

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

TESE DE DOUTORADO

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO PULMONAR SOBRE PARÂMETROS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Talmir Ribeiro Nolasco

Porto Alegre, 2023

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

TESE DE DOUTORADO

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO PULMONAR SOBRE PARÂMETROS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Talmir Ribeiro Nolasco

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: Prof.^a Dra. Marli Maria Knorst

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Ribeiro Nolasco, Talmir
EFEITOS DA REABILITAÇÃO PULMONAR SOBRE PARÂMETROS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO /
Talmir Ribeiro Nolasco. -- 2023.
112 f.
Orientador: 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, 2023.

1. DPOC. 2. Endotélio. 3. Rigidez vascular. 4.
Claudicação intermitente. 5. Exercício físico. I.
Maria Knorst, Marli, orient. II. Título.

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

***“Ressuscite todos os sonhos que
você enterrou vivo e nunca
sucumba à guerra que você luta em
seu coração”***

Jamey Jasta

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE FIGURAS.....	12
RESUMO.....	13
ABSTRACT	14
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	18
2.1.1 Diagnóstico da DPOC	19
2.1.2 Fisiopatologia da DPOC	21
2.1.3 Hiperinsuflação dinâmica	25
2.2 Nível de Atividade Física em Portadores de DPOC.....	26
2.2.1 Reabilitação Pulmonar	27
2.2.2 Desfechos em Reabilitação Pulmonar.....	27
2.2.3 Respostas Fisiológicas ao exercício.....	29
2.3 Instrumentos de Avaliação da Capacidade Funcional	30
2.3.1 Teste de exercício cardiopulmonar e fisiologia do exercício	30
2.3.2 Escala <i>Modified Medical Research Council</i>	32
2.3.3 Teste de Caminhada de Seis Minutos	32
2.3.4 Nível de Atividade Física Diária – Contagem de Passos Diários	33
2.4 Função Endotelial em Portadores de DPOC	34
2.4.1 Progressão da Disfunção Endotelial em Portadores de DPOC.....	35
2.4.2 Função Endotelial e Doença Cardiovascular	36
2.4.3 Avaliação da Função Endotelial	37
2.5 Doença Arterial Periférica.....	38
2.5.1 Avaliação do Índice Tornozelo-Braquial.....	39
2.5.2 Índice Tornozelo-Braquial na Prática Clínica	40
2.5.3 Índice Tornozelo-Braquial e Risco Cardiovascular	41
2.6 Escore de Risco Cardiovascular de Framingham	42
2.6.1 Respostas do Exercício Sobre a Função Cardiovascular.....	44
2.6.2 Exercício Combinado em Portadores de DPOC	45
3 JUSTIFICATIVA.....	48
4 OBJETIVOS.....	49
4.1 OBJETIVO GERAL	49
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	50

7 CONCLUSÕES.....	61
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
9 ANEXOS.....	63
9.1 ANEXO A - QUESTIONÁRIO RESPIRATÓRIO SAINT GEORGE (SGRQ).....	63
9.2 ANEXO B - ESCALA DE BORG MODIFICADA.....	66
9.3 ANEXO C - ESCALA (mMRC) MEDICAL RESEARCH COUNCIL.....	67
9.4 ANEXO D - QUESTIONÁRIO DE CLAUDICAÇÃO EDIMBURGO	68
9.5 ANEXO E - ESCORE DE RISCO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM	69
9.6 ANEXO F - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	70
9.7 ANEXO G - ÍNDICE DE DISPNEIA BASAL DE MAHLER (BDI)	74
9.8 ANEXO H - ÍNDICE DE DISPNEIA TRANSICIONAL (TDI).....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1RM: *One repetition maximum test*

6MWT: *6-minute walk test*

ANCOVA: *Analysis of covariance*

AVD: Atividade de vida diária

AVE: Acidente vascular encefálico

BD: *Baseline diameter*

BDI: *Basal dyspnea index*

CAT: *COPD assessment test*

CI: Capacidade inspiratória

COMPASS: *Cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies*

CRP: *C-reactive protein*

CVF: Capacidade vital forçada

CXCL8: Quimiocina ligante 8 (motivo C-X-C)

DAC: Doença arterial coronariana

DAMPs: Padrões moleculares associados a danos

DAP: Doença arterial periférica

DC: Débito cardíaco

DCNT: Doenças crônicas não transmissíveis

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

EELV: *End-expiratory lung volume*

EILV: *End-inspiratory lung volume*

ENA-78: Proteína epitelial de ativação de neutrófilos-78

ENOS: *Enzyme nitric oxide synthase*

FMD: *Flow mediated dilation*

FR: Frequência respiratória

FRS: *Framingham risk score*

GEE: *Generalized estimation equation*

GM-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

GOLD: *Global Initiative for chronic obstructive lung disease*

GOT: *Glutamic oxalacetic transaminase*

GPT: *Glutamate pyruvate transaminase*

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HD: Hiperinsuflação dinâmica

HDL: *High density lipoprotein*

IC: *Inspiratory capacity*

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IL-15: Interleucina 15

IMC: Índice de massa corporal

INCA: Instituto nacional do câncer

ITB: Índice tornozelo braquial

LDL: *Low density lipoprotein*

LTB4: Leucotrieno B4

MmHg: Milímetros de mercúrio

MMII: Membros inferiores

MMP-8: Metaloproteinases de matriz-8

MMP-9: Metaloproteinases de matriz-9

mMRC: *Modified Medical Research Council*

NF κ B: Fator nuclear kappa B

Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

O₂: Oxigênio

ON: Óxido nítrico

PA: Pressão arterial

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos

$P_{ET}CO_2$: *Partial pressure of end-tidal carbon dioxide*

QR: Quociente respiratório

RAGE: Receptor para produtos de glicação avançada

RHD: *Ractive hyperemia diameter*

ROS: Espécies reativas de oxigênio

RP: Reabilitação pulmonar

RTC: *Randomized clinical trial*

SGRQ: Questionário respiratório de Saint George

SpO₂: Saturação periférica de oxigênio

SPSS: *Statistical Package for Social Science*

SUS: Sistema único de saúde

TC6: Teste de caminhada de seis minutos

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TDI: *Transitional dyspnea index*

TECP: Teste de exercício cardiopulmonar

TGF- β : Fator de transformação do crescimento β

Tlim: Tempo até o limite da tolerância

TLTs: Receptores *Toll-like*

TNF- α : Fator de necrose tumoral

UBS: Unidade básica de saúde

$\dot{V}CO_2$: Liberação de dióxido de carbono

\dot{V}_E : Ventilação minuto

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₆: Volume expiratório forçado em 6 segundos

VO₂: Consumo absoluto de oxigênio

$\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$: Máximo consumo de oxigênio

$\dot{V}O_{2peak}$: *Peak oxygen consumption*

$\dot{V}O_{2pico}$: Pico do consumo de oxigênio

VPFE: Volume pulmonar no fim da expiração

VR/CPT: Relação entre volume residual e capacidade pulmonar total

VS: Volume sistólico

V_T: Volume corrente (*Volume tidal*)

VVM: Ventilação voluntária máxima

W: *Watts*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação espirométrica da DPOC 20

Tabela 2. Interpretação índice tornozelo-braquial 40

ARTIGO

Table 1. Clinical and physiological characteristics at baseline 80

Table 2. Metabolic, ventilatory, cardiac, responses in peak exercise incremental cardiopulmonary exercise testing 81

Table 3. Metabolic, ventilatory, cardiac, and sensory responses to cycling symptom-limited endurance cardiopulmonary exercise testing 82

Table 4. Distance in the six-minute walk test 83

Table 5. Health related quality of life 84

Table 6. Changes in laboratory blood samples 85

Table 7. Framingham 10-year cardiovascular risk stratification 86

Table 8. Ankle brachial index and frequency of intermittent claudication..... 87

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Reação inflamatória na DPOC	24
Figura 2. Estratificação de risco cardiovascular - escore de Framingham	44

ARTIGO

Figure 1. Study flowchart	88
Figure 2. Physical activity levels	89
Figure 3. BDI comparison score	90
Figure 4. TDI comparison score	91
Figure 5. Saint George's respiratory questionnaire score variation	92
Figure 6. Measurements of baseline brachial artery diameter, reactive hyperemia diameter and mean changes in flow mediated dilation	93
Figure 7. Effects of exercise on the ankle brachial index	94

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam risco aumentado de doença cardiovascular e mortalidade. Embora os efeitos da reabilitação pulmonar (RP) na redução da dispneia, na melhora da capacidade de exercício e da qualidade de vida sejam bem conhecidos em pacientes com DPOC, o impacto desta intervenção sobre fatores de risco cardiovasculares tem sido pouco estudado. **Objetivos:** O objetivo deste ensaio clínico randomizado foi analisar o efeito de um programa de RP de 8 semanas sobre a função endotelial e outros fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DPOC. **Métodos:** Trinta e três pacientes foram randomizados para participar de um programa de RP (grupo EXP; n=18) ou receber cuidados usuais (grupo CON; n=15) durante 8 semanas. Os sintomas, a capacidade de exercício e a qualidade de vida foram medidos no início e após intervenção/observação. A dilatação da artéria braquial mediada por fluxo (FMD), o índice tornozelo-braquial (ITB), o questionário de claudicação intermitente, o escore de risco cardiovascular, a pressão arterial, o número de passos por dia, a glicose, os lipídios e a proteína C reativa também foram avaliados nos dois momentos. **Resultados:** Os participantes tinham média de idade de $65 \pm 6,7$ anos no grupo EXP e $62,2 \pm 8,0$ anos no grupo CON. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) foi de $45,5 \pm 15,4$ % do previsto no grupo EXP e $45,5 \pm 15,4$ % do previsto no grupo CON. A maior parte da amostra (64%) era do sexo feminino. A RP reduziu os sintomas, melhorou a capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com DPOC ($p < 0,05$ para todos). O VO_{2pico} aumentou no grupo EXP ($p < 0,001$) e não se alterou no grupo CON. No início do estudo, 69% dos pacientes apresentavam disfunção endotelial. A RP não alterou a função endotelial ($p = 0,876$), embora outros benefícios cardiovasculares tenham sido demonstrados. O exercício reduziu a proteína C reativa, os triglicerídeos, a glicose e melhorou o escore de risco cardiovascular, a pressão arterial sistêmica, o índice tornozelo-braquial e o número de passos ($p < 0,05$ para todos). **Conclusões:** A RP melhorou sintomas, capacidade de exercício, qualidade de vida e parâmetros relacionados à aptidão cardiopulmonar. A função endotelial medida pela FMD não se alterou com o exercício. Houve melhora de outros fatores de risco cardiovasculares como marcadores laboratoriais, pressão arterial e fluxo sanguíneo para os membros inferiores com a reabilitação pulmonar.

Palavras-chave: DPOC; endotélio; rigidez vascular; pressão arterial; claudicação intermitente; reabilitação; exercício físico.

ABSTRACT

Introduction: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have increased risk of cardiovascular disease and mortality. Although the effects of pulmonary rehabilitation (PR) reducing symptoms, improving physical capacity and quality of life are well known in patients with COPD, the impact of this intervention on cardiovascular risk factors has been poorly studied. **Objectives:** The aim of this randomized clinical trial was to analyze the effect of an 8-week PR program on endothelial function and other cardiovascular risk factors in COPD patients. **Methods:** Thirty-three patients were randomized to participate in a PR program (EXP group; n=18) or receive usual care (CON group; n=15) for 8 weeks. Symptoms, exercise capacity and quality of life were measured at baseline and after intervention or observation. Flow-mediated brachial artery dilation (FMD), ankle-brachial index (ABI), intermittent claudication questionnaire, cardiovascular risk score, blood pressure, daily steps count, glucose, lipids, and C-reactive protein were evaluated before and after intervention. **Results:** Participants had a mean age of 65 ± 6.7 years in the EXP group and 62.2 ± 8.0 years in the CON group. The forced expiratory volume in the first second (FEV₁) was 45.5 ± 15.4 % predicted in the EXP group and 45.5 ± 15.4 % predicted in the CON group. The majority of the sample (64%) was female. PR reduced symptoms, improved exercise capacity and quality of life in patients with COPD ($p < 0.05$ for all). VO_{2peak} increased in EXP group and did not change in CON group ($p < 0.001$). At baseline, 69% of the patients had endothelial dysfunction. PR did not alter endothelial function ($p = 0.876$), although other cardiovascular benefits were demonstrated. Exercise reduced C-reactive protein, triglycerides and glucose and improved cardiovascular risk score, systemic blood pressure, ankle-brachial index and number of steps ($p < 0.05$ for all). **Conclusions:** PR elicited improvement in symptoms, exercise capacity, quality of life and in parameters related to cardiopulmonary fitness. The endothelial function measured by FMD did not change with exercise. However, other cardiovascular risk factors such as blood markers, systemic blood pressure and lower limb blood flow improved with pulmonary rehabilitation.

Keywords: COPD; endothelium; arterial stiffness; arterial pressure; intermittent claudication, rehabilitation; exercise training.

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença crônica e progressiva, sendo definida por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, provocada por exposição a partículas ou gases nocivos, sendo o tabagismo o principal fator de risco (Chen *et al*, 2023). Além da dispneia, tosse, expectoração e infecções respiratórias de repetição, a DPOC pode cursar com alterações sistêmicas, tais como a fraqueza muscular, inflamação crônica, disfunção endotelial e rigidez arterial (Theodorakopoulou *et al*, 2021). Outra comorbidade é a doença arterial periférica (DAP), que pode ser assintomática, mas que é considerada um evento de alto risco cardiovascular (Nordanstig *et al*, 2023).

Portadores de DPOC podem ser sedentários. A presença de dispneia, as limitações impostas pela doença, assim como as comorbidades associadas, podem contribuir para que níveis satisfatórios de atividade física não sejam alcançados (Murata *et al*, 2023). A quantidade de passos é um marcador de status funcional, havendo indicações, para que indivíduos saudáveis realizem no mínimo 10.000 passos por dia. A execução de <5.000 passos diários pode ser caracterizada como sedentarismo e está associada a maior risco cardiometabólico. Uma relação entre número de passos percorridos por dia, estado de saúde e risco de exacerbação em indivíduos com DPOC foi descrita previamente (Armstrong *et al*, 2019). A limitação das atividades de vida diária se associou com maior mortalidade por doenças cardiovasculares, em indivíduos idosos que não possuem DPOC (Ding *et al*, 2016).

Por outro lado, um aumento no número de passos diários está relacionado a uma diminuição dos episódios de exacerbação, do número de internações hospitalares e mortalidade, assim como com melhora da função endotelial em indivíduos com DPOC (Kuhn *et al*, 2022; Moecke *et al*, 2023).

A disfunção endotelial e o enrijecimento arterial, que são preditores de eventos inflamatórios e cardiovasculares, podem estar presentes na DPOC. O óxido nítrico tem um papel relevante no endotélio vascular. Ele serve como um dilatador e age sobre as células das paredes dos vasos sanguíneos, causando o relaxamento do músculo liso e aumentando o fluxo sanguíneo. Uma redução do

óxido nítrico pode estar relacionada a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Gelinas *et al*, 2017). Um nível de função endotelial inferior a 4,1% está fortemente correlacionado com lesões vasculares em pacientes com DPOC (Halcox *et al*, 2009).

Doença cardíaca isquêmica e doenças vasculares periféricas são altamente prevalentes na DPOC e uma diminuição no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) está associada a um risco aumentado de mortalidade (Anthonisen *et al*, 2002; Sin, 2005). Estudos certificam uma combinação importante entre VEF₁ e risco cardiovascular, independente de fatores de risco cardiovascular estabelecidos como: sexo, idade, tabagismo e níveis séricos de colesterol (Maclay *et al*, 2007; Macnee *et al*, 2008). Modificações na função endotelial vascular resultam em aumento do risco cardiovascular na DPOC (Maclay *et al*, 2007; Sabit; Shale, 2007).

A reabilitação pulmonar (RP) é uma intervenção não farmacológica indicada para portadores de doenças respiratórias crônicas sintomáticas. Previamente à intervenção é realizada uma avaliação detalhada, que serve para personalizar o tratamento. A intervenção inclui treinamento com exercícios físicos, orientação em saúde e para mudança de comportamento, visando melhorar a condição física e psicológica dos pacientes. Entre os benefícios da RP, estão a diminuição da dispneia, ganho de massa muscular periférica, melhora da tolerância ao exercício e aumento da força muscular, da funcionalidade e da qualidade de vida. Além disso, a RP gera economia de gastos aos sistemas de saúde por auxiliar na redução do número de exacerbações e conseqüentemente no número de hospitalizações, podendo ter um impacto positivo na mortalidade (Moecke *et al*, 2023).

A recomendação das Diretrizes Internacionais para o tratamento clínico de pacientes com DPOC inclui a combinação das duas modalidades de exercício (aeróbico e resistido) na reabilitação pulmonar devido à significativa melhora na capacidade funcional e qualidade de vida (Bolton *et al*, 2018; Lepsen *et al*, 2015). No entanto, os estudos clínicos que avaliaram o efeito do treinamento combinado no função endotelial e desfechos cardiovasculares em pacientes com DPOC são escassos, não randomizados, e os resultados existentes ainda são divergentes (Xu *et al*, 2023).

Atualmente a DPOC é a quarta principal causa de morte no mundo e está projetada para ser a terceira causa em 2030 (Sandeep, 2022). As exacerbações da doença são frequentes (ocorrendo em cerca de 50% dos casos) e geram altos custos ao sistema de saúde. No Brasil, houve um custo de aproximadamente 67 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde (SUS) relacionados à DPOC no ano de 2021, incluindo 60.654 internações (Silva *et al*, 2022).

O sedentarismo e a redução no nível de atividade física se associam com piores desfechos funcionais gerais, cardiovasculares e de morbimortalidade. A RP busca reintroduzir a atividade física na rotina dos pacientes com pneumopatia crônica, restabelecendo a autonomia e a independência do paciente, paralelamente aos benefícios anteriormente já citados. Entretanto, o impacto da RP sobre os desfechos cardiovasculares e sobre a função endotelial em portadores de DPOC foi apenas parcialmente estudado.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença heterogênea que se caracteriza pela obstrução crônica ao fluxo aéreo, decorrente de alterações nos brônquios e/ou alvéolos e está associada a uma intensa resposta inflamatória (GOLD, 2023). Sua prevalência global é de cerca de 10% da população adulta com mais de 40 anos e possui altos índices de morbidade e mortalidade (Lamprecht *et al*, 2015; Macleod *et al*, 2021).

A DPOC é a quarta principal causa de morte no mundo, com 90% dessas mortes ocorrendo em países de média ou baixa renda. Globalmente, em 2012, as mortes por DPOC representaram 6% de todas as mortes; também se estima que a carga da doença aumente ao longo das décadas, considerando a contínua exposição aos fatores de risco e o envelhecimento da população (Halpin *et al*, 2019). No Brasil, a taxa global de mortalidade da DPOC tendeu a aumentar entre 1998 e 2004 e a diminuir de 2004 para 2009. Dados do Ministério da Saúde mostraram que durante o período de 2008 a 2020, ocorreram 101.586 óbitos por DPOC no Brasil, a maior concentração foi no Sudeste (43.519), seguido da região Sul com 28.636 mortes (Rabahi *et al*, 2022).

O principal fator de risco para DPOC é o tabagismo, que é uma doença crônica causada pela dependência à nicotina existente no tabaco e possui relação com aproximadamente 50 outras doenças. Segundo a OMS ele é a principal causa de morte evitável em todo o mundo, sendo responsável por 63% dos óbitos relacionados às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Ademais, o tabagismo é responsável por mortes relacionadas a diversos tipos de câncer, doenças coronarianas e doenças cerebrovasculares. (Felipe *et al*, 2022). Sendo assim, o uso do cigarro é visto de maneira geral um dos principais problemas da unidade básica de saúde (UBS), já que está relacionado com doenças respiratórias e cardiovasculares, entre outras. Pessoas não fumantes que estão expostas ao fumo passivo podem desenvolver as mesmas doenças que os tabagistas ativos (Egger *et al*, 2023). No Brasil, o tabagismo mata em média 200 mil pessoas por ano. Já em todo mundo mata aproximadamente 5 milhões (Malta *et al*, 2015; Gabriel *et al*, 2019).

Outros fatores além do tabagismo estão associados com o desenvolvimento de DPOC como poluição atmosférica, inalação de gases irritantes/nocivos, exposição ocupacional, fatores genéticos como a deficiência de alfa1-antitripsina, história de asma e hiper-reatividade brônquica e infecções respiratórias graves na infância. Mais recentemente baixo desenvolvimento pulmonar também foi incluído entre os fatores de risco para DPOC (GOLD, 2023).

A diretriz *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* de 2023 (Iniciativa GOLD 2023) propõe uma nova taxonomia para DPOC, de acordo com a etiologia, isto é, o principal fator de risco identificado para determinado paciente. Assim na DPOC-C o fator é o cigarro, na DPOC-D é o baixo desenvolvimento pulmonar, na DPOC-G é o fator genético, na DPOC-P é a poluição, na DPOC-I é a infecção, na DPOC-A é a asma e na DPUC-U o fator de risco é desconhecido (GOLD, 2023).

A DPOC cursa com sintomas como tosse, sibilos, expectoração crônica e dispneia aos esforços. Estes sintomas aumentam progressivamente com a evolução da doença. Nas fases mais avançadas a doença pode evoluir com síndrome consumptiva e sarcopenia, associadas à inflamação sistêmica. Também estão sujeitos a desenvolver hipóxia, podendo a mesma ser persistente em pacientes com doença grave ou intermitente durante exercícios ou exacerbações (Macleod *et al*, 2021).

2.1.2 Diagnóstico da DPOC

A espirometria é o exame necessário para confirmar o diagnóstico da DPOC, e permite a avaliação de uma multiplicidade de parâmetros, porém, os mais importantes do ponto de vista clínico são a capacidade vital forçada (CVF), VEF₁ e a relação VEF₁/CVF, pois mostram menor variabilidade intra e interindividual (Pereira *et al*, 2014; Pellegrino *et al*, 2005). Os valores da espirometria são avaliados por comparação com os valores de referência, com base na idade, altura, gênero e etnia (Nascimento *et al*, 2023; Zwar *et al*, 2011; O'Donnell *et al*, 2006).

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. 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, baseados nos valores do VEF_1 pós broncodilatador (% do previsto), são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação da gravidade espirométrica da DPOC

VEF₁/CVF após broncodilatador < 0,70		
VEF₁ % previsto	Grau	Estágio
≥ 80%	DPOC leve	1
≥ 50% e < 80%	DPOC moderada	2
≥ 30% e < 50%	DPOC grave	3
< 30%	DPOC muito grave	4

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada
Adaptado de GOLD (2023)¹².

O uso da relação VEF_1/CVF para definir a presença de limitação do fluxo aéreo tem sido tema de debate, 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 VEF_1/CVF (Perez-Padilla *et al*, 2013).

Neste sentido, o volume expiratório forçado em 6 segundos (VEF_6) tem sido proposto como uma alternativa simplificada para uma manobra de CVF. De fato, a relação entre o VEF_1/VEF_6 foi encontrada quase equivalente ao VEF_1/CVF para o diagnóstico de DPOC (Rosa *et al*, 2007). Além disso, vários dispositivos com menor custo estão disponíveis para a medida eletrônica do VEF_1 e VEF_6 , em comparação à espirometria. Entretanto, poucos valores de referência estão disponíveis para VEF_6 e VEF_1/VEF_6 em comparação com o padrão ouro CVF e VEF_1/CVF , que permanece o critério ainda globalmente recomendado para diagnosticar DPOC (Hankinson *et al*, 2003).

Paralelamente à gravidade espirométrica da DPOC, a intensidade dos sintomas e o histórico de exacerbações são utilizados como marcadores de gravidade da doença, numa classificação descrita como ABE. A dispneia é avaliada pela escala *Modified Medical Research Council* (mMRC) ou pelo questionário COPD (*Assessment Test*, CAT). Um mMRC de 0 ou 1 ou CAT < 10 caracteriza o indivíduo como pouco sintomático e um mMRC ≥ 2 ou CAT \geq como muito sintomático. O indivíduo é considerado exacerbador se apresentou ≥ 2 exacerbações tratadas com antibiótico e/ou corticosteroide em ambulatório ou ≥ 1 exacerbações que necessitaram hospitalização nos últimos 12 meses. Pacientes não exacerbadores com poucos sintomas são classificados como GOLD A e com muitos sintomas como GOLD B. Os exacerbadores, independente da intensidade dos sintomas, são categorizados como GOLD E (GOLD, 2023)

Diversos outros marcadores de gravidade, progressão e prognóstico da doença são utilizados no acompanhamento dos pacientes com DPOC. Entre eles encontra-se a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6), o teste de *Shuttle*, o 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) (Karloh *et al*, 2013).

2.1.3 Fisiopatologia da DPOC

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 estresse oxidativo, o desequilíbrio de protease antiprotease e apoptose (Tuder; Petrache, 2012). A exposição a poluentes inalados, principalmente à fumaça do cigarro, causa 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 (neutrófilos, monócitos e linfócitos T CD8), perpetuando um estado de inflamação crônica pulmonar, que irá provocar alterações estruturais nas vias aéreas, obstrução das vias aéreas e sintomas respiratórios. 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 (Stockley *et al*, 2009).

A cascata inflamatória das vias aéreas desencadeada pela exposição a partículas ou gases nocivos, resulta na produção de um número de citocinas e quimiocinas potentes, que desempenham um papel fundamental na indução de inflamação crônica e na destruição tecidual. As células epiteliais são ativadas para produzir mediadores inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-1 β (IL-1 β), o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e IL-8. 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 (Barnes *et al*, 2003). Um aumento do número de neutrófilos ativados no escarro, lavado bronco-alveolar e no músculo liso das vias aéreas de pacientes com DPOC foi descrito previamente. A proporção de acúmulo de neutrófilos se relaciona com a gravidade da doença. 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 ligante1 (motivo C-X-C) (CXCL1) e quimiocina ligante 8 (motivo C-X-C) (CXCL8), GRO- α (oncogene relacionado com o crescimento) e ENA-78 (proteína epitelial de ativação de neutrófilos-78), que estão elevadas em vias respiratórias de pacientes com DPOC (Traves *et al*, 2002).

Estes mediadores podem ser derivados de macrófagos alveolares e células epiteliais, mas os próprios neutrófilos, podem ser uma fonte de IL-8. 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. 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 como 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 (Barnes *et al*, 2003).

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. 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. Existe ainda uma correlação entre o número de macrófagos nas vias respiratórias e a gravidade da DPOC (Stefano *et al*, 1998).

As exacerbações bacterianas, que levam a um aumento da inflamação nas vias aéreas e sistêmica, como resultado de efeitos diretos das bactérias e da resposta do hospedeiro, também contribuem na patogênese da DPOC. 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 (NFkB) 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 linfoides de células B e produção mucosa de IgA, e sistemicamente para a produção de anticorpos IgG no soro (Taniguchi *et al*, 2021). A interação dos diversos fatores e marcadores na reação inflamatória da DPOC são mostrados na Figura 1.

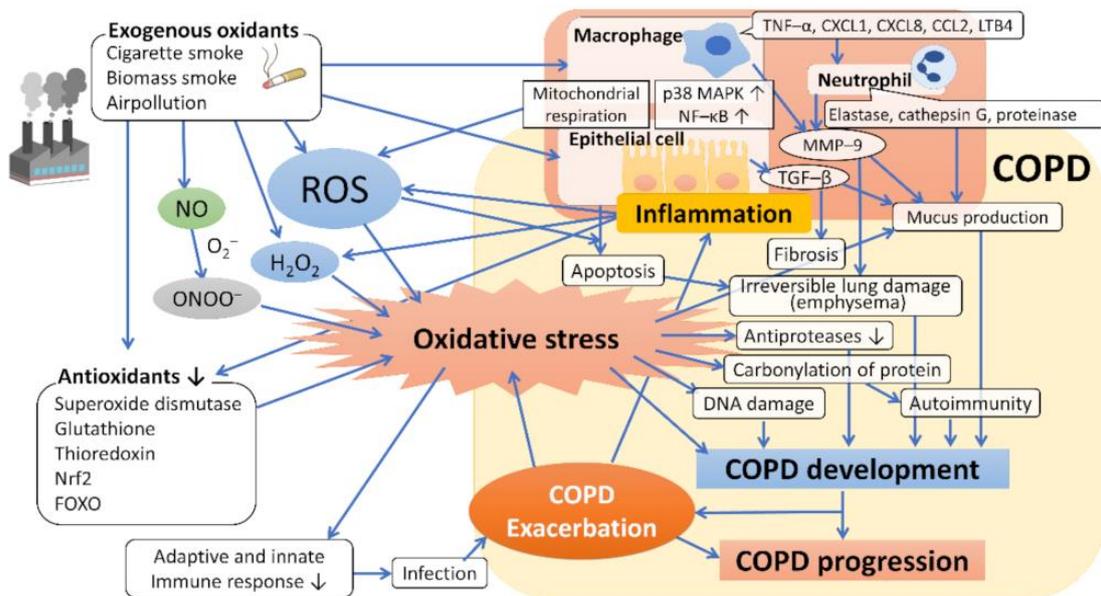


Figura 1. Reação inflamatória na DPOC

Estresse oxidativo e o mecanismo subjacente ao desenvolvimento e à progressão da DPOC. Oxidantes exógenos, como a fumaça do cigarro, contêm ROS, que atuam para promover o estresse oxidativo e induzem a inflamação de macrófagos e células epiteliais broncoalveolares, ativando fatores de transcrição como NF-κB, que leva à geração adicional de ROS (ROs endógenos). Os antioxidantes do hospedeiro, como superóxido dismutase, glutathione, tioredoxina e Nrf2, são atenuados pela coordenação de oxidantes exógenos e vários mediadores da inflamação associada, resultando em aumento do estresse oxidativo. O estresse oxidativo regula a expressão do gene da mucina para aumentar a secreção de mucina, induzindo danos ao DNA e causando autoimunidade por meio da carbonilação de proteínas e reduz a atividade antiprotease, levando ao desenvolvimento e progressão de enfisema e fibrose. Abreviações: ROS, espécies reativas de oxigênio; H_2O_2 , peróxido de hidrogênio; ON, óxido nítrico; O_2^- , ânion superóxido; $ONOO^-$, peroxinitrito; NF-κB, fator nuclear-κB; p38 MAPK, proteína quinase mitogenativada p38; Nrf2, fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2; FOXO, caixa de forquilha O; TNF-α, fator de necrose tumoral-α; LTB4, leucotrieno B4; GM-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos; TGF-β, fator transformador de crescimento-β; MMP-9, metaloproteinase-9. TANIGUCHI et al. (2021)³⁸.

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 (Chen *et al*, 2023).

O estresse oxidativo pode ser um mecanismo de amplificação importante na DPOC. Biomarcadores de estresse oxidativo (por exemplo, peróxido de hidrogênio, isoprostano-8) estão aumentados no ar exalado condensado, na expectoração e na 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 (Malhotra *et al*, 2008).

A DPOC gera comorbidades que tem um grande impacto na qualidade de vida e na sobrevivência dos pacientes. A limitação ao 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 (Barr *et al*, 2010).

2.1.4 Hiperinsuflação dinâmica

A hiperinsuflação dinâmica (HD) é o aumento temporário dos volumes pulmonares operantes acima dos valores de repouso, resultante de uma limitação ao fluxo expiratório, em consequência do aumento da resistência das vias aéreas e/ou da contenção do recolhimento elástico pulmonar. Ela é definida por aprisionamento aéreo, refletido pela elevação progressiva do volume pulmonar no fim da expiração (VPFE), relacionada à redução da capacidade inspiratória (CI), que ocorre em situações onde há aumento da ventilação, como durante exercícios e ansiedade (O'Donnell, 2006).

A HD pode ser avaliada pela medida seriada da CI ao longo do esforço. A CI pode ser estimada pela diferença entre a CPT e o VPFE. Partindo-se do pressuposto de que a CPT não muda com o esforço, podemos assumir que a CI diminui de maneira proporcional ao aumento do VPFE, o que define a ocorrência da HD (Vogiatzis *et al*, 2005). A HD impossibilita o aumento normal do volume corrente (V_T) em resposta à elevação da demanda metabólica que ocorre no exercício. Na tentativa de preencher essa demanda, há uma elevação da frequência respiratória (FR), reduzindo o tempo expiratório, ocasionando mais aprisionamento aéreo e perpetuação do processo adicionalmente; esse

mecanismo proporciona aumento da sobrecarga elástica sobre a musculatura inspiratória, por encurtamento das fibras, diminuindo sua capacidade de conceber força, determinando aumento do trabalho respiratório, do consumo de oxigênio e do risco de fadiga muscular (O'Donnell, 2006).

Paralelamente, há um aumento da percepção de incômodo respiratório, decorrente de dissociação neuromecânica, ou melhor, o estímulo respiratório está aumentado, mas a musculatura inspiratória mostra redução na sua capacidade de executar ventilação efetiva (Diaz *et al*, 2000).

2.2 Nível de Atividade Física em Portadores de DPOC

A inatividade física nos pacientes com DPOC tem sido apontada como um fator diretamente relacionado ao maior risco de exacerbações e preditor de mortalidade precoce. O grau de comprometimento da capacidade de exercício resulta da perda de função pulmonar, da limitação das trocas gasosas e da disfunção musculoesquelética, relacionando-se à gravidade da doença. Os programas de RP baseados em exercícios físicos visam reduzir a dispneia, melhorar a capacidade aeróbica, a tolerância ao exercício, a flexibilidade corporal, a coordenação motora, a força muscular, a qualidade de vida e as atividades de vida diária de indivíduos com DPOC (Costa *et al*, 2015).

Um dos grandes desafios atuais é a manutenção de níveis mais elevados de atividade física diária, ou seja, manter-se ativo em longo prazo, tendo em vista que a inatividade física é um preditor de mortalidade em indivíduos com DPOC, enquanto a prática regular de exercícios é um fator protetor, que diminui o risco de exacerbação e reduz o número de internações hospitalares. Fatores como dispneia progressiva aos esforços, capacidade oxidativa reduzida do músculo esquelético e hipoxemia levam à conversão do metabolismo aeróbico em anaeróbico, comprometendo a capacidade de exercício, o que resulta em níveis de atividade física diária reduzidos (Kuhn *et al*, 2022).

O número de passos é um marcador de estado funcional, havendo recomendação para que indivíduos saudáveis executem pelo menos 10.000 passos por dia. Entretanto, em populações com DPOC um valor <5.000 passos por dia foi identificado como o melhor ponto de corte para definir um comportamento menos sedentário (Tudor-Locke *et al*, 2013).

2.2.1 Reabilitação Pulmonar

A RP é um tratamento amplo, multidisciplinar que é constituído por exercícios físicos, educação e mudanças comportamentais, voltada aos portadores de doenças respiratórias crônicas sintomáticas (Moecke *et al*, 2023). O objetivo da reabilitação é melhorar a condição física e psicológica dos indivíduos, buscando a redução dos sintomas, a melhora da capacidade ao exercício, a melhora de autonomia e o aumento da participação nas atividades rotineiras do dia, melhorando a qualidade de vida associada à saúde em longo prazo e assim proporcionando uma vida mais saudável.

O exercício aeróbico é o eixo principal dos programas de RP, pela capacidade de melhorar o desempenho muscular, reduzir a dispneia aos esforços, a tolerância ao exercício e a execução das atividades rotineiras do dia a dia (Nici *et al*, 2006). Programas que usam exercícios de maior intensidade são superiores aos que utilizam exercícios de baixa intensidade (Troosters *et al*, 2005). É recomendado associar o treinamento resistido (força muscular) ao treinamento aeróbico, para ganhar força e massa muscular, estimulando uma maior concentração mitocondrial, ajudando a fortalecer a musculatura periférica e reduzindo a sobrecarga cardiopulmonar (Bernard *et al*, 1999). Um componente educativo que aborde o controle dos sintomas, os diversos aspectos da doença de base, do tratamento e a importância da manutenção da atividade física não supervisionada após o término da RP também deve ser incluído no programa.

2.2.2 Desfechos em Reabilitação Pulmonar

Em um programa de RP, desfechos como os sintomas, a capacidade de exercício e a qualidade de vida relacionada à saúde são analisados na rotina assistencial. A avaliação de qualidade de vida no indivíduo com DPOC é feita através da percepção do paciente, usando questionários validados para a doença como o Questionário Respiratório do Hospital Saint George (SGRQ) (Zaki *et al*, 2022) (Anexo A). Um pedômetro ou um acelerômetro também pode ser usado para monitorar o nível de atividade física do paciente nas atividades diárias antes e após a intervenção (Nici *et al*, 2006).

Grande parte dos estudos e ensaios clínicos utiliza testes de exercício supervisionados para avaliação dos benefícios da reabilitação pulmonar. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é o mais simples e mais utilizado; entretanto, o TC6M não auxilia na determinação dos mecanismos de intolerância ao exercício. Além da distância percorrida, o TC6M identifica a intensidade da dispneia no exercício avaliada pela escala de Borg. (Anexo B). Por outro lado, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) máximo, realizado em esteira ou em cicloergômetro, permite avaliar a mudança nos volumes pulmonares durante o exercício, fornecendo informações a respeito dos mecanismos de limitação pulmonar, cardiovascular e periférico (Nici *et al*, 2006).

O TECP com carga constante ou submáximo tem sido considerado o exame de escolha na avaliação da melhora na capacidade de exercício após intervenções como a reabilitação pulmonar (Laviolette *et al*, 2008). Distinto do teste incremental em que a carga se eleva progressivamente, no TECP com carga constante emprega-se uma carga fixa, geralmente 75% da carga máxima obtida no teste incremental. Esse percentual é sugerido por originar um tempo estimado de teste em torno de seis a oito minutos, valor aconselhável para uma maior confiabilidade das diferenças obtidas na comparação entre testes (O'donnell *et al*, 2004).

Entre os diversos parâmetros avaliados no TECP com carga constante, a variável que melhor discrimina a alteração na tolerância ao exercício é o tempo até o limite da tolerância (Tlim ou tempo de *endurance*), que é estabelecido como o tempo decorrido entre o início do exercício com carga até o momento da interrupção do mesmo por sintomas. Por ser um teste submáximo, o TECP com carga constante está mais próximo da intensidade do esforço exigida nas atividades rotineiras de vida diária mostrando maior sensibilidade na descoberta dos efeitos do treinamento físico sobre o cotidiano dos pacientes comparativamente ao TECP máximo incremental. Adicionalmente, o TECP com carga constante ajuda a definir os mecanismos implicados na melhora da capacidade de exercício e reduz a HD induzida pelo esforço no decurso do tempo, em comparação ao teste máximo (Nici *et al*, 2006).

2.2.3 Respostas Fisiológicas ao Exercício

O metabolismo anaeróbio independe de fornecimento de O_2 à mitocôndria e, portanto, do funcionamento do sistema de captação, transporte e oferta de O_2 . Na mudança entre o repouso e o exercício, há um retardo no início do metabolismo aeróbio, que é abastecido pelos depósitos locais de O_2 (ex. ligado a mioglobina), a fosfocreatina e a alguma glicólise anaeróbia. Assim sendo, no início do exercício, existirá uma geração temporária, não sustentada, de ácido láctico.

Depois de algum tempo, que é menor em indivíduos treinados, as necessidades aeróbias são quase completamente supridas e o organismo passa a depender da integridade dos ajustes cardiorrespiratórios. Desta maneira, caso a intensidade do exercício seja ampliada progressivamente como no exercício incremental, verifica-se que o $\dot{V}O_2$ também aumentará linearmente de acordo com a carga empregada. Isso ocorre até um ponto, aproximado à tolerância máxima de exercício, a partir do qual, por mais que a carga seja expandida, o $\dot{V}O_2$ se estabiliza caracterizando o denominado $\dot{V}O_2$ máximo ($\dot{V}O_2$ máx). A definição do $\dot{V}O_2$ máx requer a existência de um platô na linha de ascendência do $\dot{V}O_2$, porém como esse achado é raramente visualizado, usamos a denominação de $\dot{V}O_2$ de pico para o maior valor de consumo de oxigênio visto no teste (Neder; Nery, 2002).

No início do exercício há um aumento moderado da ventilação causado, principalmente, por um incremento linear do volume corrente (V_T) até próximo a 70-80% da CI. Subsequentemente, o V_T alcança um relativo platô e o aumento da ventilação minuto (\dot{V}_E) passa a ser permeado pela aceleração da frequência respiratória (FR) (Neder *et al*, 2001). Em pacientes normais, o *feedback* ventilatório não é o principal fator limitante à capacidade de exercício, já que a ventilação máxima que é alcançada no esforço progressivo comumente é menor do que a maior ventilação que, teoricamente, o paciente é capaz de originar (ventilação voluntária máxima ou VVM). A VVM pode ser mensurada ou estimada multiplicando o valor do VEF_1 por 35 ou 40 (37,5) (Neder; Nery, 2002).

O $\dot{V}O_2$ é definido pelo produto do débito cardíaco (DC, frequência cardíaca x volume sistólico) e a dessemelhança entre os conteúdos arterial e venoso misto de O_2 . Entretanto, em pacientes normais, o $\dot{V}O_2$ máx é diretamente relacionado à magnitude dos ajustes cardiovasculares, que são os limitantes da capacidade de exercício nessa população. O aumento do DC no decorrer do exercício dinâmico

(de 5-6L/min no repouso para 20-25L/min no exercício máximo) é linear e depende fundamentalmente da ascensão da frequência cardíaca (FC). O ajuste do volume sistólico (VS) é bifásico, com uma fase de incremento rápido até cerca de 30-40% do $\dot{V}O_2$ máx, seguido por um platô, ou aumento leve. Ele é determinado pela subida do retorno venoso e pela estimulação simpatoadrenérgica que aumenta o inotropismo cardíaco, reduzindo o volume sistólico final e elevando a fração de ejeção. A pressão-arterial sistólica (PAS) no exercício máximo eleva-se linearmente até valores próximos a 180-200mmHg, enquanto que a pressão diastólica se mantém estável ou mesmo decai discretamente (Neder; Nery, 2002).

2.3 Instrumentos de Avaliação da Capacidade Funcional

2.3.1 Teste de exercício cardiopulmonar e fisiologia do exercício

A atividade física ocasiona um aumento na demanda metabólica que é capaz de chegar a cinquenta vezes o seu valor de repouso. Para preservar a oxigenação celular e o equilíbrio acidobásico durante o exercício é preciso que haja uma resposta rápida e eficiente em termos de ventilação, débito cardíaco e fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar (Casaburi *et al*, 1987).

O TECP é uma avaliação de esforço físico máximo e é um instrumento rotineiramente utilizado para a avaliação global do *feedback* integrativo ao exercício, envolvendo os sistemas cardiopulmonar, vascular, musculoesquelético e neuropsicológico. É geralmente usado em populações clínicas como o principal método para mensurar a troca gasosa durante o exercício progressivo restrito por sintomas, avaliando, principalmente o $\dot{V}O_2$, a liberação de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$), a \dot{V}_E , além do controle eletrocardiográfico, da pressão arterial sistêmica e da oximetria de pulso. Adicionalmente, o TECP também é utilizado para avaliar o resultado das intervenções baseadas no exercício físico. O principal desfecho avaliado pelo TECP é o $\dot{V}O_{2pico}$, que é tido como o principal índice da capacidade aeróbia e padrão-ouro da função cardiorrespiratória (Moecke *et al*, 2023).

O $\dot{V}O_{2pico}$ é um parâmetro que descreve a quantidade máxima de energia obtida pelo metabolismo aeróbio por unidade de tempo. O $\dot{V}O_{2pico}$ é considerado como um índice de avaliação importante da funcionalidade devido a sua capacidade de avaliar a função pulmonar e vascular (captação e oferecimento de oxigênio pelo sangue), a função ventricular (habilidade de bombeamento) e a

aptidão metabólica do músculo esquelético em usar oxigênio para a produção de energia. Alguns estudos referem-se ao $\dot{V}O_2$ como $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$, outros como $\dot{V}O_{2pico}$. A diferença entre eles varia de acordo com a população que está sendo avaliada através do teste de exercício máximo. Indivíduos saudáveis podem alcançar um platô no $\dot{V}O_2$ mesmo com o aumento usado o termo $\dot{V}O_{2pico}$, que “retrata” o $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ e é o maior valor de $\dot{V}O_2$ obtido no TECP limitado por sintomas (Lim *et al*, 2020).

Durante o TECP também é avaliada a $\dot{V}CO_2$, que aumenta na fase aeróbica e tem um incremento maior quando a fase anaeróbia do teste é alcançada. Nessa última fase, há uma maior utilização de ácidos graxos como fonte de energia. No momento aeróbio do TECP (quociente respiratório [QR] <1.0) a glicose é a fonte de energia mais importante e a relação entre o $\dot{V}O_2$ e a geração do $\dot{V}CO_2$ é quase equimolar. Quando ocorre o metabolismo anaeróbico (QR >1.0), observa-se um aumento acentuado da $\dot{V}CO_2$, superando a liberação durante o metabolismo aeróbio (Almeida *et al*, 2022).

O QR, também denominado de taxa de troca gasosa, é a relação entre o $\dot{V}O_2$ e a $\dot{V}CO_2$. No momento que o QR excede valores de 1.0 significa que o paciente obteve os critérios para validação do TECP, ou seja, alcançando intensidades subsequentes ao esforço volitivo máximo e está com a $\dot{V}CO_2$ superior ao $\dot{V}O_2$, identificando uma predominância do metabolismo anaeróbio, caracterizado pelo aumento da produção de lactato (Lim *et al*, 2020).

A escolha do tipo do ergômetro e do protocolo a ser utilizado no TECP deve levar em conta as particularidades da população a ser avaliada. O cicloergômetro deve ser a escolha primária para populações clínicas que apresentam perigo de queda e mudanças vasculares (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010).

Ele também é vantajoso para indivíduos que apresentam dispneia induzida por hiperinsuflação dinâmica. Apesar do uso frequente dos protocolos incrementais na prática clínica, os protocolos com cargas contínuas também são uma preferência para a avaliação de resultados de treinamento. Entretanto, o teste de carga constante tem maior custo devido à exigência de um teste incremental prévio (Reboredo *et al*, 2011).

Existem diferentes modalidades de protocolos incrementais que podem ser usados no TECP realizado em cicloergômetro, entre eles, estão a) protocolos escalonados, onde se tem um aumento de carga a cada 2 ou 3 minutos (exemplo: protocolo de Balke), e b) protocolos em rampa, com incremento gradual (a cada

minuto) ou protocolo de rampa constante (subdivididos em valores iguais e usados em intervalos de 60 segundos).

O indivíduo deve ser orientado sobre o objetivo do TECP e deve ser incentivado verbalmente a obter o máximo de esforço. O exame pode ser interrompido pelo profissional quando houver a presença dos seguintes critérios: a) dor torácica sugestiva de isquemia; b) alterações eletrocardiográficas isquêmicas, batimentos ectópicos complexos ou bloqueios cardíacos de segundo ou terceiro grau; c) queda na pressão sistólica >10 mmHg a partir do valor mais alto durante o teste ou hipertensão significativa (>260 mmHg sistólica; >140 mmHg diastólica); (4) dessaturação grave (<80% quando seguida de sintomas e sinais de hipoxemia grave); d) palidez súbita; e) ausência de coordenação, confusão mental, tonturas ou desmaios; e, f) sinais de insuficiência respiratória. Na ausência de qualquer um destes critérios, o paciente pode sinalizar quando o esforço máximo foi atingido para finalizar o TECP (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2011; Ross, 2003).

2.3.2 Escala *Modified Medical Research Council*

A escala mMRC analisa o grau e a sensação de dispneia. A escala é composta por cinco itens, e a pontuação final varia de 0 a 4; dessas, o paciente escolhe a melhor descrição para a limitação causada pela dispneia na sua vida diária. O valor máximo mensurado pela escala mMRC (=4) indica presença de dispneia na execução de atividades da vida diária. A escala foi traduzida para o português e validada para população brasileira com DPOC (Camargo; Pereira, 2010). (Anexo C)

2.3.3 Teste de Caminhada de Seis Minutos

O TC6 é um teste útil para avaliar a capacidade funcional do indivíduo, considerada como capacidade submáxima. Ele é muito utilizado por ser de baixo custo, rápido, seguro e não necessitar de equipamento de alta tecnologia, além de correlacionar bem com as atividades diárias e é considerado um preditor de mortalidade em pacientes com DPOC. À distância percorrida durante os seis minutos é o parâmetro mais estudado do teste, pois permite estratificar a

gravidade funcional e se associa com o prognóstico da doença de base em indivíduos com pneumopatia. Um aumento de 30 metros após intervenção, como por exemplo após um programa de reabilitação pulmonar, é considerado como clinicamente relevante em pacientes com doenças pulmonares crônicas (Meriem *et al*, 2015).

A dessaturação periférica de oxigênio induzida pela caminhada dos seis minutos fornece informações clínicas importantes, se associa com a redução das atividades de vida diária (AVD) do indivíduo, com um declínio mais acentuado do VEF₁ e um pior prognóstico da doença. O TC6 também é útil para avaliar a presença e a intensidade de sintomas durante o teste da caminhada. Indivíduos com DPOC podem apresentar dispneia e fadiga em membros inferiores (MMII), sendo que estes sintomas podem estar presentes no repouso, quando estão realizando suas tarefas diárias ou durante o exercício mais intenso. Portanto, paralelamente à identificação da variação da distância percorrida nos 6 minutos, e do grau de dessaturação, o alívio dos sintomas no TC6 também é útil para avaliar o resultado de uma intervenção farmacológica ou não farmacológica em indivíduos com pneumopatia (Moreira *et al*, 2014).

2.3.4 Nível de Atividade Física Diária – Contagem de Passos Diários

O sedentarismo é um dos principais marcadores de morbimortalidade em portadores de DPOC. Quanto maior o número de passos diários, menor o número de exacerbações e hospitalizações (Pitta *et al*, 2005). Por outro lado, a prática de exercícios físicos rotineiros tem efeitos benéficos, tanto para prevenir as exacerbações agudas da DPOC como para reduzir a mortalidade (Gimeno-Santos *et al*, 2014; Eaton *et al*, 2009).

As atividades de vida diária podem ser monitoradas por sensores de movimento como os pedômetros e os acelerômetros, que são práticos e de baixo custo. O aparelho pode ser usado tanto na região do punho como no quadril (Van Remoorte *et al*, 2012).

É recomendado usar o aparelho por 5 dias consecutivos, 12 horas diárias, com início logo após o despertar e retirada somente ao tomar banho (Pitta *et al*, 2005). O tempo recomendado de uso pode variar com a gravidade da DPOC. Para pacientes com doença mais grave (GOLD IV), o uso por 2 a 3 dias pode ser

suficiente. Já em casos menos graves (GOLD I) é recomendada monitorização por 5 dias (Watz *et al*, 2009).

Os portadores de DPOC são orientados sobre a forma de uso do dispositivo, a manter suas atividades normais durante o uso, assim como a fazer registros diários de situações imprevistas no período de uso do monitor (Pitta *et al*, 2005).

2.4 Função Endotelial em Portadores de DPOC

A DPOC é considerada uma condição complexa, heterogênea e multifatorial. É de conhecimento, que as comorbidades cardiovasculares contribuem para a gravidade da doença (Vanfleteren *et al*, 2013). As doenças cardíacas isquêmicas e as vasculares periféricas são altamente prevalentes na DPOC e a redução no VEF₁ está associada a um risco elevado de hospitalização e mortalidade (Anthonisen *et al*, 2002; Sin, 2005).

Estudos demonstraram uma associação significativa entre VEF₁ e risco cardiovascular, independente de causas de risco cardiovascular determinados, como sexo, idade, tabagismo, níveis séricos de colesterol (Maclay *et al*, 2007; MacNee *et al*, 2008). Alterações na função endotelial vascular acompanham a elevação do risco cardiovascular na DPOC (Maclay *et al*, 2007; Sabit; Shale, 2007).

O endotélio desempenha um papel importante na regulação dos tónus vascular, controlando o fluxo sanguíneo, as respostas inflamatórias e a manutenção do fluxo sanguíneo. Uma função endotelial normal garante uma resposta equilibrada entre estímulos vasoconstritores e vasodilatadores, tendo como mediador primário o óxido nítrico (Hadi *et al*, 2005; Widmer; Lerman, 2014). O principal mecanismo de disfunção endotelial é o desequilíbrio na produção de óxido nítrico, que é um progenitor da aterosclerose (Widmer; Lerman, 2014).

A aterosclerose e a calcificação das grandes artérias diminuem ainda mais a complacência vascular. Tais alterações estruturais da parede do vaso explicam o aumento da rigidez arterial observado em pacientes com DPOC (Mills *et al*, 2008). A disfunção endotelial é um precursor precoce e potencialmente reversível de doença vascular (Hadi *et al*, 2005). Fatores de risco para disfunção endotelial foram identificados, incluindo tabagismo, envelhecimento, história familiar de

doenças cardiovasculares precoces, níveis elevados de triglicérides e de colesterol (com aumento da fração de lipoproteínas de baixa densidade - LDL e redução da fração de lipoproteínas de alta densidade - HDL), hiperglicemia, hipertensão, sedentarismo, obesidade e presença de inflamação sistêmica, (Hadi *et al*, 2005; Widmer; Lerman, 2014; Sena *et al*, 2013; Yilmaz *et al*, 2020).

O monitoramento da função endotelial em pacientes com DPOC pode ser valioso para estratificação de risco e identificação de futuras doenças cardiovasculares e progressão da doença (Peinado *et al*, 2008). Também foi demonstrado que a disfunção endotelial vascular pulmonar contribui diretamente para a progressão da DPOC (Green; Turner, 2017).

Valores de função endotelial inferiores a 4,1% estão fortemente associados com lesões vasculares (Halcox *et al*, 2009). Além disso, a função independente do endotélio pode ser medida usando uma fonte exógena de ON, como *spray* ou comprimidos sublinguais de nitroglicerina, e é comumente avaliada utilizando a técnica da dilatação mediada por fluxo (FMD). Este protocolo permite determinar se alterações na vasodilatação é atribuída às camadas musculares lisas endoteliais ou vasculares (Flammer *et al*, 2012).

Embora a FMD não meça diretamente a função vascular, ela tem poder preditivo para eventos cardiovasculares futuros (Matsuzawa *et al*, 2015).

2.4.1 Progressão da Disfunção Endotelial em Portadores de DPOC

O curso natural da DPOC é influenciado pela ocorrência de eventos cardiovasculares. Em um estudo envolvendo mais de 6.000 pacientes, 27% dos pacientes com DPOC morreram por doença cardiovascular (McGarvey *et al*, 2007). Além disso, a taxa de morte súbita de causa cardíaca, aumenta duas a três vezes em pacientes com DPOC (Sin; Man, 2005).

Em estudos de coorte prospectivos, o grau de obstrução do fluxo aéreo foi um preditor independente de eventos cardiovasculares, demonstrando uma relação entre gravidade da DPOC e doenças cardiovasculares (Engstrom *et al*, 2010). A função endotelial fornece informações preditivas sobre a ocorrência futura de eventos cardiovasculares (Rubinshtein *et al*, 2010; Lind *et al*, 2011) e pode ser um mecanismo importante na gênese de doenças cardiovasculares em pacientes com DPOC. Medidas não invasivas, como a FMD, são conhecidas por

detectar alterações ateroscleróticas subclínicas na parede arterial e, portanto, pacientes com risco cardiovascular aumentado podem ser identificados em um estágio inicial (Gokce *et al*, 2002).

Estudos transversais forneceram evidências adicionais que a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo é um determinante principal da função endotelial em pacientes com DPOC (Eickhoff *et al*, 2008; Watz *et al*, 2008).

2.4.2 Função Endotelial e Doença Cardiovascular

O endotélio executa um papel primordial na regulação do tônus vascular, controlando o fluxo sanguíneo dos tecidos, a resposta inflamatória e mantendo a fluidez do sangue. A função endotelial normal assegura uma resposta balanceada entre estímulos vasoconstritores e vasodilatadores, com óxido nítrico como mediador primário. Uma instabilidade na produção de óxido nítrico é o principal mecanismo de disfunção endotelial, que é um marcador da aterosclerose. A aterosclerose e a calcificação das grandes artérias reduzem ainda mais a complacência vascular. Mudanças estruturais na parede do vaso demonstradas por aumento da rigidez arterial foram observadas em pacientes com DPOC. A disfunção endotelial é um precursor precoce e potencialmente reversível da doença vascular (Yilmaz *et al*, 2020).

Entre os fatores de risco para disfunção endotelial estão o tabagismo, o envelhecimento, a história familiar de doenças cardiovasculares precoces, a elevação de triglicérides ou da fração do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), a redução da fração do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), a hiperglicemia, a hipertensão, o sedentarismo, a obesidade e a presença de inflamação sistêmica. O acompanhamento da função endotelial em pacientes com DPOC pode ser benéfico para estratificação de risco e identificação de alterações cardiovasculares e progressão da doença (Yilmaz *et al*, 2020).

A doença cardiovascular é uma poderosa causa de morbimortalidade na DPOC. A função endotelial participa da patogênese da doença cardiovascular e pode influenciar na progressão da DPOC. A disfunção endotelial pulmonar tem papel importante na hipertensão arterial pulmonar; entretanto, pouco se sabe sobre mudanças vasculares limítrofes na DPOC. Uma vez que intervenções que melhorem a função endotelial podem contribuir para reduzir a morbidade

cardiovascular, estudos que investiguem a função endotelial nas doenças pulmonares crônicas são desejáveis (Vaes *et al*, 2017).

A DPOC geralmente é diagnosticada após a quinta década de vida. Adicionalmente, as comorbidades (coexistência de duas ou mais doenças crônicas) aumentam com o envelhecimento. Mais de 70% das pessoas com mais de 65 anos apresentam comorbidades e, em uma proporção substancial dos casos, pelo menos uma das doenças é de natureza cardiovascular (Barnett *et al*, 2012). O mesmo achado é observado em portadores de DPOC.

A DPOC frequentemente evolui com exacerbações, que podem aumentar de frequência com a progressão da doença. Além de aumento de sintomas respiratórios, a exacerbação pode desencadear eventos cardiovasculares através de efeitos como a ativação da inflamação local e sistêmica, hipóxia e aumento dos níveis de fibrinogênio e interleucina-6, gerando um ambiente pró-trombótico e um aumento da pressão arterial levando a uma disfunção endotelial (Goto *et al*, 2018).

A disfunção endotelial, por sua vez, resulta em aumento de espécies reativas de oxigênio e de inflamação, assim como reduz a produção e biodisponibilidade do óxido nítrico. Esses fenômenos podem contribuir para o desequilíbrio das proteínas musculares e para uma perfusão muscular inadequada, que podem estar fisiopatologicamente ligados à redução da capacidade funcional, fraqueza muscular e doenças cardiovasculares (Kabbach *et al*, 2021).

2.4.3 Avaliação da Função Endotelial

O óxido nítrico liberado pelas células endoteliais é o principal mediador responsável por preservar tônus vascular relaxado. Outras substâncias liberadas pelas células endoteliais para manter a função vascular são a prostaciclina, os fatores hiperpolarizantes e o peptídeo natriurético tipo C. O óxido nítrico também inibe a proliferação de células musculares lisas e a fabricação de fatores pró-inflamatórios e moléculas de adesão. A liberação de óxido nítrico pelo endotélio é influenciada por diversos estímulos, como hipóxia, acetilcolina, serotonina e aumento do fluxo sanguíneo. O óxido nítrico causa vasodilatação e impede a liberação de fatores vasoconstritores (Tousoulis *et al*, 2012).

A função endotelial pode ser avaliada de forma invasiva ou não invasiva. O principal método não invasivo para avaliar a função endotelial, recomendado pela *International Brachial Artery Reactivity Task Force*, é a determinação da dilatação mediada por fluxo (FMD; *flow mediated dilatation*) na artéria do membro superior, após insuflação de um manguito, através de ultrassonografia (Celermajer *et al*, 1992). Este método se baseia no princípio de que as artérias periféricas respondem à estímulos físicos e químicos ajustando tônus vascular periférico e regulando o fluxo sanguíneo. O aumento do fluxo sanguíneo em artérias periféricas aumenta o estresse de cisalhamento, aumenta a produção de ON e a vasodilatação. Portanto, em indivíduos com função endotelial preservada, a insuflação do manguito no membro superior é um impulso para liberar ON e dilatar o vaso. Os indivíduos com lesão endotelial, por outro lado, são incapazes de liberar óxido nítrico de forma adequada não ocorrendo a vasodilatação (Faulx *et al*, 2003).

A técnica para determinação da FMD foi descrita previamente (Corretti *et al*, 2002). A FMD é expressa pela alteração percentual no diâmetro da artéria braquial desde a linha de base até o aumento máximo e mede a capacidade da artéria de responder com a liberação de óxido nítrico endotelial durante a hiperemia reativa. O diâmetro da artéria braquial é medido após uma oclusão de cinco minutos com um esfigmomanômetro (Celermajer *et al*, 1992).

2.5 Doença Arterial Periférica

A doença arterial periférica (DAP) é a terceira maior causa de morbidade cardiovascular por doença aterosclerótica, acometendo mais de 200 milhões de pessoas no mundo, sendo superada apenas pela doença arterial coronária e pelo acidente vascular encefálico (Bonaca *et al*, 2020). A três doenças tem por base a aterosclerose sistêmica e compartilham os mesmos fatores de risco, sendo os mais importantes o tabagismo, a diabetes mellitus, a hipertensão arterial, a dislipidemia, a idade avançada, o histórico familiar, o sedentarismo e a obesidade. Etiologias menos frequentes de DAP são as doenças inflamatórias, como a tromboangeíte obliterante e a arterite de Takayasu; mudanças anatômicas como o aprisionamento da artéria poplítea, doença cística da adventícia, fibrodisplasia ou oclusão arterial aguda embólica. A etiologia aterosclerótica é identificada em

cerca de 70% dos indivíduos com DAP e o diagnóstico de DAP, tanto na forma assintomática como na forma sintomática da doença, é um preditor importante e independente de morbimortalidade cardiovascular. Embora a prevalência de DAP varie amplamente em todo mundo, uma alta prevalência foi descrita em portadores de DPOC (Bordin *et al*, 2015). Um estudo realizado na França (Castagna *et al*, 2008) observou DAP em 81,4% dos indivíduos com DPOC, variando a prevalência de 30 a 40% em estudos realizados em Israel (Blum *et al*, 2011) e na Espanha (Pecci *et al*, 2012).

A inflamação sistêmica crônica faz parte da fisiopatologia da DPOC e da doença cardiovascular (Li *et al*, 2022). Na DAP ocorre o estreitamento e/ou enrijecimento do lúmen arterial nos membros inferiores, como parte do comprometimento aterosclerótico vascular sistêmico (Hilaire *et al*, 2022).

A claudicação intermitente é o sintoma principal da DAP e caracteriza-se por episódio de dor no membro acometido durante o exercício, e pode ser identificada pelo questionário de claudicação de Edimburgo. (Anexo D) A dor é causada pela redução do aporte sanguíneo ao tecido muscular esquelético e pode ser descrita como dor ou desconforto na panturrilha, coxa ou região glútea durante a caminhada, que passa após 10 minutos de repouso. A dor pode diminuir a capacidade de exercício e comprometer a realização de atividades de vida diária do indivíduo. Paralelamente à claudicação, ocorrem mudanças pressóricas no membro inferior acometido (Hamburg; Creager, 2017).

A claudicação intermitente é frequentemente subdiagnosticada; uma vez que grande parte dos indivíduos com DAP são idosos ou sedentários, com baixos níveis de atividade física. Ainda, por se tratar de um processo crônico, não é infrequente o desenvolvimento de uma rede colateral vicariante da circulação arterial, minimizando os sinais de isquemia e dificultando o diagnóstico. A medida da pressão arterial nas extremidades pode ser contribuir para identificação da DAP (Hamburg; Creager, 2017).

2.5.1 Avaliação do Índice Tornozelo Braquial

O índice tornozelo-braquial (ITB) é um método não invasivo e complementar no diagnóstico da DAP dos membros inferiores. Foi descrito originalmente por Winsor em 1950. Este índice é calculado pela razão da pressão

sistólica das artérias maleolares tibial anterior ou tibial posterior (o maior valor) com a pressão sistólica da artéria braquial direita ou esquerda (o maior valor). Apresenta várias vantagens como: baixo custo, realizável por profissionais treinados adequadamente, necessita unicamente de um esfigmomanômetro, *doppler* vascular e estetoscópio. Paralelamente à sua utilidade na avaliação da DAP, o ITB também auxilia como indicador de doença aterosclerótica em outros territórios e como marcador prognóstico para eventos cardiovasculares. Inúmeros estudos mostraram que pacientes com índice tornozelo-braquial $<0,90$ possuem mortalidade 3-6 vezes maior em 5 anos, em comparação com indivíduos controles (Aboyans *et al*, 2017).

Embora uma alta prevalência de DAP tenha sido descrita em pacientes com DPOC, há carência de relatos na literatura sobre sua correlação com a claudicação intermitente (Veloso *et al*, 2007).

Valores de ITB entre 0,90 e 1,30 são considerados normais. Um ITB maior que 1,30 pode ser observado quando há enrijecimento vascular devido à calcificação. Valores de ITB menores do que 0,90 sugerem fortemente uma redução na circulação arterial das extremidades inferiores, de modo que a pressão com que o sangue atinge esses locais é menor que aquela dos membros superiores, fisiologicamente menos predispostos ao desenvolvimento de doença aterosclerótica (Sartore *et al*, 2023). (Tabela 2)

Tabela 2. Interpretação do índice tornozelo-braquial

Índice Tornozelo-Braquial	Interpretação
$> 1,30$	Vasos pouco compressíveis, calcificação arterial
0,90 – 1,30	Normal
0,60 – 0,89	Obstrução arterial leve
0,40 – 0,59	Obstrução arterial moderada
$< 0,40$	Obstrução arterial grave

Adaptado de Sartore *et al*. (2023)⁸⁸

2.5.2 Índice Tornozelo-Braquial na Prática Clínica

Para determinar o ITB o indivíduo precisa permanecer em repouso por 5 a 10 minutos em decúbito dorsal horizontal e não deve ter fumado por pelo menos 2 horas antes. O manguito do esfigmomanômetro deve ter largura de pelo menos

40% da circunferência do membro, deve-se proceder a aferição da PAS nas duas artérias braquiais. Posteriormente o manguito deve ser colocado na perna com sua borda distal 2 cm acima do maléolo medial, deve ser aferida a PAS nas artérias pediosa (no dorso do pé) e tibial posterior (posterior ao maléolo medial). O método de aferição do fluxo (*doppler*, estetoscópio ou esfigmomanômetro) deve ser o mesmo para os quatro membros (Tedla *et al*, 2023).

2.5.3 Índice Tornozelo-Braquial e Risco Cardiovascular

O ITB é um procedimento concebido inicialmente para a avaliação e diagnóstico da DAP, e aplicá-lo à estratificação de risco cardiovascular parece primeiramente exceder suas indicações. Recomenda-se, entretanto, levar em conta que a base fisiopatológica e a etiologia da DAP e da doença arterial coronariana (DAC) apontam na maioria dos casos para a doença aterosclerótica (Fowkes *et al*, 2008).

Portanto, a aterosclerose pode afetar todo o leito vascular arterial, não sendo ainda claro o motivo pelo qual alguns pacientes apresentam doença coronária enquanto outros exteriorizam sintomas mais importantes em artérias de extremidades ou no sistema cerebrovascular. A partir da aterosclerose, as razões de risco se aplicam em grau variado, e o tratamento de uma interfere no tratamento da outra de forma recíproca. A pesquisa COMPASS, em investigação multicêntrica de 27.395 pacientes, constatou que medidas de tratamento para a doença vascular aterosclerótica foram favoráveis tanto para pacientes com DAC como para portadores de DAP (Eikelboom *et al*, 2017).

A mensuração do ITB necessita de treinamento apropriado e padronização técnica, mas pode ser utilizada até mesmo na atenção básica de saúde, com baixo custo e possivelmente com vantagem diagnóstica e prognóstica (Aboyans *et al*, 2017). Não existe evidência de que o rastreamento da DAP assintomática pelo ITB diminui o número de eventos cardiovasculares ou a mortalidade por todas as razões. Porém, trata-se de um método acessível para avaliação da aterosclerose sistêmica, e vários estudos defendem seu uso como complementação ao score de risco de Framingham, ampliando sua sensibilidade, ou mesmo sendo usado como um método isolado (Garcia *et al*, 2012).

Um resultado de ITB $<0,90$ se associa com um aumento do risco relativo de duas a quatro vezes para eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (Bombig *et al*, 2020). A *Ankle Brachial Index Collaboration* viu que na população geral a medida do ITB é capaz de melhorar a efetividade na avaliação de fatores de risco cardiovasculares, tanto de maneira independente como em associação ao escore de risco de Framingham. Neste estudo, o ITB $< 0,90$ aproximadamente dobrou o risco de mortalidade global, mortalidade por causas cardiovasculares e eventos cardiovasculares maiores.

Na população estudada, a adição do ITB ao escore de Framingham modificou o risco inicial de Framingham em um de cada cinco homens, e em uma de cada três mulheres. Nas mulheres o risco aumentou após o cálculo do ITB, mas nos homens teve redução do risco de alto para intermediário em alguns casos, nos quais o escore de Framingham foi classificado como alto risco, porém o ITB foi $> 0,90$ (Fowkes *et al*, 2008).

Uma meta-análise recente demonstrou que o ITB anormal ($<0,9$) se associou com mortalidade por qualquer razão em indivíduos portadores de DAC (Liu *et al*, 2020). O ITB acima do normal ($> 1,4$) também se associou à mortalidade por qualquer causa, todavia os dados na literatura são controversos nesta população, devendo os mesmos ser interpretados com precaução (Gu *et al*, 2019).

2.6 Escore de Risco Cardiovascular de Framingham

Este escore permite estratificação de risco para doença cardiovascular e tem sido utilizado na identificação de indivíduos com risco aumentado para eventos cardiovasculares (Wister *et al*, 2007). Em 1948 na cidade de Framingham no estado de Massachusetts, sob supervisão do *National Heart, Lung and Blood Institute*, iniciou-se o *Framingham Heart Study* (Kannel *et al*, 1974). Com o objetivo de identificar fatores ou características comuns que contribuíam para o aparecimento das doenças cardiovasculares, os pesquisadores realizaram um estudo de coorte, no qual foram selecionadas 5.209 pessoas entre 30 e 62 anos, acompanhadas a cada dois anos com a realização de exame físico, exames laboratoriais, histórico médico e entrevista sobre estilo de vida. O estudo identificou alguns dos principais fatores de risco cardiovasculares como pressão

arterial elevada, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, sexo e idade (Wister *et al*, 2007).

A ferramenta é capaz de estimar o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em um período de dez anos. Ela também estima os riscos para futuros eventos cardiovasculares entre os quais estão: acidente vascular encefálico, isquemia e insuficiência cardíaca. O escore inclui o conceito de idade vascular, com o objetivo de ajustar a idade dos indivíduos à sua carga aterosclerótica. Mundialmente reconhecido e amplamente usado para estratificação de risco, possibilita identificar grupos específicos de indivíduos que se beneficiarão de possíveis terapêuticas e intervenções primárias na prevenção de doenças cardiovasculares (Wei *et al*, 2023).

O escore de risco cardiovascular de Framingham inclui as seguintes variáveis: idade, sexo, colesterol total, HDL-colesterol, pressão arterial sistólica, diabetes e tabagismo. Os valores estimados para o risco cardiovascular em 10 anos pelo escore de Framingham, representam o somatório total, em pontos, de cada variável de acordo com o sexo. Os pontos, coletados de maneira contínua, são convertidos em escores percentuais para o risco cardiovascular. À medida que o somatório dos pontos aumenta, os seus valores percentuais aumentam (<10% - baixo risco, 10% a 20% - risco moderado, >20% - alto risco) e maior é o risco cardiovascular (Wei *et al*, 2023; Corlin *et al*, 2020). (Anexo E)

A partir dos escores de Framingham foi possível identificar os fatores de risco e os indivíduos em risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, motivar a adesão à terapêutica e modular os esforços de redução de risco, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade (Wei *et al*, 2023; Corlin *et al*, 2020). A estratificação de risco de acordo com o escore de risco de Framingham é mostrado na Figura 2.

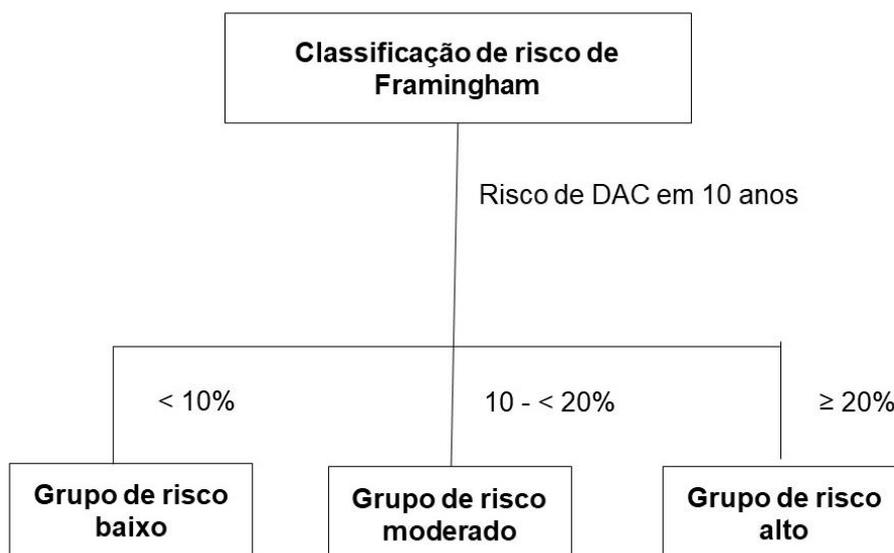


Figura 2. Estratificação do risco cardiovascular pelo escore de Framingham

DAC: doença arterial coronariana Adaptado de WEI et al. (2023)⁹⁷

2.6.1 Respostas do Exercício sobre a Função Cardiovascular

Atualmente, as doenças cardiovasculares constituem o maior agravo para a saúde, estando diretamente envolvidas em mais de 17 milhões de mortes a cada ano, o que representa metade de todas as mortes por doenças não transmissíveis. Além dos efeitos negativos no bem-estar individual, as doenças cardiovasculares são responsáveis por elevado impacto econômico. Estudo recentemente publicado mostrou que, no Brasil, apenas quatro doenças – hipertensão arterial, infarto do miocárdio, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca tem impacto financeiro de R\$ 56,4 bilhões (Stevens *et al*, 2018).

Segundo a *American Heart Association*, o sedentarismo, assim como a hipertensão, a dislipidemia, o tabagismo e a obesidade, são fatores de risco cardiovasculares significativos. A falta de exercício físico pode contribuir para o aparecimento dos fatores de riscos cardiovasculares; o efeito negativo é mais pronunciado em indivíduos com estilo de vida sedentário superior a cinco horas diárias (Mainous *et al*, 2018).

O exercício físico retira o organismo de sua homeostase, resultando em inúmeros benefícios como a melhora da capacidade funcional, da composição corporal, resistência à insulina, função endotelial, hipertensão arterial, estado antioxidante e qualidade de vida (Reyes *et al*, 2019).

A combinação de exercício aeróbico e resistido reduz o risco cardiovascular, estimulando a produção de óxido nítrico e conseqüentemente aumentando a dilatação arterial. O exercício causa diminuição dos marcadores de inflamação e de estresse oxidativo, melhora a saúde metabólica, reduz o risco de insuficiência cardíaca e aumenta a sobrevida. As doenças cardiovasculares acometem diferentemente os indivíduos, sendo menos frequentes e graves naqueles com hábitos saudáveis. As evidências epidemiológicas relatam um efeito positivo de um estilo de vida ativo ou do envolvimento dos indivíduos em programas de exercícios físicos e atividades físicas na busca da prevenção e atenuação dos efeitos deletérios do envelhecimento. Tem-se enfatizado a necessidade de que a prática de exercício físico seja parte fundamental dos programas de promoção à saúde (Pinckard *et al*, 2019).

Apesar da avaliação do risco cardiovascular envolver a soma de algumas variáveis como perfil lipídico, glicemia, pressão arterial entre outros, diversos outros fatores podem influenciar nos resultados que envolvem este cálculo. Entre esses fatores, há um destaque para o estresse oxidativo e as concentrações de óxido nítrico, um potente vasodilatador. Em termos gerais, a elevação do estresse oxidativo compromete diversas funções do organismo, promovendo danos celulares decorrentes das reações entre espécies reativas de oxigênio e membrana celular, DNA e outras células, havendo um destaque para a reação entre o O₂ e NO, o qual apresenta um importante papel na regulação de diversas funções biológicas (Zweier *et al*, 2010).

2.6.2 Exercício Combinado em Portadores de DPOC

O exercício físico combinado, com treinamento aeróbio e resistido tem se mostrado benéfico na melhora da tolerância ao exercício, força, *endurance* muscular periférica de membros inferiores, além de ser mais tolerável em indivíduos idosos saudáveis e idosos acometidos por doenças respiratórias crônicas como a DPOC (Markofsk *et al*, 2014). Esse treinamento apresenta dois diferentes tipos, o de longa duração, em que o treinamento de força é adicionado ao treinamento aeróbio existente, aumentando a duração das sessões e o de curta duração, em que a duração da sessão de treinamento aeróbio é reduzida à

metade e a outra metade da sessão é destinada ao treinamento de força (Ortega *et al*, 2002).

Entende-se que o envelhecimento proporciona um processo natural de declínio da força dos músculos esqueléticos, músculos respiratórios e índice de massa corporal, o que interfere na capacidade funcional causando intolerância ao exercício. As perdas funcionais são acentuadas quando esses idosos desenvolvem DPOC, em parte por causa das manifestações sistêmicas da doença (Rodrigues, 2010).

As manifestações sistêmicas da DPOC, como o aumento do processo inflamatório pela maior concentração de citocinas circulantes e estresse oxidativo, levam ao desenvolvimento do hipermetabolismo, o que contribui para a perda de peso, associada à redução da massa magra corpórea. Isso resulta em disfunção da musculatura esquelética periférica, principalmente de membros inferiores, comprometendo a capacidade para a realização de exercícios físicos (Seymour *et al*, 2010). O exercício físico combinado tem sido apontado como a melhor estratégia de treino muscular, pois apresenta aumento de 15% na quantidade de capilares por fibra e de 38% na atividade da citrato sintase, importante enzima que participa do metabolismo oxidativo (Libardi *et al*, 2015).

O exercício físico é uma das opções não farmacológicas para o tratamento da DPOC, por reduzir sintomas como fadiga e dispneia, melhorando a capacidade de exercício e a qualidade de vida (McCarthy *et al*, 2015). No entanto, considerando a complexidade do sistema imune e da resposta inflamatória sistêmica nessa população e que o efeito do treinamento físico nos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na doença são dependentes do tipo, intensidade e duração do exercício, os resultados encontrados na literatura são por vezes contraditórios, apontando a necessidade de estudos clínicos randomizados abordando os efeitos do exercício sobre a inflamação e resposta imune.

Os estudos que fizeram intervenções com exercícios aeróbicos, não mostraram alterações significativas nos níveis de TNF- α , IL-6 e proteína C reativa em pacientes com DPOC após 30 sessões de exercício contínuo ou intervalado de alta intensidade em ciclo ergômetro (Vogiatzis *et al*, 2007). Um estudo relatou diminuição de PCR, IL-8, porém sem modificações nos valores de TNF- α e IL-6

em pacientes que realizaram caminhadas domiciliares, orientadas por telefone diariamente, pelo período de seis meses (Whang *et al*, 2014).

Pacientes com DPOC que são bons respondedores, ou seja, que aumentaram os passos por dia após intervenção com dispositivos motivacionais para realizar atividade física, diminuíram valores de PCR e IL-6 após três meses de intervenção (Kantorowski *et al*, 2018). Em estudo que utilizou 36 sessões de exercícios resistidos, os autores mostraram redução nos níveis plasmáticos IL-6, IL-15, TNF- α , porém sem alterações significativas na IL-10 (Bradford *et al*, 2017).

A orientação das diretrizes internacionais para a intervenção clínica na DPOC sugere a fusão das duas modalidades de treinamento aeróbico e resistido em programas de reabilitação pulmonar por conta da considerável melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida (Bolton *et al*, 2018; Lepsen *et al*, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

A DPOC é uma doença crônica que se manifesta por sintomas respiratórios como tosse, expectoração e dispneia e inicialmente era considerada unicamente de localização pulmonar. Atualmente sabemos que, paralelamente ao quadro pulmonar, ocorrem manifestações sistêmicas da doença que incluem depleção nutricional e disfunção da musculatura esquelética. As manifestações sistêmicas da doença são pioradas quando aumenta a frequência das exacerbações, principalmente as graves, que necessitam de internação hospitalar. Essas manifestações contribuem para a intolerância ao exercício. Adicionalmente, a doença cursa com diversas comorbidades, algumas causadas pelos fatores de risco em comum, principalmente o tabagismo. Entre as comorbidades mais frequentes estão as doenças cardiovasculares, cujo principal marcador é aterosclerose.

A reabilitação pulmonar é um tratamento recomendado para portadores de DPOC. Ela é uma estratégia importante para quebrar o ciclo do sedentarismo dos pacientes, que, ao menos em parte, está associado com a presença de dispneia. A reabilitação visa aliviar a dispneia, os sintomas de ansiedade e depressão, melhorar a capacidade física, reduzir a intolerância ao exercício, reintroduzir o exercício físico como parte das atividades de vida diária e melhorar a qualidade de vida.

Os programas de reabilitação tradicionais associam exercício aeróbico e resistido, e tem duração variada entre 6 e 12 semanas. Embora os conhecimentos sobre os efeitos benéficos da reabilitação pulmonar nos sintomas, capacidade de exercício e qualidade de vida estejam bem consolidados, os efeitos cardiovasculares da reabilitação pulmonar sobre desfechos como a disfunção endotelial, a rigidez arterial e doença arterial periférica foram pouco estudados. Alguns estudos na literatura obtiveram resultados negativos sobre esses desfechos em reabilitação pulmonar, por dar somente destaque ao exercício aeróbico. Este estudo pretende avaliar o efeito do exercício combinado (aeróbico e resistido) sobre variáveis cardiovasculares como a função endotelial, a doença arterial periférica, a pressão arterial e marcadores sanguíneos de risco cardiovascular.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar os efeitos da reabilitação pulmonar por meio do exercício combinado sobre a disfunção endotelial em portadores de DPOC.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Estudar os efeitos da reabilitação pulmonar sobre a obstrução arterial periférica avaliada através do índice tornozelo braquial.
- Avaliar os efeitos da reabilitação pulmonar sobre variáveis de risco cardiovasculares como pressão arterial, testes sanguíneos e perfil inflamatório.
- Estudar os efeitos da reabilitação pulmonar sobre os níveis de atividade física, através da contagem do número de passos diários.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2017;75(11):1065-160.

Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(3):333-9.

Armstrong M, Winnard A, Chynkiamis N, Boyle S, Burtin C, Vogiatzis I. Use of pedometers as a tool to promote daily physical activity levels in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2019;28(154).

Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2012;380(9836):37-43.

Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(3):217-27.

Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels R. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *European Respiratory Journal*. 2003;22(4):672-88.

Bernard S, Whittom F, LeBLANC P, Jobin J, Belleau R, Berube C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(3):896-901.

Blum A, Sinsolo C, Sirchan R, Haiek S. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2011;13(11):672-5.

Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Pneumon*. 2018;31(2).

Bombig MTN, Póvoa FF, Póvoa R. Hipertensão arterial e doença arterial periférica. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2020;27(4):122-9.

Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):1994-2004.

Bordin DF, Gass R, da Luz Goulart C, Cardoso DM, Carvalho LL, da Silva ALG, et al. correlação entre obstrução arterial periférica e obstrução de vias aéreas em portadores de dpoc não reabilitados. *Revista Jovens Pesquisadores*. 2015;5(3).

Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, Comellas AP, Woodruff P, O'Neal W, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respiratory Research*. 2017;18(1):1-11.

Camargo LACdR, Pereira CAdC. Dyspnea in COPD: beyond the modified Medical Research Council scale. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:571-8.

Casaburi R, Storer TW, Ben-Dov I, Wasserman K. Effect of endurance training on possible determinants of VO₂ during heavy exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1987;62(1):199-207.

Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. Differential effect of modified medical research council dyspnea, COPD assessment test, and clinical COPD questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD. *Chest*. 2015;148(1):159-68.

Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2008;15(3):270-7.

Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.

Chen Y, Peng C, Zhang H, Cai Y, Yuan R, Song P, et al. Exposure to occupational risk factors is associated with the severity and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*. 2023;102(6).

Corlin L, Short MI, Vasan RS, Xanthakis V. Association of the duration of ideal cardiovascular health through adulthood with cardiometabolic outcomes and mortality in the Framingham offspring study. *JAMA Cardiology*. 2020;5(5):549-56.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257-65.

Costa TMdRL, Costa FM, Moreira CA, Rabelo LM, Boguszewski CL, Borba VZC. Sarcopenia na DPOC: relação com a gravidade e o prognóstico da DPOC. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41:415-21.

Da Silva LBD, de Oliveira HH, Neves LHG, da Silva Teixeira I, Cabral LA, Oliveira C. Barreiras e facilitadores para o encaminhamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica à reabilitação pulmonar e indicação à prática de atividade física: um estudo qualitativo. *HU Revista*. 2022;48:1-9.

De Almeida VR, di Paschoale Ostolin TLV, de Barros Gonze B, de Almeida FR, Romiti M, Arantes RL, et al. Early flattening of the oxygen pulse during the cardiopulmonary exercise test in asymptomatic adults and its association with cardiovascular risk factors. *International Journal of Cardiology*. 2022;367:65-73.

Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;158(4):1277-85.

Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emil J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *European Respiratory Journal*. 2000;16(2):269-75.

Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, Van Mechelen W, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *The Lancet*. 2016;388(10051):1311-24.

Do Nascimento ACBS, Tavares MGB, Calado CKM, de Araújo Burgos MGP, Cabral PC. Antropometria e estilo de vida em pacientes ambulatoriais com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: um estudo descritivo. *Research, Society and Development*. 2023;12(3):e15212340311-e.

Eaton T, Young P, Fergusson W, Moodie L, Zeng I, O'kane F, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology*. 2009;14(2):230-8.

Egger PAL, Pereira ACF, de Mello Barenco BP, Pereira CAS, Lussari LMC, Moreira LL, et al. O risco do tabagismo passivo no desenvolvimento de pneumopatias. *Revista Eletrônica Acervo Médico*. 2023;23(1):e11877-e.

Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(12):1211-8.

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319-30.

Engström G, Melander O, Hedblad B. Population-based study of lung function and incidence of heart failure hospitalisations. *Thorax*. 2010;65(7):633-8.

Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *American Heart Journal*. 2003;145(6):943-51.

Felipe BS, da Franca MBA, Cavalcanti M, leao N, Uchôa PIP, De Sousa D, et al. Tabagismo e saúde: associações com alterações pulmonares Smoking and health: associations with pulmonary alterations. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022;5(2):5505-16.

Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-67.

Fowkes F, Murray G, Butcher I, Heald C, Lee R, Chambless L, et al. Ankle Brachial Index Collaboration Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score

to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.

Gabriel da Cruz MF, Aramuni JPC, Villela HF. Uma Análise Comparativa entre os Casos de Câncer e Seus Principais Fatores: Uma Implementação de Algoritmo para Estudo do Câncer. *Computação e Sociedade*. 2019;1(1).

Garcia MMO, Lima PRP, Correia LCL. Prognostic value of endothelial function in patients with atherosclerosis: systematic review. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99:857-65.

Gelinas JC, Lewis NC, Harper MI, Melzer B, Agar G, Rolf JD, et al. Aerobic exercise training does not alter vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental Physiology*. 2017;102(11):1548-60.

Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, De Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*. 2014;69(8):731-9.

Gokce N, Keaney Jr JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105(13):1567-72.

GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-reports-2/>. Accessed on: Feb 17. 2023.

Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Incidence of acute cardiovascular event after acute exacerbation of COPD. *Journal of General Internal Medicine*. 2018;33(9):1461-8.

Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Research*. 2017;18:1-14.

Gu X, Man C, Zhang H, Fan Y. High ankle-brachial index and risk of cardiovascular or all-cause mortality: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2019;282:29-36.

Halpin D, Celli B, Criner G, Frith P, Varela L, Salvi S, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low-and middle-income countries. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2019;23(11):1131-41.

Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease (PAD). *Circulation Journal*. 2017;81(3):281-9.

Hankinson JL, Crapo RO, Jensen RL. Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. *Chest*. 2003;124(5):1805-11.

Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management*. 2005;1(3):183.

Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2009;119(7):1005-12.

Kuhn M, Kohlbrenner D, Sievi NA, Clarenbach CF. Increasing Daily Physical Activity and Its Effects on QTc Time in Severe to Very Severe COPD: A Secondary Analysis of a Randomised Controlled Trial. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2022;19(1):339-44.

Karloh M, Corrêa KS, Martins LQ, Araujo CL, Matte DL, Mayer AFJBjopt. Chester step test: assessment of functional capacity and magnitude of cardiorespiratory response in patients with COPD and healthy subjects. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2013;17:227-35.

Kabbach EZ, Heubel AD, da Luz Goulart C, Di Lorenzo VAP, Phillips SA, Borghi-Silva A, et al. Association of exercise capacity and endothelial function in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-9.

Kannel, W.B; Seidman, J.M; Fercho, W; Castelli, W.P. Vital capacity and congestive heart failure: The Framingham Study. *Circulation*,v.49,p.1160-1166,1974.

Kantorowski A, Wan ES, Homsy D, Kadri R, Richardson CR, Moy ML. Determinants and outcomes of change in physical activity in COPD. *European Respiratory Journal*. 2018;4(3).

Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, MSc^b, Lowie E, Vanfleteren LE, et al. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International. *Chest*. 2015; 148(4):971-85.

Lavolette L, Bourbeau J, Bernard S, Lacasse Y, Pepin V, Breton M, et al. Assessing the impact of pulmonary rehabilitation on functional status in COPD. *Thorax*. 2008;63(2):115-21.

Lepsen UW, Jørgensen KJ, Ringbæk T, Hansen H, Skrubbeltrang C, Lange P. A combination of resistance and endurance training increases leg muscle strength in COPD: an evidence-based recommendation based on systematic review with meta-analyses. *Chronic Respiratory Disease*. 2015;12(2):132-45.

Li X-F, Wan C-Q, Mao Y-M. Analysis of pathogenesis and drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with cardiovascular disease. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:979959.

Libardi C, Chacon-Mikahil M, Cavaglieri C, Tricoli V, Roschel H, Vechin F, et al. Effect of concurrent training with blood flow restriction in the elderly. *International Journal of Sports Medicine*. 2015:395-9.

Lim K, McGregor G, Coggan AR, Lewis GD, Moe SM. Cardiovascular functional changes in chronic kidney disease: integrative physiology, pathophysiology and applications of cardiopulmonary exercise testing. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:572355.

Lind L, Berglund L, Larsson A, Sundström J. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(14):1545-51.

Liu L, Sun H, Nie F, Hu X. Prognostic value of abnormal ankle–brachial index in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Angiology*. 2020;71(6):491-7.

Maclay JD, McALLISTER DA, MacNEE W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(5):634-41.

MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532-51.

Mainous III AG, Tanner RJ, Rahmanian KP, Jo A, Carek PJ. Effect of sedentary lifestyle on cardiovascular disease risk among healthy adults with body mass indexes 18.5 to 29.9 kg/m². *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(5):764-8.

Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(6):592-604.

Malta DC, Oliveira TP, Vieira ML, Almeida L, Szwarcwald CL. Use of tobacco and exposure to tobacco smoke in Brazil: results from the National Health Survey 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015;24:239-48.

Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(11):e002270.

MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(8):824-33.

Markofski MM, Carrillo AE, Timmerman KL, Jennings K, Coen PM, Pence BD, Flynn MG. Exercise training modifies ghrelin and adiponectin concentrations and is related to inflammation in older adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(6):675-81.

McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(2).

McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007;62(5):411-5.

Meriem M, Cherif J, Toujani S, Ouahchi Y, Hmida AB, Beji M. Sit-to-stand test and 6-min walking test correlation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Thoracic Medicine*. 2015;10(4):269.

Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63(4):306-11.

Moecke DP, Zhu K, Gill J, Brar S, Petlitsyna P, Kirkham A, et al. Safety and Efficacy of Inpatient Pulmonary Rehabilitation for Patients Hospitalized with an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analyses. *Annals of the American Thoracic Society*. 2023;20(2):307-19.

Moreira MÂF, Medeiros GAd, Boeno FP, Sanches PRS, Silva Júnior DPd, Müller AF. Oxygen desaturation during the six-minute walk test in COPD patients. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2014;40:222-8.

Murata Y, Hirano T, Doi K, Fukatsu-Chikumoto A, Hamada K, Oishi K, et al. Computed Tomography Lung Density Analysis: An Imaging Biomarker Predicting Physical Inactivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(8):2959.

Neder Ja, Nery Le, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(8):1481-6.

Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2002;28(Supl 3):166-206.

Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(12):1390-413.

Nordanstig J, Behrendt C, Bradbury A, de Borst G, Fowkes F, Golledge J, et al. Peripheral arterial disease (PAD). A challenging manifestation of atherosclerosis. *Preventive Medicine*. 2023:107489.

O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KAJJoap. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *Journal of Applied Physiology* 2006;101(4):1025-35.

O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(2):180-4.

O'donnell D, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *European Respiratory Journal*. 2004;23(6):832-40.

Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sánchez H, Castillo J, Montemayor T. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(5):669-74.

Pecci R, De La Fuente Aguado J, Sanjurjo Rivo A, Sanchez Conde P, Corbacho Abelaira M. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Angiology*. 2012;31(5):444.

Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008;134(4):808-14.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal* 2005;26(5):948-68.

Pereira CAdC, Duarte AAO, Gimenez A, Soares MR. Comparison between reference values for FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2014;40:397-402.

Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-Varela MV, Montes de Oca M, Muiño A, et al. Reliability of FEV₁/FEV₆ to diagnose airflow obstruction compared with FEV₁/FVC: the PLATINO longitudinal study. *PLoS One* 2013;8(8):e67960.

Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of exercise to improve cardiovascular health. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019:69.

Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(9):972-7.

Rabahi MF, Scabello R, Santoni NB, Campos DB. Índices de internações, de mortalidade e de custos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no Distrito Federal após mudança do Protocolo Estadual de 2018-Dados do mundo real. *Jornal Brasileiro Economia Saúde*. 2022;14(1):34-40.

Ramos EMC, de Toledo-Arruda AC, Fosco LC, Bonfim R, Bertolini GN, Guarnier FA, et al. The effects of elastic tubing-based resistance training compared with conventional resistance training in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Clinical Rehabilitation*. 2014;28(11):1096-106.

Reboredo MM, Neder JA, Pinheiro BV, Henrique DM, Faria RS, Paula RB. Constant work-rate test to assess the effects of intradialytic aerobic training in mildly impaired patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(12):2018-24.

Reyes DRA, Gomes MJ, Rosa CM, Pagan LU, Zanati SG, damatto RL, et al. Exercise during transition from compensated left ventricular hypertrophy to heart failure in aortic stenosis rats. *Journal Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(2):1235-45.

Rodrigues F. Importância de factores extrapulmonares-depressão, fraqueza muscular, qualidade de vida-na evolução da DPOC. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2010;16(5):709-15.

Rosa FW, Perez-Padilla R, Camelier A, Nascimento OA, Menezes AMB, 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. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40:1615-21.

Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(10):1451.

Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1142-8.

Sabit R, Shale DJ. Vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a chicken and egg issue? : *American Thoracic Society*; 2007. p. 1175-6.

Sandeep C. A study on clinical profile of patients with acute exacerbation of COPD. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*. 2022;9(1):942-6.

Sartore G, Caprino R, Ragazzi E, Bianchi L, Lapolla A, Piarulli F. The ankle-brachial index for assessing the prevalence of peripheral artery disease and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2023;33(3):560-7.

Sena CM, Pereira AM, Seíça R. Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(12):2216-31.

Seymour J, Spruit M, Hopkinson N, Natanek S, Man W-C, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *European Respiratory Journal*. 2010;36(1):81-8.

Sin DD, Man SP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(1):8-11.

Sin DD, Wu L, Man SP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127(6):1952-9.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010; 95: 1–26.

St. Hilaire C. Medial arterial calcification: a significant and independent contributor of peripheral artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2022;42(3):253-60.

Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomllison J, George A, Bacal F. et al. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. 2018;111(1):29-36.

Stockley RA, Mannino D, Barnes PJ. Burden and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the Merican Thoracic Society*. 2009;6(6):524-6.

Taniguchi A, Tsuge M, Miyahara N, Tsukahara H. Reactive oxygen species and antioxidative defense in chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxidants*. 2021;10(10):1537.

Tedla YG, Driver S, Szklo M, Kuller L, Lima JA, Michos ED, et al. Joint effect of highly-sensitive cardiac troponin T and ankle-brachial index on incident cardiovascular events: The MESA and CHS. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2023;13:100471.

Theodorakopoulou MP, Bakaloudi DR, Dipla K, Zafeiridis A, Boutou AK. Vascular endothelial damage in COPD: current functional assessment methods and future perspectives. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021;15(9):1121-33.

Tousoulis D, Kampoli A. M, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Current Vascular Pharmacology*. 2012;10(1):4-18.

Traves S, Culpitt S, Russell R, Barnes P, Donnelly LJT. Increased levels of the chemokines GRO α and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002;57(7):590-5.

Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(1):19-38.

Tuder RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(8):2749-55.

Tudor-Locke C, Craig CL, Thyfault JP, Spence JC. A step-defined sedentary lifestyle index:< 5000 steps/day. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2013;38(2):100-14.

Vaes AW, Spruit MA, Theunis J, Goswami N, Vanfleteren LE, Franssen FM, et al. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2017;11(12):1021-31.

Van Remoortel H, Raste Y, Louvaris Z, Giavedoni S, Burtin C, Langer D, et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with indirect calorimetry. *PloS One*. 2012;7(6):e39198.

Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(7):728-35.

Veloso IS, Santana VS, Oliveira NF. The Brazilian Workers' Food Program and its impact on weight gain and overweight. *Revista de Saúde Pública*. 2007;41:769-76.

Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(9):723-9.

Vogiatzis I, Stratakos G, Simoes DC, Terzis G, Georgiadou O, Roussos C, Zakyntinos S. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNF α , IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax*. 2007;62(11):950-6.

Xu Y, Yang D, Lu B, Zhang Y, Ren L, Shen H. Efficacy of aerobic training and resistance training combined with external diaphragm pacing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation*. 2023;02692155231172005.

Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(7):743-51.

Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(2):262-72.

Wang C-H, Chou P-C, Joa W-C, Chen L-F, Sheng T-F, Ho S-C, et al. Mobile-phone-based home exercise training program decreases systemic inflammation in COPD: a pilot study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14:1-9.

Wei J, Xu H, Liese AD, Merchant AT, Wang L, Yang CH, et al. Ten-Year Cardiovascular Disease Risk Score and Cognitive Function Among Older Adults: The National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014. *Journal of the American Heart Association*. 2023:e028527.

Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Global Cardiology Science and Practice*. 2014;2014(3):291-308.

Wister, A; Loewen, N; Kennedy-Symonds, H; MCGowan, B; McCoy, B; Singer, J. One-year follow-up of a therapeutic lifestyle intervention targeting cardiovascular disease risk. *Canadian Medical Association Journal*, v.177, n.8, p.859-865, 2007.

Yilmaz MI, Romano M, Basarali MK, Elzagallaai A, Karaman M, Demir Z, et al. The effect of corrected inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction on FMD levels in patients with selected chronic diseases. *Scientific Reports*. 2020;10(1):9018.

Zaki S, Moiz JA, Mujaddadi A, Ali MS, Talwar D. Does inspiratory muscle training provide additional benefits during pulmonary rehabilitation in people with interstitial lung disease? A randomized control trial. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2022:1-11.

Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Medical Journal of Australia* 2011;195(4):168-71.

Zweier JL, Li H, Samouilov A, Liu X. Mechanisms of nitrite reduction to nitric oxide in the heart and vessel wall. *Nitric Oxide*. 2010;22(2):83-90.

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados do presente estudo clínico randomizado, concluímos que o grupo que realizou a reabilitação pulmonar pelo período de 8 semanas, associando exercício aeróbico ao resistido, apresentou uma melhora nos parâmetros relacionados à aptidão cardiopulmonar. Foi observado redução do grau de dispneia, aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, aumento da carga e do consumo de oxigênio no teste de exercício cardiopulmonar e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde, em comparação ao grupo controle que não reabilitou.

A prevalência de disfunção endotelial foi alta, porém não foi observada melhora da função endotelial com a reabilitação pulmonar.

Houve melhora de vários fatores de risco cardiovasculares com a reabilitação pulmonar como a redução da proteína C reativa, dos níveis de triglicerídeos, da glicemia de jejum, do escore de risco cardiovascular de Framingham e da pressão arterial sistólica no grupo reabilitado.

A reabilitação pulmonar melhorou significativamente os sintomas de claudicação intermitente e o ITB, sugerindo melhora da doença arterial periférica.

O grupo que reabilitou, em comparação ao grupo controle, apresentou um aumento significativo de passos realizados durante uma semana após intervenção. Este achado sugere uma mudança de comportamento, que pode contribuir para a manutenção da atividade física regular em longo prazo.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento sobre a DPOC avançou muito nos últimos anos. Inicialmente a DPOC era considerada uma doença exclusivamente pulmonar, porém os avanços no entendimento da fisiopatologia e do papel da inflamação, demonstraram que trata-se de uma doença sistêmica que cursa com complicações e comorbidades. Um marcador clínico da doença é a intolerância ao exercício, que inicialmente foi atribuída à dispneia, mas que atualmente é considerada multifatorial. A intolerância ao exercício leva ao sedentarismo. Uma das metas do tratamento dos portadores de DPOC é reintroduzir o exercício na vida diária através da reabilitação pulmonar. A reabilitação pulmonar mostrou diversos efeitos benéficos, reduzindo a dispneia, melhorando a capacidade física e a qualidade de vida. Entretanto, os efeitos sobre desfechos cardiovasculares foram até o momento pouco estudados.

O presente ensaio clínico randomizado supre uma importante lacuna do conhecimento sobre benefícios cardiovasculares da reabilitação pulmonar em portadores de DPOC moderada a muito grave. Entretanto, novos estudos são necessários para tentar elucidar os mecanismos associados à não melhora da função endotelial com o exercício. Do mesmo modo, outras modalidades de treino como HIIT- *high intensity interval training*, assim como um aumento na duração do treinamento podem ser testados. Adicionalmente, pouca atenção foi dedicada ao papel das exacerbações no contexto da reabilitação pulmonar e alterações cardiovasculares na DPOC.

Embora o número de passos percorridos em uma semana após a reabilitação tenha aumentado, este resultado não garante que a atividade física seja incorporada na vida dos pacientes. Portanto, a investigação de novos métodos e estratégias que contribuam para a manutenção da atividade física em longo prazo é bem-vinda.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A - QUESTIONÁRIO RESPIRATÓRIO SAINT GEORGE (SGRQ)

Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)*

* Esse questionário foi traduzido e validado no Brasil por Thais Costa de Sousa, José Roberto Jardim e Paul Jones

Este questionário nos ajuda a compreender até que ponto a sua dificuldade respiratória o perturba e afeta a sua vida. Nós o utilizamos para descobrir quais os aspectos da sua doença que causam mais problemas. Estamos interessados em saber o que você sente e não o que os médicos, enfermeiras e fisioterapeutas acham que você sente. Leia atentamente as instruções. Esclareça as dúvidas que tiver. Não perca muito tempo nas suas respostas.

Parte 1

♦ Nas perguntas abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios nos últimos 3 meses.

♦ *Obs.: Assinale um só quadrado para as questões de 01 a 08:*

	Maioria dos dias da semana (5-7 dias)	Vários dias na semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1) durante os últimos 3 meses tossi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) durante os últimos 3 meses tive catarro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) durante os últimos 3 meses tive falta de ar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) durante os últimos 3 meses tive "chiado no peito"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Durante os últimos 3 meses, quantas vezes você teve crises graves de problemas respiratórios:					
mais de 3	3	2	1	nenhuma	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6) Quanto tempo durou a pior dessas crises? <i>(passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)</i>					
1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	menos de 1 dia		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
7) Durante os últimos 3 meses, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:					
nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	quase todos os dias	todos os dias	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8) Se você tem "chiado no peito", ele é pior de manhã?					
Não	Sim				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

• Parte 2

♦ Seção 1

A) Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É o meu maior problema	Me causa muitos problemas	Me causa alguns problemas	Não me causa nenhum problema
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) Se você já teve um trabalho pago, assinale um dos quadrados:

(passe para a Seção 2, se você não trabalha)

- minha doença respiratória me obrigou a parar de trabalhar	<input type="checkbox"/>
- minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	<input type="checkbox"/>
- minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu trabalho	<input type="checkbox"/>

ã ♦ Seção 2

As perguntas abaixo referem-se às atividades que normalmente têm provocado falta de ar em você nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- sentado/a ou deitado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tomando banho ou vestindo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- caminhando dentro de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- caminhando em terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- subindo um lance de escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- subindo ladeiras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- minha tosse me causa dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha tosse me cansa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tenho falta de ar quando falo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tenho falta de ar quando dobro o corpo para frente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha tosse ou falta de ar perturba meu sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fico exausto/a com facilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
- minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise da ajuda de alguém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fazer exercício é arriscado para mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- tudo o que faço parece ser um esforço muito grande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 5

A) Perguntas sobre a sua medicação. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

(*passar para a Seção 6 se não toma medicamentos*)

	Sim	Não
- minha medicação não está me ajudando muito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- minha medicação interfere muito com o meu dia-a-dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ã

ã ♦ Seção 6

As perguntas seguintes se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* se pelo menos uma parte da frase corresponde ao seu caso; se não, assinale *Não*.

	Sim	Não
- levo muito tempo para me lavar ou me vestir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho da casa, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- se estou apressado/a ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldades para fazer atividades como: carregar grandes pesos, fazer "cooper", andar muito rápido ou nadar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: trabalho manual pesado, correr, nadar rápido ou praticar esportes muito cansativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 7

A) Assinale com um "x" no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória no seu dia-a-dia: (não se esqueça que *Sim* só se aplica ao seu caso quando você não puder fazer essa atividade devido à sua doença respiratória).

	Sim	Não
- praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- fazer o trabalho da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sair da cama ou da cadeira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu problema respiratório pode impedir você de realizar (você não tem que assinalar nenhuma das atividades, pretendemos apenas lembrá-lo das atividades que podem ser afetadas pela sua falta de ar).

- Passear a pé ou passear com o seu cachorro	
- fazer o trabalho doméstico ou jardinagem	
- ter relações sexuais	
- ir à igreja, bar ou a locais de diversão	
- sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro	
- visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças	

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer:

C) Assinale com um "x" somente a resposta que melhor define a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

- não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
- me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
- me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
- me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>

Obrigado por responder ao questionário. Antes de terminar, verifique se você respondeu a todas as perguntas.

9.2 ANEXO B - ESCALA DE BORG MODIFICADA

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

9.3 ANEXO C - ESCALA (mMRC) MEDICAL RESEARCH COUNCIL

Grau	Características definitórias
0	Sem dispnéia, a não ser com exercício extenuante
1	Falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave
2	Anda mais devagar que pessoa da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem de parar para respirar
3	Pára de respirar após caminhar uma quadra (90 a 120m) ou após poucos minutos no plano
4	Muito dispnéico para sair de casa ou dispnéico ao vestir-se

9.4 ANEXO D - QUESTIONÁRIO DE CLAUDICAÇÃO EDIMBURGO

1. Você tem dor ou desconforto na(s) pema(s) quando anda?

- Sim Não Eu sou incapaz de andar

⇒ Se você respondeu **Sim** na questão 1, por favor, responda as questões seguintes;
Caso contrário, não precisa continuar.

2. Essa dor alguma vez começa quando você está em pé parado ou sentado?

- Sim Não

3. Você tem essa dor ao subir uma ladeira ou quando anda rápido?

- Sim Não

4. Você tem essa dor quando anda no seu ritmo normal, no plano?

- Sim Não

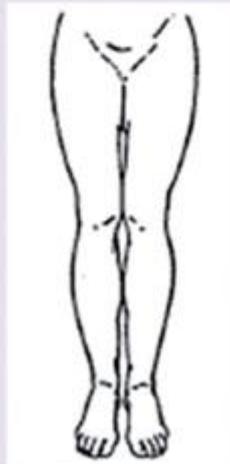
5. O que acontece com a dor quando você pára?

- Geralmente continua por mais que 10 minutos
 Geralmente desaparece em 10 minutos ou menos

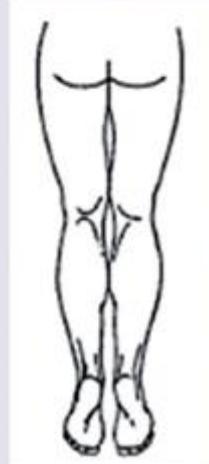
6. Onde você sente essa dor ou desconforto ?

Marque com "X" o(s) lugar(es) no diagrama abaixo.

Frente



Costas



9.5 ANEXO E - ESCORE DE RISCO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM

Passo 1		
Idade	Homens	Mulheres
30-34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8

Passo 2		
Colesterol Total	Homens	Mulheres
<160	-3	-2
160-199	0	0
200-239	1	1
240-279	2	1
≥280	3	3

Passo 3		
HDL-C	Homens	Mulheres
<35	2	2
35-44	1	2
45-49	0	1
50-59	0	0
≥60	-1	-3

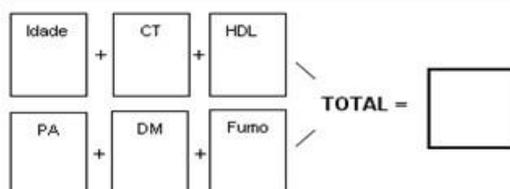
Passo 4			
PAS	PAD	Homens	Mulheres
<120	<80	0	-3
120-129	80-84	0	0
130-139	85-89	1	0
140-159	90-99	2	2
≥160	≥110	3	3

Quando os valores da PAS e PAD discordarem usar o mais alto

Passo 5		
Diabetes	Homens	Mulheres
Sim	2	4
Não	0	0

Passo 6		
Fumo	Homens	Mulheres
Sim	2	4
Não	0	0

Soma dos pontos



9.6 ANEXO F - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da Reabilitação Pulmonar sobre Parâmetros Cardiovasculares em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: ensaio clínico randomizado.

Pesquisador: Maril Maria Knorst

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 96766418.1.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.005.518

Apresentação do Projeto:

Projeto que visa avaliar os efeitos da reabilitação pulmonar sobre a função endotelial em pacientes com DPOC comparado com grupo controles de pacientes com DPOC que não farão reabilitação pulmonar.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos da reabilitação pulmonar sobre a função endotelial em pacientes com DPOC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa estão relacionados à realização de exercícios físicos durante as avaliações (testes de exercício) ou sessões de treinamento, e incluem falta de ar, cansaço ou fadiga muscular, ou mesmo dor tardia (até um dia após a realização do exercício) no corpo. A insuflação do manguito do aparelho de pressão durante a avaliação da função endotelial ou do índice tornozelo-braquial também pode causar desconforto nas extremidades. Além disso, o participante pode sentir um desconforto ao responder as questões dos questionários da pesquisa. A coleta de sangue para os exames laboratoriais pode causar dor e um pequeno hematoma no local de punção.

Benefícios:

Os pacientes podem ter os benefícios já conhecidos da reabilitação pulmonar como melhora da

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.005.518

capacidade de exercício, alívio da dispnéia durante atividade física e melhora da qualidade de vida. Ainda, a pesquisa poderá contribuir para aumentar o conhecimento em relação aos benefícios da reabilitação pulmonar sobre fatores de risco cardiovasculares na DPOC. Não haverá nenhuma recompensa financeira para os pacientes.

No término do estudo será oferecido a participação na reabilitação pulmonar também ao grupo controle.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante, visto que os efeitos da RP sobre fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DPOC foram pouco estudados até o momento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta TCLE.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 2.884.155 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 16/10/2018. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (Projeto versão de 21/08/2018, TCLE versão de 16/10/2018 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 40 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.005.518

à versão vigente aprovada.

d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.

e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1193721.pdf	16/10/2018 11:15:02		Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencias_Parecer_2884155.docx	16/10/2018 11:14:05	Talmir Ribeiro Nolasco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Reabilitacao_funcao_endotelial_V2.doc	16/10/2018 11:13:38	Talmir Ribeiro Nolasco	Aceito
Outros	Form_delg_funcoes.pdf	27/08/2018 10:52:12	Talmir Ribeiro Nolasco	Aceito
Outros	Form_autorizacao_areas_pesq.pdf	21/08/2018 10:40:21	Marli Maria Knorst	Aceito
Outros	Termo_compromisso_uso_dados.pdf	21/08/2018 10:39:21	Marli Maria Knorst	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Reabilitacao_funcao_endotelial.doc	21/08/2018 10:37:24	Marli Maria Knorst	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_FMD_08_2018.pdf	21/08/2018 10:36:56	Marli Maria Knorst	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_PR_CV_assinada.pdf	21/08/2018 10:36:34	Marli Maria Knorst	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
 Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.005.518

PORTO ALEGRE, 07 de Novembro de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 04 de 04

9.7 ANEXO G - 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. Nenhuma 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 (_____)**

1.2 - DISPNEIA PARA ESFORÇO MAIS INTENSO

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

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

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

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

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

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

_____ **W** **Quantidade incerta**

_____ **X** **Desconhecida**

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

4- ESCORE TOTAL DA DISPNEIA: _____

9.8 ANEXO H - ÍNDICE DE DISPNEIA TRANSICIONAL (TDI)

Mudança do Comprometimento Funcional

_____ -3	<i>Importante Deterioração</i>	Trabalhava anteriormente, tendo tido que parar de trabalhar e abandonar completamente algumas de suas atividades habituais devido à falta de ar.
_____ -2	<i>Deterioração Moderada</i>	Trabalhava anteriormente, tendo tido que parar de trabalhar ou abandonar completamente algumas de suas atividades habituais devido à falta de ar.
_____ -1	<i>Pequena Deterioração</i>	Mudou para um emprego mais leve e/ou reduziu o número ou a duração das atividades devido à falta de ar. Qualquer deterioração mais branda que as categorias anteriores.
_____ 0	<i>Nenhuma Mudança</i>	Nenhuma mudança no estado funcional devido à falta de ar.
_____ +1	<i>Pequena melhora</i>	Capaz de retornar ao trabalho em ritmo reduzido ou retomou algumas atividades habituais com mais vigor que antes devido à melhora da falta de ar.
_____ +2	<i>Melhora Moderada</i>	Capaz de retornar ao trabalho em ritmo próximo do habitual e/ou de retornar à maioria das atividades, com restrições apenas moderadas.
_____ +3	<i>Importante Melhora</i>	Capaz de retornar ao trabalho no mesmo ritmo de antes e de retornar plenamente às atividades, com restrições apenas discretas, devido à melhora da falta de ar.
_____ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Parou de trabalhar, reduziu o trabalho, ou desistiu de outras atividades ou as reduziu por outras razões. Por exemplo, outros problemas de saúde, foi afastado do trabalho, etc.

Mudança na Magnitude da Tarefa

_____ -3	<i>Importante Deterioração</i>	Piorou dois ou mais graus em relação ao estado inicial.
_____ -2	<i>Deterioração Moderada</i>	Piorou ao menos um grau, porém menos que dois graus em relação ao estado inicial.
_____ -1	<i>Pequena Deterioração</i>	Piorou menos de um grau em relação ao estado inicial. Nítida deterioração dentro do mesmo grau, porém sem mudança deste.
_____ 0	<i>Nenhuma Mudança</i>	Nenhuma mudança do estado inicial.
_____ +1	<i>Pequena melhora</i>	Melhorou menos de um grau em relação ao estado inicial. Nítida melhora dentro do mesmo grau, porém sem mudança deste.
_____ +2	<i>Melhora Moderada</i>	Melhorou ao menos um grau, porém menos que dois graus em relação ao estado inicial.
_____ +3	<i>Importante Melhora</i>	Melhorou dois ou mais graus em relação ao estado inicial.
_____ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Apresenta capacidade de esforço físico reduzida, porém isso não está relacionado à falta de ar. Por exemplo, problemas músculo-esqueléticos ou dor torácica.

Mudança na Magnitude do Esforço

_____ -3	<i>Importante Deterioração</i>	Redução acentuada do esforço em relação ao estado inicial, a fim de evitar falta de ar. As atividades, agora, demandam 50-100% mais tempo para serem finalizadas do que inicialmente.
_____ -2	<i>Deterioração Moderada</i>	Alguma redução do esforço, embora não tão grande quanto na categoria anterior, a fim de evitar falta de ar. Há pausas maiores em algumas atividades.
_____ -1	<i>Pequena Deterioração</i>	Não precisa de maior número de pausas para evitar falta de ar, porém realiza atividades que requerem nitidamente menos esforço do que as atividades realizadas anteriormente, a fim de evitar falta de ar.
_____ 0	<i>Nenhuma Mudança</i>	Nenhuma mudança no esforço para evitar falta de ar.
_____ +1	<i>Pequena Melhora</i>	Capaz de realizar atividades que requerem nitidamente mais esforço, sem falta de ar. Por exemplo, pode ser capaz de realizar tarefas um pouco mais rápido do que antes.
_____ +2	<i>Melhora Moderada</i>	Capaz de realizar atividades que requerem nitidamente mais esforço, com menor número de pausas e sem falta de ar. A melhora, apesar de não ser de grandes proporções, é maior do que a da categoria anterior.
_____ +3	<i>Importante Melhora</i>	Capaz de realizar atividades que requerem muito mais esforço do que antes, com menor número, se existirem, de pausas. Por exemplo, as atividades podem ser executadas 50-100% mais rápido do que no estado inicial.
_____ Z	<i>Demais comprometimentos por outras razões que não a falta de ar</i>	Apresenta capacidade de esforço físico reduzida, porém isso não está relacionado à falta de ar. Por exemplo, problemas músculo-esqueléticos ou dor torácica.