, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J*. 2006;28(5):939-944.
8. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-822.
9. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):540-577.
10. Belman MJ, Soo Hoo GW, Kuei JH, Shadmehr R. Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles. *Chest*. 1990;98(4):850-856.
11. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105(2):753-755; discussion 755-757.
12. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):176-179.
13. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):185-189.
14. Puente-Maestu L, Stringer WW. Hyperinflation and its management in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(4):381-400.
15. Baldi S, Oliaro A, Tabbia G, et al. Lung volume reduction surgery 10 years later. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53(6):809-815.
16. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-1244.
17. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-62.

18. Rabinovich RA, Bastos R, Ardite E, et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. *Eur Respir J*. 2007;29(4):643-650.
19. Vogiatzis I, Terzis G, Stratakos G, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. *Chest*. 2011;140(3):744-752.
20. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax*. 2004;59(8):673-678.
21. Green HJ, Bombardier E, Burnett M, et al. Organization of metabolic pathways in vastus lateralis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(3):R935-941.
22. Richardson RS, Leek BT, Gavin TP, et al. Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO₂ with small muscle mass exercise. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):89-96.
23. Mador MJ, Bozkanat E, Kufel TJ. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with COPD compared with healthy control subjects. *Chest*. 2003;123(4):1104-1111.
24. Saey D, Lemire BB, Gagnon P, et al. Quadriceps metabolism during constant workrate cycling exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;110(1):116-124.
25. Robles P, Araujo T, Brooks D, et al. Does limb partitioning and positioning affect acute cardiorespiratory responses during strength exercises in patients with COPD? *Respirology*. 2017;22(7):1336-1342.
26. Lima VP, Iamonti VC, Velloso M, Janaudis-Ferreira T. Physiological Responses to Arm Activity in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compared With Healthy Controls: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(6):402-412.
27. Dolmage TE, Maestro L, Avendano MA, Goldstein RS. The ventilatory response to arm elevation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1993;104(4):1097-1100.
28. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med*. 1986;314(23):1485-1490.
29. Franssen FM, Wouters EF, Baarends EM, Akkermans MA, Schols AM. Arm mechanical efficiency and arm exercise capacity are relatively preserved in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(10):1570-1576.
30. Castagna O, Boussuges A, Vallier JM, Prefaut C, Brisswalter J. Is impairment similar between arm and leg cranking exercise in COPD patients? *Respir Med*. 2007;101(3):547-553.
31. McKeough ZJ, Alison JA, Bye PT. Arm exercise capacity and dyspnea ratings in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003;23(3):218-225.
32. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.

33. Malaguti C.; Dal Corso S.; Colucci E.; et al. Critical power for the upper limb in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019 Aug 13;270:103280.
34. Monteiro MB, Berton DC, Moreira MÂF, Menna-Barreto SS, Teixeira PJZ. Effects of expiratory positive airway pressure on dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Respiratory Care.* 2012;57(9):1405-1412.
35. Gass R, Merola P, Monteiro MB, et al. Effects of Expiratory Positive Airway Pressure on Exercise Tolerance, Dynamic Hyperinflation, and Dyspnea in COPD. *Respir Care.* 2017;62(10):1298-1306.
36. Nicolini A, Merliak F, Barlascini C. Use of positive expiratory pressure during six minute walk test: results in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):19.
37. Goelzer LS, Medeiros SG, Giacomini AC, Mustafa RC, Muller Pde T. Effects of EPAP on exercise tolerance in COPD patients with dynamic hyperinflation and suspected abnormal left ventricular filling pressure by echocardiography. *Int J Cardiol.* 2016;203:888-890.
38. Russo D, Simonelli C, Paneroni M, et al. Is there an optimal level of positive expiratory pressure (PEP) to improve walking tolerance in patients with severe COPD? *Arch Bronconeumol.* 2016;52(7):354-360.
39. Wibmer T, Rudiger S, Heitner C, et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir Care.* 2014;59(5):699-708.
40. van der Schans CP, de Jong W, de Vries G, et al. Effects of positive expiratory pressure breathing during exercise in patients with COPD. *Chest.* 1994;105(3):782-789.
41. Fagevik Olsen M, Westerdahl E. Positive expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease -- a systematic review. *Respiration* 2009 Jan;77(1):110-118. 2009.
42. Wibmer T, Rüdiger S, Heitner C, et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respiratory Care.* 2014;59(5):699-708.
43. Padkao T, Boonsawat W, Jones CU. Conical-PEP is safe, reduces lung hyperinflation and contributes to improved exercise endurance in patients with COPD: a randomised cross-over trial. *J Physiother.* 2010;56(1):33-39.
44. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2749-2755.
45. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343(4):269-280.
46. Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2003;362(9389):1053-1061.
47. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest.* 2000;117(2 Suppl):5s-9s.
48. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349(9064):1498-1504.
49. Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Molken MP. The impact of aging and smoking on the future burden of

- chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):590-596.
50. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *Copd.* 2005;2(2):277-283.
 51. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523-532.
 52. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1730-1738.
 53. DATASUS. Ministério da Saúde. Informações em saúde: Mortalidade. Published 2012. Accessed maio, 2013.
 54. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-1881.
 55. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest.* 2007;131(1):29-36.
 56. Hagstad S, Ekerljung L, Lindberg A, Backman H, Ronmark E, Lundback B. COPD among non-smokers - report from the obstructive lung disease in Northern Sweden (OLIN) studies. *Respir Med.* 2012;106(7):980-988.
 57. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust.* 2011;195(4):168-171.
 58. Jardim JR, Abreu JdO, Nascimento O. *II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC.*: Jornal Brasileiro de Pneumologia;2004.
 59. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968.
 60. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, et al. Reliability of FEV1/FEV6 to Diagnose Airflow Obstruction Compared with FEV1/FVC: The PLATINO Longitudinal Study. *PLoS One.* 2013;8(8):e67960.
 61. Lundgren FL, Cabral MM, Climaco DC, de Macedo LG, Coelho Mde A, Dias AL. Determination of the efficacy of FEV6 as a surrogate for FVC in the diagnostic screening for chronic obstructive pulmonary disease through the comparison of FEV1/FVC and FEV1/FEV6 ratios. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):148-151.
 62. Enright RL, Connett JE, Bailey WC. The FEV1/FEV6 predicts lung function decline in adult smokers. *Respir Med.* 2002;96(6):444-449.
 63. Rosa FW, Perez-Padilla R, Camelier A, Nascimento OA, Menezes AM, Jardim JR. Efficacy of the FEV1/FEV6 ratio compared to the FEV1/FVC ratio for the diagnosis of airway obstruction in subjects aged 40 years or over. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(12):1615-1621.
 64. Frith P, Crockett A, Beilby J, et al. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6(R) in primary care. *Prim Care Respir J.* 2011;20(2):190-198, 192 p following 198.
 65. Sichletidis L, Spyrtatos D, Papaioannou M, et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6(R) flow meter is a valuable screening tool

- for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J*. 2011;20(2):184-189, 181 p following 189.
66. Kaufmann M, Hartl S, Geyer K, Breyer MK, Burghuber OC. Measuring FEV(6) for detecting early airway obstruction in the primary care setting. Quality and utility of the new PiKo-6 device. *Respiration*. 2009;78(2):161-167.
 67. Hankinson JL, Crapo RO, Jensen RL. Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. *Chest*. 2003;124(5):1805-1811.
 68. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
 69. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-187.
 70. Perez-Padilla R, Valdivia G, Muino A, et al. [Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(7):317-325.
 71. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med*. 1993;94(2):188-196.
 72. Holleman DR, Jr., Simel DL, Goldberg JS. Diagnosis of obstructive airways disease from the clinical examination. *J Gen Intern Med*. 1993;8(2):63-68.
 73. van Schayck CP, van Weel C, Harbers HJ, van Herwaarden CL. Do physical signs reflect the degree of airflow obstruction in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease? *Scand J Prim Health Care*. 1991;9(4):232-238.
 74. Melbye H. [The usefulness of clinical pulmonary examination in the diagnosis of bronchial obstruction]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1998;118(13):1999-2003.
 75. Oshaug K, Halvorsen PA, Melbye H. Should chest examination be reinstated in the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:369-377.
 76. Karloh M, Correa KS, Martins LQ, Araujo CL, Matte DL, Mayer AF. Chester step test: assessment of functional capacity and magnitude of cardiorespiratory response in patients with COPD and healthy subjects. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(3):227-235.
 77. Hodgev VA, Aliman OI, Marinov BI, Kostianev SS, Mandulova PV. Cardiovascular and dyspnea response to six-minute and shuttle walk tests in COPD patients. *Folia Med (Plovdiv)*. 2003;45(3):26-33.
 78. Murariu C, Ghezzi H, Milic-Emili J, Gautier H. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Chest*. 1998;114(4):965-968.
 79. Calverley PM. Dynamic hyperinflation: is it worth measuring? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(3):239-244.
 80. Todd DC, McIvor RA, Pugsley SO, Cox G. Approach to chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Can Fam Physician*. 2008;54(5):706-711.
 81. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-1185.

82. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-580.
83. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138.
84. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008;133(6):1336-1343.
85. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(3):250-255.
86. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006;61(1):17-22.
87. Casadevall C, Coronell C, Ramirez-Sarmiento AL, et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. *Eur Respir J*. 2007;30(4):701-707.
88. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370(9589):797-799.
89. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(1):204-212.
90. Stockley RA, Mannino D, Barnes PJ. Burden and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(6):524-526.
91. Ind PW. COPD disease progression and airway inflammation: uncoupled by smoking cessation. *Eur Respir J*. 2005;26(5):764-766.
92. Simmons MS, Connett JE, Nides MA, et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV(1): results from the Lung Health Study. *Eur Respir J*. 2005;25(6):1011-1017.
93. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672-688.
94. Baraldo S, Turato G, Badin C, et al. Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax*. 2004;59(4):308-312.
95. Tanino M, Betsuyaku T, Takeyabu K, et al. Increased levels of interleukin-8 in BAL fluid from smokers susceptible to pulmonary emphysema. *Thorax*. 2002;57(5):405-411.
96. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax*. 1996;51(3):267-271.
97. Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE. Increased levels of the chemokines GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax*. 2002;57(7):590-595.
98. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):803-810.
99. Shapiro SD. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 2):S29-32.

100. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1666-1672.
101. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1277-1285.
102. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and Immune Response in COPD: Where Do We Stand? *Mediators Inflamm.* 2013;2013:413735.
103. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys.* 2005;43(1):167-188.
104. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(6):592-604.
105. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362(3):217-227.
106. Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med.* 2005;99(6):670-682.
107. Reilly JJ. COPD and declining FEV1--time to divide and conquer? In: *N Engl J Med.* Vol 359. United States 2008:1616-1618.
108. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122.
109. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1791-1797.
110. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1995;122(11):823-832.
111. Rennard SI, Vestbo J. The many "small COPDs": COPD should be an orphan disease. *Chest.* 2008;134(3):623-627.
112. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31(4):869-873.
113. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet.* 1955;268(6876):1185-1187.
114. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-398.
115. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-686.
116. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax.* 1997;52(8):674-679.

117. Zielinski J. Long-term oxygen therapy in COPD patients with moderate hypoxaemia: does it add years to life? *Eur Respir J*. 1998;12(4):756-758.
118. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-2073.
119. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-694.
120. Decramer M. Pulmonary rehabilitation 2007: from bench to practice and back. *Clin Invest Med*. 2008;31(5):E312-318.
121. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(1):209-218.
122. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest*. 2011;139(3):648-657.
123. Silva DR, Coelho AC, Dumke A, et al. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir Care*. 2011;56(7):961-968.
124. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009;136(6):1456-1465.
125. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1259-1265.
126. Førli L, Mellbye OJ, Halse J, Bjørtuft O, Vatn M, Boe J. Cytokines, bone turnover markers and weight change in candidates for lung transplantation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(1):188-195.
127. Ohara T, Hirai T, Muro S, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*. 2008;134(6):1244-1249.
128. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(11):932-937.
129. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008;102 Suppl 1:S27-35.
130. Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(9):1265-1270, i.
131. Emery CF, Green MR, Suh S. Neuropsychiatric function in chronic lung disease: the role of pulmonary rehabilitation. *Respir Care*. 2008;53(9):1208-1216.
132. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012.
133. Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1329-1335.

134. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest*. 2007;132(1):164-169.
135. Rochester CL. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume-reduction surgery or lung transplantation. *Respir Care*. 2008;53(9):1196-1202.
136. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol*. 1967;22(1):95-108.
137. Cherniack RM, Hodson A. Compliance of the chest wall in chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol*. 1963;18:707-711.
138. Saksena FB, Burrows B. Thoracic compliance in chronic obstructive lung disease. *J Lab Clin Med*. 1966;68(3):427-432.
139. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in normal males. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(3):506-510.
140. Younes M, Kivinen G. Respiratory mechanics and breathing pattern during and following maximal exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(6):1773-1782.
141. Younes M, Riddle W, Polacheck J. A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. III. Validation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51(4):990-1001.
142. Hyatt RE, Wilcox RE. The pressure-flow relationships of the intrathoracic airway in man. *J Clin Invest*. 1963;42:29-39.
143. Hyatt RE. Expiratory flow limitation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(1 Pt 1):1-7.
144. McGregor M, Becklake MR. The relationship of oxygen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force. *J Clin Invest*. 1961;40:971-980.
145. Citterio G, Agostoni E, Del Santo A, Marazzini L. Decay of inspiratory muscle activity in chronic airway obstruction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51(6):1388-1397.
146. Aldrich TK, Shapiro SM, Sherman MS, Prezant DJ. Alveolar pressure and airway resistance during maximal and submaximal respiratory efforts. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(4):899-906.
147. Im Hof V, West P, Younes M. Steady-state response of normal subjects to inspiratory resistive load. *J Appl Physiol (1985)*. 1986;60(5):1471-1481.
148. Hyatt RE. The interrelationships of pressure, flow, and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1961;83:676-683.
149. Poon CS, Younes M, Gallagher CG. Effects of expiratory resistive load on respiratory motor output in conscious humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1987;63(5):1837-1845.
150. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1995;8(3):492-506.
151. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Lancet*. Vol 364. England 2004:709-721.

152. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567-1575.
153. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):101-111.
154. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *Copd*. 2007;4(3):225-236.
155. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009;64(3):216-223.
156. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations . 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006;61(4):354-361.
157. Vinegar A, Sinnott EE, Leith DE. Dynamic mechanisms determine functional residual capacity in mice, *Mus musculus*. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46(5):867-871.
158. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):180-184.
159. Thurlbeck WM. Overview of the pathology of pulmonary emphysema in the human. *Clin Chest Med*. 1983;4(3):337-350.
160. von Euler C. On the central pattern generator for the basic breathing rhythmicity. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(6):1647-1659.
161. Decramer M. Respiratory muscle interaction during acute and chronic hyperinflation. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1993;48(5):483-488.
162. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur Respir J*. 1997;10(4):934-941.
163. Muller N, Bryan AC, Zamel N. Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in histamine-induced asthma. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(5):869-874.
164. De Troyer A, Bastenier-Geens J. Effects of neuromuscular blockade on respiratory mechanics in conscious man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;47(6):1162-1168.
165. O'Donnell DE, P. L. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. 2006.
166. Soffler MI, Hayes MM, Schwartzstein RM. Respiratory Sensations in Dynamic Hyperinflation: Physiological and Clinical Applications. *Respir Care*. 2017;62(9):1212-1223.
167. Pedersen OF, Butler JP. Expiratory flow limitation. *Compr Physiol*. 2011;1(4):1861-1882.
168. Tantucci C. Expiratory flow limitation definition, mechanisms, methods, and significance. *Pulm Med*. 2013;2013:749860.
169. Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):506-512.
170. Porto EF, Castro AA, Velloso M, Nascimento O, Dal Maso F, Jardim JR. Exercises using the upper limbs hyperinflate COPD patients more than exercises using the lower limbs at the same metabolic demand. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009;71(1):21-26.

171. Colucci M, Cortopassi F, Porto E, et al. Upper limb exercises using varied workloads and their association with dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2010;138(1):39-46.
172. Callens E, Graba S, Gillet-Juvin K, et al. Measurement of dynamic hyperinflation after a 6-minute walk test in patients with COPD. *Chest*. 2009;136(6):1466-1472.
173. Grimby G, Goldman M, Mead J. Respiratory muscle action inferred from rib cage and abdominal V-P partitioning. *J Appl Physiol*. 1976;41(5 Pt. 1):739-751.
174. Dodd DS, Brancatisano T, Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(1):33-38.
175. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *Copd*. 2006;3(4):219-232.
176. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-777.
177. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):180-184.
178. Haluszka J, Chartrand DA, Grassino AE, Milic-Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(5 Pt 1):1194-1197.
179. Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1102-1108.
180. de Jong PA, Muller NL, Pare PD, Coxson HO. Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *Eur Respir J*. 2005;26(1):140-152.
181. Leith DE, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J*. 1999;13(2):468-472.
182. Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1998;12(4):799-804.
183. O D, C V, H G, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. 2000.
184. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):591-597.
185. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1557-1565.
186. O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34(4):866-874.
187. Dolmage TE, Goldstein RS. Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest*. 2002;121(3):708-714.

188. Iandelli I, Aliverti A, Kayser B, et al. Determinants of exercise performance in normal men with externally imposed expiratory flow limitation. *J Appl Physiol (1985)*. 2002;92(5):1943-1952.
189. Aliverti A. Lung and chest wall mechanics during exercise: effects of expiratory flow limitation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;163(1-3):90-99.
190. Vogiatzis I, Aliverti A, Golemati S, et al. Respiratory kinematics by optoelectronic plethysmography during exercise in men and women. *Eur J Appl Physiol*. 2005;93(5-6):581-587.
191. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(3):1168-1178.
192. Stubbings DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(3):511-515.
193. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(9):723-729.
194. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-777.
195. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(6):832-840.
196. De Troyer A, Wilson TA. Effect of acute inflation on the mechanics of the inspiratory muscles. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;107(1):315-323.
197. Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol (1985)*. 1998;85(6):2146-2158.
198. Sinderby C, Spahija J, Beck J, et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1637-1641.
199. Spahija J, Beck J, Lindstrom L, Begin P, de Marchie M, Sinderby C. Effect of increased diaphragm activation on diaphragm power spectrum center frequency. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;146(1):67-76.
200. Shindoh C, Hida W, Kikuchi Y, et al. Oxygen consumption of respiratory muscles in patients with COPD. *Chest*. 1994;105(3):790-797.
201. Sinderby C, Spahija J, Beck J. Changes in respiratory effort sensation over time are linked to the frequency content of diaphragm electrical activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):905-910.
202. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(4):935-940.
203. Gosker HR WE, van der Vusse GJ. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 2):S1-40.
204. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and

- increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1996;51(8):819-824.
205. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):442-447.
 206. Whittom F, Jobin J, Simard PM, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(10):1467-1474.
 207. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):629-634.
 208. Hildebrand IL, Sylven C, Esbjornsson M, Hellstrom K, Jansson E. Does chronic hypoxaemia induce transformations of fibre types? *Acta Physiol Scand*. 1991;141(3):435-439.
 209. Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax*. 2000;55(10):848-853.
 210. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(3):976-980.
 211. Edwards RH, Young A, Hosking GP, Jones DA. Human skeletal muscle function: description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med*. 1977;52(3):283-290.
 212. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve*. 1996;19(5):549-555.
 213. Jeffery Mador M, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):447-453.
 214. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(4):425-430.
 215. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 Pt 1):2021-2031.
 216. Bassett DR, Jr., Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(1):70-84.
 217. Faulkner JA, Heigenhauser GJ, Schork MA. The cardiac output--oxygen uptake relationship of men during graded bicycle ergometry. *Med Sci Sports*. 1977;9(3):148-154.
 218. Proctor DN, Beck KC, Shen PH, Eickhoff TJ, Halliwill JR, Joyner MJ. Influence of age and gender on cardiac output-VO₂ relationships during submaximal cycle ergometry. *J Appl Physiol (1985)*. 1998;84(2):599-605.
 219. Stewart RI, Lewis CM. Cardiac output during exercise in patients with COPD. *Chest*. 1986;89(2):199-205.
 220. Bogaard HJ, Dekker BM, Arntzen BW, et al. The haemodynamic response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease: assessment by impedance cardiography. *Eur Respir J*. 1998;12(2):374-379.

221. Light RW, Mintz HM, Linden GS, Brown SE. Hemodynamics of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease during progressive upright exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(3):391-395.
222. Sietsema K. Cardiovascular limitations in chronic pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(7 Suppl):S656-661.
223. Jorgensen K, Muller MF, Nel J, Upton RN, Houtz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest.* 2007;131(4):1050-1057.
224. Holverda S, Rietema H, Westerhof N, et al. Stroke volume increase to exercise in chronic obstructive pulmonary disease is limited by increased pulmonary artery pressure. *Heart.* 2009;95(2):137-141.
225. Sala E, Roca J, Marrades RM, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1726-1734.
226. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol (1985).* 1998;84(5):1573-1580.
227. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest.* 2003;123(5):1416-1424.
228. Richardson RS, Sheldon J, Poole DC, Hopkins SR, Ries AL, Wagner PD. Evidence of skeletal muscle metabolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):881-885.
229. Baril J, de Souza M, Leroy D, et al. Does dynamic hyperinflation impair submaximal exercise cardiac output in chronic obstructive pulmonary disease? *Clin Invest Med.* 2006;29(2):104-109.
230. Sabapathy S, Awater MF, Schneider DA, Kingsley RA, Hopman MT, Morris NR. Lower limb vasodilatory capacity is not reduced in patients with moderate COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(1):73-81.
231. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1275-1282.
232. Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1284-1289.
233. Montes de Oca M, Ortega Balza M, Lezama J, López JM. [Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation of exercise tolerance using three different exercise tests]. *Arch Bronconeumol.* 2001;37(2):69-74.
234. Tutar E, Kaya A, Gulec S, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in chronic cor pulmonale. *Am J Cardiol.* 1999;83(9):1414-1417, a1419.
235. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010;138(1):32-38.
236. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax.* 2008;63(10):910-915.

237. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 1997;82(5):1573-1583.
238. Harms CA, Wetter TJ, St Croix CM, Pegelow DF, Dempsey JA. Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol (1985)*. 2000;89(1):131-138.
239. Simon M, LeBlanc P, Jobin J, Desmeules M, Sullivan MJ, Maltais F. Limitation of lower limb VO₂ during cycling exercise in COPD patients. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;90(3):1013-1019.
240. Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2004;96(5):1920-1927.
241. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):321-340.
242. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000;20(6):353-360.
243. Lahaije AJ, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Physiologic limitations during daily life activities in COPD patients. *Respir Med*. 2010;104(8):1152-1159.
244. Castro AA, Kumpel C, Rangueri RC, et al. Daily activities are sufficient to induce dynamic pulmonary hyperinflation and dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(4):319-325.
245. Wilson BA, Jackson PJ, Evans J. Effects of positive end-expiratory pressure breathing on exercise-induced asthma. *Int J Sports Med*. 1981;2(1):27-30.
246. Falk M, Kelstrup M, Andersen JB, et al. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis*. 1984;65(6):423-432.
247. Darbee JC, Ohtake PJ, Grant BJ, Cerny FJ. Physiologic evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis. *Phys Ther*. 2004;84(6):524-537.
248. Borka P, Gyurkovits K, Bodis J. Comparative study of PEP mask and Flutter on expectoration in cystic fibrosis patients. *Acta Physiol Hung*. 2012;99(3):324-331.
249. Pflieger A, Theissl B, Oberwaldner B, Zach MS. Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of high-pressure PEP and autogenic drainage. *Lung*. 1992;170(6):323-330.
250. Orlik T, Sands D. Application of positive expiratory pressure *PEP* in cystic fibrosis patient inhalations. *Dev Period Med*. 2015;19(1):50-59.
251. McIlwaine M, Button B, Dwan K. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):Cd003147.
252. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(4):e549-554.

253. McCool F, Rosen M. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):250S-259S.
254. Bellone A, Spagnolatti L, Massobrio M, et al. Short-term effects of expiration under positive pressure in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and mild acidosis requiring non-invasive positive pressure ventilation. *Intensive Care Medicine* 2002 May;28(5):581-585. 2002.
255. Darbee JC, Kanga JF, Ohtake PJ. Physiologic evidence for high-frequency chest wall oscillation and positive expiratory pressure breathing in hospitalized subjects with cystic fibrosis. *Phys Ther*. 2005;85(12):1278-1289.
256. Haeffener MP, Ferreira GM, Barreto SS, Arena R, Dall'Ago P. Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure reduces pulmonary complications, improves pulmonary function and 6-minute walk distance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J*. 2008;156(5):900.e901-900.e908.
257. Ferreira GM, Haeffner MP, Barreto SS, Dall'Ago P. [Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure brings benefits after myocardial revascularization]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):230-235, 246-251, 233-238.
258. Westerdahl E, Lindmark B, Eriksson T, Friberg O, Hedenstierna G, Tenling A. Deep-breathing exercises reduce atelectasis and improve pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2005;128(5):3482-3488.
259. Dodds WJ, Hogan WJ, Lydon SB, Stewart ET, Stef JJ, Arndorfer RC. Quantitation of pharyngeal motor function in normal human subjects. *J Appl Physiol*. 1975;39(4):692-696.
260. Walsh JK, Griffin KS, Forst EH, et al. A convenient expiratory positive airway pressure nasal device for the treatment of sleep apnea in patients non-adherent with continuous positive airway pressure. *Sleep Med*. 2011;12(2):147-152.
261. Berry RB, Kryger MH, Massie CA. A novel nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device for the treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2011;34(4):479-485.
262. Garrard CS, Shah M. The effects of expiratory positive airway pressure on functional residual capacity in normal subjects. *Crit Care Med*. 1978;6(5):320-322.
263. Groth S, Stafanger G, Dirksen H, Andersen JB, Falk M, Kelstrup M. Positive expiratory pressure (PEP-mask) physiotherapy improves ventilation and reduces volume of trapped gas in cystic fibrosis. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1985;21(4):339-343.
264. Herala M, Gislason T. Chest physiotherapy. Evaluation by transcutaneous blood gas monitoring. *Chest*. 1988;93(4):800-802.
265. Holland A, Button B. Is there a role for airway clearance techniques in chronic obstructive pulmonary disease? *Chron Respir Dis*. 2006;3(2):83-91.
266. Deegan PC, Nolan P, Carey M, McNicholas WT. Effects of positive airway pressure on upper airway dilator muscle activity and ventilatory timing. *J Appl Physiol*. 1996;81(1):470-479.

267. Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004;24(2):313-322.
268. Abboud RT, Beidas-Jubran N, Feisal KA, Fuleihan FJ. The effect of added expiratory obstruction on gas exchange in chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest.* 1968;62(1):36-40.
269. Thoman RL, Stoker GL, Ross JC. The efficacy of pursed-lips breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1966;93(1):100-106.
270. Mueller RE, Petty TL, Filley GF. Ventilation and arterial blood gas changes induced by pursed lips breathing. *J Appl Physiol.* 1970;28(6):784-789.
271. Schmidt RW, Wasserman K, Lillington GA. THE EFFECT OF AIR FLOW AND ORAL PRESSURE ON THE MECHANICS OF BREATHING IN PATIENTS WITH ASTHMA AND EMPHYSEMA. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90:564-571.
272. Ingram RH, Jr., Schilder DP. Effect of pursed lips expiration on the pulmonary pressure-flow relationship in obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1967;96(3):381-388.
273. de Barros AF, de Barros LC, Sangean MC, Vega JM. Analysis of ventilation and hemodynamic changes resulting from noninvasive bilevel pressure mechanical ventilation applied to patients with congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):96-103.
274. Toth I, Leiner T, Mikor A, Szakmany T, Bogar L, Molnar Z. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35(3):787-793.
275. MM R, AD C, SRR V. Short-term effects of positive expiratory airway pressure in patients being weaned from mechanical ventilation. *Clinics.* 2019;64(5):403-408.
276. Clini EM, Crisafulli E. Exercise capacity as a pulmonary rehabilitation outcome. *Respiration.* 2009;77(2):121-128.
277. Carter R, Holiday DB, Stocks J, Tiep B. Peak physiologic responses to arm and leg ergometry in male and female patients with airflow obstruction. *Chest.* 2003;124(2):511-518.
278. Moga AM, de Marchie M, Saey D, Spahija J. Mechanisms of non-pharmacologic adjunct therapies used during exercise in COPD. *Respir Med.* 2012;106(5):614-626.
279. Morgan MD, Singh SJ. Assessing the exercise response to a bronchodilator in COPD: time to get off your bike? *Thorax.* 2007;62(4):281-283.

6 ARTIGO 1

EFFECT OF THE EXPIRATORY POSITIVE AIRWAY PRESSURE ON DYNAMIC HYPERINFLATION AND EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH COPD: A META-ANALYSIS

Dannuey Machado Cardoso PT¹, Ricardo Gass PT², Gracieli Sbruzzi PT PhD³, Danilo Cortozi Berton MD PhD³, Marli Maria Knorst MD PhD³

¹Physiotherapist, Assistant Professor of the Physiotherapy Course at Faculdade Dom Alberto (FDA). PhD student of the Postgraduate Program in Pneumological Sciences of the Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

²Physiotherapist, PhD student of the Postgraduate Program in Pneumological Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

³Professor of the Postgraduate Program in Pneumological Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul – UFRGS, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Dannuey Machado Cardoso
E-mail: dannuey@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: Expiratory positive airway pressure (EPAP) is widely applicable, either as a strategy for pulmonary reexpansion, elimination of pulmonary secretion or to reduce hyperinflation. However, there is no consensus in the literature about the real benefits of EPAP in reducing dynamic hyperinflation (DH) and increasing exercise tolerance in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Objective: To systematically review the effects of EPAP application during the submaximal stress test on DH and exercise capacity in patients with COPD.

Methods: This meta-analysis was performed from a systematic search in the *PubMed*, *EMBASE*, *PeDRO*, and *Cochrane* databases, as well as a manual search. Studies that evaluated the effect of positive expiratory pressure on DH, exercise capacity, sensation of dyspnea, respiratory rate, peripheral oxygen saturation, sense of effort in lower limbs, and heart rate were included. GRADE was used to determine the quality of evidence for each outcome.

Results: Of the 2227 localized studies, seven studies were included. The results show that EPAP did not change DH and reduced exercise tolerance in the constant load test. EPAP caused a reduction in respiratory rate after exercise (-2.33 bpm; 95% CI: -4.56 to -0.10) (very low evidence) when using a pressure level of 5 cmH₂O. The other outcomes analyzed were not significantly altered by the use of EPAP.

Conclusions: Our study demonstrates that the use of EPAP does not prevent the onset of DH and may reduce lower limb exercise capacity in patients with COPD. However, larger and higher-quality studies are needed to clarify the potential benefit of EPAP in this population.

Keywords: COPD; Positive pressure breathing; Inspiratory Capacity; Exercise Tolerance.

Introduction

In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who have emphysema, decreasing lung elastic recoil pressure without changes in the elastic properties of the chest wall and increasing airway resistance leads to increased time for lung emptying.¹ Insufficient exhalation causes increased operating lung volumes and progressive air trapping, resulting in dyspnea.² Pulmonary hyperinflation that occurs at rest is known as static hyperinflation.³ During exercise in typical situations, to accommodate additional respiratory demands triggered by physical exertion, respiratory rate (RR) and tidal volume (V_T) increase.⁴ Patients with COPD have difficulty increasing V_T and increase RR because they breathe in high lung volumes.⁴ Increased RR reduces expiratory time by increasing air trapping.⁴ This hyperinflation that occurs during exercise is known as dynamic hyperinflation (DH).⁵ DH is defined as an increase in functional residual capacity (FRC) or end-expiratory lung volume (EELV) above the resting value during periods of dynamic activity such as exercise.^{6,7}

Several measures can be implemented to reduce DH in patients with COPD.⁸⁻¹⁰ The use of inhaled bronchodilators⁸, as well as endurance physical training,^{10,11} may improve exercise-induced dyspnea and hyperinflation. Ventilatory strategies, such as the pursed-lip breathing technique^{9,12} and noninvasive ventilation (NIV), have also proved effective in reducing DH in patients with COPD.¹³⁻¹⁹ However, NIV requires the use of specific, expensive equipment that is not always available in healthcare facilities. Therefore, the easy-to-use, low-cost, expiratory positive airway pressure (EPAP) applied by a face mask aims to increase resistance in the expiratory phase, which would reduce physiological dead space, minute volume (V_E), and RR, with consequent increase of the V_T , being able to improve the length-tension relationship of the respiratory muscles, making them more efficient.^{20,21} In addition, a reduction in inspiratory overload of hyperinflated lungs in patients with COPD would improve neuromuscular coupling.²²

The effect of EPAP on DH was evaluated by Padkao et al.²³ using a conical device with pressure levels of 4–20 cmH₂O, during approximately 15 repetitions of knee extension to 30% of one maximum repetition. The authors

demonstrated that the device was effective in promoting a small reduction in DH during exercise, which could theoretically benefit exercise performance.

More recently, Monteiro et al.¹⁸ evaluated the effect of EPAP, applied through a face mask, with an approximate pressure level of 8 cmH₂O, on the onset of DH during submaximal exercise in patients with moderate to very severe COPD. This study demonstrated that the application of this pressure modality was associated with exercise-induced attenuation of DH (i.e., a lower decrease in inspiratory capacity (IC) immediately after exercise). Similarly, Wibmer et al.¹⁷ also observed a reduction in DH after performing the six-minute walk test (6MWT) with 10 cmH₂O nasal EPAP in patients with moderate to severe COPD. Another study showed that a 5 cmH₂O EPAP during exercise reduced ventilation and physiological dead space, but the degree of baseline hyperinflation and DH were not evaluated.²⁴

Several studies have evaluated the effects of EPAP on individuals with COPD.^{17,18,24-28} However, controversy persists in the literature about the effects of EPAP on DH^{17,18,25,27,28} and exercise tolerance in individuals with COPD^{17,25-28}. Therefore, we conducted this systematic review of available studies that assessed the effects of EPAP during exercise on the onset of DH, exercise tolerance, and symptom intensity in subjects with COPD.

Methods

Protocol and Eligibility criteria

We performed this systematic review according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,²⁹ which included studies with subjects with mild to very severe COPD, according to the criteria set by the Global Initiative for COPD (GOLD),³⁰ with clinical stability of the disease, presenting DH (10% IC reduction and/or a reduction greater than 150 ml, relative to the resting value)⁴ after stress test and who had used positive expiratory pressure as a strategy to minimize the onset of DH, increase exercise capacity, and/or reduce symptoms such as dyspnea, fatigue or desaturation. Studies were included in English and Portuguese, with any follow-up or monitoring time and published in full version. Studies with lack of data

and/or incomplete data, gray literature and multiple publications in which results were repeated were excluded, and only one of these studies was included.

Search strategies

The following electronic databases were searched: MEDLINE (Access by PubMed), Cochrane CENTRAL, PEDro, and EMBASE (up to december 10, 2019). Search terms included MeSH and COPD-related terms, positive expiratory pressure, dynamic hyperinflation, and Exercise Tests. The terms were adjusted to meet the requirements of each electronic database. We selected the list of included study references to identify additional RCTs.

Study selection and data extraction

Two reviewers separately and independently selected the study titles and abstracts identified in the initial research. A standard screening checklist based on eligibility criteria was employed for each study. Studies that did not meet the eligibility criteria according to titles or abstracts were excluded. The full texts of the remaining studies were retrieved for a second independent review by the two reviewers. For studies lacking enough information to assess eligibility criteria, we contacted the authors by email for additional information.

We extracted the following data from the included studies: description of study participants, intervention in the experimental and control groups, and description and outcome measures. Two reviewers independently extracted data from eligible studies. Discrepancies were resolved through discussion, and a third author was consulted when a consensus was not reached. We contacted the authors via email for additional information when studies provided incomplete descriptions. Procedures for estimating missing data²⁹ were performed when possible. If data were still insufficient after these processes, the results were included in the descriptive analysis only.

The primary outcome analyzed was the behavior of DH, assessed by measuring IC, with the application of EPAP at different pressure levels. As secondary outcomes, we assessed the impact of EPAP on exercise capacity, the sensation of dyspnea, respiratory rate, peripheral oxygen saturation, sense of effort in lower limbs (LL) and heart rate.

Assessment of bias risk

Two reviewers independently assessed the risk of bias in the included studies using the Cochrane Risk of Bias Tool.²⁹ The following items were assessed for each study: selection bias (random sequence generation and allocation masking), performance bias (blinding of patients and investigators), detection bias (blinding of outcome assessors), attrition bias (description of losses and exclusions) and reporting bias (selective reporting).

Summary of evidence: GRADE-criteria

We presented the overall assessment of the quality of evidence using the GRADE approach, as recommended by the Cochrane Manual for Systematic Reviews of Interventions²⁹ (Table 3). For each specific outcome, the quality of evidence was based on five factors: (1) risk of bias, (2) inconsistency, (3) indirect evidence, (4) inaccuracy, and (5) other considerations (publication bias). Quality was reduced by one level for each of the missing factors. The GRADE approach resulted in four levels of evidence quality: high, moderate, low, and very low.

Data analysis

Estimates of combined effects were obtained by comparing the mean change from baseline to the end of the study for each group and were expressed as the weighted mean difference between groups. Studies in which it was not possible to calculate the standard deviation of the mean change were imputed as directed in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.²⁹ Calculations were performed using a random-effects method. A p -value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical heterogeneity of treatment effects between studies was assessed by the Inconsistency test I^2 , where values above 25% and 50% were considered indicative of moderate and high heterogeneity, respectively.³¹ All analyses were conducted using *Review Manager (version 5.3)*. To explore heterogeneity between studies, we reviewed the meta-analyses by removing one article at a time to see if any individual study explained the heterogeneity.

Results

Description of studies

The search strategy generated 2227 records, 34 of which were considered potentially relevant and were retrieved for detailed analysis. Figure 1 shows the inclusion processes. Seven studies, with a total of 226 patients with moderate to very severe COPD, met the eligibility criteria for the systematic review. Only one study was randomized and controlled, and the rest used crossover design. Table 1 summarizes the characteristics of these studies. Five studies^{18,24,25,27,28} applied EPAP through a resistor face mask. Three studies used the 6MWT as a protocol^{17,26,27} for the evaluation of the effect of EPAP, and two used CEPT in cycle ergometer for lower limbs^{24,25}. All studies used constant exercise testing, except one that used incremental testing²⁴.

Risk of bias

All studies included in the systematic review described follow-up losses and exclusions. Fifty percent presented adequate sequential generation, characterizing a low risk of bias for these items. In 37.5% of the studies, allocation confidentiality was reported, blinded outcome assessment and the intention-to-treat principle were used for statistical analysis, showing a moderate risk of bias. Only 25% included blinded patients (high risk of bias) (Table 2).

Effects of interventions

Inspiratory capacity

Five of the included studies evaluated dynamic hyperinflation.^{17,18,25,27,28} IC was compared with the application of 10 cmH₂O EPAP during exercise of the lower limbs, with no significant effect on reducing the onset of DH (0.04 L; 95% CI -0.1 to 0.2; I²= 0%; *p*= 0.70). This same behavior occurred when the pressures of 5 and 10 cmH₂O were evaluated (-0.02 L; 95% CI -0.1 to 0.1; I²= 8%; *p*= 0.86) (Fig. 2). Based on the GRADE approach, the quality of evidence

for this outcome—both when considering all pressure levels and when only 10 cmH₂O was applied—was very low (Table 3).

Exercise capacity

Two studies included the assessment of exercise capacity to the tolerable limit in an endurance CEPT (Tlim),^{25,28} and three studies used the distance covered in the 6MWT.^{17,26,27} Tlim was compared with the use of 5, 7.5, and 10 cmH₂O EPAP in two studies, showing a significant reduction in exercise capacity when EPAP was applied at the three pressure levels used (-214.8 seg; 95% CI -400.2 to -29.4; I²= 0%; *p*= 0.02). The distance covered in the 6MWT was studied by applying the 5 cmH₂O EPAP in one study and 10 cmH₂O in the other two. No improvement in the 6MWT performance was observed with both pressure levels (1.7 m; 95% CI -35.7 to 39.1; I²= 38%; *p*= 0.93) (Fig. 3). Based on the GRADE approach, the quality of evidence for this outcome was considered very low (Table 3).

Dyspnea sensation

Five studies included in the meta-analysis evaluated the sensation of dyspnea.^{17,24-27} Two studies used only 5 cmH₂O,^{24,26} another two used 10 cmH₂O^{17,27} and the last one used both.²⁵ There was no significant reduction in the sensation of dyspnea when evaluating studies that used 5 cmH₂O (-0.2; 95% CI -2.8 to 2.2; I² = 94%; *p*= 0.82), as well as when used only 10 cmH₂O (0.4; 95% CI -0.4 to 1.3; I² = 0%; *p*= 0.34), or considering both pressure levels (0.04; 95% CI -1 1.3 to 1.4; I² = 86%; *p*= 0.95) (Fig. 4). Based on the GRADE approach, the quality of evidence for this outcome was considered very low (Table 3).

Respiratory rate

Three studies included in the meta-analysis evaluated respiratory rate.²⁵⁻²⁷ One study used only a 5 cmH₂O pressure,²⁶ another used 10 cmH₂O²⁷, and the last one used both.²⁵ 5 cmH₂O EPAP caused a significant reduction in RR compared to controls (-2.3 bpm; 95% CI -4.5 to 0.1; I²= 0%; *p*= 0.04). However, there was no change in RR when a higher pressure level of 10 cmH₂O was

applied (-0.1 bpm; 95% CI -2.7 to 2.4; $I^2= 0\%$; $p= 0.90$), or when the analysis was performed without stratification by EPAP pressure (-1.4 bpm; 95% CI -3.0 to 0.2; $I^2= 0\%$; $p= 0.10$) (Fig. 5). Based on the GRADE approach, the quality of evidence for this outcome, when considering only the 5 cmH₂O pressure, was low, and for 10 cmH₂O, the evidence was considered very low (Table 3).

Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry

Five studies evaluated peripheral oxygen saturation,^{17,25-28} two used 5 cmH₂O EPAP^{25,26}, one used 7.5 cmH₂O²⁸, and three used 10 cmH₂O.^{17,25,27} The use of 5 cmH₂O EPAP (0.5 %; 95% CI -0.7 to 1.9; $I^2= 31\%$; $p= 0.40$), 10 cmH₂O (0.7 %; 95% CI -0.9 to 2.4; $I^2= 12\%$; $p= 0.39$) or 5 to 10 cmH₂O (0.5 %; 95% CI -0.4 to 1.5; $I^2= 0\%$; $p= 0.25$) did not cause significant changes in SpO₂ during exercise (Fig. 6). Based on the GRADE approach, the quality of evidence for SpO₂, both when considering all pressures, and when only 5–10 cmH₂O, was very low (Table 3).

Leg discomfort

Two studies evaluated lower limb discomfort with the use of 10 cmH₂O EPAP.^{25,27} The use of EPAP did not modify lower limb discomfort during exercise (0.1; 95% CI -0.3 to 0.7; $I^2= 0\%$; $p= 0.53$) (Fig. 7). Based on the GRADE approach, the quality of evidence for this outcome was considered very low (Table 3).

Discussion

Evidence Summary

This systematic review that studied the use of EPAP in LL exercises in individuals with COPD showed that this device did not modify DH and reduced exercise time (T_{lim}) in the constant load test, while the distance covered in the 6MWT remained unchanged. EPAP did not change symptoms and desaturation during exercise. RR presented significantly less increase at the end of the exercise with the use of 5 cmH₂O EPAP, that is, the subjects who used the intervention increased RR by about 3.8 ± 6.9 bpm while the controls obtained a more significant increment, approximately 6.6 ± 5.5 bpm.

We hypothesized that EPAP reduced exercise-induced DH in individuals with COPD. This effect was not demonstrated by this meta-analysis, in which DH, measured by serial IC measurements, did not change significantly by applying EPAP at different pressure levels. One of the mechanisms that could reduce DH would be through the reduction of RR, which was observed in the meta-analysis. Reduction of RR with 5 cmH₂O EPAP during LL exercise may be due to less airway collapse, which may lead to prolonged expiratory time^{32,33} and thereby reduce lung volumes,²⁴ which could theoretically decrease DH.³⁴ However, no reduction in DH was observed.

Another reason to explain the ineffectiveness of EPAP in reducing DH in some studies is the use of bronchodilators by patients, because it is possible that offering them to all participants before exercise may have minimized the effects of positive pressure on IC. In the sample included in this meta-analysis, five studies mentioned long-term use of bronchodilators by patients,^{17,18,24-26} and three of these were associated with use of short-term bronchodilators.²⁵⁻²⁶ Thus, findings in patients under this condition could not be generalized to those without recent bronchodilator use, since the use of bronchodilators immediately before an exercise test interferes with the degree of DH developed during the examination.³⁵

Regarding the pressure level used in EPAP in the articles analyzed, these ranged from 5–10 cmH₂O. Thus, only the study conducted by Monteiro et al.¹⁸ allowed the adjusted pressure level to be the one in which the patient reported greater comfort, and this level was on average 8 ± 1.5 cmH₂O. It is also important to mention that in the study conducted by Wibmer et al.¹⁷ the minimum pressure level was 10 cmH₂O, however it could reach up to 20 cmH₂O, because the device used for positive pressure generation was based on a silicone nasal mask with an adjustable orifice resistor, which was generally capable of a flow-dependent expiratory pressure. The authors pointed out that all subjects received positive pressure with the device's expiratory resistance set to the largest available opening (5.0 mm). Thus, pressure generation would be close to 10 cmH₂O, but as pressure level generation was flow-dependent, this value may have been exceeded. However, in our meta-analysis, when this study was omitted to assess possible individual study influences on the outcomes, heterogeneity and weighted mean difference remained unchanged.

The use of EPAP reduced exercise capacity (Tlim) measured by the constant load test. It is possible that there has been a significant reduction in VO₂ and systolic volume assessed through the oxygen pulse, as previously shown,^{25,36} indicating compromised hemodynamic response. This finding is related to the decrease in venous return caused by excessive recruitment of expiratory muscles,³⁷ which may lead to reduced ventilation/perfusion ratio and CD,³⁸ where such associated factors may not have allowed that the effect of EPAP on this outcome was demonstrated.

Another factor that may also have influenced exercise capacity is the increase in sympathetic vasomotor outflow during the test, which can be observed through increased expiratory resistance.³⁹ When added to central hemodynamics and ventilatory restriction, all these mechanisms may contribute to an impaired exercise capacity. In addition to the physiological factors mentioned, the type of test used to assess this outcome could have influenced the positive or negative results regarding the application of EPAP. Thus, as performed, in relation to the pressure level, when a study included in the meta-analysis presented a different exercise capacity test, it was omitted in order to observe possible individual influences on the results regarding the heterogeneity and the weighted mean difference; however, results remained unchanged.

Strengths and Limitations of the Study

Our study has several methodological strengths. These are comprehensive and systematic bibliographic research, the collaboration of a multidisciplinary team of health researchers, and methodologies that used explicit and reproducible eligibility criteria. In addition, we performed a meta-analysis to quantitatively express the results obtained and assess the quality of evidence for each outcome analyzed.

We found that many of the studies were methodologically limited by a high degree of bias. Only one study clearly presented blinding (patients and evaluators), and allocation concealment confidentiality.²⁶ However, all studies^{17,18,24-28} described the losses and exclusions that occurred during the follow-up period. Thus, sensitivity analyzes were partially impaired by the methodological quality presented by the included studies and the small number

of studies and participants. Moreover, the included studies do not have enough statistical power, because even performing the meta-analysis, the 95% confidence intervals remained quite wide. Moreover, according to the GRADE approach, most results presented very low quality of evidence. This indicates that any effect estimate is very inaccurate, and it is very likely that further research will have a more important impact on our confidence to estimate the effect, suggesting that further studies with a larger number of subjects and stricter methodological criteria should be performed.

Due to the statistical heterogeneity found in the meta-analysis, we performed a detailed exploration of sources of heterogeneity between studies, including a detailed description of sensitivity analysis and subgroup analysis. The steps used to analyze the moderate and high heterogeneities of the studies were (1) perform the meta-analysis removing one article at a time to check if any individual study explained the heterogeneity, and (2) perform the sensitivity analyses based on the pressure level used and the type of exercise test which the patients underwent. Despite this, in some results, both the pressure level and the type of exercise test used do not seem to influence the meta-analysis results.

Conclusion

Our study demonstrates that EPAP at different pressure levels during LL exercise in patients with COPD did not change DH and the distance covered in the 6MWT, but worsened performance in constant load exercise. The use of EPAP during exercise did not change symptom intensity, desaturation, or heart rate. There was a significant reduction in respiratory rate with the use of EPAP. Due to the low methodological rigor of the included articles and the small sample size of the studies, further randomized clinical trials should be performed to corroborate these findings.

References

1. Hyatt RE. Expiratory flow limitation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;55(1 Pt 1):1-7.
2. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *Copd.* 2006;3(4):219-232.

3. Vinegar A, Sinnett EE, Leith DE. Dynamic mechanisms determine functional residual capacity in mice, *Mus musculus*. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46(5):867-871.
4. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-777.
5. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):892-898.
6. Laveneziana P, Palange P, Faculty ERSRS. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. In: *Eur Respir J*. Vol 40. England2012:522-529.
7. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations . 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006;61(4):354-361.
8. O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P, et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *Eur Respir J*. 2017;49(4).
9. de Araujo CL, Karloh M, Dos Reis CM, Palu M, Mayer AF. Pursed-lips breathing reduces dynamic hyperinflation induced by activities of daily living test in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized cross-over study. *J Rehabil Med*. 2015;47(10):957-962.
10. Iepsen UW, Munch GD, Rugbjerg M, et al. Effect of endurance versus resistance training on quadriceps muscle dysfunction in COPD: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2659-2669.
11. Chen R, Chen X, Chen L. Effect of endurance training on expiratory flow limitation and dynamic hyperinflation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2014;44(8):791-800.
12. Cabral LF, D'Elia Tda C, Marins Dde S, Zin WA, Guimaraes FS. Pursed lip breathing improves exercise tolerance in COPD: a randomized crossover study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(1):79-88.
13. Toledo A, Borghi-Silva A, Sampaio LM, Ribeiro KP, Baldissera V, Costa D. The impact of noninvasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(2):113-120.
14. O'Donnell DE, Sani R, Younes M. Improvement in exercise endurance in patients with chronic airflow limitation using continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(6):1510-1514.
15. Keilty SE, Ponte J, Fleming TA, Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1994;49(10):990-994.
16. Menadue C, Alison JA, Piper AJ, Flunt D, Ellis ER. Non-invasive ventilation during arm exercise and ground walking in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Respirology*. 2009;14(2):251-259.
17. Wibmer T, Rudiger S, Heitner C, et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir Care*. 2014;59(5):699-708.
18. Monteiro MB, Berton DC, Moreira MA, Menna-Barreto SS, Teixeira PJ. Effects of expiratory positive airway pressure on dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Respir Care*. 2012;57(9):1405-1412.

19. Pessoa IM, Costa D, Velloso M, Mancuzo E, Reis MA, Parreira VF. Effects of noninvasive ventilation on dynamic hiperinflation of patients with COPD during activities of daily living with upper limbs. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(1):61-67.
20. Su CL, Chiang LL, Chiang TY, Yu CT, Kuo HP, Lin HC. Domiciliary positive expiratory pressure improves pulmonary function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(3):204-211.
21. McCool F, Rosen M. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):250S-259S.
22. Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004;24(2):313-322.
23. Padkao T, Boonsawat W, Jones CU. Conical-PEP is safe, reduces lung hyperinflation and contributes to improved exercise endurance in patients with COPD: a randomised cross-over trial. *J Physiother.* 2010;56(1):33-39.
24. van der Schans CP, de Jong W, de Vries G, et al. Effects of positive expiratory pressure breathing during exercise in patients with COPD. *Chest.* 1994;105(3):782-789.
25. Gass R, Merola P, Monteiro MB, et al. Effects of Expiratory Positive Airway Pressure on Exercise Tolerance, Dynamic Hyperinflation, and Dyspnea in COPD. *Respir Care.* 2017;62(10):1298-1306.
26. Nicolini A, Merliak F, Barlascini C. Use of positive expiratory pressure during six minute walk test: results in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):19.
27. Russo D, Simonelli C, Paneroni M, et al. Is there an optimal level of positive expiratory pressure (PEP) to improve walking tolerance in patients with severe COPD? *Arch Bronconeumol.* 2016;52(7):354-360.
28. Goelzer LS, Medeiros SG, Giacomini AC, Mustafa RC, Muller Pde T. Effects of EPAP on exercise tolerance in COPD patients with dynamic hyperinflation and suspected abnormal left ventricular filling pressure by echocardiography. *Int J Cardiol.* 2016;203:888-890.
29. Higgins JPT SG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2018.
30. GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.* 2019.
31. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj.* 2003;327(7414):557-560.
32. Puente-Maestu L, Stringer WW. Hyperinflation and its management in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(4):381-400.
33. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med.* 2006;119(10 Suppl 1):21-31.
34. Wouters EFM. Nonpharmacological modulation of dynamic hyperinflation. 2006.
35. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):967-975.

36. Tzani P, Aiello M, Elia D, et al. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. *Respir Res.* 2011;12:150.
37. Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2004;96(5):1920-1927.
38. Andersen CU, Mellekjaer S, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, Hilberg O, Simonsen U. Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1795-1804.
39. Katayama K, Itoh Y, Saito M, Koike T, Ishida K. Sympathetic vasomotor outflow and blood pressure increase during exercise with expiratory resistance. *Physiol Rep.* 2015;3(5).

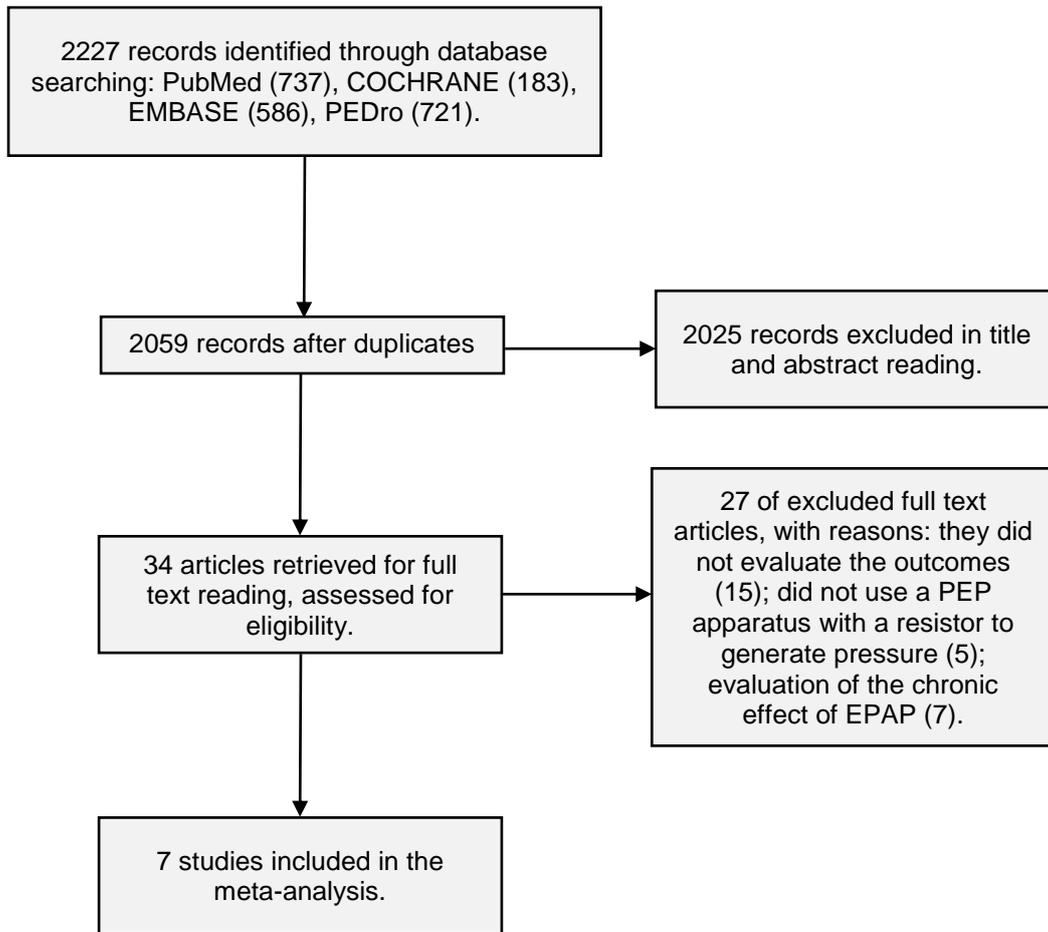


Figure 1. Flow diagram of the studies included.

Table 1. Characteristics of included studies using positive expiratory pressure through a device.

Author, Year	Intervention device	Participants	Comparator	N IG/CG	Age (sd) IG/CG	Gender masc. IG/CG	Protocol	Outcomes
van der Schans <i>et al.</i> ²⁴ 1994	EPAP face mask with unidirectional valve (Vital Signs, Totowa, USA).	Moderate to very severe COPD.	Control situation – exercise without EPAP.	8	64 (4)	8	Incremental CEPT in a cycle ergometer with an increment of 10 w per minute and 60 revolutions per minute in normal breathing and with 5 cmH ₂ O EPAP.	CEPT with EPAP caused a reduction in RR and a greater sensation of dyspnea and exertion.
Monteiro <i>et al.</i> ¹⁸ 2012	EPAP face mask with spring linear pressure resistor (Vital Signs USA) with unidirectional expiratory valve.	Moderate to very severe COPD.	Control situation – constant CEPT without EPAP.	17	62.6 (9.9)	10	Constant CEPT on treadmill performed every other day and not randomized without EPAP and with EPAP ranging from 5-10 cmH ₂ O (average 8 cmH ₂ O)	The use of EPAP caused a lower decrease in IC.
Nicolini <i>et al.</i> ²⁶ 2013	PEP value valve (Respironics, USA) connected to a pipe and nozzle.	Moderate to severe COPD.	Control group – 6MWT without PEP.	50/50	71.9 (4.0)/72.1 (4.1)	26/32	6MWT in normal breathing and with 5 cmH ₂ O PEP.	Increased walking distance in the 6MWT using PEP.
Wibmer <i>et al.</i> ¹⁷ 2014	EPAP face mask (Joyce, Weinmann Gerat für Medizin GmbH + Co. Germany) with resistor (PARI PEP System I, Pari GmbH, Germany).	Moderate to severe COPD.	Control situation – 6MWT without EPAP.	20	69.4 (6.4)	13	6MWT with EPAP ranging from 10-20 cmH ₂ O, depending on expiratory flow.	Greater decrease in SpO ₂ and shorter walking distance in 6MWT with EPAP application.
Goelzer <i>et al.</i> ²⁸ 2016	Spring resistor EPAP face mask (Vital Signs, USA) and unidirectional inspiratory valve (PARI PEP System, Respiratory Equipment, Inc., USA).	Severe to very severe COPD.	Control situation – intervention without EPAP.	16	64.5 (7.3)	12	Constant speed CEPT on treadmill at 70-80% of the maximum speed achieved in incremental CEPT, with the use of approximately 7.5 cmH ₂ O EPAP.	Less exercise time with EPAP.
Russo <i>et al.</i> ²⁷ 2016	Two-way EPAP face mask (PEEP Valve, Ambu, Denmark), with pre	Severe to very severe COPD.	Control situation – 6MWT with 1 cmH ₂ O EPAP.	50	69.9 (7.3)	35	Application of 10 cmH ₂ O EPAP during the 6MWT.	There was no significant change in the variables analyzed with the use of EPAP.
Gass <i>et al.</i> ²⁵ 2017	Non-inhalable T-shaped 2-way valve face mask (2600 Medium, Hans Rudolph, KS) without diaphragms (0 cmH ₂ O), with diaphragm (5 cmH ₂ O) and EPAP-associated (10 cmH ₂ O).	Moderate to very severe COPD.	Control situation – constant CEPT without EPAP.	15	60.9 (12.3)	8	Constant CEPT in lower limb cycle ergometer performed on alternate days and in random order without the use of EPAP, with 5 cmH ₂ O and 10 cmH ₂ O EPAP.	Reduced exercise capacity with 10 cmH ₂ O EPAP.

IG: Intervention group; CG, control group; EPAP: Expiratory positive airway pressure; PEP: Positive expiratory pressure; CEPT: Cardiopulmonary exercise test; COPD: *Chronic obstructive pulmonary disease*; 6MWT: 6-minute walk test; 1-RM: One *repetition maximum tests*; *f*: Breathing frequency; IC: Inspiratory capacity, SpO₂: oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry.

Table 2. Risk of bias of included studies.

	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding of patients	Blinding of outcome assessors	Description of losses and exclusions	Intention-to-treat Analysis
van der Schans <i>et al</i> , ²⁴ 1994	No	No	No	No	Yes	No
Monteiro <i>et al</i> , ¹⁸ 2012	No	No	No	No	Yes	No
Nicolini <i>et al</i> , ²⁶ 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Wibmer <i>et al</i> , ¹⁷ 2014	Yes	No	No	No	Yes	No
Goelzer <i>et al</i> , ²⁸ 2016	No	No	No	No	Yes	No
Russo <i>et al</i> , ²⁷ 2016	No	No	No	No	Yes	No
Gass <i>et al</i> , ²⁵ 2017	Yes	No	No	No	Yes	No

Table 3. Quality of evidence using The GRADE approach.

N (trials)	Certainty assessment				N		Absolute (95% CI)	Certainty
	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intervention	Comparison		
IC 5 to 10 cmH₂O								
5	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Serious ^c	118	118	-0.02 (95% CI -0.19 – 0.16)	VERY LOW
IC 10 cmH₂O								
3	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Serious ^c	85	85	0.04 (95% CI -0.16 – 0.24)	VERY LOW
Tlim								
2	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	31	31	-214.8 (95% CI -400.2 – -29.4)	VERY LOW
6MWT distance 5 and 10 cmH₂O								
3	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	120	120	1.7 (95% CI -35.7 – 39.1)	VERY LOW
6MWT distance 10 cmH₂O								
2	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	70	70	-21.3 (95% CI -63.3 – 20.7)	VERY LOW
f 5 cmH₂O								
2	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Not Serious	65	65	-2.3 (95% CI -4.5 – -0.1)	LOW
f 10 cmH₂O								
2	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	65	65	-0.1 (95% CI -2.7 – 2.4)	VERY LOW
S_{po2} 5 cmH₂O								
2	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	65	65	0.5 (95% CI -0.7 – 1.9)	VERY LOW
S_{po2} 10 cm H₂O								
3	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	85	85	0.7 (95% CI -0.9 – 2.4)	VERY LOW
S_{po2} 10 cm H₂O								
5	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	166	166	0.5 (95% CI -0.4 – 1.5)	VERY LOW
Dyspnea 5 cmH₂O								
3	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	73	73	-0.2 (95% CI -2.8 – 2.2)	VERY LOW
Dyspnea 10 cmH₂O								
3	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	85	85	0.4 (95% CI -0.4 – 1.3)	VERY LOW
Leg discomfort 10 cmH₂O								
2	Very Serious ^a	Not Serious	Not Serious	Very Serious ^c	65	65	0.1 (95% CI -0.3 - 0.7)	VERY LOW

N (trials): Number of articles with outcome assessment; IC: Inspiratory capacity; Tlim: Total exercise time; 6MWT: Six-Minute-Walk-Test; f: Breathing frequency; S_{po2}: Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry. Explanations: ^aSome studies do not report whether there was allocation concealment, whether there was blinding of patients and outcome assessors and whether the analysis was performed by intention to treat; ^bHigh heterogeneity (over 50%); ^cLarge confidence interval (CI).

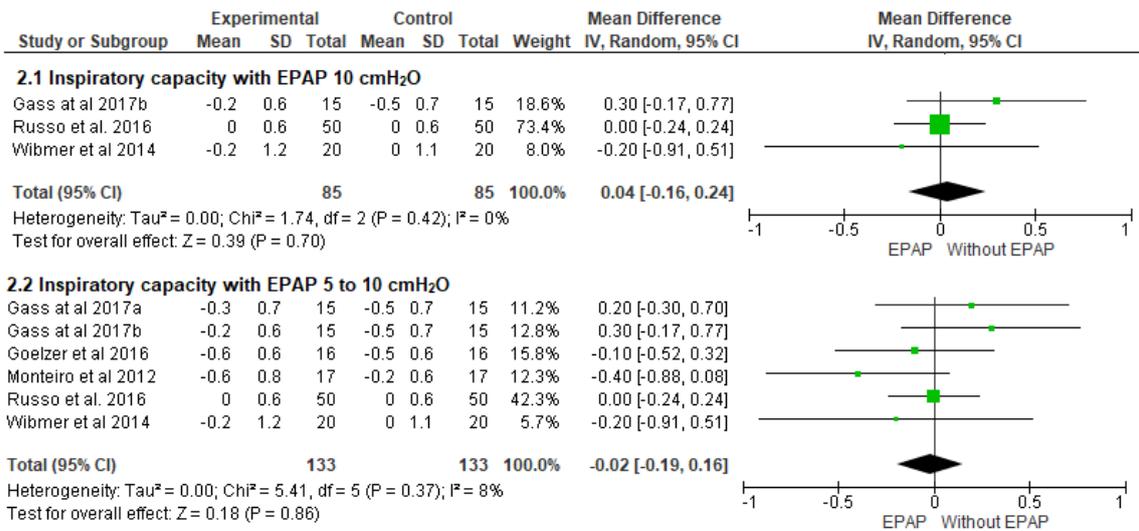


Fig. 2. Comparison of inspiratory capacity *versus* EPAP from 5 to 10 cmH₂O. ^a5 cmH₂O; ^b10cmH₂O.

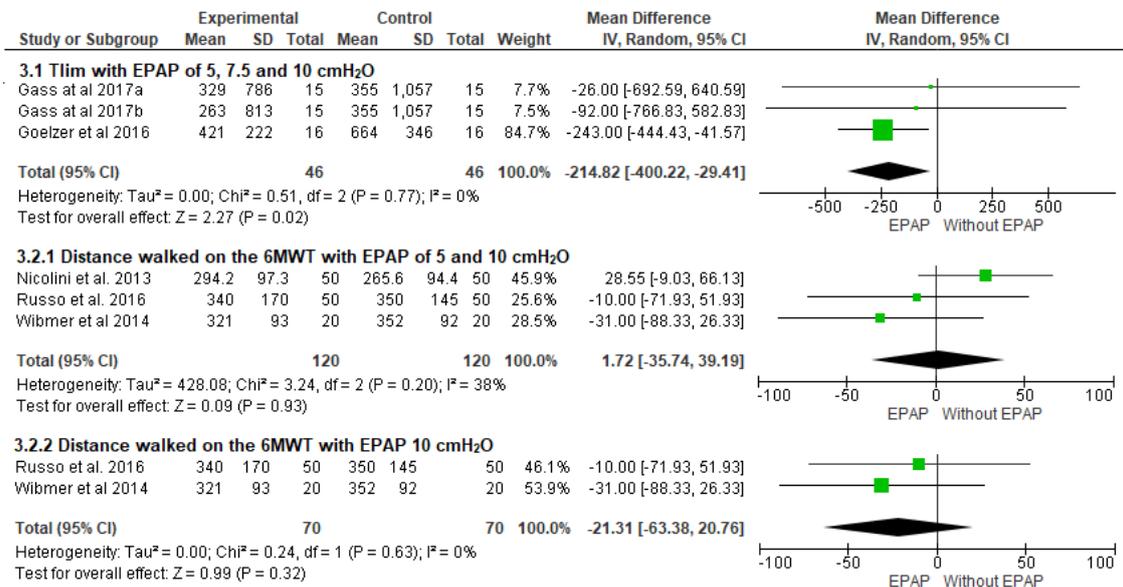


Fig. 3. Comparison between exercise capacity with EPAP application at different pressure levels. ^a5 cmH₂O; ^b10cmH₂O.

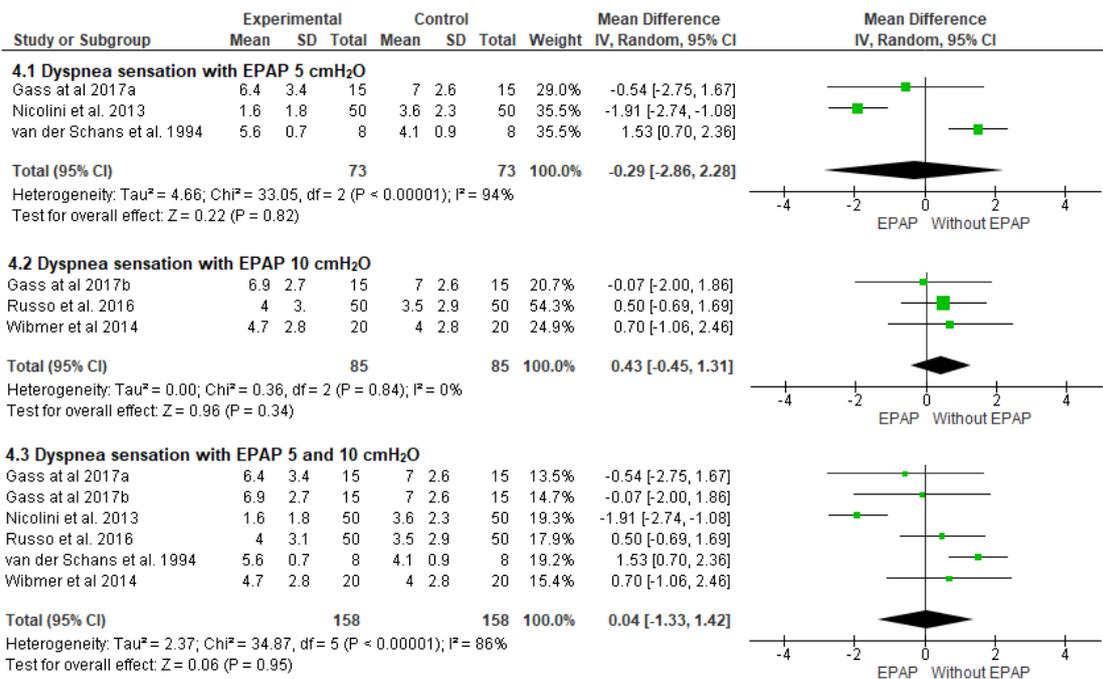


Fig. 4. Comparison of dyspnea sensation with 5 and 10 cmH₂O EPAP. ^a5 cmH₂O; ^b10cmH₂O.

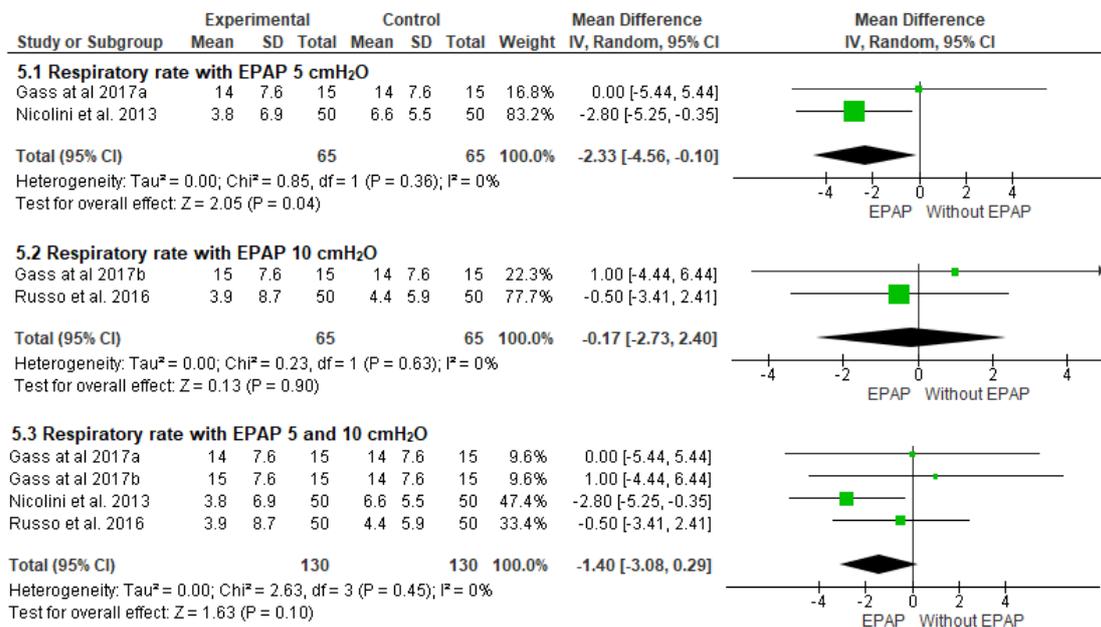


Fig. 5. Comparison between respiratory rate with EPAP application at different pressure levels. ^a5 cmH₂O; ^b10cmH₂O.

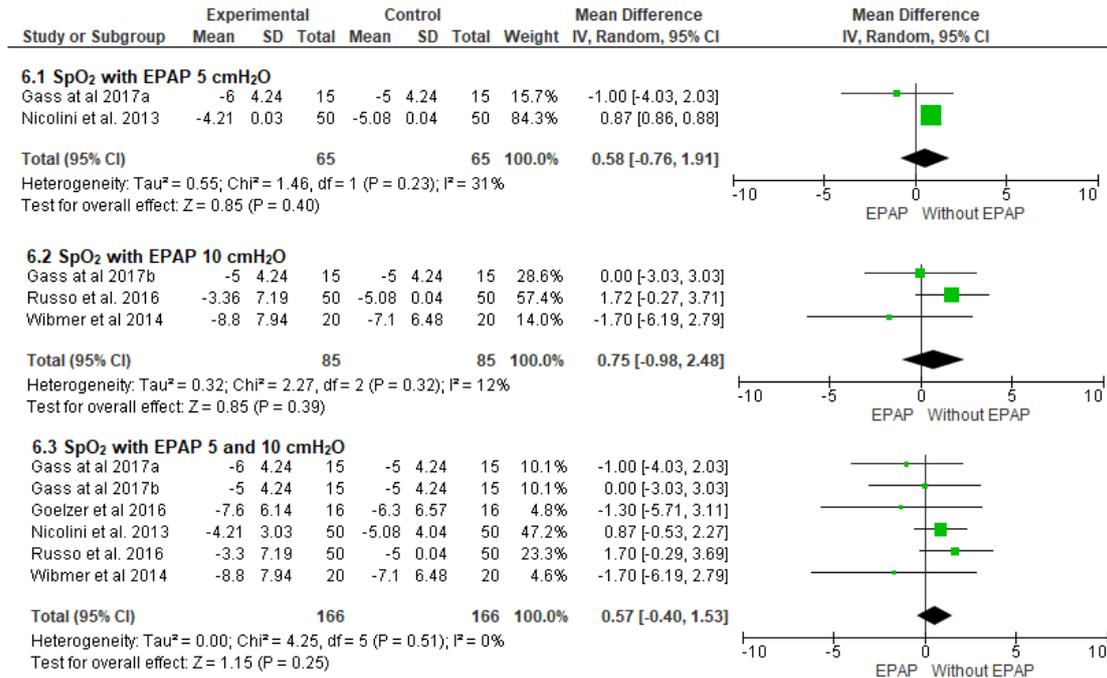


Fig. 6. Comparison of oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry with 5 to 10 cmH₂O EPAP. ^a5 cmH₂O; ^b10cmH₂O.

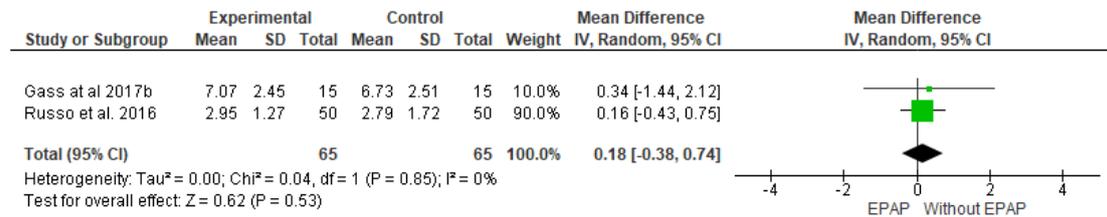


Fig. 7. Comparison of leg discomfort with 10 cmH₂O EPAP. ^b10cmH₂O.

7 ARTIGO 2

EFFECT OF EXPIRATORY POSITIVE AIRWAY PRESSURE ON DYNAMIC HYPERINFLATION AND UPPER LIMB EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH COPD

Dannuey Machado Cardoso MSc¹, Ricardo Gass MSc², Dulciane Nunes Paiva PhD³, Danilo Cortozi Berton MD PhD⁴, Marli Knorst MD PhD⁴

¹Physiotherapist, Assistant Professor of the Physiotherapy Course at Faculdade Dom Alberto (FDA). PhD student of the Postgraduate Program in Pneumological Sciences of the Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

²Physiotherapist, PhD student of the Postgraduate Program in Pneumological Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

³Physiotherapist, Professor of the Graduate Program in Health Promotion, University of Santa Cruz do Sul - UNISC, Santa Cruz do Sul, Brazil.

⁴Professor of the Postgraduate Program in Pneumological Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul – UFRGS, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Dannuey Machado Cardoso
E-mail: dannuey@yahoo.com.br

ABSTRACT

Introduction: Dynamic hyperinflation (DH) may contribute to the reduction of upper limb (UL) exercise tolerance in individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Strategies that minimize this effect, such as expiratory positive airway pressure (EPAP), could limit the negative effects of COPD.

Objectives: To study the effect of EPAP on DH and the UL exercise tolerance in individuals with COPD.

Method: Nineteen subjects with moderate to very severe COPD (9 males, aged 63.2 ± 8.4 years, FEV_1 36 ± 11.8 % predicted value) were randomized to perform two endurance tests using an UL cycle ergometer. In one test a 10 cmH₂O EPAP was used for the subjects, and the other test was performed with spontaneous breathing (without EPAP). Inspiratory capacity (IC), total exercise time (Tlim), peripheral oxygen saturation (SpO₂), and perceived dyspnea and UL discomfort were measured.

Results: The comparison of exercise tests with and without EPAP showed that EPAP did not prevent the reduction of IC during exercise ($p=0.675$), and did not affect the exercise tolerance ($p=0.314$), the sensation of dyspnea ($p=0.856$), or the perceived UL discomfort ($p=0.881$).

Conclusions: EPAP did not reduce DH, nor did it increase exercise tolerance in patients with COPD. These results do not provide a justification for the use of EPAP during UL exercise in patients with moderate to very severe COPD.

Keywords: COPD, Expiratory Positive Airway Pressure, Inspiratory Capacity, Exercise Tolerance

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may develop into pulmonary hyperinflation, which reduces inspiratory capacity (IC) to such an extent that it actually increases functional residual capacity (FRC), particularly during exercise, resulting in increased dyspnea and limited exercise tolerance.¹ An increase in end-expiratory lung volume (EELV) may occur temporarily and in a variety of ways, reaching a value higher than the resting value in situations in which the expiratory flow limitation (EFL) is aggravated, which is called dynamic hyperinflation (DH). Thus, in conditions that created an increased metabolic demand, such as during exercise when breathing is accelerated, increased air trapping becomes inevitable.² It is known however, that hyperinflation may develop in the early stages of COPD and that it may be the main cause of respiratory effort and dyspnea.^{1, 3}

Some studies have demonstrated that simple upper limb (UL) activities can cause hyperinflation in patients with COPD, mainly due to increased ventilation,^{4,5} and that as the disease progresses, patients may develop thoracoabdominal asynchrony and a significant increase in both oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) and minute volume (\dot{V}_E) during non-sustained UL exertion.^{6,7} According to McKeough *et al.*,⁸ the static lung volume of patients with moderate to severe COPD changes when their ULs are elevated above 90° (shoulder level) without support, resulting in an increase in FRC and a reduction in IC, which is characterized as hyperinflation.⁹

The use of noninvasive ventilation (NIV) has proven to be an important strategy to both improve exercise tolerance¹⁰⁻¹⁴ and reduce DH during exercise in patients with COPD.¹⁵⁻¹⁷ Thus, NIV reduces the work of the respiratory muscles¹⁸ without causing hemodynamic effects,¹⁹ thereby providing inspiratory support during exercise. The usage of either continuous positive airway pressure (CPAP) or biphasic positive airway pressure (BiPAP) counterbalances the intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEP).^{17, 20-22}

Conversely, using CPAP or BiPAP requires specific equipment, which is often not readily available and entails a high cost. In this context, expiratory positive airway pressure (EPAP), delivered through a face mask, is a relatively

low-cost and easy to apply alternative. This technique consists of increasing resistance in the expiratory phase of patients with COPD, which reduces their physiological dead space (\dot{V}_E) and respiratory rate (Rr) with a subsequent increase in tidal volume (V_T), which would improve the length/tension ratio of the respiratory muscles, making them more efficient.^{23, 24} Moreover, a reduction in the inspiratory overload in the hyperinflated lungs of patients with COPD would promote an improvement in neuromuscular coupling.²⁰

Most of the studies that used EPAP as a method to reduce DH and improve exercise capacity in patients with COPD analyzed lower limb (LL) activities.^{4, 8, 25-27} Moreover, to the best of our knowledge, the impact of EPAP on DH, exercise capacity, and dyspnea in UL exercise has not yet been assessed. Therefore, we hypothesize that EPAP can be a method with practical utility in the reduction of DH and the management of patients with airflow obstruction during the performance of UL exercises. This study is aimed at assessing the effect of EPAP on DH, exercise capacity, and the intensity of symptoms during UL exercises in patients with COPD.

Methods

Subjects

We recruited individuals from our COPD clinic with moderate to very severe COPD according to the criteria defined by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD),²⁸ who had no change to their COPD treatment in the preceding 6 months, and who had no prior participation in a pulmonary rehabilitation program. We excluded the following groups of individuals: those with acute cardiac or pulmonary disorders during the study period or in the 8 weeks prior to participating in the study; those who used artificial airways; those who used oxygen or had an indication for continuous home oxygen; those without DH during the incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET); those with severe comorbidities such as heart, orthopedic or neurological diseases that implied risk or limited exercise tolerance; and those that were unable to comply with the study procedures.

Design

Our study protocol was created following the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement. Clinical variables and functional tests (spirometry, static lung volumes measured by body plethysmography, and CO diffusion capacity) that were performed no more than 6 months before the first visit were obtained from the patients' medical records. During the first visit, the subjects completed questionnaires and performed an incremental CPET on an UL cycle ergometer limited by symptoms. Inspiratory capacity (IC) was measured at rest, every 2 minutes during exercise, and at the end of exercise to detect DH. Subjects who had DH during the incremental CPET with UL were requested to continue in the study. During the second and third visits, at least 48 hours after the first visit, the subjects underwent CPET with constant load on an UL cycle ergometer with or without EPAP, depending on the order of randomization. All study procedures were performed by two previously trained physiotherapists, and the CPET was supervised by a physician. The Institutional Ethics Committee approved all aspects of this cross-sectional, experimental, 3-visit, proof-of-concept study (No. 1,301,744). All subjects provided written informed consent before participation, and the trial was registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03073564).

Randomization

A list of computer-generated random numbers was used, and a randomization sequence was created using the Random Number Generator software (Pro v2.00, Segobit, Issaquah, USA). The order in which the TECP (with and without EPAP) was performed was defined using a sequence that was stratified according to the severity of the disease, with an allocation ratio of 1:1 using randomized blocks (block sizes of 2 and 4).

Procedures

The BODE (Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index) index²⁹ was calculated at the first visit, and the following tests were performed: COPD assessment test (CAT),³⁰ functional class assessment according to dyspnea (mMRC - modified Medical Research

Council),³¹ and Mahler baseline dyspnea index (BDI).³² Afterwards, the subjects performed a maximum incremental CPET on an UL cycle ergometer.

Incremental CPET

Incremental CPET was performed using an UL cycle ergometer (Monark, 881E, Australia) and a computer-based exercise system (Vmax Encore, CareFusion, CA, USA). During the tests, the subjects remained seated and the height of the arms was adjusted such that the part of the pedals providing support was at the level of the glenohumeral joint. A 12-lead electrocardiogram (CASER system, GE Healthcare, Wauwatosa, USA) was continuously monitored throughout. The following data were recorded during the incremental CPET, at an average of 20 s: $\dot{V}O_2$ mL/min, \dot{V}_E L/min, R_r, breaths/min, and V_T L. Dyspnea and exertion in the ULs were assessed using the Borg 0-10³³ scale immediately after measuring IC, every 2 min during CPET, and at peak exercise. Oxyhemoglobin (SpO₂) saturation was continuously measured by pulse oximetry (Takaoka Oxicap, São Paulo, Brazil). During the incremental CPET with the UL, after a warm-up period of pedaling without a load for 2 min, the workload was increased by 5 W/min³⁴ for a total exercise time of 8-12 min.

CPET with Constant Load

CPET with a constant load was performed with 80% of the maximum workload achieved during the incremental CPET, with a continuous rhythm of 60 rotations per minute, limited by symptoms or interrupted at 20 minutes.³⁵ This was performed using a spring-loaded EPAP (RDHSON Vital Signs®, New Jersey, USA) mask containing a unidirectional valve and an expiratory resistance mechanism generating a PEEP (Vital Signs®, New Jersey, USA) that could be adjusted from 5 to 20 cmH₂O. The device was placed on the participant's face and adjusted with a head fixation device. The participants had their first contact with the mask at the time of evaluation, when it was applied with a minimum pressure level for adaptation. After this period, the resistance was adjusted to a pressure level of 10 cmH₂O, which, based on a previous study by Monteiro *et al.*,³⁶ demonstrated clinical benefits in patients with COPD

during exercise. When performing CPET without EPAP, the spring-loaded valve was removed so that there was no exhalation resistance.

Inspiratory Capacity

Dynamic changes in lung volumes were assessed through changes in IC. The use of IC maneuvers to determine the EELV is based on the assumption that total lung capacity (TLC) does not change during exercise in patients with COPD.³⁷ These peak exercise maneuvers are presented as a reliable measure of changes in the EELV.³⁸ Before the test, the subjects were familiarized with the technique by performing IC maneuvers, which included being instructed to breathe normally during exercise and subsequently being instructed to take a deep breath followed by a relaxed exhalation during the last 30 seconds of each workload for measuring EELV. IC was defined as the value measured between the EELV and the TLC. The higher value of two reproducible curves was considered for analysis. DH was defined as a reduction in inspiratory capacity equal to or greater than 150 mL or 4.5% of the predicted value compared to IC measured at rest.³⁹

Statistical Analysis

A total sample size of 19 subjects (17 subjects plus a loss of 10%) was estimated based on a previous study³⁶ to detect an expected difference in IC variation from rest to peak exercise of 0.37 L (SD = 0.3), comparing tests performed with and without EPAP.

Data are reported as mean \pm SD or as median (range) according to distribution, unless otherwise stated. Generalized estimating equations were used to test for significant differences between interventions (without EPAP and with EPAP) at different time points (rest, isotime, and end-exercise), which is considered more sensitive than using a repeated measurement analysis of variance to detect significant differences between and among groups and interventions.⁴⁰ Paired t-test was used to compare the exercise duration without EPAP versus with EPAP. Cohen's d effect sizes were calculated for differences in peak VO_2 within each group. The association between functional capacity (Tlim) and the difference in the sensation of dyspnea (pre- and post-exercise)

was evaluated by Spearman's correlation. All tests were 2-sided, and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

For our study we recruited 45 non-hypoxemic subjects, of whom 26 could not complete the study procedures (Figure 1) and were excluded, giving us a total sample of 19 subjects with moderate to very severe COPD (3 subjects were in GOLD stage II, 9 were in stage III, and 7 were in stage IV).²⁸ The patients were symptomatic, had moderate to severe pulmonary hyperinflation at rest, and had reduced pulmonary diffusion capacity for CO (Table 1). All subjects were receiving treatment according to current evidence-based guidelines.²⁸ Three of the subjects were using a combination of inhaled long-acting β_2 -agonist and short-acting β_2 -agonist, six were using a combination of inhaled long-acting anticholinergic and short-acting β_2 -agonist drugs, three were using a inhaled long-acting β_2 -agonist and inhaled corticosteroids, five were using a combination of inhaled long-acting β_2 -agonist with long-acting anticholinergic drugs, and two were using triple corticosteroids. No subject had participated in a pulmonary rehabilitation program or had maintained regular physical activity in the 12 months prior to inclusion in the study.

During the incremental CPET with UL, all subjects showed a reduction of peak aerobic capacity and DH, ranging from -1.1 L to -0.24 L (Table 2). Exercise tests were interrupted due to the combination of severe arm discomfort/fatigue and dyspnea ($n=9$), dyspnea ($n=5$), or severe arm discomfort/fatigue ($n=5$).

During CPET with the UL, with a constant load, there was a significant reduction in IC both with the use of EPAP (2 ± 0.8 L to 1.8 ± 0.6 L; $p= 0.033$; Cohen's $d= 0.27$), and during normal (without EPAP) breathing (1.8 ± 0.7 L to 1.5 ± 0.5 L; $p= 0.040$; Cohen's $d= 0.37$), with no difference in the reduction in IC when comparing the two interventions (0.07 L; 95% CI, 0.2 to -0.4, $p= 0.675$; Cohen's $d= 0.19$) (Table 3). Similarly, there was no significant difference in exercise tolerance when comparing the two interventions (with EPAP: 557.6 ± 160.9 s; without EPAP: 505.8 ± 151.8 s; 95% CI, -154.7 to 47.3; $p= 0.314$; Cohen's $d= 0.33$) (Figure 2). However, 11 out of the 19 individuals (59%) had a

longer exercise time with EPAP compared to those without EPAP, on average exercising about 2 minutes longer. All 11 of these individuals with a longer performance in the exercise test had a higher IC at rest than the other 8 individuals.

As expected, variables such as blood pressure, respiratory rate, heart rate, sensation of dyspnea, and perceived UL discomfort increased in both tests (with and without EPAP). SpO₂ decreased during CPET with constant load both with and without EPAP, and there was no difference between the two interventions. There were no also significant changes in IC and EELV tests (with or without EPAP). In the test without EPAP, IC ranged from -0.30 ± 0.59 L, and in the test with EPAP, it ranged from -0.23 ± 0.43 L (Table 3).

When analyzing the three test periods (rest, isotime, and end-exercise), we observed that respiratory rate, sensation of dyspnea, and discomfort in ULs increased significantly from the rest period to the end of the tests, both with and without the use of EPAP (Figures 3A, 3C, and 3D). SpO₂ decreased in both groups from the rest period to isotime and then to end-exercise, with no difference between the groups. Finally, there was no significant correlation between exercise capacity (Tlim) with or without EPAP and sensation of dyspnea (the difference between Borg dyspnea before and after CPET) (without EPAP: $r = -0.186$, $p = 0.658$; with EPAP: $r = -0.042$, $p = 0.801$). Similarly, there was no significant correlation between the exercise capacity and the difference of IC before and after CPET (without EPAP: $r = -0.203$, $p = 0.404$; with EPAP: $r = -0.119$, $p = 0.649$).

Discussion

The main findings of this study of individuals with moderate to very severe COPD are that the use of EPAP did not reduce DH or improve UL exercise tolerance, and that the use of EPAP did not influence the intensity of symptoms such as the sensation of dyspnea and exertion in the ULs.

To the best of our knowledge, this is the first study that simultaneously assessed the effects of EPAP usage on DH and UL exercise tolerance in patients with COPD. It is known that unlike the limitations posed by COPD in LL exercise capacity, in UL exercise there is a more pronounced increase in

pulmonary ventilation and Rr relative increase between V_T and inspiratory time (V_T/T_I), greater sensation of dyspnea, and reduced expiratory time (T_E) and inspiratory time (T_I).⁴¹ A study conducted by Porto *et al.*⁴ showed that approximately 60% of patients with COPD developed DH during UL exercise, with this percentage being even lower during LL exercise with the same oxygen consumption. In our study, 77% of COPD patients who underwent CPET with the UL cycle ergometer had DH.

The mechanism that most acutely causes DH when performing UL exercises versus when performing LL exercises has been investigated.^{42, 43} It was found that with the elevation of the ULs the thoracic cavity is expanded by passive stretching of the muscles such as the major and minor pectoralis muscles, and by active contraction of others such as the serratus anterior muscle.⁴²⁻⁴⁴ Moreover, the reduction in IC could be largely due to the fact that in this position the chest wall is already in an inspiratory position, that is, with increased FRC, consequently causing a relatively smaller expansion of the chest wall compared to the when the ULs are less elevated.⁸ In our study, the ULs were positioned at 90° (shoulder level), which may have influenced the onset of DH in subjects and suppressed the effects of positive airway pressure intervention.

The physiological basis for the application of EPAP in patients with COPD is explained by the change in the respiratory pattern,⁴⁵ improvement in the ventilation-perfusion ratio,⁴⁶ reduction in EFL,⁴⁷ and improvement in the length-tension ratio of the respiratory muscles.⁴⁸ Thus, it is believed that the benefits provided by EPAP are achieved by reducing or preventing the expiratory collapse of the airways in patients with COPD, resulting in more homogeneous ventilation and less dead space.

Abboud *et al.*⁴⁶ used EPAP in patients with severe airway obstruction and reported a decrease in \dot{V}_E , V_T , Rr, and dead space at rest. Similar results were reported by van der Schans *et al.*⁴⁹ during LL exercises. This improvement in ventilatory efficiency for a given level of physical work could reverse the development of DH, which plays a crucial role in exercise intolerance in patients with COPD. Conversely, the usage of EPAP could simply reduce airway collapse, prolonging expiratory time and therefore reducing lung volumes.

We hypothesized that the use of EPAP through a face mask promotes the reduction of DH, resulting in increased UL exercise capacity and reduced sensation of dyspnea and exertion. Our results however did not confirm our hypothesis. Similarly, a previous study using 5 and 10 cmH₂O EPAP during exercise in a LL cycle ergometer showed no positive effect on DH.⁵⁰ In this study, the protocol was terminated early because a negative effect of EPAP on exercise capacity was observed without any benefit for DH. The negative effects were attributed to ventilatory (decrease in \dot{V}_E , V_T , expiratory flow, and inspiratory flow, which was more markedly affected than expiratory flow) and hemodynamic (decrease in $\dot{V}O_2$ and O_2 pulse) restrictions induced by the use of EPAP.

Russo *et al.*⁵¹ assessed the effects of EPAP usage in fifty patients with severe COPD during a six-minute walk test (6MWT), and found that although there was an increase in the distance traveled in the 6MWT both with the use of 1 and 10 cmH₂O EPAP, DH did not change significantly. Similarly, Nicolini *et al.*⁵² showed that the use of EPAP of 5 cmH₂O in patients with moderate to severe COPD increased the distance traveled during the 6MWT compared to when performing the test without any positive airway pressure assistance. Wibmer *et al.*¹⁵ in turn studied patients with moderate COPD and found that those who used positive airway pressure with a flow of 10 to 20 cmH₂O traveled 30.8 meters less than individuals who did not use any EPAP (352 ± 92 meters without EPAP, 321 ± 93 meters with EPAP, p= 0.001). In this study, the authors demonstrated the efficacy of flow-dependent positive expiratory pressure on dynamic pulmonary volumes, such as total lung capacity, CRF, and residual volume, which were significantly reduced after the 6MWT. Similarly, Monteiro *et al.*,³⁶ in a study that assessed the effect of EPAP usage on DH during treadmill exercise, showed that IC increased immediately after exercise performed with EPAP.

In our study, IC reduced and sensation of dyspnea increased after exercise both with and without EPAP. This result corroborates the findings of Pessoa *et al.*,¹⁷ who assessed thirty-two patients with moderate to very severe COPD. In their study, the effect of NIV in CPAP was assessed during the performance of a regimen of UL activities in daily living. Similar to our study, in

both protocols (with and without NIV), there was a decrease in IC and an increase in the sensation of dyspnea, with no difference between the two protocols used.

A possible explanation for this finding can be found in Colucci *et al.*,³⁵ who determined the association between different UL exercise intensities (50, 65, and 80% of the maximum load during cycle ergometer use) and DH in patients with severe COPD. The authors observed a dose-effect relationship, where, the higher the exercise load, the greater the association with the onset of DH and the lower the exercise tolerance. Thus, using 80% of the maximum load represented lower work efficiency (expressed by the VO_2 - mL/kg/exercise time ratio). Therefore, we suggest that the use of 80% of the maximum load in incremental TECP in this study might have contributed to the reduction of the effect of EPAP on DH, and consequently, to the absence of beneficial effect on exercise capacity.

Another important factor is the ventilatory strategy adopted by patients with COPD, with an increase in Rr to increase \dot{V}_E , since TLC does not change with exercise.⁵³ However, early termination of expiration further increases air trapping, reducing IC. The use of 10 cmH₂O EPAP in our study may have contributed to the reduction of expiratory time and, consequently, to the worsening of DH, since in our records, about 74% of the patients stopped the dyspnea test and, of these, 60% mentioned difficulty overcoming the expiratory valve resistance in the final minutes of exercise. This may have occurred because EPAP use may increase expiratory muscle effort in some individuals,⁵⁴ resulting in a greater sensation of dyspnea.⁴⁹

Our study has some limitations that deserve clarification. The first is the absence of control of the respiratory pattern during the use of EPAP, since the ventilatory pattern adopted by the individual during the exercise test may influence the variation of IC and DH. The second is that the EPAP device used did not allow gas analysis during the UL exercise test with constant load. The assessment of ventilatory, metabolic, and cardiovascular parameters during UL exercise with constant load could allow a better explanation of the mechanisms associated with the response to exercise with the use of EPAP.

In conclusion, the use of EPAP during the performance of UL exercises with constant load in individuals with COPD showed no benefits, since it did not reduce DH or improve exercise tolerance. Further studies are needed to better understand the effects of EPAP during the performance of UL activities in individuals with COPD, with the use of other airway pressure levels in order to assess whether there is a dose-dependent effect.

REFERENCE

1. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *Copd*. 2007;4(3):225-236.
2. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006;61(4):354-361.
3. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009;64(3):216-223.
4. Porto EF, Castro AA, Velloso M, Nascimento O, Dal Maso F, Jardim JR. Exercises using the upper limbs hyperinflate COPD patients more than exercises using the lower limbs at the same metabolic demand. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009;71(1):21-26.
5. Gigliotti F, Coli C, Bianchi R, et al. Arm exercise and hyperinflation in patients with COPD: effect of arm training. *Chest*. 2005;128(3):1225-1232.
6. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):180-184.
7. Velloso M, Stella SG, Cendon S, Silva AC, Jardim JR. Metabolic and ventilatory parameters of four activities of daily living accomplished with arms in COPD patients. *Chest*. 2003;123(4):1047-1053.
8. McKeough ZJ, Alison JA, Bye PT. Arm positioning alters lung volumes in subjects with COPD and healthy subjects. *Aust J Physiother*. 2003;49(2):133-137.
9. Dolmage TE, Goldstein RS. Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest*. 2002;121(3):708-714.
10. Toledo A, Borghi-Silva A, Sampaio LM, Ribeiro KP, Baldissera V, Costa D. The impact of noninvasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(2):113-120.
11. O'Donnell DE, Sani R, Younes M. Improvement in exercise endurance in patients with chronic airflow limitation using continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(6):1510-1514.
12. Keilty SE, Ponte J, Fleming TA, Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1994;49(10):990-994.

13. Menadue C, Alison JA, Piper AJ, Flunt D, Ellis ER. Non-invasive ventilation during arm exercise and ground walking in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Respirology*. 2009;14(2):251-259.
14. Bianchi L, Foglio K, Pagani M, Vitacca M, Rossi A, Ambrosino N. Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *Eur Respir J*. 1998;11(2):422-427.
15. Wibmer T, Rudiger S, Heitner C, et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir Care*. 2014;59(5):699-708.
16. Monteiro MB, Berton DC, Moreira MA, Menna-Barreto SS, Teixeira PJ. Effects of expiratory positive airway pressure on dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Respir Care*. 2012;57(9):1405-1412.
17. Pessoa IM, Costa D, Velloso M, Mancuzo E, Reis MA, Parreira VF. Effects of noninvasive ventilation on dynamic hiperinflation of patients with COPD during activities of daily living with upper limbs. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(1):61-67.
18. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax*. 2008;63(10):910-915.
19. Carrascossa CR, Oliveira CC, Borghi-Silva A, et al. Haemodynamic effects of proportional assist ventilation during high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2010;15(8):1185-1191.
20. Ambrosino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;24(2):313-322.
21. Ambrosino N, Palmiero G, Strambi SK. New approaches in pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med*. 2007;28(3):629-638, vii.
22. Moga AM, de Marchie M, Saey D, Spahija J. Bi-level Positive Airway Pressure (BiPAP) with Standard Exhalation Valve Does Not Improve Maximum Exercise Capacity in Patients with COPD. *Copd*. 2014.
23. Su C, Chiang L, Chiang T, Yu C, Kuo H, Lin H. Domiciliary positive expiratory pressure improves pulmonary function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc*. 2007;106(3):204-211.
24. McCool F, Rosen M. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):250S-259S.
25. Lebzelter J, Klainman E, Yarmolovsky A, et al. Relationship between pulmonary function and unsupported arm exercise in patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(4):309-314.
26. Criner GJ, Celli BR. Effect of unsupported arm exercise on ventilatory muscle recruitment in patients with severe chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(4):856-861.
27. Janaudis-Ferreira T, Beauchamp MK, Goldstein RS, Brooks D. How should we measure arm exercise capacity in patients with COPD? A systematic review. In: *Chest*. Vol 141. United States 2012:111-120.
28. GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. 2018.

29. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012.
30. 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.
31. Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(12):1072-1079.
32. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-758.
33. Borg G. Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev*. 1974;2:131-153.
34. Gigliotti F, Coli C, Bianchi R, et al. Arm exercise and hyperinflation in patients with COPD: effect of arm training. *Chest*. 2005;128(3):1225-1232.
35. Colucci M, Cortopassi F, Porto E, et al. Upper limb exercises using varied workloads and their association with dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2010;138(1):39-46.
36. Monteiro MB, Berton DC, Moreira MÂF, Menna-Barreto SS, Teixeira PJZ. Effects of expiratory positive airway pressure on dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Respiratory Care*. 2012;57(9):1405-1412.
37. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in normal males. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(3):506-510.
38. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Inspiratory muscle mechanics of patients with chronic obstructive pulmonary disease during incremental exercise. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):807-813.
39. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J*. 2012;40(2):322-329.
40. Ma Y, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Beyond repeated-measures analysis of variance: advanced statistical methods for the analysis of longitudinal data in anesthesia research. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(1):99-105.
41. Lake FR, Henderson K, Briffa T, Openshaw J, Musk AW. Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest*. 1990;97(5):1077-1082.
42. Dolmage TE, Maestro L, Avendano MA, Goldstein RS. The ventilatory response to arm elevation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1993;104(4):1097-1100.
43. Petta A, Jenkins S, Allison G. Ventilatory and cardiovascular responses to unsupported low-intensity upper limb exercise in normal subjects. *Aust J Physiother*. 1998;44(2):123-129.
44. Paneroni M, Simonelli C, Laveneziana P, et al. The degree of arm elevation impacts the endurance and cardiopulmonary adaptations of COPD patients performing upper-limb exercise: a cross-over study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(5):690-697.
45. Mueller RE, Petty TL, Filley GF. Ventilation and arterial blood gas changes induced by pursed lips breathing. *J Appl Physiol*. 1970;28(6):784-789.

46. Abboud RT, Beidas-Jubran N, Feisal KA, Fuleihan FJ. The effect of added expiratory obstruction on gas exchange in chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest*. 1968;62(1):36-40.
47. Schmidt RW, Wasserman K, Lillington GA. The effect of air flow oral pressure on the mechanics of breathing in patients with asthma and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1964;90:564-571.
48. Ingram RH, Jr., Schilder DP. Effect of pursed lips expiration on the pulmonary pressure-flow relationship in obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1967;96(3):381-388.
49. van der Schans CP, de Jong W, de Vries G, et al. Effects of positive expiratory pressure breathing during exercise in patients with COPD. *Chest*. 1994;105(3):782-789.
50. Gass R, Merola P, Monteiro MB, et al. Effects of Expiratory Positive Airway Pressure on Exercise Tolerance, Dynamic Hyperinflation, and Dyspnea in COPD. *Respir Care*. 2017;62(10):1298-1306.
51. Russo D, Simonelli C, Paneroni M, et al. Is there an optimal level of positive expiratory pressure (PEP) to improve walking tolerance in patients with severe COPD? *Arch Bronconeumol*. 2016;52(7):354-360.
52. Nicolini A, Merliak F, Barlascini C. Use of positive expiratory pressure during six minute walk test: results in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):19.
53. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):55-59.
54. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol (1985)*. 2006;101(4):1025-1035.

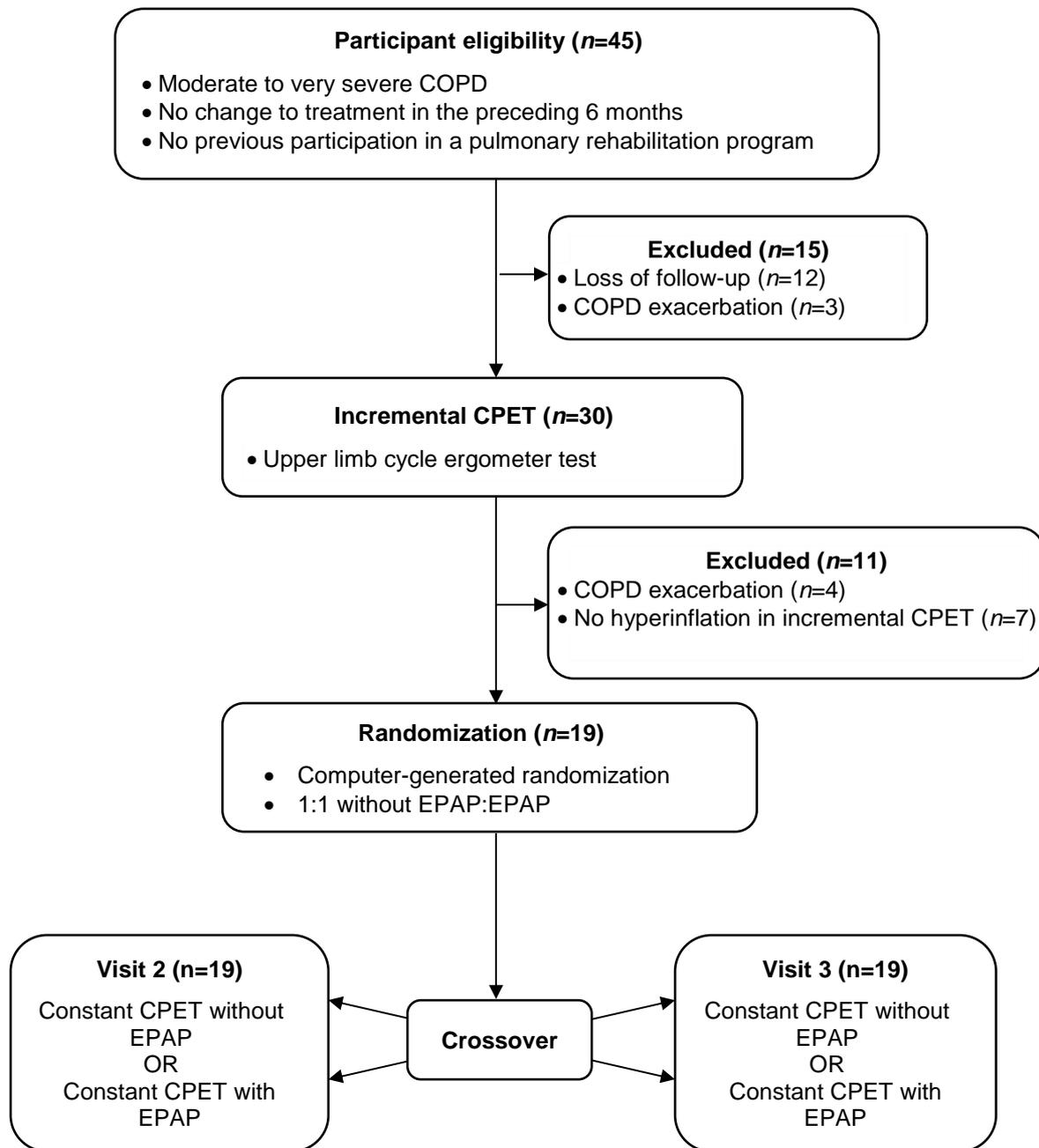


Figure 1: Study design and flowchart. CPET: Cardiopulmonary exercise test; EPAP: Expiratory positive airway pressure.

Table 1. Baseline characteristics of the subjects.

Variables	Values
Male sex, <i>n</i> (%)	9 (47.4)
Age, y	63.2 ± 8.4
Weight, Kg	67.7 ± 17.8
Height, cm	161.7 ± 9.9
Body mass index, Kg/m ²	25.8 ± 6.7
BODE index score	4.6 ± 1.8
Modified Medical Research Council score	3 (2 – 3)
CAT score	21.2 ± 5.9
Baseline Dyspnea Index score	6 (4 – 7)
Smoking history, pack-years	63.2 ± 47.8
Current smokers, <i>n</i> (%)	1 (5.3)
Former smokers, <i>n</i> (%)	18 (94.7)
<i>Resting lung function</i>	
FEV ₁ , L (% pred)	0.9 ± 0.3 (36.0 ± 11.8)
FVC, L (% pred)	2.2 ± 0.9 (56.1 ± 19.9)
FEV ₁ /FVC, %	0.4 ± 0.11
TLC, L (% pred)	6.7 ± 1.7 (118.5 ± 16.9)
FRC, L (% pred)	4.7 ± 1.5 (143.1 ± 45.9)
RV, L (% pred)	4.4 ± 1.1 (222.1 ± 45.0)
RV/TLC, % (% pred)	58.9 ± 12.2 (158.2 ± 38.9)
IC/TLC, %	25.4 ± 7.1
D _{LCO} , mmol/min/kPa (%pred)	2.9 ± 1.1 (36.9 ± 13.6)
SpO ₂ , %	96.0 ± 2.4

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

% pred: % of predicted

BODE: Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index

CAT: COPD Assessment Test

FEV₁: Forced expiratory volume in one second

FVC: Forced vital capacity

TLC: Total lung capacity

FRC: Functional residual capacity

RV: Residual volume

RV/TLC: Ratio between residual volume and total lung capacity

IC/TLC: Ratio between inspiratory capacity and total lung capacity

D_{LCO}: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

SpO₂: Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry

Table 2. Metabolic, ventilatory, cardiac, and sensory responses to upper limb cycling incremental cardiopulmonary exercise testing.

Variables	Values
Workload, watts	23.7 ± 10.1
\dot{V}_{O_2} , mL/kg/min	9.5 ± 3.9
\dot{V}_{O_2} , L/min	0.57 ± 0.19
\dot{V}_{CO_2} , L/min	0.63 ± 0.28
\dot{V}_E , L/min	26.1 ± 10.4
f , breaths/min	31.3 ± 6.6
V_T , L	0.79 ± 0.29
Slope \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2} , L/L	30 ± 3.1
Inspiratory capacity, L (% pred)	1.6 ± 0.64 (56.2 ± 12.4)
Δ Inspiratory capacity, L	-0.47 ± 0.26
Heart rate, beats/min (% pred)	108.7 ± 16.2 (68.6 ± 11.5)
O ₂ pulse, mL/beats	4.8 ± 3.5
$\Delta\dot{V}_{O_2}/\Delta$ work, mL/min/watts	8.5 ± 2.1
SpO ₂ , %	92 ± 1.9
Δ SpO ₂ , %	-3.3 ± 3.9
Borg dyspnea, units	10 (8 -10)
Borg arm discomfort, units	10 (9 -10)

Data presented as means ± SD or median (range). All responses were recorded at peak exercise.

\dot{V}_{O_2} : Oxygen uptake

\dot{V}_{CO_2} : Carbon dioxide production

\dot{V}_E : Minute ventilation

f : Breathing frequency

V_T : Tidal volume

Δ Inspiratory capacity: Change from rest

SpO₂: Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry

Table 3. Physiological responses of EPAP use at rest and at the end of a constant load upper limb cardiopulmonary exercise test.

	Without EPAP				EPAP				Difference within groups (CI 95%)	<i>p</i>	Cohen <i>d</i>
	Rest	End-exercise	<i>p</i>	Cohen <i>d</i>	Rest	End-exercise	<i>p</i>	Cohen <i>d</i>			
SBP, mmHg	127.4 ± 14.8	174.2 ± 17.7	<0.001	2.84	128.6 ± 18.2	170.7 ± 18.4	<0.001	2.30	-1.2 (12.1 – 9.7)	0.824	0.24
DBP, mmHg	76.8 ± 8.3	89.2 ± 7.3	<0.001	1.58	77.8 ± 7.8	90.2 ± 6.9	<0.001	1.67	-1.1 (-6.3 – 4.2)	0.692	0.12
Inspiratory capacity, L	1.8 ± 0.7	1.5 ± 0.5	0.040	0.37	2 ± 0.8	1.8 ± 0.6	0.033	0.27	0.07 (0.2 – -0.4)	0.675	0.19
EELV, L	1.1 ± 0.8	1.4 ± 0.8	0.194	0.37	1.2 ± 0.8	1.6 ± 0.6	0.102	0.55	0.1 (-0.3 – 0.4)	0.812	0.01
<i>f</i> , breaths/min	20 ± 1.7	25.2 ± 2.8	<0.001	2.12	20.6 ± 2.7	24.7 ± 2.7	<0.001	1.51	0.8 (-1 – 2.7)	0.379	0.29
Heart rate, beats/min	81.1 ± 10.1	108.4 ± 15.5	<0.001	2.00	79.7 ± 16.3	96.2 ± 17	<0.001	0.99	6.4 (-6.9 – 19.7)	0.336	0.32
SpO ₂ , %	95.5 ± 1.9	92.2 ± 3.2	<0.001	1.18	95.7 ± 2.2	93.4 ± 3.6	0.002	0.73	-1.6 (-4.3 – 1.1)	0.234	0.39
Borg dyspnea, units	0 (0 – 1)	5 (3 – 5)	<0.001	8.22	0 (0 – 0)	4 (2 – 5)	<0.001	6.89	0.7 (-0.8 – 0.9)	0.856	0.05
Borg arm discomfort, units	0 (0 – 1)	4 (3 – 6)	<0.001	5.07	0 (0 – 0)	3 (3 – 5)	<0.001	4.61	0.1 (-1.2 – 1.5)	0.881	0.04

Values are means ± SD or median (range).

EPAP: Expiratory positive airway pressure

SBP: Systolic Blood Pressure

DBP: Diastolic Blood Pressure

EELV: End-expiratory lung *volume*

f: Breathing frequency

SpO₂: Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry

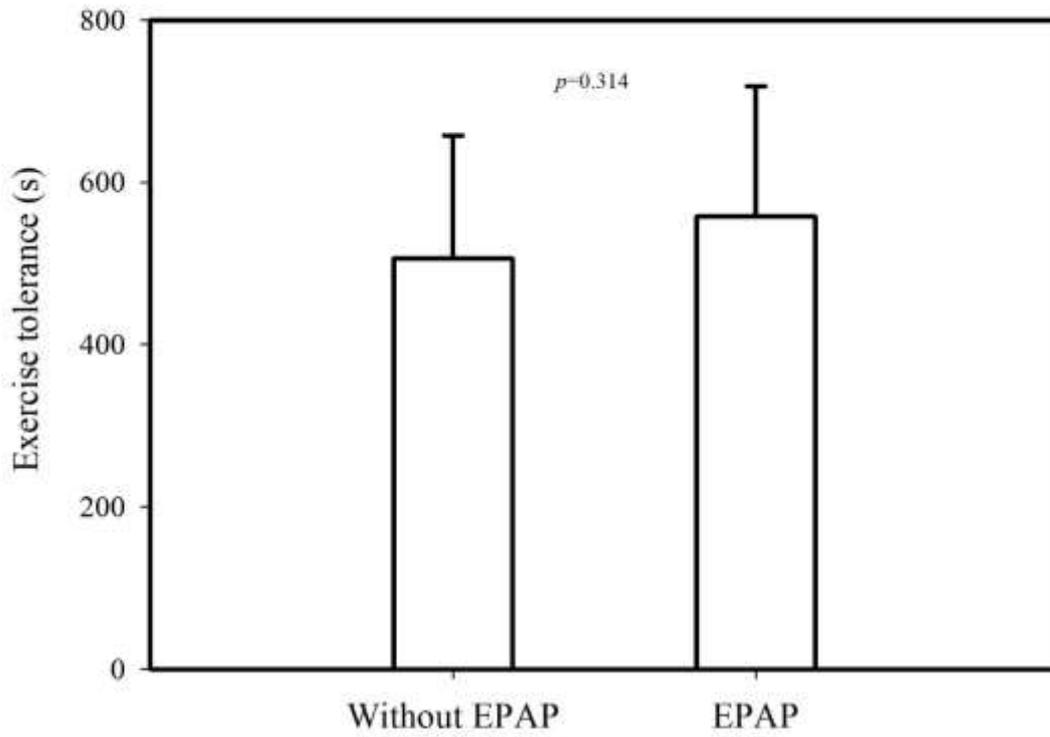


Figure 2. Upper limb exercise tolerance with and without application of EPAP. EPAP: Expiratory positive airway pressure.

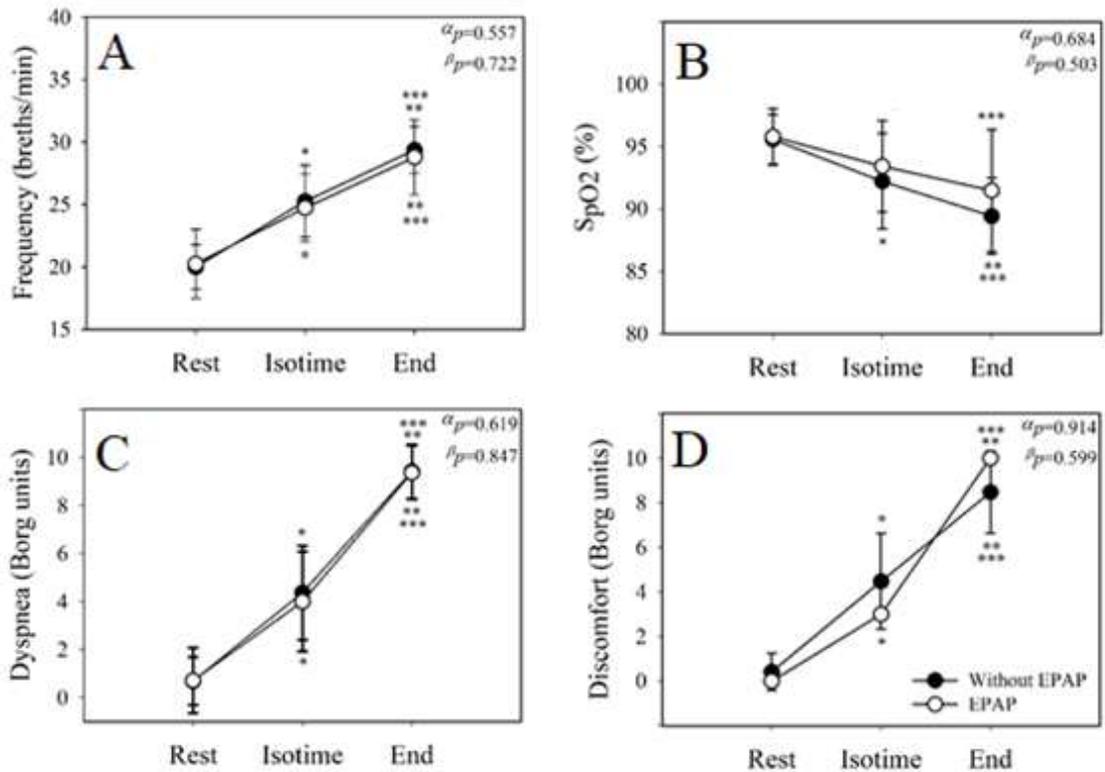


Figure 3. Respiratory rate (A), Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry (S_{pO_2}) (B), Borg dyspnea (C) and Borg arm discomfort (C) during exercise without and with EPAP. * $p < 0.05$ between Rest *versus* Isotime. ** $p < 0.05$ between Isotime *versus* End. *** $p < 0.05$ between Rest *versus* End. ^{α} Without EPAP *versus* EPAP. ^{β} Interaction.

8 CONCLUSÕES

- A revisão sistemática com metanálise demonstrou que o uso de diferentes níveis de pressão positiva expiratória durante o exercício realizado com MMII não reduziu a HD, não alterou a distância percorrida no TC6m e piorou o desempenho no teste de exercício de carga constante. O uso da EPAP não reduziu a intensidade dos sintomas, a dessaturação ou a frequência cardíaca durante o exercício em pacientes com DPOC. Uma redução significativa da frequência respiratória durante o exercício foi observada com o uso da EPAP.
- O estudo cross-over, no qual pacientes com DPOC realizaram teste de exercício de MMSS com carga constante, mostrou queda semelhante da capacidade inspiratória no exercício realizado com e sem EPAP, demonstrando que este dispositivo não influenciou positivamente o surgimento da hiperinsuflação dinâmica.
- O uso da EPAP durante teste de exercício de MMSS com carga constante não melhorou a tolerância ao exercício, nem reduziu sintomas ou dessaturação em pacientes com DPOC.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nossos resultados, tanto da metanálise quanto do estudo crossover, foi demonstrado que a EPAP com níveis pressóricos entre 5 e 10 cmH₂O não provocou benefícios relevantes para a realização de exercícios com membros inferiores e superiores. Embora a EPAP seja um dispositivo que tenha ampla aplicabilidade em outras situações clínicas, como na depuração de vias aéreas em pacientes com fibrose cística, não demonstrou nenhum benefício terapêutico, em relação à tolerância ao exercício, HD e sintomas no portador de DPOC.

Assim, através dos nossos resultados, o uso da EPAP com esta finalidade não pode ser recomendado. No entanto, novos estudos com maior tamanho amostral se fazem necessários, a fim de melhor elucidar o efeito desta intervenção em grupos específicos de pacientes com DPOC.

10 APÊNDICES

10.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “*Efeito da pressão positiva expiratória nas vias aéreas sobre a hiperinsuflação dinâmica e a capacidade de exercício com membros superiores em portadores de DPOC*”, sendo esta pesquisa realizada em duas etapas.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) provoca aprisionamento de ar nos pulmões levando ao desenvolvimento de diversos sinais e sintomas, entre eles a falta de ar e a redução da capacidade de fazer exercícios. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da pressão positiva expiratória (EPAP) que é aplicada com uma máscara sobre o rosto e da respiração com os lábios quase fechados sobre o aprisionamento de ar nos pulmões e a capacidade de exercício com os braços. Caso o(a) senhor(a) aceite participar da primeira etapa, serão necessárias 3 visitas. Na primeira visita o(a) senhor(a) será submetido(a) a uma avaliação clínica padronizada e a um teste de exercício com os braços. Caso o(a) senhor(a) fique com parte do ar retido no peito durante o exercício serão agendadas uma segunda e terceira visitas. Nestas visitas o(a) senhor(a) realizará o mesmo teste de exercício uma vez respirando com a máscara normalmente e a outra vez com o uso da máscara e aplicação da referida pressão positiva. O(a) senhor(a) não saberá a ordem dos testes, que será decidida por sorteio na primeira visita.

Após a conclusão da primeira etapa o(a) senhor(a) será convidado(a) a participar da segunda etapa. Nesta etapa será feita apenas uma visita onde será realizado um protocolo de exercício que simula atividade de vida diária com os braços, transferindo anéis de dois pinos inferiores para dois pinos superiores acima da altura do ombro durante 6 minutos. O mesmo exercício será realizado respirando normalmente, respirando com os lábios quase fechados e com o uso da máscara de EPAP.

A aplicação da EPAP será realizada através de uma máscara facial de silicone natural antialérgica e que se ajusta bem no rosto para permitir uma boa adaptação e evitar desconforto à sua aplicação. Possíveis efeitos indesejáveis relacionados ao uso da máscara facial podem ocorrer, como desconforto, escapamento de fluxo de ar e irritação da mucosa do olho, porém serão evitados através de ajustes na máscara facial.

O teste de exercício com os braços é um teste simples e de fácil realização. Entretanto, qualquer teste de exercício tem algum risco: batimentos errados do coração, aumento da pressão, tonturas, vômitos e, em raríssimos casos, parada cardiorrespiratória. No entanto, o(a) senhor (a) estará sendo monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe capacitada para atendê-lo, caso aconteça qualquer emergência.

A participação no estudo fornecerá informações sobre a sua capacidade de exercício e sobre os mecanismos que podem contribuir para a sua falta de ar e dificuldade em fazer exercícios. O(a) senhor(a) poderá ter um benefício direto com a participação no estudo se

identificarmos que a máscara de EPAP ou a respiração com os lábios quase fechados reduz a quantidade de ar que fica no seu pulmão durante o exercício, reduz a falta de ar ou melhora a sua capacidade de fazer exercícios. Se no seu caso não acontecer nada disso a sua participação estará contribuindo para aumentar o conhecimento sobre a sua doença.

Certificamos que todos os seus dados serão utilizados de forma anônima, confidencial e exclusivamente para fins de estudo. Ou seja, os dados serão divulgados em conjunto, sem que apareça o nome dos participantes.

As informações coletadas serão utilizadas somente para fins de pesquisa e a sua identidade será preservada, sem divulgação do seu nome. A sua participação no estudo é voluntária e o(a) senhor(a) pode desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo em seu acompanhamento/ tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

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

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

Termo de Consentimento Livre, após esclarecimento

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi os propósitos dessa pesquisa. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não prejudicará o meu tratamento no HCPA. Sei que meu nome não será divulgado. Eu concordo em participar do estudo. Se eu tiver qualquer dúvida poderei entrar em contato com os pesquisadores Dra. Marli Maria Knorst ou Fisioterapeuta Dannuey Machado Cardoso no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, Bairro Santa Cecília Porto Alegre - RS (telefone 51 3359.8241). O(a) senhor(a) poderá também consultar, em caso de dúvida, o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (CEP), pelo telefone (51) 33597640 ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda a sexta, das 8h as 17h.

Data: __ / __ / ____ Assinatura do paciente: _____

Data: __ / __ / ____ Assinatura do pesquisador: _____

10.3 Ficha de coleta de dados

Nome:			Data:		
Prontuário:		Profissão:			
Idade:	Data Nascimento:		Gênero: () Masc () Fem		
Etnia: Caucasiana () Afrodescendente () Parda () Indígena () Outros ()					
Peso (Kg):		IMC:		Altura (m):	
PAS:	PAD:	FR:	SpO ₂ :	FC:	
Fumante: () Sim () Não () Ex-fumante			Quantidade (maço/dia):		
Tempo de tabagismo:		Tempo sem fumar:			
HDP: () HAS () DM () Outros:					
Diagnóstico clínico:					
Tempo de doença:		Uso de O ₂ : () Sim () Não		Horas de uso:	
Medicações: () Sim () Não Qual:					
Distância percorrida no TC6M:					

Espirometria		
	Absoluto	% Predito
CVF		
VEF ₁		
VEF ₁ /CVF		
PEF		
FEF _{25-75%}		
CI		
CPT		
CRF		
VR		
CI/CPT		
VR/CPT		
CRF/CPT		
DLCO		

Observações:

11 ANEXOS

11.1 Índice de dispneia MRC modificado

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

Modificado de Ferrer M, Alonso J, Moreira J, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and health related quality of life. *Ann Intern Med* 1997; 127:1072-1079

11.2 Índice de dispneia basal de Mahler (BDI)

1-DISPNEIA ATUAL

1.1- DISPNEIA EM ATIVIDADES DE TRABALHO

ATIVIDADE USUAL : _____ DOMÉSTICA : _____

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

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

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

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

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

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

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

1.2 - DISPNEIA PARA ESFORÇOS FIXOS USUAIS

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

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

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

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

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

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

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

1.3 - DISPNEIA PARA ESFORÇO MAIS INTENSO

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

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

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

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

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

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

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

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

4- ESCORE TOTAL DA DISPNEIA: _____

11.3 Escala de Borg modificada

Escala de Borg Modificada

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

Brunetto, et al. Comparação entre a escala de Borg modificada e a escala de Borg modificada análogo visual aplicadas em pacientes com dispnéia. *Rev Bras Fisioter.* 2002;66(11):41-45.

11.4 Teste de avaliação da DPOC – COPD Assesment Test (CAT)

Nome: _____

Exemplo:

Estou muito feliz

PONTUAÇÃO

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

Estou muito triste

Nunca tenho tosse

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

Tenho tosse o tempo todo

Não tenho nenhum
catarro (secreção) no peito

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

O meu peito está cheio
de catarro (secreção)

Não sinto nenhuma
pressão no peito

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

Sinto uma grande pressão
no peito

Não sinto falta de ar
quando subo uma ladeira
ou um andar de escada

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

Sinto bastante falta de ar
quando subo uma ladeira
ou um andar de escada

Não sinto nenhuma
limitação nas minhas
atividades em casa

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

Sinto-me muito limitado
nas minhas atividades
em casa

Sinto-me à vontade
para sair de casa, apesar
da minha doença pulmonar

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

Não me sinto nada confiante
para sair de casa, por causa da
minha doença pulmonar

Durmo profundamente

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

Não durmo profundamente
devido à minha doença pulmonar

Tenho muita energia
(disposição)

<input type="checkbox"/>					
0	1	2	3	4	5

Não tenho nenhuma
energia (disposição)

TOTAL
