



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANA PAULA VICENTIN MELENDI DE FREITAS

**USO DA ESCALA BORG DISPNEIA PARA IDENTIFICAR
HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA DURANTE O TC6MIN EM
INDIVÍDUOS COM DPOC ESTÁVEL MODERADA A GRAVE**

Londrina
2022

ANA PAULA VICENTIN MELENDI DE FREITAS

**USO DA ESCALA BORG DISPNEIA PARA IDENTIFICAR
HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA DURANTE O TC6MIN EM
INDIVÍDUOS COM DPOC ESTÁVEL MODERADA A GRAVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Oliveira Pitta
Co-orientadora: Ma. Letícia Fernandes Belo

Londrina
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Freitas, Ana Paula Vicentin Melendi de .

Uso da escala Borg dispneia para identificar hiperinsuflação dinâmica durante o TC6min em indivíduos com DPOC estável moderada a grave / Ana Paula Vicentin Melendi de Freitas. - Londrina, 2022.
49 f. : il.

Orientador: Fabio de Oliveira Pitta.

Coorientador: Letícia Fernandes Belo.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - Tese. 2. Dispnea - Tese. 3. Hiperinsuflação dinâmica - Tese. 4. Ponto de corte - Tese. I. Pitta, Fabio de Oliveira. II. Belo, Letícia Fernandes. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. IV. Título.

CDU 61

ANA PAULA VICENTIN MELENDI DE FREITAS

**USO DA ESCALA BORG DISPNEIA PARA IDENTIFICAR
HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA DURANTE O TC6MIN EM
INDIVÍDUOS COM DPOC ESTÁVEL MODERADA A GRAVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Oliveira Pitta
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra Karina Couto Furlanetto
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Simone Dal Corso
Universidade Nove de Julho de SP

Londrina, 20 de junho de 2022.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pelo seu amor e cuidado. Agradeço a minha mãe Lourdes Vicentin M. de Freitas por ser minha primeira orientadora e incentivadora, por sempre me apoiar e acreditar nos meus potêncicas, agradeço ao meu pai Mario Joaquim de Freitas pelo suporte e apoio, sem minha família nada disso seria possível. Ao meu namorado Gustavo pelo apoio constante, por me ouvir e aconselhar.

Ao meu orientador Fabio pela constante orientação e pelo incentivo, a minha coorientadora Letícia pelo apoio, auxílio e conselhos. Aos colegas que estiveram juntos nos trabalhos, aulas, organizações e apoio durante esse período.

Gostaria de agradecer também a todas as pessoas do Laboratório de Fisioterapia Pulmonar que de forma direta ou indireta contribuíram para o meu trabalho.

FREITAS, Ana Paula Vicentin Melendi. **Uso da escala Borg Dispneia para identificar hiperinsuflação dinâmica durante o TC6min em indivíduos com DPOC estável moderada a grave.** 2022. 51 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, e cursa com sintomas pulmonares e extrapulmonares. A dispneia é o principal sintoma pulmonar da doença e um preditor independente de mortalidade. A literatura mostra que a hiperinsuflação dinâmica (HD) pode ser um dos principais determinantes da dispneia e sua avaliação pode contribuir para o melhor gerenciamento da doença. No entanto, métodos atuais para identificação de hiperinsufladores necessitam de equipamento espirométrico adequado e profissionais muito bem treinados, o que muitas vezes se mostra de difícil acesso na prática clínica. Levando em conta a relação entre HD e dispneia, seria de grande valia clínica desenvolver um método mais simples e acessível (e.g., utilizando a escala de Borg dispneia) que identificasse hiperinsufladores durante o esforço.

Objetivos: Encontrar um ponto de corte para escala de Borg dispneia (BORG-D) avaliada durante o TC6min, que identifique indivíduos com DPOC (homens e/ou mulheres) que hiperinsuflam durante o esforço; e comparar os desfechos clínicos (i.e., antropométricos, de função pulmonar e capacidade de exercício) dos homens e mulheres, a fim de identificar diferenças entre eles.

Métodos: Este estudo transversal foi desenvolvido com uma sub-análise de dados retrospectivos coletados previamente para um estudo desenvolvido no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar da Universidade Estadual de Londrina. Indivíduos com DPOC foram avaliados quanto à função pulmonar (espirometria e pletismografia), capacidade de exercício (teste de caminhada de seis minutos [TC6min]), dispneia durante o TC6min por meio da BORG-D e HD (manobras seriadas de capacidade inspiratória [CI]) realizadas durante o TC6min). HD foi definida quando houvesse redução pós-6MWT da CI ≥ 150 ml ou 10% em relação ao pré-teste (repouso). O ponto de corte foi determinado pela área sob a curva (AUC) da curva característica de operação do receptor (ROC). Diferenças entre os sexos foram analisadas por testes paramétricos, não-paramétricos e qui-quadrado, de acordo com a natureza da variável e a normalidade na distribuição dos dados.

Resultados: 24 indivíduos com DPOC (67 ± 7 anos; VEF_1 56 ± 18 %previsto), sendo que 18 deles (i.e., 75% da amostra) apresentaram HD durante o TC6min. Quando comparados, homens ($n=13$) e mulheres ($n=11$) da amostra apresentaram diferença de idade (69 ± 5 vs 64 ± 7 anos, respectivamente), VEF_1 (47 ± 14 vs 64 ± 17 %previsto), hiperinsuflação estática (índice VR/CPT 53 ± 6 vs 46 ± 7) e variação pós-pré da saturação periférica de oxigênio (-6 ± 3 vs -2 ± 3 %) ($P < 0,05$ para todas). O ponto de corte para a variação pós-pré TC6min da escala de BORG-D foi de 2,75 pontos para homens (AUC: 0,84; sensibilidade: 81%; especificidade: 100%). Não foi encontrado um ponto de corte estatisticamente satisfatório para mulheres.

Conclusão: Uma variação $\geq 2,75$ (ou 3) pontos na escala BORG-D no pós-pré TC6min é capaz de identificar homens com DPOC moderada-grave que hiperinsuflam durante o teste. Não houve ponto de corte satisfatório para as mulheres, embora o grupo feminino apresentasse doença mais leve. Novos estudos poderão investigar um ponto de corte para mulheres com doença moderada-grave, assim como identificado nos homens.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crônica; dispnea; hiperinsuflação dinâmica; ponto de corte.

FREITAS, Ana Paula Vicentin Melendi. **Use of the BORG dyspnea scale to identify dynamic hyperinflation during the 6MWT in individuals with moderate-severe COPD.** 2022. 51 p. Dissertation (Master's in rehabilitation sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

ABSTRACT

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main causes of morbi-mortality in the world, and its course includes pulmonary and extrapulmonary symptoms. Dyspnea is the main pulmonary symptom of the disease and an independent predictor of mortality. Previous literature shows that dynamic hyperinflation (DH) may be one of the determinants of dyspnea and its assessment may contribute to better disease management. However, current methods to identify hyperinflators require specific and adequate spirometric equipments as well as well-trained assessors, which are often difficult to be available in clinical practice. Taking into account the association between DH and dyspnea, it would be of great clinical and scientific value to develop a more simple and accessible method which is able to identify hyperinflators during exertion (e.g., the Borg dyspnea scale [BORG-D]). **Objective:** To propose a cutoff point for BORG-D assessed during (6-minute walk test [6MWT]), that identifies individuals with COPD (men and/or women) who hyperinflate during exertion; and to compare the clinical outcomes (i.e., anthropometric, lung function and exercise capacity) of men and women in order to identify differences between them. **Methods:** This cross-sectional study was developed with retrospective data previously collected for a study undertaken at the Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy of Universidade Estadual de Londrina, Brazil. Individuals with COPD were assessed concerning lung function (spirometry and plethysmography), exercise capacity (6-minute walking test, 6MWT), dyspnea (BORG-D) during the 6MWT and DH (serial maneuvers of inspiratory capacity [IC] performed during the 6MWT). DH was defined as post-6MWT reduction of IC \geq 150 ml or 10% compared to pre-test (rest). The cutoff point was verified by the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve. Differences between sexes were analyzed through parametric, non-parametric and Chi-square tests, according to the nature of the variable and normality in data distribution. **Results:** 24 individuals with COPD (67 ± 6 years; FEV_1 $56 \pm 18\%$ predicted) were assessed, and eighteen of them (i.e., 75% of the sample) developed DH during the 6MWT. Men ($n=13$) and women ($n=11$) showed differences in age (69 ± 5 vs 64 ± 7 years, respectively), FEV_1 (47 ± 14 vs $64 \pm 17\%$ predicted), residual volume to total lung capacity ratio (RV/TLC) (53 ± 6 vs 46 ± 7) and post-pre variation in pulse oxygen saturation (SpO_2) (-6 ± 3 vs $-2 \pm 3\%$) ($P < 0.05$ for all). The cutoff point for the post-pre change in the BORG-D scale during the 6MWT was 2.75 points for men (AUC: 0.84; sensibility 81%; specificity 100%). No satisfactory cutoff point was found for women. **Conclusion:** A change ≥ 2.75 (or 3) points in the post-pre BORG-D scale in the 6MWT was able to satisfactorily identify men with moderate-severe COPD who hyperinflate during the test. No satisfactory cutoff point was found for women, although the female group had less severe disease. New studies may investigate a cutoff point for women with moderate-severe disease, as identified in men.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; dyspnea; dynamic hyperinflation; cutoff point.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CONTEXTUALIZAÇÃO

- Figura 1** – Gráfico de capacidades e volumes pulmonares.....15
- Figura 2** – Dissociação neuro mecânica19

ARTIGO

- Figure 1** – Receiver operating characteristic curve of the delta cutoff point of the Borg Dyspnea scale (BORG-D) to identify dynamic hyperinflation in individuals with COPD during the 6-minute walk test (6MWT) (Δ BORG-D post-pre 6MWT).....34

LISTA DE TABELAS

Table 1 –	Sample characteristics	33
------------------	------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6MWT	6-minute walk test;
AFVD	Atividade física na vida diária;
BORG-D	Escala de Borg dispneia;
CI	Capacidade inspiratória;
CVF	Capacidade vital forçada;
CPT	Capacidade pulmonar total;
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;
EELV	End expiratory lung volume;
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease;
INI	Impulso neural inspiratório;
TC6min	Teste de caminhada de 6 minutos;
TCPE	Teste cardiopulmonar de esforço;
HD	Hiperinsuflação dinâmica;
HP	Hiperinsuflação pulmonar;
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo;
VRI	Volume de reserva inspiratório;
VPEF	Volume pulmonar expiratório final.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO	13
2.1	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)	13
2.1.1	Elastância e Complacência Pulmonar	14
2.2	HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR	15
2.3	DISPNEIA.....	17
2.3.1	Avaliação Sensorio Perceptiva da Dispneia	17
2.3.2	Mecanismos da Dispneia.....	18
2.3.3	Dispneia e a Relação Com a HD	19
2.3.4	Dispneia e a Diferença de Percepção Entre os Sexos	20
2.4	HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA E AVALIAÇÃO	21
3	OBJETIVOS	23
4	REFERÊNCIAS	24
5	ARTIGO	28
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
	APÊNDICES	40
	APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido	40
	ANEXOS	42
	ANEXO A - Parecer de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa	42
	ANEXO B – Normas de formatação do periódico <i>Pulmonology</i>	43

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é prevenível e tratável, se caracteriza pela obstrução persistente e geralmente progressiva ao fluxo aéreo, e está associada a uma resposta inflamatória anormal das vias aéreas e dos pulmões as partículas ou gases nocivos. Fatores intrínsecos podem contribuir para o desenvolvimento e gravidade da doença, como fatores genéticos, hiperresponsividade das vias aéreas e baixo crescimento pulmonar durante a infância⁽¹⁾.

A DPOC cursa com manifestações pulmonares e extrapulmonares; dentre as manifestações pulmonares estão a dispneia, a tosse com ou sem produção de secreção, sibilos e desconforto torácico, que variam em intensidade de paciente para paciente. Já as manifestações extrapulmonares são principalmente a fadiga, disfunção muscular periférica, descondicionamento físico, alterações nutricionais e inatividade física⁽²⁾. A dispneia é um dos sintomas cardinais da DPOC e um preditor independente de mortalidade^(1, 3). Pode ser definida como “uma experiência subjetiva de desconforto respiratório, que consiste em sensações qualitativamente distintas que variam de intensidade” e que deriva de interações multifatoriais. Além disso, por tratar-se de um sintoma, só pode ser percebida (e quantificada) pelas pessoas que a experimentam⁽⁴⁾.

Uma das possibilidades mais simples para avaliação sensório-perceptiva da dispneia é por meio da escala Borg, que foi desenvolvida em 1970 para classificar o esforço percebido pelo próprio paciente⁽⁵⁾. Essa escala já foi validada em grandes ensaios clínicos multinacionais mostrando-se tanto reprodutível quanto responsiva a intervenções⁽⁶⁻⁸⁾. Seu principal uso na prática clínica ocorre na classificação da intensidade da dispneia nas sessões de reabilitação e nos testes de exercício^(6, 9). A dispneia pode ser interpretada em conjunto com os parâmetros fisiológicos durante testes de exercício como o teste de caminhada de 6 minutos (TC6min), e tem a hiperinsuflação dinâmica (HD) como um dos seus potenciais determinantes nessa população⁽¹⁰⁾.

A HD é o aumento variável e temporário do volume pulmonar expiratório final (VPEF) acima do valor basal, que ocorre quando a demanda ventilatória é aumentada de forma aguda. A forma comumente utilizada de avaliação da HD necessita de um espirômetro adequado e um instrutor treinado para guiar as

manobras de capacidade inspiratória (CI) durante o esforço, o que muitas vezes se mostra difícil de ser obtido na prática clínica ⁽¹¹⁾. No entanto, ainda não existe nenhuma medida mais simples para identificar a ocorrência de HD durante o esforço físico.

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

A DPOC atinge cerca de 65 milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em 800 mil hospitalizações ao ano. Atualmente representa a terceira causa de mortalidade no mundo, e leva a impactos econômicos e sociais substanciais e crescentes⁽¹⁾.

A limitação crônica do fluxo aéreo que é característica da DPOC é causada por uma mistura entre doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema), cujas contribuições relativas variam de pessoa para pessoa. A inflamação crônica é ligada às alterações estruturais com estreitamento das pequenas vias aéreas, e à destruição do parênquima pulmonar. Isso leva à perda das inserções alveolares das pequenas vias aéreas e diminui a retração elástica pulmonar, que combinadas resultam em um aprisionamento progressivo do ar durante a expiração, contribuindo para limitação do fluxo expiratório que pode ser medido pela espirometria.

A espirometria é usada para confirmar a obstrução persistente ao fluxo aéreo e diagnosticar formalmente a DPOC, quando houver uma relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) pós-broncodilador menor que 0,70. A gravidade da doença também pode ser quantificada por meio da espirometria, e neste caso os valores do VEF_1 são considerados para classificar a gravidade em quatro estágios, a saber: obstrução ao fluxo aéreo leve ou GOLD I ($VEF_1 \geq 80\%$ do predito); moderada ou GOLD II ($VEF_1 \geq 50\%$ e $< 80\%$ do predito); grave ou GOLD III ($VEF_1 \geq 30\%$ e $< 50\%$ do predito) e muito grave ou GOLD IV ($VEF_1 < 30\%$ do predito)⁽¹⁾. A obstrução persistente ao fluxo aéreo não é o único comprometimento causado pelo aprisionamento progressivo do ar durante a expiração, pois a hiperinsuflação pulmonar (HP) também pode ser uma resultante das alterações elásticas e da complacência pulmonar.

2.1.1 Elastância e Complacência Pulmonar

Como mencionado na seção anterior, indivíduos com DPOC apresentam alterações na complacência e elastância pulmonar. A complacência pulmonar é a mudança de volume por unidade de alteração de pressão, ou seja, a capacidade de distensibilidade pulmonar. Já a elastância é o oposto, isto é, a

habilidade de retração pulmonar ou de retornar ao seu estado inicial⁽¹²⁾. O pulmão apresenta essa tendência de retornar ao seu volume de repouso após uma distensão e as fibras elásticas, colágenos e a disposição geométrica das fibras são responsáveis por esta propriedade. Alterações nesses tecidos resultariam em uma redução do recuo elástico e aumento da complacência pulmonar, o que ocorre no enfisema pulmonar⁽¹²⁾.

Assim como o pulmão, a caixa torácica também é elástica, e ambos exercem forças em sentidos opostos. Os pulmões tendem a se retrair resultando em uma força para dentro, enquanto a parede torácica tende a expandir resultando em uma força para fora. Na inspiração os músculos contraem fazendo com que a caixa torácica se expanda, aumentando desta forma a força para fora e reduzindo a pressão transpulmonar e alveolar. Isso resulta em uma queda da pressão em relação à pressão atmosférica fazendo com que o ar entre nos pulmões, já que ele se desloca por diferença de pressão, do lugar de maior pressão para o de menor pressão. A complacência pulmonar irá determinar o quanto de pressão é necessária para expandir, ou seja, quanto maior a complacência, maior será a distensibilidade e menor será a pressão necessária para expansão⁽¹²⁾.

Já no momento da expiração ocorre o movimento inverso, que é passivo na expiração tranquila, ou seja, não há necessidade de contração muscular. Os músculos inspiratórios relaxam, fazendo com que a força que foi exercida para fora da parede torácica reduza e a força de retração pulmonar aumente, resultando em uma pressão transpulmonar e alveolar menos negativa, fazendo com que o ar se desloque para atmosfera que então ficará mais negativa, isto é, ocorre a expiração⁽¹²⁾.

A complacência pulmonar aumentada e a elastância reduzida geram um menor recuo elástico do pulmão, dificultando o fluxo expiratório e demandando mais tempo para colocar o ar para fora dos pulmões. Em alguns casos ocorre o acúmulo de ar acima do que era esperado, o que é chamado de hiperinsuflação pulmonar (HP)⁽¹³⁾.

2.2 HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR

A HP é uma disfunção que pode ocorrer em pacientes com DPOC mesmo no início da doença. Para explicar a HP é preciso mencionar novamente a limitação do fluxo expiratório que é a marca fisiopatológica da DPOC, causada pelos

efeitos duplos de destruição permanente do parênquima pulmonar e da disfunção das vias aéreas. Essas limitações aumentam o aprisionamento de ar de forma progressiva durante a expiração, resultando em um maior volume de ar remanescente no pulmão ao final da expiração espontânea^(1, 14). A destruição enfisematosa da matriz do tecido conjuntivo dos pulmões leva ao aumento da complacência pulmonar interna e da retração externa da parede torácica no final da expiração, resultando em aumento do volume pulmonar expiratório final (VPEF), o que é chamado de HP estática⁽¹⁵⁾.

Em pacientes com DPOC o aumento do VPEF também pode acontecer dinamicamente, influenciado pelo padrão respiratório. Se a frequência respiratória aumenta abruptamente, o tempo expiratório diminui e o volume corrente aumenta significativamente, sendo então o aprisionamento aéreo inevitável, o que é denominado de hiperinsuflação dinâmica (HD)⁽¹⁵⁾. Em outras palavras, a HD se refere ao aumento variável e temporário do VPEF acima do seu valor basal, que ocorre quando uma inspiração é iniciada antes da expiração completa anterior, reduzindo assim a capacidade inspiratória (CI) frente ao esforço físico, por exemplo, como está representado na Figura 1⁽¹¹⁾.

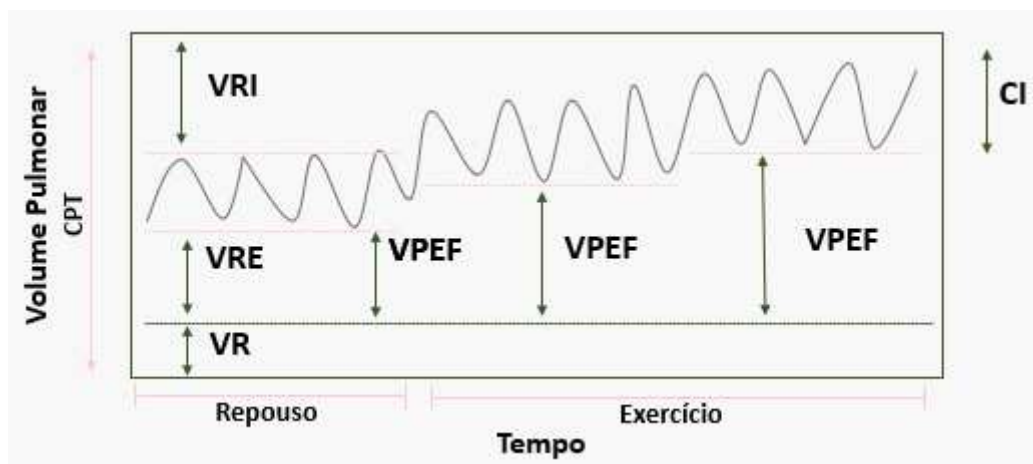


Figura 1. Gráfico de capacidades e volumes pulmonares no repouso e exercício. CPT: Capacidade pulmonar total, VRI: Volume reserva inspiratório, VRE: Volume de reserva expiratório, VR: Volume residual, VPEF: Volume pulmonar expiratório final, CI: Capacidade inspiratória. Fonte: elaborado pela autora.

A HD leva o indivíduo com DPOC a respirar próximo da capacidade pulmonar total (CPT), o que significa que os músculos inspiratórios estarão encurtados, funcionalmente enfraquecidos e ainda terão que lidar com um aumento

da carga mecânica elástica e do limiar inspiratório. Ou seja, há um desequilíbrio mecânico, que se relaciona com aumento da dispneia. A diferença entre o volume pulmonar inspiratório final e a CPT, que corresponde ao volume de reserva inspiratória, determina em grande parte a relação entre o impulso neural inspiratório e a resposta mecânica/muscular do sistema respiratório. Portanto, é o que está mais fortemente relacionado com o grau de dispneia experimentado pelo paciente com DPOC durante o esforço⁽¹⁵⁾.

Em indivíduos saudáveis destreinados, uma estratégia é adotada para otimizar a função da musculatura respiratória e minimizar o desconforto respiratório durante o esforço, reduzindo o VPEF, o que evita uma invasão do volume pulmonar inspiratório final. Além disso, a contração muscular expiratória mais vigorosa armazena energia na parede torácica, que é liberada durante a inspiração precoce, auxiliando os músculos inspiratórios e resultando em um menor desconforto respiratório mesmo quando a demanda ventilatória é aumentada durante esforço⁽¹⁶⁾. No entanto, esta estratégia não se aplica a indivíduos com DPOC devido ao comprometimento do esvaziamento pulmonar causado pelas anormalidades mecânicas da doença. Nessas circunstâncias, o tempo disponível durante a expiração espontânea é insuficiente para permitir que o VPEF diminua para seu volume natural de relaxamento, resultando em aprisionamento de ar ou HD e conseqüentemente resultando no sintoma de desconforto respiratório (dispneia), que é característico da doença⁽¹⁶⁾.

A dispneia é uma manifestação característica da DPOC, mas não é a única, pois a DPOC cursa com manifestações que podem ser tanto de origem pulmonar quanto extrapulmonar. Dentre as manifestações pulmonares estão a dispneia, a tosse com ou sem produção de secreção, sibilos e desconforto torácico, que variam em intensidade de paciente para paciente. Já as manifestações extrapulmonares são caracterizados principalmente pela fadiga e disfunção muscular periférica, descondicionamento físico, alterações nutricionais e inatividade física^(1, 17).

2.3 DISPNEIA

A dispneia crônica e progressiva é o principal sintoma da DPOC e é uma das principais causas de incapacidade e ansiedade associadas à doença. Além disso, é preditora independente de mortalidade e está associada com níveis baixos

de atividade física de vida diária (AFVD), baixa capacidade de exercício e comprometimento da qualidade de vida^(3, 17). A dispneia é definida como “uma experiência subjetiva de desconforto respiratório, que consiste em sensações qualitativamente distintas que variam de intensidade”. Ela deriva de interações multifatoriais e só pode ser percebida pelas pessoas que a experimentam, ou seja, a sua avaliação é feita por meio do autorrelato. Por este motivo não deve ser confundida com os sinais de dificuldade respiratória, como a taquipneia, uso de musculatura acessória e retrações intercostais, pois eles não avaliam os mesmos conceitos e não são equivalentes⁽⁴⁾.

Este sintoma (dispneia) também pode ser classificado em 3 domínios principais segundo o *statement of dyspnea*⁽⁴⁾, a saber: 1) experiência sensório perceptiva, ou seja, como o sujeito sente a respiração; 2) angústia afetiva, definido como a percepção do sujeito de como a respiração é angustiante; e 3) impacto sobre os sintomas/doença, que trata-se de como a dispneia afeta a capacidade funcional, emprego, qualidade de vida ou estado de saúde⁽⁴⁾.

2.3.1 Avaliação Sensório Perceptiva da Dispneia

A avaliação do aspecto sensório perceptivo da dispneia é amplamente e comumente realizada por meio da escala de Borg para dispneia (BORG-D). Trata-se de uma escala simples que foi desenvolvida em 1970 para classificar o esforço percebido pelo próprio paciente em uma escala de 6 a 20. Posteriormente foi modificada para a classificação de 0 a 10 pontos tão amplamente utilizada hoje em dia, com expressões verbais de gravidade ancoradas em números específicos, tendo como objetivo facilitar as respostas e comparações^(5, 9). Essa escala já foi validada em grandes ensaios clínicos multinacionais, assim como mostrou-se tanto reprodutível quanto responsiva a intervenções⁽⁶⁻⁸⁾. A escala BORG-D é amplamente utilizada inclusive em âmbito clínico para classificar a intensidade da dispneia durante o esforço, durante a avaliação e treinamento físico⁽⁶⁾.

Interpretar e reconhecer os sintomas da dispneia durante o esforço é fundamental no tratamento da DPOC, e os testes de exercício são meios para avaliação da dispneia durante o esforço. Dentre os testes de exercício mais utilizados estão o teste cardiopulmonar de esforço (TCPE)⁽¹¹⁾ e o TC6min, que é o teste mais utilizado em programas de reabilitação pulmonar em todo o mundo⁽¹²⁾.

O TC6min apresenta excelente validade e confiabilidade e avalia a capacidade funcional de exercício. Os pacientes são orientados a andar o mais rápido possível em 6 minutos, em um corredor plano de 30 metros. O desfecho principal do teste é a distância percorrida em metros, mas outros desfechos como percepção da dispneia, fadiga, pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de pulso de oxigênio também são importantes para compreensão do resultado do teste. A dispneia pode ser um importante fator determinante do desempenho do teste em pacientes com doenças crônicas⁽¹²⁾ e a sua interpretação geralmente não se dá de forma isolada, mas em conjunto com os outros parâmetros fisiológicos avaliados no teste⁽⁷⁾. No entanto, interpretar e compreender os mecanismos da dispneia durante o esforço não é uma tarefa fácil devido à complexidade desse sintoma, sendo um desafio até hoje na literatura⁽¹³⁾.

2.3.2 Mecanismos da Dispneia

Atualmente a explicação da dispneia mais apoiada pelos estudos é a teoria da dissociação neuro-mecânica ou também conhecida como desequilíbrio da demanda-capacidade. Segundo a teoria, quando há um estímulo para inspiração, pode haver uma resposta inadequada, ou seja, pode haver uma incompatibilidade entre o aumento do impulso neural inspiratório e da resposta mecânica respiratória⁽¹⁵⁾.

Em pacientes com DPOC, os distúrbios químicos e as restrições mecânicas são as causas do aumento do impulso neural inspiratório, principalmente durante o exercício. A anormalidade nas trocas gasosas pulmonares, o desequilíbrio ácido-base, a ventilação pulmonar inadequada, a hipoxemia, a limitação do fluxo expiratório, somados à HP estática e HD são os fatores químicos e mecânicos da doença responsáveis pela dissociação neuro mecânica⁽¹⁵⁾, que estão representados na Figura 2.

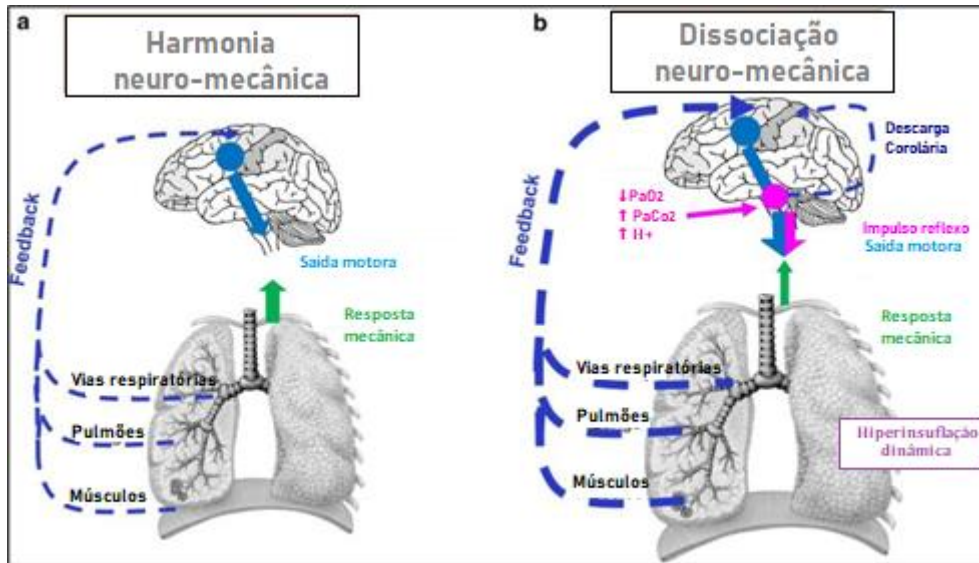


Fig 2. Dissociação neuro mecânica⁽¹⁵⁾.

Fonte: Adaptado da Clin Chest Med. Copyright (2019), com permissão da Elsevier.

Dentre os fatores mecânicos, a HP é apontada como um dos potenciais determinantes da dispneia, fornecendo informações a respeito da extensão da dissociação neuro-mecânica do sistema respiratório e se mostrando fortemente correlacionada com a intensidade do sintoma⁽¹⁸⁾.

2.3.3 Dispneia e Sua Relação Com a HD

O'Donnell et. al.⁽¹⁵⁾ reportaram que a HD é um importante fator para explicar a dispneia durante o esforço em pacientes com DPOC. Naquele estudo a HD foi avaliada por meio das medidas do volume de reserva inspiratório (VRI) dinâmico durante o TCPE realizado no cicloergômetro. Concluiu-se que a HD é o preditor mais forte da dispneia dentre os parâmetros ventilatórios avaliados no teste⁽¹⁹⁾. Na literatura recente a HD continua mostrando-se como um dos principais fatores que associados à dispneia, pois O'Donnell et. al. relatam na publicação de novos *insights* sobre o sintoma que a redução do VRI continua sendo um importante fator relacionado à sua classificação⁽¹⁵⁾.

Marin et. al.⁽¹⁰⁾ também investigaram a relação da HD com a dispneia por meio de medidas da capacidade inspiratória durante o TC6min. O estudo objetivou verificar se a HD medida pela CI durante um teste de campo seria capaz de identificar a HD e se essa medida iria se correlacionar com a dispneia. O resultado encontrado foi que mesmo um teste de caminhada relativamente simples como o TC6min resulta

em HD em pacientes com DPOC, que pode ser facilmente determinada pelas medidas de CI⁽¹⁰⁾. Além disso, assim como encontrado no estudo descrito anteriormente⁽¹⁰⁾, no estudo de Marin et al.⁽¹⁰⁾ o aumento da percepção da dispneia durante o teste se correlacionou com o grau de HD. No entanto, a amostra do estudo era representada apenas por homens⁽¹⁰⁾, e desta forma os resultados não podem ser estendidos para as mulheres. Estudos prévios já investigaram as diferenças na percepção da dispneia entre homens e mulheres e este é um ponto importante para ser discutido⁽²⁰⁻²²⁾.

2.3.4 Dispneia e a Diferença de Percepção Entre os Sexos

A avaliação do comportamento da DPOC e da dispneia em ambos os sexos é necessária pelas diferenças apresentadas por eles nas manifestações da doença⁽²³⁾. A DPOC inicialmente tinha um caráter de maior acometimento em homens e por muito tempo as mulheres foram subdiagnosticadas. Esse cenário vem se modificando ao decorrer dos anos, com o aumento da prevalência da doença nas mulheres. Isso pode ser atribuído, em grande parte, ao aumento do consumo tabágico entre as mulheres nos último 50 anos⁽²³⁾.

Sabe-se que as mulheres são mais suscetíveis aos efeitos do fumo pois apresentam função pulmonar pior em relação aos homens, mesmo com uma menor exposição ao tabaco. A maior suscetibilidade aos efeitos do cigarro em mulheres pode ser resultado de uma série de fatores, como maior predisposição genética e um efeito deletério desproporcional devido às diferenças estruturais e fisiológicas. Por exemplo, as vias aéreas e os pulmões das mulheres são menores, e conseqüentemente a mesma intensidade de tabagismo irá provocar nelas um dano proporcionalmente maior à exposição⁽²³⁾. Existem também evidências que mostram que o padrão de crescimento parenquimatoso das vias aéreas é diferente entre os sexos, e descobriu-se que os homens adultos apresentam vias aéreas com diâmetro aproximadamente 17% maior do que as vias aéreas das mulheres. Uma outra diferença estrutural são os músculos respiratórios, que geralmente geram menores pressões inspiratórias e expiratórias nas mulheres⁽²⁴⁾.

Como consequência, é de se esperar que diferenças na função pulmonar sejam encontradas entre os sexos. É conhecido que as mulheres apresentam menores volumes pulmonares e menores taxas de fluxo expiratório máximo em relação aos homens, mesmo quando corrigidas para altura. As mulheres apresentam menores taxas de pico de fluxo expiratório e menor capacidade vital.

Durante o esforço elas apresentam uma capacidade menor de gerar ventilação em relação aos homens. O VPEF é significativamente maior em comparação os homens no exercício máximo, assim como o trabalho respiratório é maior. Por fim, sabe-se também que as mulheres apresentam maior hiperinsuflação estática^(24, 25).

A diferença da dispneia entre os sexos não se dá apenas nos fatores mecânicos e fisiológicos, mas também nas diferenças de percepção de sintomas. Sabe-se que as mulheres são mais afetadas pelos sintomas, pois mesmo quando apresentam uma menor gravidade da doença elas relatam uma percepção de dispneia mais intensa quando comparadas aos homens. Isso resulta em um pior desempenho frente ao esforço, pois para elas ocorre precocemente um aumento acentuado da sensação de falta de ar⁽²¹⁾. Finalmente, fatores emocionais como ansiedade e depressão não devem ser desconsiderados, pois a literatura já traz que também são potenciais influenciadores nas diferenças de percepção da dispneia entre os sexos⁽²⁰⁾.

2.4 HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA E AVALIAÇÃO

Como mencionado previamente, a HD é um dos fatores potencialmente relacionados à dispneia, além de ser um preditor independente de mortalidade quando somado ao comprometimento do exercício em pacientes com DPOC⁽¹⁸⁾. A avaliação da HD geralmente é realizada por meio de medidas da CI, que podem ser realizadas antes e após o esforço, ou ainda antes, durante e após, por meio de manobras seriadas que refletem com precisão as alterações no VPEF desde que a capacidade pulmonar total permaneça inalterada, como geralmente ocorre durante os testes de exercício⁽¹¹⁾.

As medidas seriadas de CI são realizadas com um espirômetro portátil, com máscara facial acoplada ao paciente. Durante a avaliação é solicitado que o indivíduo inspire até a sua capacidade pulmonar total e expire até o volume residual funcional de forma lenta. Considera-se a ocorrência de HD quando o indivíduo apresentar ao longo ou ao final do teste uma redução de no mínimo 150 ml ou 10% da CI em relação a medida de repouso (pré-teste)⁽²⁶⁾.

Medidas alternativas para avaliação da HD já foram propostas na literatura, como por exemplo o teste de taquipneia com ritmo de metrônomo. Para esse teste são necessários equipamentos como o espirômetro para mensurar a CI antes e depois do teste e um metrônomo que irá marcar o ritmo respiratório por 20

segundos. O teste tem o intuito de realizar uma triagem de pacientes com HD, sem utilizar o TCPE ou outro teste de exercício, a fim de reduzir a complexidade da avaliação, embora ele ainda precise de investigações mais aprofundadas quanto às suas propriedades métricas⁽²⁷⁾.

Outra medida adicionalmente investigada para avaliação da HD é o índice que utiliza as medidas de taxa de fluxo expiratório próximo ao final da expiração, durante uma respiração corrente, que irá mensurar o fluxo expiratório entre 0,6 e 0,04 segundos antes do início da inspiração por meio de um pneumotacógrafo aquecido. Um estudo encontrou que os valores são maiores em indivíduos com DPOC quando comparados com saudáveis e que há correlação entre a medida e a CI⁽²⁸⁾.

O interesse em buscar novas formas de avaliação da HD já foi explicitado na literatura, contudo as medidas propostas necessitam de equipamentos adequados e específicos e de profissionais bem treinados para execução das manobras. Isso pode dificultar o acesso da avaliação da HD para muitos, tanto no contexto da pesquisa quanto principalmente na prática clínica. No entanto, ainda não parece ter sido estudada nenhuma medida mais simples e facilmente acessível economicamente para identificar a ocorrência de HD durante o esforço físico.

3 OBJETIVOS

O objetivo desta dissertação de mestrado foi investigar uma medida mais simples e acessível para identificar a ocorrência de HD no esforço por meio da identificação de um ponto de corte na escala de Borg dispneia aplicada durante o TC6min, que identifique indivíduos com DPOC estável (homens e/ou mulheres) que desenvolvem HD durante o TC6min. Secundariamente, o estudo também objetivou comparar os desfechos clínicos (i.e., antropométricos, de função pulmonar e capacidade de exercício) entre homens e mulheres, a fim de identificar eventuais diferenças entre eles.

4 REFERÊNCIAS

1. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):24-36.
2. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):972-7.
3. Velloso M, Jardim JR. Functionality of patients with chronic obstructive pulmonary disease: energy conservation techniques. *J Bras Pneumol.* 2006;32(6):580-6.
4. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435-52.
5. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med.* 1970;2(2):92-8.
6. O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, He Z, Lam YM, Hamilton A, et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(4):866-74.
7. Silverman M, Barry J, Hellerstein H, Janos J, Kelsen S. Variability of the perceived sense of effort in breathing during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(1):206-9.
8. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD.* 2005;2(1):105-10.

9. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
10. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1395-9.
11. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J.* 2012;40(2):322-9.
12. West J. B MD, Ph. D., D. Sc. . *Fisiologia respiratória.* sexta edição. Tamboré: Manole Ltda; 2002.
13. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J.* 2013;22(1):101-11.
14. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev* 2006;15(100):61-7.
15. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther.* 2020;37(1):41-60.
16. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med.* 2013; 2013:956081.
17. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(10):1979-85.

18. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):770-7.
19. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1351-7.
20. Guenette JA, Jensen D, Webb KA, Ofir D, Raghavan N, O'Donnell DE. Sex differences in exertional dyspnea in patients with mild COPD: physiological mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;177(3):218-27.
21. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Sex differences in the perceived intensity of breathlessness during exercise with advancing age. *J Appl Physiol* 2008;104(6):1583-93.
22. Lamprecht B, Vanfleteren LE, Studnicka M, Allison M, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. Sex-related differences in respiratory symptoms: results from the BOLD Study. *Eur Respir J.* 2013;42(3):858-60.
23. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Transl Res.* 2013;162(4):208-18.
24. Sheel AW, Guenette JA. Mechanics of breathing during exercise in men and women: sex versus body size differences? *Exerc Sport Sci Rev.* 2008;36(3):128-34.
25. Laviolette L, Lacasse Y, Doucet M, Lacasse M, Marquis K, Saey D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in women. *Can Respir J.* 2007;14(2):93-8.
26. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):153-61.

27. Lahaije AJ, Willems LM, van Hees HW, Dekhuijzen PN, van Helvoort HA, Heijdra YF. Diagnostic accuracy of metronome-paced tachypnea to detect dynamic hyperinflation. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(1):62-9.

28. Bake B, Houtz B, Sjölund P. High tidal end expiratory flow--an index of dynamic hyperinflation? *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27(2):116-21.

5 ARTIGO

Formatado para submissão como *Short Communication* segundo as normas do periódico *Pulmonology*

Title: Use of the Borg dyspnea scale to identify dynamic hyperinflation during the 6MWT in individuals with moderate-severe COPD

Authors: Ana Paula Vicentin Melendi de Freitas^a; Leticia Fernandes Belo^a; Larissa Martinez^a; Nidia Aparecida Hernandes^a; Fabio Pitta^a.

^a Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy (LFIP), Department of Physiotherapy, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Brazil.

Corresponding Author:

Prof. Fabio Pitta

Departamento de Fisioterapia – CCS, Hospital Universitário de Londrina

Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária, 86038-350 – Londrina, Paraná, Brazil

Phone number: +55 43 3371 2477

E-mail: fabiopitta@uel.br

Authors' contribution: APVMF, LFB and FP contributed to the conception and statistical analysis, interpretation of results, writing and revision of the preliminary version. LM and NAH contributed to data collection, study design and revision of the paper. All authors contributed to the final version and approved it.

ABSTRACT

Background: Dynamic hyperinflation (DH) may be a determinant of dyspnea in individuals with COPD, and its assessment is important for disease management. The identification of 'hyperinflators' by a simple measure such as the Borg dyspnea scale (BORG-D) could provide an easier and more affordable way to identify the occurrence of DH during exertion. **Objective:** To propose a cutoff point for BORG-D that identifies individuals with COPD (men and/or women) who hyperinflate during exertion, and to compare the clinical outcomes between sexes. **Methods:** DH was evaluated during the 6-minute walk test (6MWT) in individuals with stable COPD, and the best cutoff point for post-pre change in the BORG-D scale during the 6MWT was identified through the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** 24 individuals (67 ± 6 years; FEV_1 $56 \pm 18\%$ predicted) were studied, and 18 of them (i.e., 75%) developed DH. A cutoff point of 2.75 points was identified for men (AUC: 0.84; Sensibility 81%; Specificity 100%). No satisfactory cutoff point was found for women. Men ($n=13$) and women ($n=11$) showed differences in age (69 ± 5 vs 64 ± 7 years, respectively), FEV_1 % (47 ± 14 vs 64 ± 17 % predicted), RV/TLC ratio (53 ± 6 vs 46 ± 7 L) and Δ post-pre SpO_2 (-6 ± 3 vs $-2 \pm 3\%$) ($P < 0.05$ for all). **Conclusion:** An increase ≥ 3 points in the Borg dyspnea scale after the 6MWT was able to satisfactorily identify men with moderate/severe COPD who hyperinflate during the test. No satisfactory cutoff point was found for women, possibly because their disease was less severe.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Dyspnea; Dynamic Hyperinflation; Cutoff point.

ABBREVIATION LIST

COPD - Chronic obstructive pulmonary disease

DH - Dynamic hyperinflation

EELV - End-expiratory lung volume

IC - Inspiratory capacity

BORG-D - Borg dyspnea scale

6MWT - 6-minute walk test

AUC - area under the curve

ROC - Receiver operating characteristic

FEV₁ - Forced expiratory volume in the first second

BMI - Body mass index

RV/TLC - Residual volume/total lung capacity

INTRODUCTION

In individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the discomfort caused by dyspnea may worsen during exertion, and dynamic hyperinflation (DH) may be one of its determinants⁽¹⁾. DH is the temporary increase of the end-expiratory lung volume (EELV) above baseline values, with consecutive reduction of the inspiratory capacity (IC), which occurs when ventilatory demand is acutely increased, e.g., during exertion⁽²⁾. The assessment of DH during exertion can be limited in clinical settings in case there is a need for expensive and specific equipment and trained assessors⁽²⁾. For this reason, this study aimed to find out whether an easy and affordable tool to assess dyspnea, the Borg dyspnea scale ⁽³⁾ (BORG-D), may have a cutoff point capable of identifying individuals with stable COPD who develop DH during the 6MWT. Further, it also aimed to investigate if the dyspnea reported by women and men with COPD is similarly associated with other clinical outcomes in this population.

MATERIAL AND METHODS

This is a cross-sectional analysis developed with data previously collected in a convenience consecutive sample of individuals with COPD at the Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy of the Universidade Estadual de Londrina, Brazil, and previously published elsewhere⁽⁴⁾. Inclusion and exclusion criteria may be found in the original publication⁽⁴⁾. The protocol was approved by the institution's ethics committee (#151/2013) and all participants signed an informed consent form.

The 6MWT was performed according to international standardization⁽⁵⁾. Dyspnea during exercise was quantified using the BORG-D ranging from 0 (no dyspnea) to 10 (maximum dyspnea), whereas the variation of dyspnea was self-

reported immediately after the 6MWT minus the value reported immediately before the test (Δ _BORG-D) was used for analysis. Patients were instructed before the application of the BORG-D scale following the recommendations of the test and were familiar with the scale since it was used in other tests applied in the original study. The Δ SpO₂/distance index was determined as the ratio of SpO₂ pre – post divided by the 6MWT distance x 100. Serial assessments of IC were performed using a portable spirometer (Spiropalm, Cosmed, Italy) in order to quantify DH during the 6MWT. The device's original face mask model was used for all patients. There were no complaints concerning the use of the mask, and there was good reproducibility as tested in the original study⁽⁴⁾. Measures were done at rest, 2 and 4 minutes after the beginning of the test, 15 seconds before completion, and immediately at the end of the test. DH was defined by a reduction in IC over the test (delta) of at least 150 ml or 10% relative to the value measured at rest (i.e., pre-test)⁽²⁾.

Data were described as mean \pm standard deviation or median [interquartile range 25-75%] according to normality in distribution analyzed by the Shapiro-Wilk test. The cutoff point for Δ _BORG-D post-pre was verified by the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC). Differences between sexes were analyzed through parametric, non-parametric and Chi-square tests, according to the nature of the variable and normality in data distribution. The software used was SPSS version 22.0 (IBM, USA) with a statistical significance level settled as $p < 0.05$.

RESULTS

Twenty-four individuals (67 \pm 6 years old; BMI 29 \pm 5 Kg/m²; FEV₁ 56 \pm 18 % predicted; 6MWT 459 \pm 46m) were studied. Out of these, 18 (i.e., 75% of the sample) developed DH, i.e., were 'hyperinflators'. Table 1 shows the sample characteristics and

their respective comparisons according to sex. Men (n=13) and women (n=11) with COPD presented differences in age, disease severity, static hyperinflation and variation in pulse oxygen saturation during the 6MWT. Delta IC during the 6MWT was -0.48 ± 0.40 ml for the overall sample, with a difference between sexes showing a *P* value of 0.107.

Table 1: Sample characteristics.

Variable	Overall (n=24)	Men (n=13)	Women (n=11)	<i>P</i> value (men vs women)
Age (years)	67 ± 6	69 ± 5	64 ± 7	0.039
BMI (kg/m²)	29 ± 4,9	29±6	28 ± 6	0.800
FEV₁ (% predicted)	56 ± 18	47 ± 14	64 ± 17	0.018
IC pre 6MWT (L)	2.22 ± 0.54	2.79 ± 0.73	2.51 ± 0.66	0.341
Δ IC nadir-pre 6MWT (L)	-0.48 ± 0.40	-0.61 ± 0.42	-0.35 ± 0.35	0.107
RV/TLC ratio	50 ± 8	53 ± 6	46 ± 7	0.025
6MWT (m)	459 ± 46	467 ± 60	449 ± 22	0.342
6MWT (% predicted)	88 ± 11	87 ± 12	90 ± 8	0.538
DH Yes/No (n[%])	18[75] / 6[25]	11[85] / 2[15]	7[64] / 4[36]	0.478
SpO₂ post-6MWT (%)	91 ± 5	89 ± 5	92 ± 4	0.212
Δ SpO₂ post-pre 6MWT(%)	-4 ± 3	-6 ± 3	-2 ± 3	0.021
ΔSpO₂/distance index	0.60 ± 0.83	0.90 ± 0.85	0.25 ± 0.69	0.054
Δ BORG D (points)	3.4 ± 2.1	3.8 ± 2.2	2.7 ± 1.9	0.179
Δ BORG F (points)	2.1 ± 2.2	2.6 ± 2.4	1.5 ± 1.9	0.275
Literate Yes/No (n[%])	23[96] / 1[4]	13[100] / 0[0]	10[91] / 1[9]	0.458

Data presented in absolute frequency, mean ± standard deviation or median [interquartile range 25% -75%]. BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in the first second; IC: Inspiratory capacity; 6MWT: 6- minute walking test; L: liters; RV: residual volume; TLC: total lung capacity; DH: Dynamic Hyperinflation; SpO₂: Pulse oxygen saturation; Index Δ SpO₂/distance: ratio of SpO₂ pre-post to 6MWD x 100. BORG D: Borg dyspnea; BORG F: Borg fatigue.

It was not possible to establish a satisfactory cutoff point for the whole group, as represented in Figure 1A. For this reason, a separate analysis was done according to sex. The cutoff point for Δ _BORG-D in men was 2.75 points, with an AUC of 0.84, sensibility of 81% and specificity of 100% (Figure 1B). For women, no satisfactory cutoff point was identified (Figure 1C).

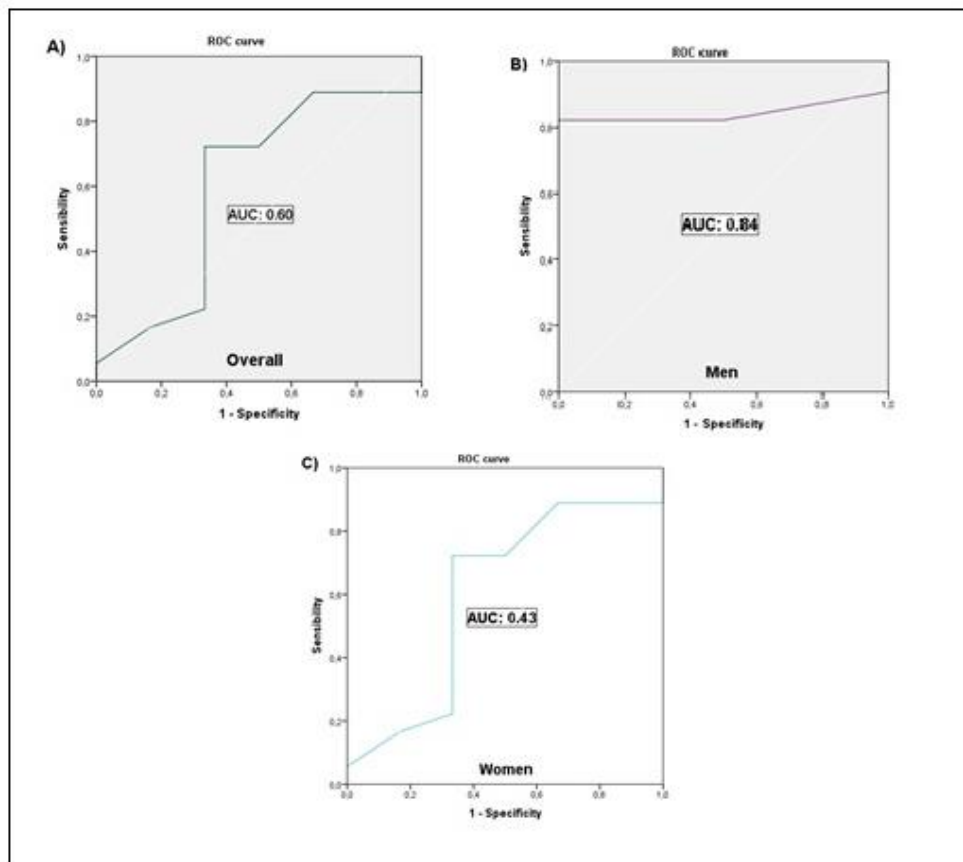


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve of the delta cutoff point of the Borg dyspnea scale to identify dynamic hyperinflation (DH) in individuals with COPD during the 6-minute walk test (6MWT) (Δ _BORG-D post-pre 6MWT). A) overall sample (n=24) with area under curve (AUC): 0.60, sensibility: 72% and specificity: 67% for the cutoff point of 2.75; B) men (n=13) with AUC: 0.84, sensibility: 81% and specificity: 100% for the cutoff point of 2.75; C) women (n=11) with AUC: 0.43, sensibility: 86% e specificity: 50% for the cutoff point of 1.75.

DISCUSSION

Marin et. al.⁽¹⁾ have previously shown association between DH and BORG-D during the 6MWT. The present study corroborates these findings and further advances by proposing an accessible measure to identify men with moderate-severe stable COPD who develop DH during exertion. The cutoff point found was an increase of ≥ 2.75 (or 3) points in the Borg dyspnea scale after the 6MWT, with 84% sensitivity and 100% specificity. This means that men who showed a change equal to or greater than this value are possible hyperinflators, and this is a novel finding in the literature about the relationship between dyspnea and DH during exertion. It is worthwhile to notice that in this sample it was not possible to establish a reliable cutoff point for women with COPD. The non-feasibility to find a cutoff point for women is likely explained by the fact the female participants in this sample were younger, had less severe disease, less static hyperinflation and lower change in oxygen saturation than the male participants.

Previous literature described that hyperinflation may be related to various clinical outcomes in addition to dyspnea. Abdelwahab et. al.⁽⁶⁾ found that severe hyperinflation can be predicted by the index between ΔSpO_2 and distance achieved in the 6MWT, and the proposed cutoff point was 0.6. In the present study, the overall sample and the group of men had values above this cutoff, unlike the group of women. This corroborates with the finding of higher DH in men, although comparable increase in DH during exertion between men and women have been previously described⁽⁷⁾. The characteristics of the present female sample may have heavily contributed to the fact that no cutoff point was identified for women. A study with a sample of slightly older women with more severe disease and more pronounced static hyperinflation may be necessary to identify such a cutoff. Further, previous literature also described that is common for women with COPD to be more symptomatic than men, even with milder

disease severity, and this can be justified by the reduced ventilatory reserve that contributes to women reaching the TLC limit faster⁽⁸⁾. Therefore, a female-specific cutoff may in fact be necessary.

As abovementioned, another difference found between sexes was hyperinflation, since women showed lower RV/TLC ratio (i.e., less hyperinflation) compared to men. Perhaps static hyperinflation is better related to dyspnea in women than in men; previous studies with mixed samples have shown that there is association between these outcomes⁽⁹⁾, as well as concerning FEV₁ and SpO₂⁽¹⁰⁾. Further studies are needed to better understand the mechanisms of dyspnea in women.

Despite its novelties, the present study has limitations such as the small sample size and lack of testing of the cutoff on a larger sample. Furthermore, a convenience sample of consecutive individuals with COPD was used in which women had different characteristics than men, and perhaps the design could have encompassed matched groups of male and female patients with similar characteristics. New studies with larger samples, similar characteristics between the sexes (including disease severity and static hyperinflation), a wider range of disease severity and with other relevant outcomes can be useful to expand the understanding on the present results.

In conclusion, an increase ≥ 2.75 (or 3) points in the Borg dyspnea scale after the 6MWT was able to satisfactorily identify men with moderate/severe COPD who hyperinflate during the test. No satisfactory cutoff point was found for women, possibly because their disease was less severe.

REFERENCES

1. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the

6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1395-9.

2. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J.* 2012;40(2):322-9.

3. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.

4. Martinez L, Rodrigues D, Donária L, Furlanetto KC, Machado FVC, Schneider LP, et al. Difference Between Slow and Forced Vital Capacity and Its Relationship with Dynamic Hyperinflation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2019;197(1):9-13.

5. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-46.

6. Abdelwahab HW, Radi AA, Shata HM, Ehab A. $\Delta\text{SpO}_2/\text{distance}$ ratio from the six-minute walk test in evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med.* 2022 (online ahead of print).

7. Laviolette L, O'Donnell DE, Webb KA, Hamilton AL, Kesten S, Maltais F. Performance during constant workrate cycling exercise in women with COPD and hyperinflation. *COPD.* 2009;6(5):340-51.

8. Skoczyński S, Zejda J, Brożek G, Glinka K, Waz S, Kotulska B, et al. Clinical importance of sex differences in dyspnea and its sex related determinants in asthma and COPD patients. *Adv Med Sci.* 2019;64(2):303-8.

9. Quaalava EH, Falque L, Dupis JM, Sabatini M, Bernady A, Nguyen L, et al. The determinants of dyspnoea evaluated by the mMRC scale: The French Palomb cohort. *Resp. Med. Research.* 2020; 79: 1000803.

10. Díaz AA, Morales A, Díaz JC, Ramos C, Klaassen J, et. al. Díaz AA, Morales A, Díaz JC, Ramos C, Klaassen J, Saldías F, Aravena C, Díaz R, Lisboa C, Washko GR, Díaz O. CT and physiologic determinants of dyspnea and exercise capacity during the six-minute walk test in mild COPD. *Respir Med.* 2013. 107(4):570-9.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação acrescenta à literatura uma proposta de ponto de corte de variação $\geq 2,75$ (ou 3) pontos na escala BORG-D no pós-pré TC6min capaz de identificar homens com DPOC moderada/grave que hiperinsuflam durante o teste, disponibilizando desta forma uma possível identificação mais simples e acessível da HD para esse sexo.

O presente estudo não identificou um ponto de corte satisfatório para as mulheres. Isso pode se dar pelas características da amostra atual. As mulheres eram mais novas, com menor gravidade da doença, menos hiperinsuflação estática e menor dessaturação de oxigênio após o TC6min. Sendo assim, estudos com uma amostra de mulheres com DPOC que apresentem maior comprometimento pulmonar serão de grande valia para a identificação de um ponto de corte para esse sexo. Finalmente, considerando os resultados apresentados, destaca-se a importância do entendimento das diferenças entre os sexos no que diz respeito à dispneia e hiperinsuflação dinâmica.

7 APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa “Estudo cruzado para avaliar a relação entre a magnitude da hiperinsuflação dinâmica desenvolvida durante atividades de vida diária e o teste da caminhada de 6 minutos”, realizada no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar da Universidade Estadual de Londrina (Londrina, Brasil). O objetivo da pesquisa é avaliar e quantificar o aprisionamento de ar que ocorre durante as atividades simples de vida diária e também durante o teste de caminhada de seis minutos de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Além disso, objetiva-se estudar os possíveis fatores que possam influenciar no aprisionamento de ar durante atividades de vida diária (hiperinsuflação dinâmica) e determinar quais das atividades cotidianas (como por exemplo: caminhar livremente, caminhar segurando sacolas e organizar prateleiras) resultam em maior hiperinsuflação dinâmica e conseqüentemente sensação de falta de ar em pacientes com DPOC. As avaliações serão realizadas no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar da Universidade Estadual de Londrina (Londrina, Brasil). Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer custo ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que o presente estudo não acarreta qualquer risco para a integridade física ou moral dos indivíduos envolvidos, e que mesmo assim, se durante o estudo o(a) senhor(a) se sentir mal, poderemos encaminhar para atendimento no Hospital Universitário de Londrina. As informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Os benefícios esperados são principalmente para a prática clínica da Fisioterapia Respiratória, pois ao detectar em qual atividade do cotidiano existe maior aprisionamento de ar e também ao verificar se há relação entre a hiperinsuflação dinâmica durante um protocolo de atividades de vida diária e durante um simples teste de caminhada de seis minutos, a prescrição de atividade física terapêutica para o tratamento futuro dos pacientes com DPOC será diretamente influenciada, pois será possível mostrar quais atividades devem ser foco de adaptações, para que os indivíduos as realizem de forma mais eficiente do ponto de vista ventilatório. Com isso, também será possível traçar estratégias de tratamento específicas e eficazes

baseadas nas atividades que causam menor sensação de falta de ar, já que a hiperinsuflação dinâmica é uma das principais causas deste desconforto.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará por sua participação neste estudo. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa, como qualquer gasto com alimentação e transporte nos dias de avaliação.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contatar nos telefones (43) 3371 2477 ou 3371 2252 ou pessoalmente no Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná: Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária – Londrina – PR (perguntar pelo Professor Fábio de Oliveira Pitta – fabiopitta@uol.com.br ou no telefone (43) 91144621 (falar com Karina C. Furlanetto), ou ainda, procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone 33712490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Londrina, ___ de _____ de 2014.

Prof. Fábio de Oliveira Pitta
RG: 3626743-7

Pesquisador Responsável e Coordenador do Projeto

_____ (nome por extenso do sujeito de pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

Obs: Caso o participante da pesquisa seja menor de idade, deve ser incluído o campo para assinatura do menor e do responsável.

8 ANEXOS

ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de ética em Pesquisa

 UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA		 PARANÁ GOVERNO DO ESTADO	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS Universidade Estadual de Londrina Registro CONEP 5231			
Parecer CEP/UEL:	151/2013	CAAE:	20200113.7.0000.5231
Data da Relatoria:	19/09/2013	Pesquisador(a):	Fábio de Oliveira Pitta
Unidade/Órgão:	CCS - Progr. de Pós-Grad. em Ciências da Reabilitação		
Prezado(a) Senhor(a): O "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina" (Registro CONEP 5231) – de acordo com as orientações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto: "Estudo cruzado para avaliar a relação entre a magnitude da hiperinsuflação dinâmica desenvolvida durante atividades de vida diária e o teste da caminhada de 6 minutos."			
Situação do Projeto: Aprovado Informamos que deverá ser comunicada, por escrito, qualquer modificação que ocorra no desenvolvimento da pesquisa, bem como deverá apresentar ao CEP/UEL, via Plataforma Brasil, relatório final da pesquisa.			
Londrina, 19 de setembro de 2013.			
 Profa. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos Universidade Estadual de Londrina			
			

ANEXO B – Normas de formatação do periódico *Pulmonology*.

INTRODUCTION

Pulmonology (previously *Revista Portuguesa de Pneumologia*) will consider for publication papers (original articles or revisions, case reports, letters to the editor, commentaries etc) that are related directly or indirectly with the Respiratory System. The opinions expressed are exclusively the responsibility of the authors.

Only manuscripts containing original material which has not yet been published, wholly or partially (including tables and figures), and which have not been submitted to be published elsewhere, will be considered for publication. Before submitting manuscripts, authors must obtain all necessary authorizations for the publication of the submitted material. Texts should be written in English.

Types of article

Short publications: Preliminary results or new findings could lead to short publications. The text should not exceed 1000 words, excluding references and tables, and be organized into introduction, methods, results and discussion, with a maximum of 2 tables and/or figures in total and up to 10 references. The short publications should be submitted with formal abstracts in English, of not more than 250 words.

Manuscripts submitted to *Pulmonology* must conform to the recommendations indicated here and must be accompanied by a covering letter. The Editorial Board will acknowledge receipt of manuscripts, supplying information as to the orientation category given to the relevant article. Whenever there are editorial recommendations to changes to the manuscripts sent, the authors should supply a new version with an explanation of changes made. Correspondence between the authors and the journal should be conducted electronically, by the Elsevier Editorial System (<http://ees.elsevier.com/pulmoe>).

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex and gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the

article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information.](#)

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-

publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

- ***Present/permanent address.*** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Structured abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

The headings will consist of: «Introduction and Objectives», «Patients or Materials and Methods», «Results» and «Conclusions».

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using British spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

References*Citation in text*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the

reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify

it as a data reference. This identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference style

Text: Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;**163**:51;9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

2. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;**19**:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

3. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

4. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281;304.

Reference to a website:

5. Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset:

[dataset] 6. Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>. Note shortened form for last page number. e.g., 51;9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For

further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;**277**:927;34)(see also [Samples of Formatted References](#)).

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).