



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

LEILA DONÁRIA DE OLIVEIRA FERREIRA

**FUNÇÃO PULMONAR, FUNÇÃO FÍSICA, ATIVIDADE FÍSICA  
E COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO NA VIDA DIÁRIA EM  
PACIENTES COM DPOC**

LEILA DONÁRIA DE OLIVEIRA FERREIRA

**FUNÇÃO PULMONAR, FUNÇÃO FÍSICA, ATIVIDADE FÍSICA  
E COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO NA VIDA DIÁRIA EM  
PACIENTES COM DPOC**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná [UNOPAR]), apresentada à UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Oliveira Pitta

Londrina  
2019

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

Ferreira, Leila Donária de Oliveira .

FUNÇÃO PULMONAR, FUNÇÃO FÍSICA, ATIVIDADE FÍSICA E COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO NA VIDA DIÁRIA EM PACIENTES COM DPOC / Leila Donária de Oliveira Ferreira. - Londrina, 2019.  
134 f. : il.

Orientador: Fabio de Oliveira Pitta.

Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2019.

Inclui bibliografia.

1. doença pulmonar obstrutiva crônica - Tese. 2. função pulmonar - Tese. 3. estilo de vida sedentário - Tese. 4. mortalidade - Tese. I. Pitta, Fabio de Oliveira . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. III. Título.

LEILA DONÁRIA DE OLIVEIRA FERREIRA

**FUNÇÃO PULMONAR, FUNÇÃO FÍSICA, ATIVIDADE FÍSICA E  
COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO NA VIDA DIÁRIA EM PACIENTES  
COM DPOC**

Tese apresentada à UEL, no Doutorado em Ciências da Reabilitação, área e concentração em Ciências da Saúde, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor conferido pela Banca Examinadora formada pelos professores:

**BANCA EXAMINADORA**

---

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

---

Prof. Dra. Nidia Aparecida Hernandes  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dra. Karen Barros Parron Fernandes  
Universidade Pitágoras - UNOPAR

---

Prof. Dr. Olavo Franco Ferreira Filho  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Rafael de Barreto Mesquita  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Londrina, 25 de março de 2019.

*Dedico este trabalho ao meu esposo Gabriel por seu apoio incondicional, por acreditar em mim e por estar ao meu lado durante todo esse processo.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que durante esses quatro anos, em muitos momentos, me segurou no colo. O Senhor foi meu sustento nos momentos mais difíceis. Obrigada pelas preciosas pessoas que colocaste em meu caminho que me ajudaram a continuar. Eu te louvo e agradeço por esse momento.

Ao meu marido Gabriel, que me faz querer ser melhor a cada dia. Você me inspira apenas com o olhar. Não há palavras que possam descrever o meu amor e a minha gratidão eterna por ter você ao meu lado. Obrigada por todos os dias escolher nossa família. Obrigada por ser o melhor marido e pai do mundo.

Ao meu companheiro de doutorado Gabinho, meu amado filho. Ainda no meu ventre, cursamos todas as aulas e estágios, revisamos artigos e escrevemos juntos. Passamos por momentos difíceis e delicados durante esse tempo, mas nunca nos separamos. E hoje, se estou concluindo mais essa etapa em minha vida, é por você que eu faço.

A minha mãe que me adotou, me amou e me educou. Que sonhou em ter uma filha doutora. Sou grata por dividir essa vitória com você; e aos meus sogros Silvia e Sylvio, que são pais para mim. Que torceram e me ajudaram todos os 1498 dias desse doutorado.

Aos meus fiéis amigos. Aos meus afilhados. As minhas ajudantes Sueli, Ana e Janaína. Todos vocês que em algum momento se doaram por mim.

Aos meus colegas membros do LFIP, que são os melhores pesquisadores que eu conheço. Obrigada por todo apoio.

Aos membros dessa banca, Prof. Dr. Olavo, Profa. Dra. Karen, Profa. Dra. Nidia e Prof. Dr. Rafael, que disponibilizaram seu tempo e dedicação para colaborar com os meus trabalhos. Vocês são exemplos para mim.

A todos os pacientes que contribuíram com os nossos trabalhos, aos órgãos financiadores e ao meu programa de pós-graduação em ciências da reabilitação.

Finalmente, ao meu orientador Prof. Dr. Fabio Pitta. Eu jamais me esquecerei das nossas conversas na PROPPG. Você sempre me entendeu, me apoiou e mais do que isso, me disse que eu iria conseguir. Se hoje eu cheguei até aqui, foi porque você permitiu e me ajudou. Serei eternamente grata por esses 10 anos de parceria.

*“Só se pode alcançar um grande êxito quando  
nos mantemos fiéis a nós mesmos.”*

*(Friedrich Nietzsche)*

FERREIRA, Leila de Oliveira Ferreira. **Função pulmonar, função física, atividade física e comportamento sedentário na vida diária em pacientes com DPOC.** 2019. 132 p. Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) - Programa Associado entre UEL e UNOPAR – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

## RESUMO

**Introdução:** O paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta uma série de características que levam a diminuição da sua função pulmonar e prejuízos em sua função física, o que faz com que estes apresentem limitações para a realização de suas atividades de vida diária. Além disso, esse indivíduo é menos ativo fisicamente e permanece a maior parte do seu dia em um comportamento sedentário. Atualmente os pesquisadores têm como alvo torná-los fisicamente mais ativos e/ou menos sedentários, visto o impacto desse comportamento no dia-a-dia dessa população. **Objetivo:** Estudar diferentes aspectos de variáveis relevantes da DPOC como a classificação GOLD (Global Obstructive Lung Disease) A-B-C-D função pulmonar, função física, atividade física na vida diária, comportamento sedentário e mortalidade. **Métodos:** Três artigos originais foram desenvolvidos. O primeiro estudo (1) aborda transversalmente a associação entre diferentes desfechos funcionais com a nova classificação do GOLD A-B-C-D (multidimensional) e GOLD I-II-III-IV (unidimensional) em 90 pacientes com DPOC. O segundo estudo (2), também com delineamento transversal, verifica a associação da diferença entre a CVL (capacidade vital lenta) e CVF (capacidade vital forçada) com o nível de AFVD (atividade física na vida diária) em 28 pacientes com DPOC e verifica as diferenças na AFVD entre indivíduos com CVL maior ou menor do que a CVF. E por fim, o terceiro estudo (3), um estudo de coorte retrospectivo, aborda o valor prognóstico de variáveis de atividade física (AF) e comportamento sedentário (CS) no intuito de prever a mortalidade em 102 pacientes com DPOC. **Resultados:** O estudo (1) mostra que as classificações GOLD A-B-C-D e I-II-III-IV não refletem bem a funcionalidade dos pacientes com DPOC. O TC6min (teste de caminhada de seis minutos) foi o único desfecho significativamente associado a ambas as classificações GOLD. Boa funcionalidade avaliada pelo TC6min foi observada em 80%, 69% e 43,5% (GOLD B, C e D, respectivamente) e 81%, 59% e 29% (GOLD II, III e IV, respectivamente). Os coeficientes de associação (V Cramer's) e correlação (Spearman) do TC6min com o GOLD multidimensional e unidimensional foram de  $V=0,30$ ,  $r=-0,35$  e  $V=0,37$ ,  $r=-0,25$ ; respectivamente. No estudo (2) não foram encontradas correlações significativas entre CVL-CVF e as variáveis da AF no grupo geral. No grupo  $CVL > CVF$  foi encontrada significância estatística na correlação entre a CVL-CVF e o tempo gasto/dia em pé ( $r=-0,56$ ) e sentado ( $r=0,75$ ). Já no grupo  $CVL \leq CVF$ , houve correlação significativa somente com o tempo gasto/dia em pé ( $r=0,57$ ) e deitado ( $r=-0,62$ ). E por fim, no estudo (3) observamos nas curvas de Kaplan-Meier que o número de passos/dia, o tempo ativo (atividades  $> 1,5$  METs) e o tempo sedentário (atividades  $< 1,5$  METs) foram associados à mortalidade. Na análise de regressão de COX univariada, o número de passos/dia (HR 3,1, IC 95% 1,2-8), o tempo ativo (HR 3,1, 1-5,5) e o tempo sedentário (HR 3,2, 4-7,3) foram considerados preditores de mortalidade na população referida. No entanto, em uma análise multivariada, apenas o tempo sedentário foi preditor de mortalidade (HR 2,4,

IC95% 1,9-8,8). **Conclusões:** Os três estudos desenvolvidos apresentam conclusões com potencial de aplicabilidade clínica e demonstram que os fatores pesquisados nesta tese impactam sobre diferentes desfechos em pacientes com DPOC. Evidenciamos com o primeiro estudo (1) que houve associação fraca entre o GOLD (multidimensional e unidimensional) e o TC6min, e não houve associação com atividades da vida diária e o nível de AF. Essa ausência de associação possivelmente está relacionada ao fato de que esses desfechos funcionais envolvem uma interação complexa, afetada não apenas por componentes físicos, mas também por fatores psicossociais, pessoais e ambientais. Já no segundo estudo (2) demonstrou-se que, indivíduos com maior obstrução ao fluxo aéreo segundo a diferença CVL-CVF tendem a gastar mais tempo em atividades de menor gasto energético, que não envolvam caminhar; e o estudo (3) demonstra que, em análise de regressão multivariada, o comportamento sedentário apresenta melhor capacidade preditiva de mortalidade em pacientes com DPOC do que variáveis clássicas de AFVD como o número de passos e o tempo ativo. Portanto, estratégias para reduzir o tempo sedentário podem vir a aumentar a sobrevida de pacientes com DPOC.

**Palavras-chave:** Doença pulmonar obstrutiva crônica. Função pulmonar. Espirometria. Estilo de vida sedentário. Mortalidade.

FERREIRA, Leila de Oliveira Ferreira. **Pulmonary function, physical function, physical activity and sedentary behavior in daily life in patients with COPD.** 2019. 132 p. THESIS (Doctorate degree in Rehabilitation Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) present a series of characteristics which lead to a decrease in pulmonary function and impairment in physical function, also leading to limitations in daily activities. In addition, patients are physically inactive and remain most of the day in sedentary behavior. Currently, researchers aim to find ways to make patients physically more active and/or less sedentary, given the impact of this behavior on their lives

**Objective:** To study different aspects of variables relevant for COPD such as the GOLD (Global Obstructive Lung Disease) classification, lung function, physical function, physical activity in daily life, sedentary behavior and mortality. **Methods:** Three original articles were developed. The first study (1) addressed the cross-sectional association between different functional outcomes and the new classification of GOLD A-B- C-D (multidimensional) and GOLD I-II-III-IV (unidimensional) in 90 patients with COPD. The second study (2) studied the association of the difference between slow vital capacity (SVC) and forced vital capacity (FVC) (SVC-FVC) with the level of PADL in 28 patients with COPD, and verified the differences in PADL between individuals with SVC greater or smaller than FVC. Finally, the third study (3), a retrospective cohort study, addressed the prognostic value of variables from physical activity and sedentary behavior in order to predict mortality in 102 patients with COPD. **Results:** Study (1) showed that the classifications of GOLD A-B-C-D and I-II-III-IV do not reflect the physical function of patients with COPD. The 6MWT (6-minute walk test) was the only variable significantly associated with both GOLD scores. Good physical function evaluated by the 6MWT was observed in 80%, 69% and 43.5% (GOLD B, C and D, respectively) and 81%, 59% and 29% (GOLD II, III and IV, respectively). The coefficients of association (V Cramer's) and correlation (Spearman) of 6MWT with the multidimensional and unidimensional GOLD classifications were  $V=0.30$ ,  $r=-0.35$  and  $V=0.37$ ,  $r=-0.25$ ; respectively. Study (2) found no significant correlations between SVC-FVC and PADL variables in the general group. In the  $SVC>FVC$  group, statistical significance was found in the correlation between SVC-FVC and time spent/day standing ( $r =-0.56$ ) and sitting ( $r =0.75$ ). In the  $SVC\leq FVC$  group, there was significant correlation only with the time spent/day standing ( $r =0.57$ ) and lying ( $r =-0.62$ ). Finally, in study (3), Kaplan-Meier curves showed that the number of steps/day, active time (activities  $> 1.5$  METs) and sedentary time (activities  $<1.5$  METs) were associated with mortality in COPD. In the univariate COX regression analysis, the number of steps/day (HR 3.1, 95% CI 1.2-8), active time (HR 3.1, 1-5.5) and sedentary time (HR 3.2, 4-7.3) were considered predictors of mortality in this population. However, in a multivariate analysis, only sedentary time was a predictor of mortality (HR 2.4, 95% CI 1.9-8.8). **Conclusions:** These three scientific papers showed messages with potentially clinical relevance and demonstrated that the factors investigated in this thesis impact on different outcomes in patients with COPD. The first study (1) showed that there was weak association between GOLD

(multidimensional and unidimensional) and functional outcomes such as 6MWT, and did not find association with activities of daily living and the level of physical activity. This absence of association is possibly explained by the fact that these functional outcomes involve a complex interaction, affected not only by physical components but also by psychosocial, personal and environmental factors. In the second study (2), it was shown that individuals with greater airflow obstruction according to SVC-FVC tend to spend more time on activities of less energy expenditure, not involving walking. Study shows that sedentary behavior is a better predictor of mortality in COPD than classic PADL variables such as the number of steps/day and active time. Therefore, strategies to reduce sedentary time may increase the survival of patients with COPD.

**Key Words:** Chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary function. Spirometry. Sedentary lifestyle. Mortality.

## LISTA DE FIGURAS

### CONTEXTUALIZAÇÃO

<b>Figura 1.</b>	Gráfico de Fletcher e Peto .....	23
<b>Figura 2.</b>	Declínio do VEF <sub>1</sub> em pacientes com DPOC.....	24
<b>Figura 3.</b>	Ciclo vicioso da DPOC .....	26
<b>Figura 4.</b>	Manifestações respiratórias e sistêmicas da DPOC.....	27
<b>Figura 5.</b>	GOLD multidimensional. ....	32

### ARTIGO 1

<b>Figure 1.</b>	Comparison of 6MWT results in patients classified according to the GOLD multidimensional index (panels A and B) and the GOLD unidimensional index (panels C and D) (both in meters [left pannels] and in % of the predicted values [right panels]). ....	59
------------------	--	----

### ARTIGO 2

<b>Figura 1.</b>	Correlação entre o índice CVL-CVF com o tempo sentado/dia no grupo CVL>CVF.....	80
------------------	---	----

### ARTIGO 3

<b>Figure 1.</b>	Kaplan-Meier survival scrvs according to time (months) with log Rank test .....	89
------------------	---	----

## LISTA DE QUADROS

### CONTEXTUALIZAÇÃO

**Quadro 1.** Classificação da gravidade da DPOC de acordo com o GOLD.....31

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

<b>Table 1.</b>	Clinical characteristics and demographics of the sample .....	58
<b>Table 2.</b>	Distribution of patients' functionality outcomes and association with the new GOLD B-C-D classification .....	60
<b>Table 3.</b>	Distribution of patients' functionality outcomes and association with the GOLD II-III-IV classification.....	61
<b>Table 4.</b>	Comparison of active or inactive time in patients with COPD classified according GOLD B-C-D and GOLD II-III-IV .....	62

### ARTIGO 2

<b>Tabela 1.</b>	Características gerais da amostra.....	77
<b>Tabela 2.</b>	Variáveis de AFVD .....	78
<b>Tabela 3.</b>	Correlações da diferença CVL-CVF com variáveis de AFVD no grupo geral .....	79

### ARTIGO 3

<b>Table 1.</b>	Characteristics of the sample .....	88
<b>Table 2.</b>	Variables representing sedentary behavior and physical activity.....	88
<b>Table 3.</b>	Best prognostic values for mortality by Cox proportional models .....	90

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>6MWT</i>	<i>6-minute walk test</i>
<i>ACSM</i>	<i>The American College of Sports Medicine</i>
<i>ADL</i>	<i>Activities of daily living</i>
<i>AFVD</i>	Atividade física na vida diária
<i>ATS</i>	<i>American Thoracic Society</i>
<i>ATS/ERS</i>	<i>American Thoracic Society/ European Respiratory Society</i>
<i>AVD</i>	Atividade de vida diária
<i>BMI</i>	<i>Body mass index</i>
<i>BODE</i>	<i>Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity.</i>
<i>CAT</i>	<i>COPD Assessment Test</i>
<i>CCQ</i>	<i>Clinical COPD Questionnaire score</i>
<i>CI</i>	Capacidade inspiratória
<i>CNPq</i>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<i>COPD</i>	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
<i>CVF</i>	Capacidade vital forçada
<i>CVL</i>	Capacidade vital lenta
<i>CVL-CVF</i>	Diferença entre CVL e CVF
<i>DPOC</i>	Doença pulmonar obstrutiva crônica
<i>FEV<sub>1</sub></i>	<i>Forced expiratory volume in the first second</i>
<i>FVC</i>	<i>Forced vital capacity</i>
<i>GOLD</i>	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> (ou Iniciativa Global para DPOC, em português)
<i>HRQOL</i>	<i>health-related quality of life</i>
<i>HZ</i>	<i>hazard ratio</i>
<i>LCADL</i>	<i>London Chest Activity of Daily Living questionnaire</i>
<i>LFIP</i>	Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (ou <i>Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy</i> , em inglês)
<i>MET</i>	Equivalente metabólico (ou <i>Metabolic Equivalent of Task</i> , em inglês)
<i>Mmrc</i>	<i>modified Medical Research Council</i>
<i>MRC</i>	<i>Medical Research Council</i>
<i>MVPA</i>	<i>moderate-to-vigorous physical activity</i>
<i>ONU</i>	Organização das Nações Unidas

<i>PA</i>	<i>Physical activity</i>
<i>PADL</i>	<i>Physical activity in daily life</i>
Pemáx	Pressão expiratória máxima
Pimáx	Pressão inspiratória máxima
<i>PR</i>	<i>Pulmonary rehabilitation</i>
<i>SAFE</i>	<i>SGRQ score, air-flow limitation and exercise tolerance</i>
<i>SB</i>	<i>Sedentary behavior</i>
<i>SVC</i>	<i>slow vital capacity</i>
TC6min	Teste de caminhada de seis minutos
UEL	Universidade Estadual de Londrina (ou State University of Londrina, em inglês)
<i>VC</i>	<i>vital capacity</i>
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO <sub>2</sub> max	Consumo máximo de Oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA DPOC</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Função pulmonar</b> .....	<b>28</b>
3.2.1.1	<i>Espirometria</i> .....	29
3.2.1.2	<i>Espirometria na DPOC</i> .....	30
3.2.1.3	<i>Gravidade da doença segundo a GOLD</i> .....	30
3.2.1.4	<i>Capacidade vital lenta e forçada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica</i> .....	33
<b>3.2.2</b>	<b>Avaliação da função física</b> .....	<b>35</b>
3.2.2.1	<i>Teste de caminhada de seis minutos</i> .....	36
3.2.2.2	<i>Avaliação subjetiva do estado funcional</i> .....	38
<b>3.2.3</b>	<b>Atividade física na vida diária e comportamento sedentário em pacientes com DPOC</b> .....	<b>39</b>
3.2.3.1	<i>Conceitos básicos</i> .....	39
3.2.3.2	<i>Atividade física na vida diária, comportamento sedentário e mortalidade em pacientes com DPOC</i> .....	41
<b>4</b>	<b>ARTIGO 1</b> .....	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>ARTIGO 2</b> .....	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>ARTIGO 3</b> .....	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO GERAL DA TESE E PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>99</b>

<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>100</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>108</b>
	<b>ANEXO A - Parecer Comite de Ética Artigo 1- primeiro projeto.....</b>	<b>108</b>
	<b>ANEXO B - Parecer Comite de Ética Artigo 1 – segundo projeto .....</b>	<b>109</b>
	<b>ANEXO C - Normas da Revista - Artigo 1 – Chronic Respiratory Disease.....</b>	<b>111</b>
	<b>ANEXO D - Parecer Comite de Ética Artigo 2 .....</b>	<b>120</b>
	<b>ANEXO E - Normas da Revista - Artigo 2 - Revista Fisioterapia e Pesquisa.....</b>	<b>122</b>
	<b>ANEXO F - Parecer Comite de Etica Artigo 3 .....</b>	<b>126</b>
	<b>ANEXO G - Normas da Revista - Artigo 3 – Plos One .....</b>	<b>130</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a população mundial é composta por aproximadamente 7,6 bilhões de habitantes. Projeções demográficas realizadas pela Organização das Nações Unidas (ONU) revelam que esta chegará a 8,6 bilhões até o ano de 2030, um aumento de um bilhão de pessoas em 12 anos.<sup>1</sup> Com o aumento da população e melhorias nas condições de higiene, haverá uma epidemia de doenças crônicas associada ao envelhecimento e tabagismo, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).<sup>2</sup>

Essa doença é comum, prevenível e tratável, caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo e sintomas persistentes, que ocorrem devido a anormalidades nas vias aéreas e/ou alvéolos usualmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos.<sup>3</sup> Além do comprometimento pulmonar, a DPOC apresenta manifestações extrapulmonares, como disfunção muscular periférica, intolerância ao exercício e desnutrição, as quais contribuem para a gravidade da doença, assim como exacerbações e comorbidades.<sup>3</sup>

Embora o tabagismo seja o primeiro e o mais importante fator de risco para a DPOC, a manifestação da doença em pessoas que nunca fumaram remete-nos a uma série de outros fatores como: tabagismo secundário e terciário, exposição ocupacional à poeira, fumaças e gases nocivos, poluição do ar em ambientes fechados pela queima de combustíveis de biomassa e poluição do ar externo. Esses fatores podem interagir de forma adicional a riscos individuais como predisposição genética, função pulmonar prejudicada por prematuridade, exposição ao tabaco no útero materno e infecções infantis de repetição, que aumentam a ocorrência de DPOC.<sup>4</sup>

A DPOC apresenta altas taxas de mortalidade e é considerada a quarta principal causa de morte no mundo, prevendo-se que em 2030 seja a terceira.<sup>2</sup>

Evidências científicas já comprovaram que pacientes com DPOC são menos ativos que idosos saudáveis<sup>5</sup> e um nível mais baixo de atividade física presente nesses pacientes está relacionado à maior ocorrência de exacerbações, hospitalizações e mortalidade.<sup>6,7</sup> Por esses motivos, busca-se cada vez mais conhecer em profundidade essa doença, suas características, seus fatores determinantes e associados. Avaliar de maneira adequada e aprofundada esses pacientes se faz necessário, para que haja melhor rastreamento e atenção aos pacientes considerados grupo de alto risco.

A avaliação da função pulmonar, do risco de exacerbação e sintomas torna possível classificar o paciente segundo o índice multidimensional *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) A-B-C-D*, um importante instrumento utilizado tanto na pesquisa quanto na prática clínica.<sup>3,8,9</sup>

A avaliação de outras variáveis da função pulmonar como, por exemplo, a capacidade vital lenta (CVL) e a capacidade vital forçada (CVF), podem acrescentar informações acerca da presença de aprisionamento aéreo e hiperinsuflação pulmonar.<sup>3</sup>

A avaliação da função física, por sua vez, se faz relevante visto que o paciente com DPOC apresenta comprometimento da sua capacidade funcional, ou seja, redução do potencial para realização de atividades diárias. Como consequência, estes indivíduos apresentam limitações para a realização de atividades domésticas, de lazer, profissionais e mesmo as de cuidado pessoal.<sup>3</sup>

Já atividade física na vida diária (AFVD), ou a quantidade e intensidade da atividade física realizada pelo paciente, é considerada o principal preditor

independente de mortalidade por todas as causas em pacientes com DPOC, sendo este um dos principais desfechos avaliados em programas de reabilitação pulmonar e também na prática clínica.<sup>10</sup> O estudo sobre AFVD, juntamente com o aprofundamento no entendimento do comportamento sedentário, que tem tido destaque na literatura atual, objetivam tornar esse paciente fisicamente mais ativo ou menos sedentário.<sup>11</sup>

O *GOLD* A-B-C-D foi inicialmente publicado em 2011 e reflete a gravidade da doença, seu impacto no estado de saúde e o risco de exacerbações futuras com o objetivo de melhorar o manejo da doença.<sup>3</sup> Desde então, esse índice tem sido amplamente referenciado na literatura.<sup>12,14</sup> A funcionalidade de pacientes com DPOC pode estar prejudicada e isso está relacionado ao seu comprometimento pulmonar e físico.<sup>15</sup> No entanto, a relação entre o índice *GOLD* A-B-C-D com a funcionalidade de pacientes com DPOC, avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos (TC6min) e da escala *London Chest Activity of Daily Living* (LCADL) ainda não havia sido abordada na literatura.

A limitação ao fluxo expiratório gera aprisionamento aéreo e geralmente é considerada a marca fisiopatológica da DPOC. O colapso de vias aéreas e o aprisionamento de ar contribuem para o desenvolvimento de hiperinsuflação pulmonar, que pode causar um impacto considerável na biomecânica pulmonar, afetando a qualidade de vida dos indivíduos com DPOC.<sup>16</sup> Embora normalmente não haja diferença entre CVL e CVF (CVL-CVF) em indivíduos com função pulmonar normal, pode haver essa diferença em pacientes com DPOC, sendo que uma diferença CVL-CVF mais acentuada está relacionada ao maior grau de obstrução ao fluxo aéreo, colapso de pequenas vias aéreas e

aprisionamento de ar. Por esses motivos, essa diferença foi considerada um fator preditor de hiperinsuflação em pacientes com DPOC.<sup>17</sup> No entanto, este índice simples, que pode ser avaliado por meio da espirometria comum, pouco foi estudado na literatura científica, especialmente no que diz respeito à sua relação com o principal preditor de mortalidade nessa população, o nível de AFVD.

Baixos níveis de atividade física e presença de comportamento sedentário acentuado têm sido associados ao declínio acelerado da função pulmonar, intolerância ao exercício, fraqueza muscular periférica, menor massa muscular e exacerbação aguda da doença.<sup>18</sup> Conseqüentemente, pacientes com DPOC com esse perfil apresentam pior prognóstico e alta mortalidade, que é considerada o maior preditor prognóstico nessa população.<sup>10,11,19</sup> Contudo, ainda não se sabe se o sedentarismo tem valor prognóstico superior às variáveis de AFVD no que diz respeito à mortalidade nesta população.

Por todos os motivos descritos, estudar esses diferentes desfechos clínicos relacionados à avaliação e ao prognóstico de pacientes com DPOC foi o principal foco desta tese de doutorado. Portanto, o presente trabalho de doutorado foi desenvolvido com o intuito de contribuir com evidências científicas relacionadas ao índice *GOLD* A-B-C-D e a funcionalidade de pacientes com DPOC, assim como estudar a relação entre a diferença CVL-CVF e a AFVD; e avaliar o valor prognóstico de variáveis de comportamento sedentário e AFVD em pacientes com DPOC. Para tal fim, três estudos foram desenvolvidos, sendo os três artigos originais.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar aspectos do GOLD A-B-C-D, de variáveis da função pulmonar, da funcionalidade, da atividade física na vida diária, do comportamento sedentário e da mortalidade em pacientes com DPOC.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Investigar a associação de diferentes desfechos funcionais com a nova classificação do *GOLD* B-C-D e identificar qual classificação do *GOLD* (II-III-IV ou B-C-D) reflete melhor a funcionalidade de pacientes com DPOC (Artigo 1).

Correlacionar a diferença CVL-CVF com a atividade física na vida diária em pacientes com DPOC; e verificar as diferenças entre indivíduos com CVL maior ou menor do que a CVF (Artigo 2).

Determinar qual a melhor variável dentre aquelas de AFVD e comportamento sedentário para prever mortalidade em pacientes com DPOC (Artigo 3).

### 3 REVISÃO DA LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO

#### 3.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

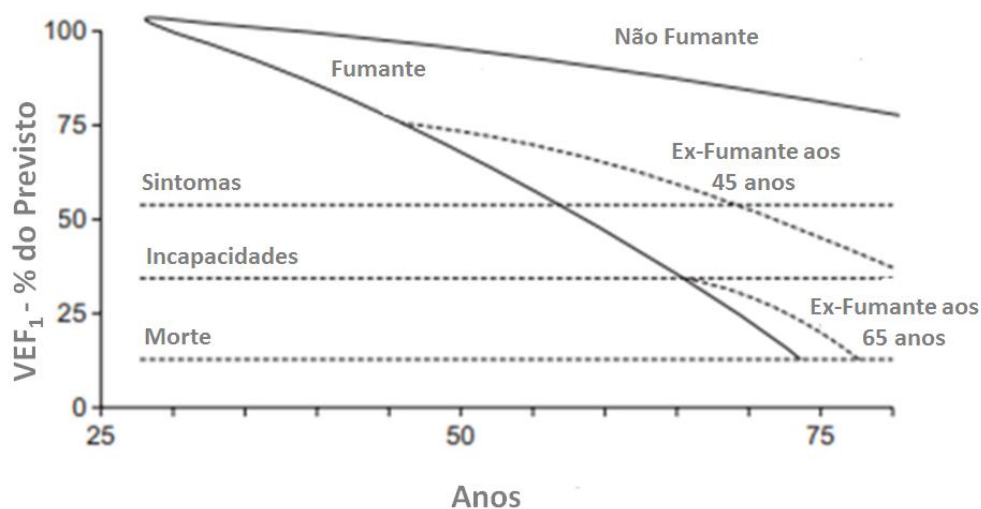
As doenças crônicas são a maior ameaça emergente à saúde global, sendo duas de cada três mortes em todo o mundo atribuídas às doenças não transmissíveis.<sup>20</sup> A DPOC apresenta altas taxas de mortalidade, prevendo-se que seja a terceira causa de mortalidade nos próximos anos.<sup>21</sup> Atualmente já está em quarto lugar nos países desenvolvidos, com aproximadamente três milhões de mortes por ano, o que se traduz em 5% do total anual de mortes.<sup>22</sup>

Segundo a *GOLD*, a DPOC é definida como “uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo e sintomas persistentes, que ocorrem devido a anormalidades nas vias aéreas e/ou alvéolos usualmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos”.<sup>3</sup> Além do comprometimento pulmonar, a DPOC apresenta manifestações extrapulmonares, como disfunção muscular periférica, intolerância ao exercício e desnutrição, as quais contribuem para a gravidade da doença. Exacerbações e comorbidades também contribuem para a gravidade geral da doença.<sup>3</sup> As comorbidades são comuns em qualquer estágio da doença e são determinantes no prognóstico dos pacientes.<sup>20</sup>

Além do exame clínico, a avaliação espirométrica é necessária para confirmar o diagnóstico da DPOC. Nesse sentido, os indivíduos que apresentam uma relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e a CVF ( $VEF_1/CVF$ ) menor que 0,70 após o uso de medicação broncodilatadora são diagnosticados com DPOC.<sup>3</sup>

O tabagismo, que é o principal fator de risco para o desenvolvimento da DPOC, é também a principal fonte de oxidantes, ou seja, espécies reativas de oxigênio para os pulmões e o restante do corpo em indivíduos expostos. É esse estresse oxidativo recorrente e a inflamação persistente que podem causar danos extensos aos tecidos e suscetibilidade à exacerbação da doença.<sup>23</sup>

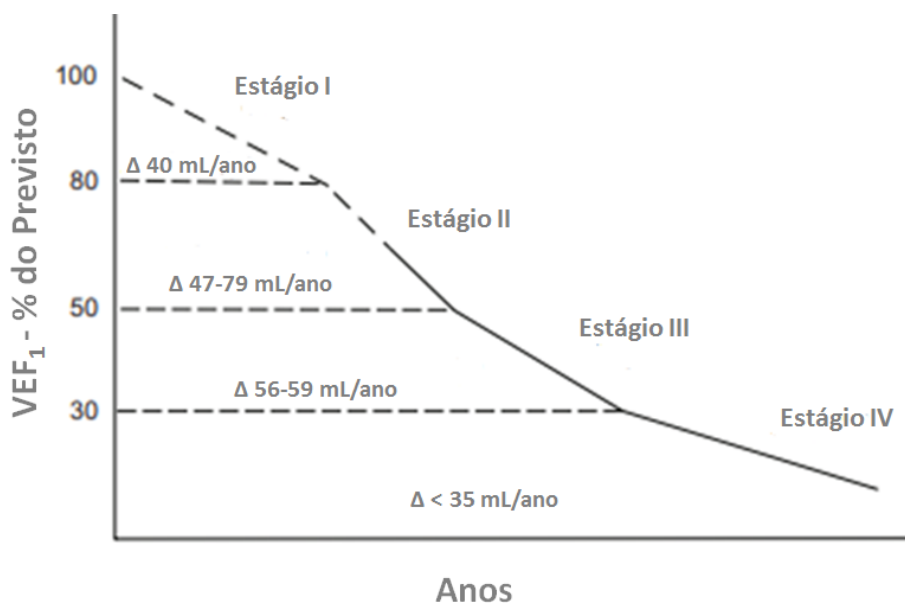
As suposições sobre o declínio da função pulmonar e a obstrução crônica ao fluxo aéreo relacionadas ao tabagismo que ocorrem na DPOC foram muito influenciadas pelo estudo de referência de Fletcher e Peto<sup>24</sup> há mais de 40 anos. Eles são os responsáveis por elaborar o conhecido gráfico de declínio do VEF<sub>1</sub> ao longo do tempo em pacientes com DPOC (Figura 1).



**Figura 1.** Versão modificada do gráfico de Fletcher e Peto mostrando o declínio da função pulmonar (VEF<sub>1</sub>) ao longo do tempo em fumante e não-fumantes. Fonte: Fletcher C, Peto R. Br Med J. 1977.<sup>24</sup>

Com esse estudo, muitas informações valiosas foram constatadas como: a susceptibilidade individual ao dano funcional pulmonar relacionado ao tabagismo, a progressão inevitável da obstrução ao fluxo aéreo, a grande variabilidade do declínio da função pulmonar entre os diferentes sujeitos

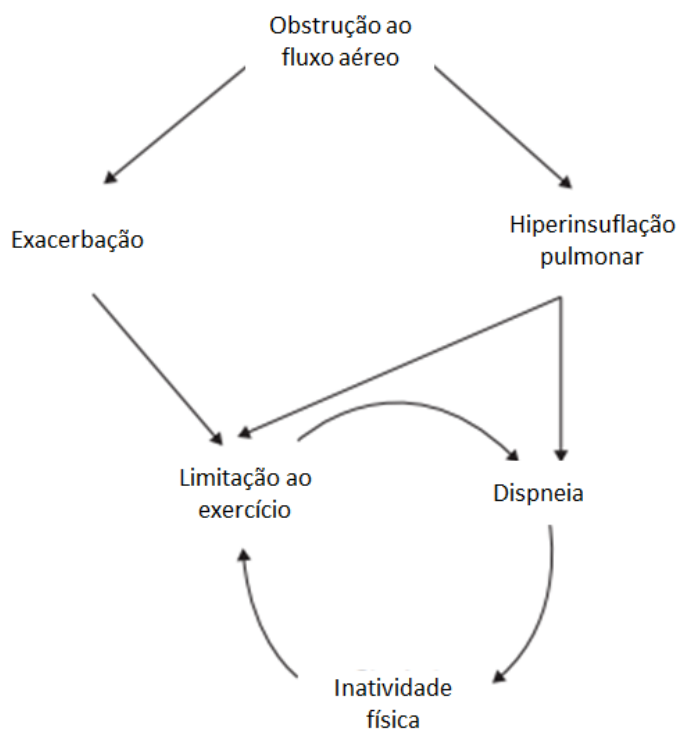
estudados (quando a DPOC era diagnosticada), a possível redução do declínio do VEF<sub>1</sub> após cessação do tabagismo (em qualquer momento), e a escassez de sintomas quando a redução do fluxo aéreo era leve a moderada.<sup>24,25</sup> Muitos estudos foram realizados posteriormente, e há evidência atual demonstrando que a perda da função pulmonar, avaliada como redução ao fluxo aéreo expiratório, é mais acelerada e, portanto, mais acentuada nos estágios iniciais da DPOC do que nos estágios finais (figura 2), uma tendência diferente daquela demonstrada há 40 anos.<sup>25</sup> Isso é provável porque os pacientes com DPOC nos estágios iniciais têm mais “função” a perder do que aqueles nos estágios mais avançados. Além disso, parte da perda do VEF<sub>1</sub> pode ser parcialmente compensada pelo aumento da capacidade pulmonar total em pacientes com DPOC no estágio IV da GOLD.<sup>25</sup>



**Figura 2.** Variação da taxa média de declínio no VEF<sub>1</sub> de indivíduos com DPOC de acordo com a gravidade da redução do fluxo de ar. Notas: O segmento tracejado da linha destaca qualquer etapa ou parte dela em que ainda faltam informações consistentes por não haver muitos pacientes no estágio I e início do estágio II. Fonte: Tantucci C, Modina D. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012.<sup>25</sup>

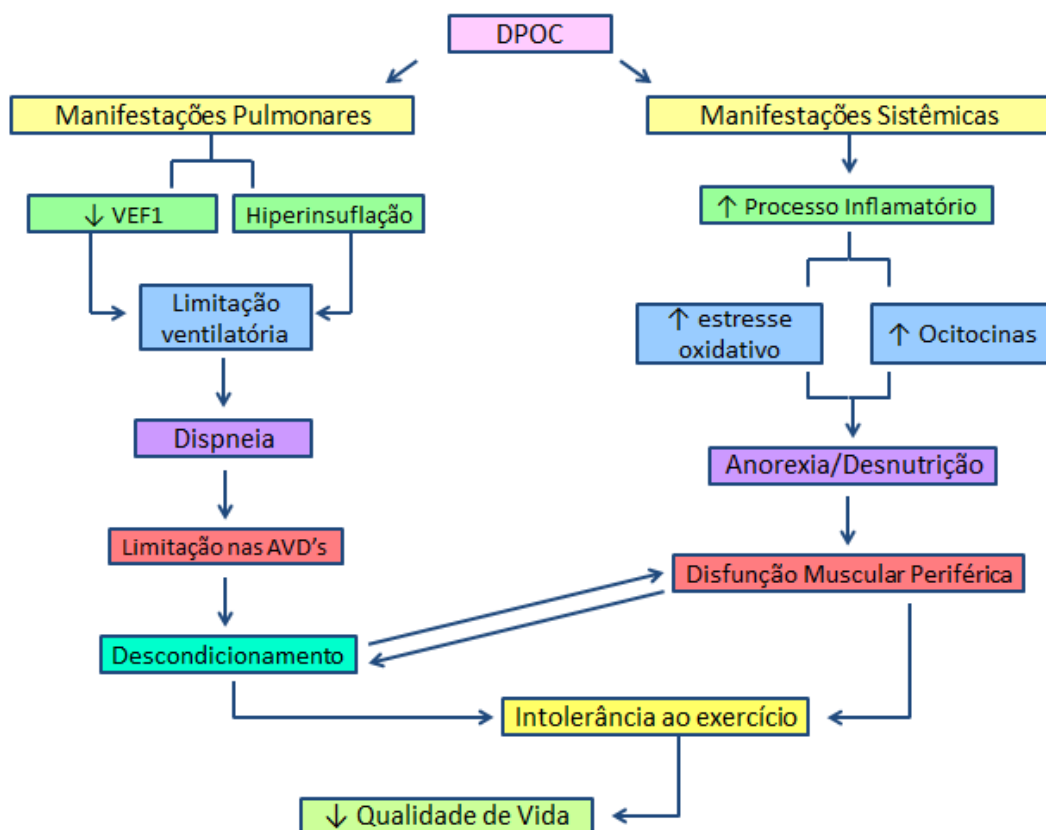
Com relação aos sinais e sintomas, estão comumente presentes a dispneia, a tosse, a hiperprodução de secreção e as infecções respiratórias de repetição. No entanto, embora seja por definição uma doença pulmonar, a DPOC apresenta também manifestações sistêmicas marcantes<sup>3</sup>, que contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade associada à doença. As mais comuns são disfunção muscular, distúrbios nutricionais, estresse oxidativo, ansiedade, depressão, anemia e caquexia, entre outras.<sup>26</sup>

A dispneia, um dos sintomas que caracterizam a DPOC, ocorre principalmente durante a realização de atividades físicas, o que determina um quadro crônico de inatividade física e sedentarismo. Paradoxalmente, esses fatores induzem a maior demanda ventilatória para uma mesma atividade, realimentando o ciclo dispneia-sedentarismo-descondicionamento, considerado o ciclo vicioso da DPOC (figura 3).<sup>27,28</sup> Por esse motivo, indivíduos com DPOC têm níveis mais baixos de atividade física regular em comparação com indivíduos saudáveis, mesmo naqueles pacientes com DPOC leve a moderada.<sup>29,30</sup>



**Figura 3.** Ciclo vicioso da DPOC. Fonte: Ramon MA, et al. Eur Respir J. 2018.<sup>27</sup>

Esse rol de manifestações respiratórias e sistêmicas impacta negativamente na capacidade de exercício e o nível de atividade física que os indivíduos acometidos realizam no seu dia a dia, o que em contrapartida ocasiona piora das manifestações da doença (figura 4).<sup>31</sup>



**Figura 4.** Manifestações respiratórias e sistêmicas da DPOC. Fonte: elaborado pela autora.

Por ser uma doença complexa, torna-se cada vez mais relevante a avaliação individualizada e integral do paciente com DPOC. Isso permite aprofundar o entendimento sobre mais aspectos fisiopatológicos, melhorando assim o tratamento e manejo da doença. Essa avaliação deve incluir não somente a função pulmonar, mas também a capacidade física/funcional, o nível de atividade física na vida diária e de comportamento sedentário, os sintomas de dispneia e fadiga, ansiedade e depressão, entre outros aspectos que possam contribuir para que se descubram as principais causas de intolerância ao exercício ou limitações que afetem a vida diária do paciente com DPOC. Por esse motivo, serão abordados a partir de agora alguns métodos de avaliação que foram utilizados nos artigos que compõem essa tese.

## 3.2 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA DPOC

### 3.2.1 Função Pulmonar

Para que a função pulmonar do indivíduo esteja em pleno funcionamento, ou seja, sem distúrbios, a mecânica pulmonar tanto estática quanto dinâmica precisam estar íntegras. As primeiras investigações envolvendo fisiologia respiratória e mecânica pulmonar foram realizadas em conjunto com outras atividades científicas e muitas vezes não havia as medições quantitativas disponíveis. Essa situação mudou rapidamente no século 20, e a história relativamente recente da função pulmonar tem sido muito influenciada por avanços e aplicações tecnológicas que possibilitaram melhorias nos experimentos com consequentes avanços na prática clínica.<sup>32</sup>

Do espirômetro de Hutchinson<sup>33</sup> ao pneumotacógrafo de Fleisch,<sup>34</sup> à medição da pressão esofágica,<sup>35</sup> entre outros, foi possível realizar numerosos estudos experimentais quantitativos com grande compreensão fisiológica e validação de teorias mecanicistas da função pulmonar na saúde e na doença.<sup>32</sup>

Atualmente o uso da espirometria se consolidou e difundiu, e outras técnicas como a pletismografia e a difusão de monóxido de carbono foram sendo desenvolvidas e disponibilizadas. No entanto, a espirometria simples permanece como o exame de escolha para acompanhamento da função pulmonar devido à sua praticidade, aplicabilidade clínica e relevância de suas informações.<sup>3</sup>

### 3.2.1.1 Espirometria

A espirometria (do latim *spirare* = respirar + *metrum* = medida) pode ser basicamente entendida como a medida do ar que entra e sai dos pulmões. Pode ser realizada durante respiração lenta ou durante manobras expiratórias forçadas.

A espirometria é um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios, devendo ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas ou doença respiratória como os pacientes com DPOC. Os resultados obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada, permitindo uma interpretação baseada em dados clínicos e epidemiológicos.<sup>36</sup>

A espirometria deve ser feita com um espirômetro calibrado, exigindo cooperação entre avaliador e avaliado, ressaltando que o resultado dependerá da técnica empregada e do treinamento do avaliador, além das características próprias de cada indivíduo.<sup>37</sup>

No Brasil, o último consenso publicado foi o II Consenso Brasileiro sobre Espirometria, em 2002, o qual descreve detalhadamente as três manobras espirométricas básicas: CVF, CVL e ventilação voluntária máxima, além de recomendações para realização do teste e seus critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade.<sup>36</sup> A principal diretriz internacional sobre padronização da espirometria foi publicada em 2005 e também traz recomendações quanto à realização, além dos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para as principais variáveis da espirometria.<sup>37</sup>

### 3.2.1.2 Espirometria na doença pulmonar obstrutiva crônica

A espirometria é o principal teste para o diagnóstico da DPOC e também para o monitoramento da progressão da doença. As diretrizes internacionais,<sup>37</sup> assim como diretrizes nacionais,<sup>36</sup> aconselham que a espirometria seja o teste padrão-ouro para medida da função pulmonar acurada e reprodutível.

Evidências têm mostrado que quando o diagnóstico da DPOC é confirmado pela espirometria, os médicos iniciam um tratamento mais eficaz e apropriado.<sup>3</sup> A espirometria também é útil para realizar diagnóstico em pacientes com dispneia e com outros sintomas respiratórios e para rastreamento em ambientes de trabalho nos quais os trabalhadores estão supostos a fatores de risco respiratório.<sup>3</sup>

As maiores contribuições da espirometria em relação à DPOC são: confirmar a presença de obstrução das vias aéreas ( $VEF_1/CVF < 0,7$  após broncodilatador); avaliar a gravidade da doença; diferenciar asma de DPOC; detectar DPOC em indivíduos expostos a fatores de risco, predominantemente fumaça de cigarro, independentemente da presença de sintomas respiratórios; monitorar a progressão da doença; ajudar a avaliar a resposta da terapêutica; e auxiliar em prever prognóstico e sobrevida ao longo prazo.<sup>38</sup>

### 3.2.1.3 Gravidade da doença segundo a GOLD

A Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*) busca ampliar o conhecimento sobre a DPOC, aperfeiçoando a prevenção e tratamento por

meio de um esforço mundial de pessoas envolvidas em todos os setores dos cuidados de saúde e políticas de saúde pública. Os objetivos são direcionados para reduzir e aliviar os sintomas e reduzir os eventos adversos que possam afetar o paciente em algum momento da sua vida.<sup>3</sup>

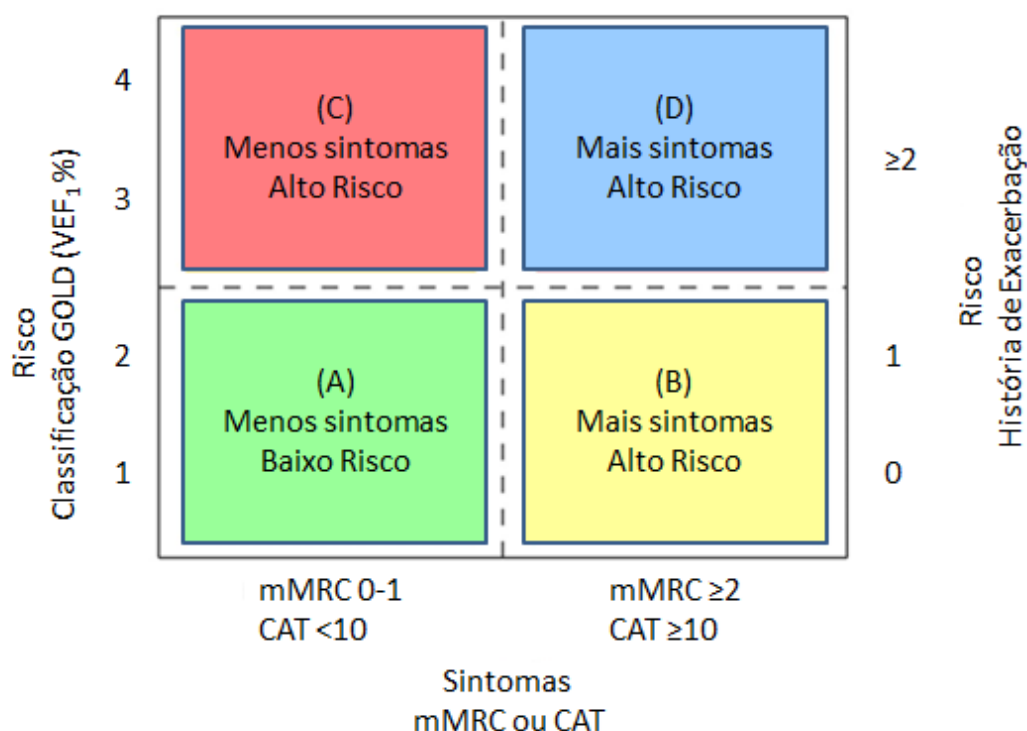
Para tal fim, a GOLD utiliza de uma simples estratégia, a qual eles chamam de “sistema intuitivo de classificação de gravidade da doença”. A estratégia é baseada no VEF<sub>1</sub>, em porcentagem dos valores preditos e classifica o paciente nas seguintes categorias: *GOLD I* (leve), *GOLD II* (moderado), *GOLD III* (grave) e *GOLD IV* (muito grave),<sup>3</sup> conforme o quadro 1.

Classificação da gravidade espirométrica da DPOC (baseada na VEF <sub>1</sub> pós-broncodilatador)		
Em pacientes com VEF <sub>1</sub> /CVF < 0,70.		
<b>GOLD I</b>	Leve	VEF <sub>1</sub> > 80% predito
<b>GOLD II</b>	Moderada	50% ≤ VEF <sub>1</sub> < 80% predito
<b>GOLD III</b>	Grave	30% ≤ VEF <sub>1</sub> < 50% predito
<b>GOLD IV</b>	Muito Grave	VEF <sub>1</sub> < 30% predito

**Quadro 1.** Classificação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo em pacientes com DPOC (baseada no VEF<sub>1</sub> após o uso de broncodilatador). Fonte: Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD).<sup>3</sup> Traduzido pela autora.

Em 2011, a *GOLD* propôs uma avaliação clínica multidimensional que classifica os pacientes em um dos quatro grupos: A, B, C e D de acordo com a história de exacerbação, o nível de sintomas e a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo pelo VEF<sub>1</sub> (figura 6). Isso contrasta com a tradicional classificação unidimensional da *GOLD* (I, II, III e IV), que leva em conta apenas a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo pelo VEF<sub>1</sub>.<sup>3</sup> Vários estudos investigaram a associação entre a classificação *GOLD ABCD* multidimensional e desfechos de saúde,<sup>8,39-41</sup> bem como compararam a classificação *GOLD* tradicional com a

nova classificação *GOLD* multidimensional referente a quanto eles refletem a chance de hospitalizações<sup>42</sup> e mortalidade,<sup>43</sup> assim como a qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>44</sup> No entanto, até o momento, essas classificações da *GOLD* não haviam sido comparadas em relação à funcionalidade do paciente com DPOC. Em 2017, a *GOLD* atualizou sua classificação de risco de maneira que a espirometria classifica o grau de obstrução (*GOLD* I, II, III e IV) como previamente, e o *GOLD* A, B, C e D é baseado apenas nos sintomas e exacerbação, o que compõe o grau de intensidade clínica que irá direcionar o tratamento.<sup>3</sup>



**Figura 5.** *GOLD* multidimensional. Fonte: Global Initiative for Chronic Lung Disease (*GOLD*).<sup>3</sup> Traduzido pela autora. mMRC: modified Medical Research Council. CAT: The COPD assessment test.

### *3.2.1.4 Capacidade vital lenta e forçada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica*

A limitação persistente e progressiva ao fluxo aéreo é uma das principais características da DPOC.<sup>3</sup> Como resultado, os pacientes com DPOC apresentam dispneia e diminuição da capacidade de exercício que progridem ao longo do tempo. Como já anteriormente citado, a gravidade da doença tem sido geralmente classificada com base no grau de limitação do fluxo aéreo, mensurado pelo VEF<sub>1</sub>. No entanto, existe apenas uma fraca correlação entre o VEF<sub>1</sub>, sintomas como dispneia e comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde do paciente.<sup>3</sup> Outras variáveis espirométricas foram estudadas ao longo do tempo, como por exemplo, a capacidade inspiratória (CI). A CI é utilizada para estudar hiperinsuflação pulmonar, visto que uma baixa CI ao repouso reflete essa hiperinsuflação, que é definida como um volume pulmonar anormalmente aumentado ao final da expiração. Essa alteração está presente em pacientes com DPOC moderada a grave devido à limitação ao fluxo expiratório e às alterações destrutivas do parênquima pelo enfisema pulmonar.<sup>45-47</sup>

A CI é uma variável obtida por meio da CVL. A capacidade vital por sua vez, aferida pela espirometria, é uma medida do volume pulmonar que pode ser obtida de forma lenta ou forçada por meio da CVL ou da CVF, respectivamente.<sup>37</sup> Há pouca ou nenhuma diferença entre CVL e CVF (CVL-CVF) em indivíduos saudáveis.<sup>48</sup> No entanto, alguns estudos descobriram que a CVF é menor que a CVL tanto em pacientes com asma quanto em pacientes com DPOC, e a diferença entre os dois parâmetros está relacionada à limitação ao fluxo aéreo, colapso de pequenas vias aéreas e aprisionamento aéreo.<sup>48-50</sup>

Está claro na literatura que essa diferença pode ser usada como um indicador de aprisionamento de ar,<sup>48,51</sup> sendo utilizado como índice por alguns autores.<sup>51</sup> Isso se dá porque as pequenas vias aéreas, definidas como as menores que 2 mm de diâmetro, não possuem suporte cartilaginoso e estão sujeitas ao colapso quando comprimidas. Durante uma manobra de CVL, há menor compressão de gás torácico e maior volume de ar pode ser expirado. Em contraste, durante uma manobra de CVF, ocorre maior compressão das vias aéreas e um volume menor é expirado.<sup>52</sup>

Além disso, existe uma relação ( $r=-0,404$ ;  $P<0,001$ ) entre essa diferença, (i.e. CVL maior que a CVF) e a redução da capacidade de exercício em pacientes com DPOC. Ou seja, essa diferença medida de forma simples pela espirometria, pode ser usada para prever a capacidade de exercício em pacientes com DPOC.<sup>52</sup> No entanto, recentemente, o presente grupo de pesquisa estudou a relação entre CVL-CVF com a hiperinsuflação pulmonar dinâmica durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6min) em indivíduos com DPOC, concluindo-se que existe apenas uma correlação fraca entre essas variáveis.<sup>53</sup> Porém, parece existir consenso na literatura que a diferença entre a CVL e a CVF indica que a hiperinsuflação pulmonar estática está presente,<sup>16,17,52</sup> podendo inclusive prever a sua gravidade; ou seja, quanto maior a diferença CVL-CVF, maior o aprisionamento aéreo e maior a hiperinsuflação pulmonar estática.<sup>17</sup>

Apesar de algumas evidências, ainda existem contrapontos e a diferença entre essas variáveis espirométricas tem sido pouco estudada. Por exemplo, a relação entre CVL-CVF com outros desfechos clínicos importantes para

pacientes com DPOC como AFVD, sintomas, qualidade de vida, entre outros, ainda não foi estudada.

### **3.2.2 Avaliação da função física**

Pacientes com DPOC apresentam intolerância ao exercício, a qual não pode ser explicada apenas pela limitação ventilatória. Dentre os fatores contribuintes, está a redução do condicionamento de membros inferiores que juntamente com a fraqueza muscular periférica, contribui para a limitação ao exercício e desenvolvimento de condições incapacitantes da doença.<sup>54</sup>

A redução da capacidade funcional de exercício reflete uma limitação nas atividades cotidianas, i.e., atividades tais como banhar-se, realizar compras e especialmente nas atividades domésticas.<sup>54</sup> A capacidade funcional tem papel importante no impacto sobre a DPOC.<sup>55,56</sup> Sendo assim, a avaliação quantitativa e qualitativa ou ainda, objetiva e subjetiva da função física de pacientes com DPOC torna-se extremamente importante. Uma avaliação adequada irá fornecer informações relacionadas à doença, o que possibilita um manejo mais efetivo e auxilia os pacientes no enfrentamento da doença. O TC6min<sup>57</sup> e a Escala *London Chest Activity Daily Living (LCADL)*<sup>58</sup> são exemplos de avaliações corriqueiramente utilizadas em pacientes com DPOC que visam quantificar a capacidade funcional.

### 3.2.2.1 Teste de caminhada de seis minutos

O TC6min é provavelmente o teste de caminhada mais popular utilizado para pacientes com distúrbios respiratórios. Avalia as respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos durante exercício, incluindo o sistema pulmonar, cardiovascular, neuromuscular, além de avaliar o metabolismo muscular.<sup>55</sup> Acredita-se que o TC6min avalie a capacidade funcional de exercício (nível submáximo) de pacientes com DPOC, embora esses indivíduos possam alcançar altos níveis de estresse cardiopulmonar durante o teste.<sup>56</sup> O TC6min parece refletir melhor a performance em atividades de vida diária (AVDs) do que testes incrementais máximos.<sup>5</sup> Além disso, a dessaturação de oxigênio durante o TC6min pode refletir a dessaturação de oxigênio durante as AVDs.<sup>55</sup>

O TC6min requer um corredor de 30 metros, mas nenhum equipamento de exercício. O teste mede a distância que um indivíduo é capaz de andar rapidamente em uma superfície plana por um período de 6 minutos. Uma rigorosa padronização do teste deve ser realizada seguindo as recomendações da European Respiratory Society (ERS) e da American Thoracic Society (ATS).<sup>57</sup> A comunicação verbal antes e durante o teste é muito importante para minimizar potencial enviesamento por parte de quem estará aplicando o teste. Somente frases padrão de encorajamento a cada minuto com um mesmo tom de voz devem ser utilizadas. No início e no final do teste, a saturação de oxigênio do paciente, frequência cardíaca, dispneia e fadiga percebida devem ser variáveis coletadas.<sup>57</sup>

O TC6min é considerado válido em pacientes com DPOC visto que apresenta correlações moderadas a fortes com outros desfechos clínicos

importantes.<sup>59-64</sup> Ele apresenta um alto valor prognóstico e tem suas propriedades psicométricas bem estabelecidas na literatura.<sup>57</sup> A distância percorrida no TC6min correlaciona-se mais fortemente com a AFVD e as medidas máximas de carga de trabalho do que com a função respiratória ou a qualidade de vida, o que apoia a sua conceitualização como um teste de capacidade funcional de exercício.<sup>57,61,63,65-67</sup> Em outras palavras, se o objetivo é avaliar a capacidade funcional do paciente com DPOC, o TC6min é uma ferramenta útil e válida.

### 3.2.2.2 Avaliação subjetiva do estado funcional

Limitações funcionais podem ser definidas como redução na capacidade de realizar AVDs. Pacientes com DPOC podem apresentar restrições para realização de suas atividades cotidianas. A estreita relação entre atividade física, morbidade e mortalidade nessa população demonstra a importância da avaliação adequada das limitações associadas a essas atividades.<sup>55,58</sup>

O método mais simples e mais utilizado para esse tipo de avaliação é o uso de questionários. Esses instrumentos fornecem um auto-relato das dificuldades percebidas pelo paciente para realizar suas AVDs. Dentre os instrumentos utilizados para esse fim, destaca-se a escala *London Chest Activity of Daily Living (LCADL)*,<sup>58</sup> a qual é comumente utilizada, válida e reprodutível na população brasileira de pacientes com DPOC.<sup>68</sup>

A escala *LCADL* mede o impacto da falta de ar nas AVDs em pacientes com DPOC. O questionário possui em sua estrutura quatro domínios: cuidados pessoais, atividades domésticas, atividade física e lazer. A escala é

considerada um instrumento de baixo custo e de fácil aplicação, podendo essa ser uma ferramenta clínica factível para a avaliação e para o acompanhamento do comprometimento das AVDs devido à dispneia em pacientes com doenças pulmonares crônicas.<sup>67,68</sup> Essa escala mostrou-se sensível a mudanças pós-reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC.<sup>69</sup> Para avaliação de função física do paciente com DPOC, esse instrumento deve ser considerado e utilizado, visto a sua relevância na literatura científica.

### **3.2.3 Atividade física na vida diária e comportamento sedentário em pacientes com DPOC**

#### *3.2.3.1 Conceitos Básicos*

Sabe-se que pacientes com DPOC são comumente pouco capazes de atender a quantidade mínima recomendada de AFVD<sup>5</sup> e o comportamento sedentário é uma característica presente na vida destes pacientes.<sup>11,70-72</sup> No entanto, inatividade física e sedentarismo não são sinônimos.

A literatura recente tem se concentrado nas consequências potenciais do sedentarismo na DPOC, que é um conceito distinto de inatividade física.<sup>73</sup> Estar fisicamente inativo refere-se a não atingir a quantidade mínima recomendada de atividade física diária, como aquela proposta pelo Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM): pelo menos de 30 minutos por dia de atividades físicas de intensidade moderada a vigorosa (> 3 METs) em blocos de no mínimo 10 minutos, durante pelo menos 5 dias da semana, ou 20 minutos em atividade vigorosa pelo menos 3 vezes por semana. As

recomendações do ACSM também sugerem que indivíduos com pior condição física podem realizar blocos menores que 10 minutos quando apresentarem dificuldades para realizá-lo continuamente.<sup>70-74</sup>

Por outro lado, o sedentarismo tem duas definições mais comuns: uma baseada apenas na realização prolongada de atividades de baixa intensidade (atividades realizadas a uma intensidade  $< 1,5$  equivalente metabólico (MET); e, outra que combina atividade física de baixa intensidade ( $\leq 1,5$  MET) com a maior parte do dia gasto na postura sentado ou deitado.<sup>75</sup> Portanto, ser sedentário refere-se a passar a maior parte do dia em atividades que exigem gasto energético mínimo, e isso independe de o sujeito ter alcançado ou não o mínimo recomendado de atividade física diária (i.e., independe dele ser ou não fisicamente inativo).<sup>70</sup>

A quantificação do sedentarismo e da AF pode ser realizada por meio de diferentes instrumentos como questionários, medidas do gasto energético, observação direta e utilização de sensores de movimento.<sup>72</sup> Os sensores de movimento tem ganho crescente destaque na literatura científica, e no que diz respeito a estes aparelhos, as variáveis que refletem sedentarismo podem ser o tempo gasto por dia em atividades sedentárias ( $< 1,5$  MET), tempo gasto por dia sentado e o tempo gasto por dia deitado. Já as variáveis que representam a AFVD podem ser, por exemplo, o número de passos/dia, gasto energético, tempo/dia em atividade física ( $> 1,5$  MET) ou em atividade física moderada/intensa ( $> 3$  MET).<sup>70-75</sup>

### 3.2.3.2 Atividade física na vida diária, comportamento sedentário e mortalidade em pacientes com DPOC

Pacientes com DPOC gastam aproximadamente 62,6% do dia em atividades sedentárias e 28,8% do dia em atividades leves.<sup>70</sup> Apenas um terço dos pacientes com DPOC melhoram o nível de AFVD e comportamento sedentário após um programa de reabilitação pulmonar, demonstra um estudo publicado recentemente por Mesquita *et al.*<sup>73</sup> Portanto, criar estratégias potenciais para tornar esses pacientes menos sedentários e mais fisicamente ativos é um desafio que pesquisadores buscam intensamente, pois mais baixos níveis de atividade física têm sido associados ao declínio acelerado da função pulmonar, intolerância ao exercício, fraqueza muscular periférica, menor massa muscular e exacerbação aguda da doença.<sup>76</sup> Além disso, pacientes com DPOC com níveis muito baixos de atividade física regular tem pior prognóstico.<sup>76</sup>

Alguns estudos já demonstraram a relação entre o nível de inatividade física e a mortalidade em pacientes com DPOC.<sup>6,10,76,77</sup> Waschki *et al.* em um estudo publicado em 2011 demonstraram que a avaliação objetiva da atividade física é o preditor independente mais forte de mortalidade por todas as causas em pacientes com DPOC.<sup>10</sup> Outro estudo pioneiro que demonstra a associação entre inatividade física e mortalidade é o de Garcia-Rio *et al.* que demonstra o mesmo, porém com diferentes métodos.<sup>77</sup>

Recentemente, a literatura tem demonstrado que não apenas a AFVD está associada a um pior prognóstico da doença, mas também o comportamento sedentário.<sup>11,73</sup> Um estudo realizado no Japão avaliou o tempo assistindo televisão por dia de forma auto relatada e investigou se havia associação do comportamento sedentário com a mortalidade em pacientes

com DPOC. O estudo demonstrou que os homens que assistiam televisão por mais tempo tinham maior chance de morrer mais precocemente após um seguimento de 19 anos.<sup>78</sup>

Furlanetto *et al.* também investigaram essa associação e concluíram que o comportamento sedentário foi um preditor independente de mortalidade, especialmente naqueles pacientes que gastam muito tempo em atividades sedentárias que requerem menos que 1,5 METs.<sup>11</sup> No entanto, ainda não está claro na literatura qual é a melhor variável dentre aquelas de AFVD e comportamento sedentário para predizer o risco de mortalidade em pacientes com DPOC. A melhor maneira de responder a essa pergunta é avaliar o efeito prognóstico de cada variável em um mesmo estudo. E foi esse o objetivo do terceiro artigo que compõe essa tese.

#### 4 ARTIGO 1

*Artigo original publicado no periódico Chronic Respiratory Disease; Fator de Impacto: 2.275; Qualis B1.*

Chron Respir Dis. 2015 May;12(2):102-10. doi: 10.1177/1479972315573528.

#### **GOLD B-C-D groups or GOLD II-III-IV grades: Which one better reflects the functionality of patients with COPD?**

Leila Donária<sup>1\*</sup>, Graciane Laender Moreira<sup>1\*</sup>, Karina Couto Furlanetto<sup>1</sup>, Thais Paes<sup>1</sup>, Thaís Sant'Anna<sup>1</sup>, Nidia Aparecida Hernandez<sup>1</sup>, Fabio Pitta<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy (LFIP).Department of Physiotherapy, State University of Londrina (UEL), Londrina – Brazil.

\* Joint first authorship: both authors contributed equally to the study.

#### **Correspondence:**

Fabio Pitta

Departamento de Fisioterapia – CCS - Hospital Universitário de Londrina.

Avenida Robert Koch, 60. Vila Operária, 86038-350. Londrina, Paraná – Brasil.

e-mail: [fabiopitta@uol.com.br](mailto:fabiopitta@uol.com.br)

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate which GOLD classification (B-C-D or II-III-IV) better reflects the functionality of patients with moderate to very severe COPD. **Methods:** Ninety patients with COPD were classified according to the GOLD B-C-D and II-III-IV classifications. Functionality was assessed by different outcomes: 6-minute walk test (6MWT), activities of daily living (London Chest Activity of Daily Living Scale, LCADL) and daily life activity/inactivity variables assessed by activity monitoring (SenseWear armband). **Results:** The 6MWT was the only outcome significantly associated with both the GOLD classifications. Good functionality as assessed by the 6MWT was observed in 80%, 69% and 43.5% (GOLD B, C and D, respectively) and 81%, 59% and 29% (GOLD II, III and IV, respectively) of the patients. Association (V Cramer's) and correlation (Spearman) coefficients of 6MWT with GOLD B-C-D and II-III-IV were  $V=0.30$ ,  $r=-0.35$  and  $V=0.37$ ,  $r=-0.25$ , respectively. Neither GOLD classification showed  $V$  or  $r \geq 0.30$  with any other functionality outcome. **Conclusions:** Both the GOLD B-C-D and II-III-IV classifications do not reflect well COPD patients' functionality. Despite low association and correlation coefficients in general, both GOLD classifications were better associated with functional exercise capacity (6MWT) than with subjectively assessed activities of daily living and objectively assessed outcomes of physical activity/inactivity. **Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, guideline, pulmonary function.

## INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the major causes of morbidity and mortality in the world<sup>1</sup>, and there is increasing evidence showing that there is large heterogeneity within patients' characteristics.<sup>2-4</sup> Because of this marked COPD heterogeneity in terms of clinical outcomes, disease severity and progression, the 2011 update of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>5</sup> proposed a multidimensional clinical evaluation which classifies patients into one of four groups (A, B, C and D) according to exacerbation history, level of symptoms and severity of airflow obstruction. This was in contrast with the traditional unidimensional GOLD classification (I, II, III and IV), which takes into account only the severity of airflow obstruction.<sup>6</sup>

The GOLD classification was developed to reflect disease severity, its impact on patient's health status and the risk of future events (such as exacerbations, hospital admissions or death) in order to help guiding therapy of patients with COPD.<sup>7</sup> A number of recent studies have investigated the association between the multidimensional GOLD A-B-C-D classification and health outcomes<sup>8-14</sup> as well as compared the traditional GOLD classification with the new multidimensional GOLD classification concerning hospitalizations,<sup>11</sup> mortality,<sup>11-13</sup> and health-related quality of life (HRQOL).<sup>14</sup> These studies demonstrated that the unidimensional and multidimensional GOLD classifications do not differ significantly in terms of ability to predict hospitalization and mortality, except for HRQOL in which GOLD A-B-C-D is more closely associated with this outcome than GOLD I-II-III-IV due to the nature of the A-B-C-D classification involving a measure of HRQOL. Concerning the unidimensional GOLD classification, it is known that the FEV<sub>1</sub>, in which the classification is based, is not strongly associated with physical activity level.<sup>15</sup> However, it remains unknown whether the multidimensional GOLD classification correlates with functionality indicators such as functional exercise capacity, activities of daily living (self-reported limitations during day-to-day activities) and physical activity in daily life (quantification of the amount of activities performed). Taking this into account, it is expected that the functionality will be better associated with multidimensional index than the unidimensional index.

For this reason, it is interesting to know whether these two GOLD classifications reflect differently the functionality of patients with COPD.

The objectives of this study were to investigate the association of different functionality outcomes with the new multidimensional GOLD B-C-D groups, and to identify which GOLD classification (II-III-IV or B-C-D) better reflects the functionality of patients with COPD.

## **METHODS**

### **Subjects**

All patients taking part in this study were recruited from the initial assessment for admission to the Pulmonary Rehabilitation program at the University Hospital of Londrina, Universidade Estadual de Londrina (Brazil). No patient had already started the rehabilitation program by the time of his/her data collection. Data were collected from July 2006 to February 2014.

The diagnosis of COPD was established according to the current GOLD criteria.<sup>16</sup> In addition to the diagnosis, patients' inclusion criteria were: clinical stability (*i.e.*, no infection or exacerbation for at least the 12 previous weeks; and absence of severe or unstable heart disease or any other comorbidities that might influence the performance of the assessments. Participants would be excluded if they were unable to understand or perform any assessment procedure or if they would like to leave the study for any reason.

Participants were classified according to the traditional unidimensional GOLD classification (based on the forced expiratory volume in the first second [FEV<sub>1</sub>] in % of the predicted values) from moderate to very severe stage (GOLD II-III-IV) as well as according to the new multidimensional GOLD classification from group B to group D (GOLD B-C-D). The number of patients classified as GOLD I and GOLD A assessed during the data collection period was too small to include these patients in the statistical analysis. The study was approved by the institution's Ethics in Research Committee and all patients gave their written informed consent to participate.

## **Assessments**

### **Lung function**

Pre and post-bronchodilator spirometry was performed following the ATS/ERS guidelines<sup>17</sup> by using the SpirobankG<sup>®</sup> spirometer (MIR, Italy). Brazilian reference values were used.<sup>18</sup>

### **Symptoms and exacerbations**

Symptoms and exacerbation history were assessed for the GOLD B-C-D classification. Dyspnea during daily life was assessed using the modified Medical Research Council (mMRC) scale which describes five grades of breathlessness ranging from 0 to 4. The low or high-symptom burden of the GOLD B-C-D was based only on the mMRC scores ( $<2$  or  $\geq 2$ , respectively)<sup>5</sup> since the CAT questionnaire was not applied in this sample of patients.

The history of exacerbations was retrospectively recorded from the year before inclusion in the study. Exacerbation was defined as an acute event characterized by a sustained worsening of the patient's condition, from the stable state beyond normal day-to-day variations, and leading to change in regular medication.<sup>19</sup> The individual patient's history of 2 or more exacerbations in the preceding year indicated high risk, whereas less than 2 exacerbations indicated low risk.<sup>5</sup>

### **Functional exercise capacity**

Functional exercise capacity was assessed by the six-minute walk test (6MWT), which was performed twice in a 30-meter corridor, with a resting period between tests of at least 30 minutes, according to international standards.<sup>20</sup> Patients were instructed to walk as fast as they can during 6 minutes and the best of the two walks was used for analysis.

Moreover, for the classification of functionality, two groups were formed according to the walked distance in % of predicted values:  $\geq 80\%$  of the predicted was considered as better functionality and  $< 80\%$  of the predicted as worse functionality.<sup>21</sup> The reference values used were those by Britto et al.<sup>22</sup> for Brazilian subjects.

### **Activities of daily living**

Self-reported limitations during activities of daily living (ADL) were assessed using the London Chest Activity of Daily Living (LCADL) scale, which is a short disease-specific scale with 15-item divided into four domains: self-care (4 items), domestic (6 items), physical (2 items) and leisure (3 items)<sup>23,24</sup>. This scale is used to grade how intensely dyspnea (and consequently the disease) impairs the performance of various ADL in a Likert-type scale of 0 to 5 points per item. A total score ranging from 0 to 75 is calculated by summing the domains, with higher values indicating more marked limitation in ADL.

A LCADL total score higher than 22 was considered as indicative of a limited level of ADL performance according to Vilaro et al.<sup>25</sup> Therefore, in the present study, a total score  $\leq 22$  was considered as better functionality and  $> 22$  as worse functionality.

### **Physical (in)activity in daily life**

Physical (in)activity in daily life (PADL) was assessed by wearing the SenseWear<sup>®</sup> Armband monitor. All subjects were instructed to use the monitor for two consecutive week days<sup>26</sup>, during twelve hours/day (from the moment the patient wakes up until 12 hours after that), and the average of the two days was used for analysis.

Patients were classified as physically active (better functionality) or inactive (worse functionality) according to achieving or not more than 80 minutes/day of non-bouts moderate intensity activities as described by van Remoortel et al.<sup>27</sup> Moderate physical activity intensity was considered as activities above the threshold of 3 metabolic equivalents of task (MET).<sup>28</sup>

In addition to physical activity, sedentary behavior (i.e., physical inactivity) was also analyzed in terms of time spent per day below a certain MET threshold criteria ( $<3$  MET) which was denominated as inactive time/day in the present study. To calculate the inactive time/day, we considered the total assessment time (12h) minus the time spent on moderate, vigorous and very vigorous activities. The median of inactive time/day was calculated in order to classify the patients into two functionality groups: better functionality (below the median) and worse functionality (above the median).

### Statistical analysis

The softwares used for data analysis were Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 and GraphPad Prism 3.01. Normality in data distribution was checked with the Shapiro-Wilk test. Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile range 25%-75%).

To investigate the association between functionality variables and GOLD classifications, the Chi-square test and the Cramer's V coefficient were used to identify the strength of association. The Cramer's V ranges between 0 and 1, and in the context of the present study, higher values are indicative of stronger relationship between functionality outcomes and GOLD classification, whereas lower values indicate weaker relationship. The Spearman correlation coefficient was also used to analyze the association between functionality outcomes and GOLD classifications. The level of significance was set at  $P < 0.05$ .

### RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the 90 patients included in the study are shown in Table 1. According to the new GOLD B-C-D classification, the majority of patients was classified in group D (68%), whereas according to the traditional GOLD II-III-IV classification the majority of patients was classified as grade III (51%).

Tables 2 and 3 show the distribution of patients' functionality outcomes according to the multidimensional B-C-D and unidimensional II-III-IV GOLD classifications, respectively, as well as their association with functionality outcomes. Functional exercise capacity assessed by 6MWT (in % of the predicted values) was the only functionality outcome significantly associated with the multidimensional and unidimensional classifications. However, in general, the value of V Cramer's coefficient was low (tables 2 and 3), indicating weak associations between both GOLD classifications and 6MWT, and even weaker with the other functionality outcomes. Comparison of the 6MWT results among multidimensional GOLD groups showed shorter distances when comparing group D vs B and C, both for absolute values ( $P = 0.003$ ) and for results in percentage of the predicted value ( $P = 0.005$ ). Concerning the unidimensional GOLD, similar results were observed for group IV vs II and III in

percentage of the predicted values, with a strong trend for results in absolute values as well (figure 1).

When comparing the median values of physical activity or inactivity outcomes among different patient groups (B vs C vs D and II vs III vs IV), there were no significant differences in active or inactive time (table 4). A further analysis was performed with 2 MET as the threshold for inactivity instead of 3 MET, and results were similar.

Spearman coefficients showed that the B-C-D and II-III-IV GOLD classifications were weakly but significantly correlated with the 6MWT ( $r = -0.43$  and  $-0.41$ , respectively;  $P < 0.001$  for both). Furthermore, the LCADL total score showed a statistically significant but even weaker correlation only with the GOLD B-C-D classification ( $r = 0.26$ ,  $P = 0.01$ ), and no correlation with the GOLD II-III-IV classification ( $r = 0.04$ ;  $P = 0.68$ ). For the PADL activity and inactivity variables, no correlation was found with either GOLD classifications: for activity,  $r = -0.18$  ( $p = 0.08$ ) with both classifications; and for inactivity,  $r = 0.17$  ( $p = 0.1$ ) with the B-C-D classification and  $r = 0.19$  ( $p = 0.07$ ) with the II-III-IV classification.

## DISCUSSION

Regarding the functionality outcomes assessed in this sample of patients with COPD, only the 6MWT was associated with the new GOLD B-C-D classification as well as with the traditional GOLD II-III-IV classification. However, the association was weak suggesting that the combined assessment proposal (A-B-C-D) does not reflect well the functionality of patients with moderate to very severe COPD, similarly to the unidimensional assessment based only on the  $FEV_1$ . Additionally, we found differences in the 6MWT between the severe groups (D and IV) in comparison to the less severe classifications (B, C and II, III).

Dyspnea sensation, exacerbation frequency and  $FEV_1$  are well-known risk factors for poor prognosis in patients with COPD.<sup>29</sup> Despite this, some studies have shown that the combination of these three components which compose the multidimensional GOLD A-B-C-D classification is not different from the unidimensional classification to predict long-term COPD outcomes such as hospitalization<sup>[11]</sup> and mortality.<sup>11-13</sup> The same was observed in the present

cross-sectional study concerning functionality of patients with COPD, which results are in agreement with these studies. It is interesting that even the new GOLD A-B-C-D classification, which considers aspects other than airflow limitation alone, does not reflect well COPD patients' functionality. Therefore, according to the previous literature and the present results, the multidimensional GOLD index may be superior to the unidimensional GOLD classification for staging the disease and for guiding individualized management, but not for reflecting functionality. Hence, the usefulness of the multidimensional GOLD classification in clinical practice remains unclear in some points and more data with this proposed approach are needed.

It is known that the use of different tools to evaluate symptoms (mMRC vs. health status with CAT or CCQ) significantly influences the grading assignment in the multidimensional GOLD.<sup>30</sup> In the present study, only the mMRC was used. The new GOLD strategy recommends that it is not necessary to use more than one of these self-reported tools for symptom evaluation. However, this is not supported by strong scientific evidence and it is still unclear whether they can be used interchangeably.

The only statistically significant association of both GOLD classifications with the functionality outcomes proposed in the present study was with functional exercise capacity, and a weak one. Nishimura et al.<sup>31</sup> found significant correlations between the new GOLD A-B-C-D classification with maximal exercise capacity evaluated by the peak  $VO_2$ , as well as with the modified BODE index. However, the authors did not present the correlation coefficient values and only highlighted that the peak  $VO_2$  was stratified by the new GOLD classification, showing a severity gradient from GOLD A to GOLD D, although no difference between groups B and C was observed. In the present study, when analyzing the functionality assessed by the median of 6MWT (expressed as % of predicted values) between groups B-C-D and grades II-III-IV, both classifications discriminated group D from B and C and grade 4 from 3 and 2, without significant differences among the other groups. A study which compared the two GOLD classifications concerning health-related quality of life and health costs concluded that the multidimensional GOLD classification had better discriminative capacity than the unidimensional GOLD classification;<sup>14</sup> on

the other hand, the present study concluded that this does not apply to patients' functionality.

The absence of association between the new GOLD classification and PADL can possibly be related to the fact that daily physical activity involves a complex interaction affected not only by physical components but also by psychosocial, personal and environmental factors<sup>32,33</sup> which are beyond the scope of the GOLD classification. Additionally, data from a systematic review showed that association between physical activity and clinical outcomes such as FEV<sub>1</sub> and dyspnea were lacking consistency and quality of evidence, which was rated as low to very low.<sup>34</sup> Therefore, the multidimensional GOLD A-B-C-D classification, as already demonstrated for the unidimensional I-II-III-IV classification,<sup>15</sup> is not a proper way to reflect the level of PADL in patients with COPD, as well as functionality of these patients in a broader sense.

Scientific attention has also been recently given to sedentary behavior or physical inactivity,<sup>35</sup> and therefore inactive time/day was also included among the outcomes proposed to assess and classify functionality in the present study. However, results of inactivity were similar to those found for activity, i.e., no association between inactive time and both GOLD classifications, what does not suggest advantage of an inactivity outcome over an activity outcome in the context of the present study.

The relationship between LCADL total score and the multidimensional GOLD classification was weak, and its association with the unidimensional classification was even less evident. The study describing the original development of the LCADL found no association between the scale and the FEV<sub>1</sub>,<sup>23</sup> whereas only a modest relationship between the two outcomes was observed in the validation study of the Portuguese LCADL version.<sup>24</sup> In addition, a study which investigated the association of different multidimensional indices with the LCADL showed that, among all multidimensional indices studied, only the SAFE index was an independent contributor to the self-reported limitations in ADL.<sup>36</sup> Although the LCADL is used to grade how intensely dyspnea impairs the performance of various ADL and the GOLD A-B-C-D classification involves the limitations due to dyspnea in daily life as assessed by mMRC scale, no association was found regarding the LCADL 22-points cut-off and a very weak association was found when considering the Spearman correlation coefficient

( $r=0.26$ ). Future studies can aim at investigating if the assessment of symptoms using the CAT questionnaire may find different results, since the CAT is an instrument which reflects more globally the health related quality of life of patients with COPD and can be considered as more comprehensive.

An interesting finding from the present study is that the majority of patients had a 6MWD exceeding 80% of the predicted value, what appears to reflect a sample with well-preserved functional status. However, according to the previous literature, Brazilian patients with COPD present higher values of 6MWT when compared to European patients.<sup>37</sup> Furthermore, healthy Brazilian subjects present higher values of 6MWT when compared to patients from the United States and even from other countries in Latin America.<sup>38</sup> For this reason we believe that this sample is indeed a reflection of the population studied.

As limitations of the present study, the absence of patients in group A and grade 1 can be firstly mentioned. Because of the patient profile in our rehabilitation center, we did not have a reasonable number of patients in this group or grade, which made their analysis not feasible. Secondly, a previous study<sup>39</sup> showed that the choice of symptom assessment tool (mMRC or CAT) directly influences the category assignment in the GOLD A-B-C-D classification, suggesting that both tools could be applied and the higher value should be used to classify patients according to their level of symptoms. However, we did not collect data of the CAT in our sample, and therefore it is possible that we may have underestimated symptom severity for patients that were included in group C by using only mMRC scale. However, the ideal symptoms questionnaire and associated cut-points are still a matter of debate, and at this moment either of the two instruments can be used as recommended by the 2011 GOLD document.<sup>5</sup> Daylight time can be considered as a confounder of physical activity assessment;<sup>26</sup> however, these data were not available and therefore could not be taken into consideration in this study. Nevertheless, we believe that this fact does not hinder our results since the region where the present study was developed presents non-marked variations of daylight time throughout the year. And finally, in the present study the history of exacerbations was self-reported, and this may have underestimated the risk in case patients were classified as GOLD B since exacerbation self-report by patients with COPD to health care professionals may not be optimal.<sup>40</sup>

In conclusion, both the GOLD B-C-D and II-III-IV classifications do not reflect well patients functionality in a broad sense. Despite low association and correlation coefficients in general, both GOLD classifications were better associated with functional exercise capacity (6MWT) than with subjectively assessed activities of daily living and objectively assessed outcomes of physical activity/inactivity. Future longitudinal studies can be performed to identify the impact of improving functionality on the distribution of the GOLD A-B-C-D groups.

## REFERENCES

- 1 Soriano JB, Lamprecht B. Chronic obstructive pulmonary disease: a worldwide problem. *Med Clin North Am.* 2012; 96: 671-80.
- 2 Parr DG. Patient phenotyping and early disease detection in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2011; 8: 338-49.
- 3 Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010; 11: 122.
- 4 Vestbo J, Agusti A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, et al. Should We View Chronic Obstructive Pulmonary Disease Differently after ECLIPSE?. A Clinical Perspective from the Study Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 1022-30.
- 5 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), Revised 2011. Available at: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org); 2011.
- 6 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 532-55.
- 7 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), Updated 2013. Available at: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org); 2013.
- 8 Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 975-81.
- 9 Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 43-50.
- 10 Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J.* 2013; 42: 636-46.

- 11 Johannessen A, Nilsen RM, Storebo M, Gulsvik A, Eagan T, et al. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 51-9.
- 12 Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest.* 2013; 143: 694-702.
- 13 Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, et al. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax.* 2013; 68: 914-21.
- 14 Boland MR, Tsiachristas A, Kruis AL, Chavannes NH, Rutten-van Molken MP. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. *Prim Care Respir J.* 2014; 23: 30-7.
- 15 Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, Sant'anna TJ, Fontana AD, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med.* 2008; 102: 1203-7.
- 16 Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 347-65.
- 17 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26: 319-38.
- 18 Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007; 33: 397-406.
- 19 Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000; 117: 398S-401S.
- 20 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 111-7.
- 21 Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J.* 1999; 14: 270-4.
- 22 Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther.* 2013; 17: 556-63.

- 23 Garrod R, Bestall JC, Paul EA, Wedzicha JA, Jones PW. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir Med.* 2000; 94: 589-96.
- 24 Pitta F, Probst VS, Kovelis D, Segretti NO, Mt Leoni A, et al. [Validation of the Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL) in chronic obstructive pulmonary disease patients]. *Rev Port Pneumol.* 2008; 14: 27-47.
- 25 Vilaro J, Gimeno E, Sanchez Ferez N, Hernando C, Diaz I, et al. [Daily living activity in chronic obstructive pulmonary disease: validation of the Spanish version and comparative analysis of 2 questionnaires]. *Med Clin (Barc).* 2007; 129: 326-32.
- 26 Demeyer H, Burtin C, Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest.* 2014; 146: 318-27.
- 27 van Remoortel H, Camillo CA, Langer D, Hornikx M, Demeyer H, et al. Moderate Intense Physical Activity Depends on Selected Metabolic Equivalent of Task (MET) Cut-Off and Type of Data Analysis. *PLoS One.* 2013; 8: e84365.
- 28 Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43: 1334-59.
- 29 Dolan S, Varkey B. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11: 149-52.
- 30 Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir Res.* 2014; 15: 1465-9921.
- 31 Nishimura K, Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, et al. Reanalysis of the Japanese experience using the combined COPD assessment of the 2011 GOLD classification. *Respir Investig.* 2014; 52: 129-35.
- 32 van Sluijs EM, Griffin SJ, van Poppel MN. A cross-sectional study of awareness of physical activity: associations with personal, behavioral and psychosocial factors. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2007; 4: 53.

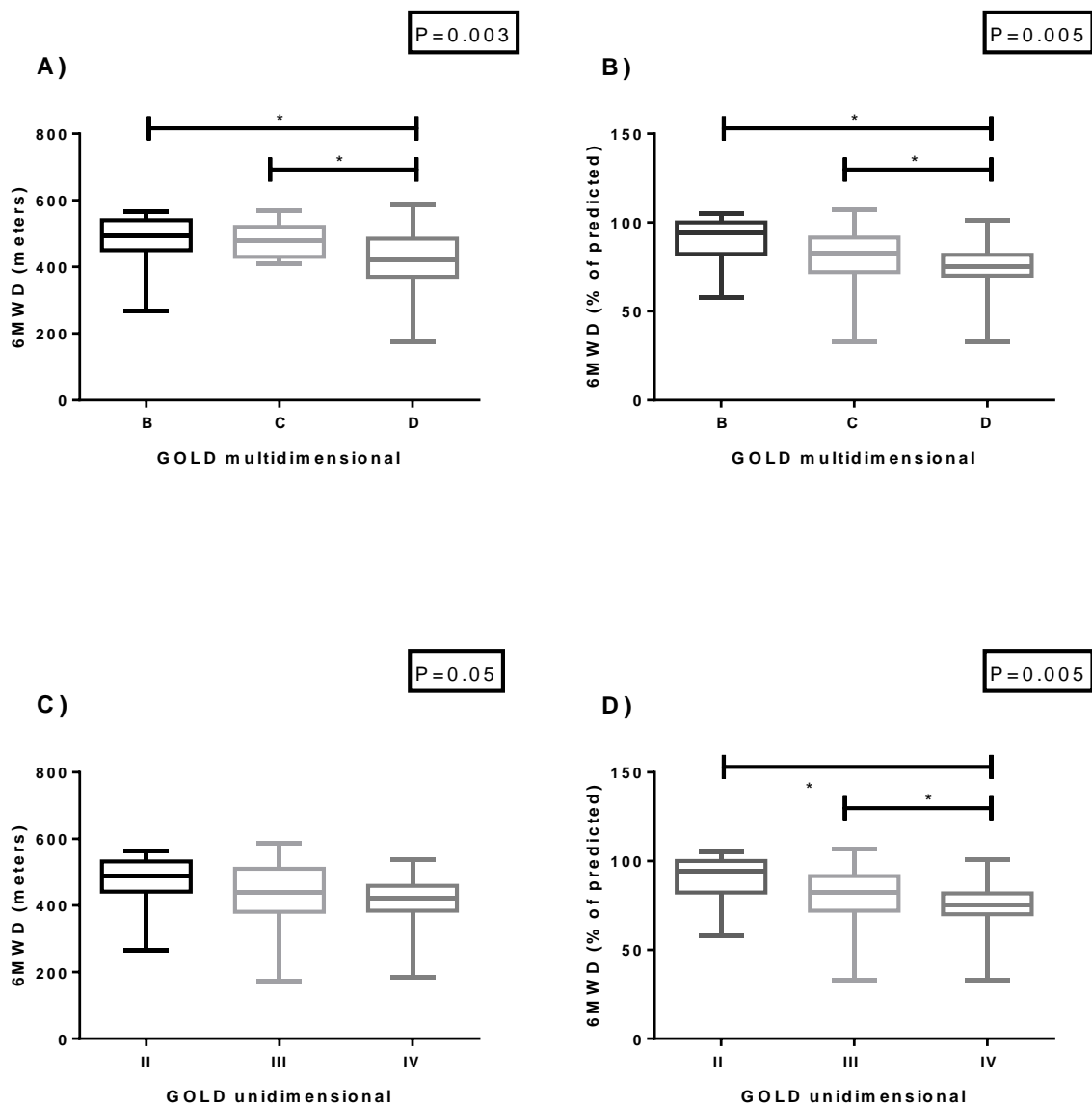
- 33 Bauman AE, Reis RS, Sallis JF, Wells JC, Loos RJ, et al. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? *Lancet*. 2012; 380: 258-71.
- 34 Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich RA, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*. 2014.
- 35 Troosters T. Physical inactivity in patients with COPD: the next step is ... action. *Prim Care Respir J*. 2013; 22: 391-2.
- 36 Garcia-Rio F, Soriano JB, Miravitlles M, Munoz L, Duran-Tauleria E, et al. Frequency of multi-dimensional COPD indices and relation with disease activity markers. *COPD*. 2013; 10: 436-43.
- 37 Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, Teixeira D, Sant'Anna TJ, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009; 103: 421-6. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.019. Epub Nov 9.
- 38 Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011; 37: 150-6.
- 39 Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*. 2013; 13: 35.
- 40 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1418-22.

**Table 1:** Clinical characteristics and demographics of the sample

<b>Characteristics</b>	<b>n = 90</b>
Age, years	67 ± 8
Gender, male/female in %	59/41
Smoking history, pack-years	47 [17 – 70]
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26 ± 6
FEV <sub>1</sub> /FVC	49 ± 14
FEV <sub>1</sub> , % pred	39 ± 14
mMRC	2.7 ± 0.9
6MWT(m)	432 ± 90
<b>GOLD II-III-IV classification,n (%)</b>	
II	16 (18)
III	46 (51)
IV	28 (31)
<b>GOLD B-C-D classification,n (%)</b>	
B	15 (17)
C	13 (15)
D	62 (68)

Results presented as mean ± standard deviation, median [interquartile range] and number of patients (%).BMI: Body mass index; FEV<sub>1</sub>: Forced expiratory volume in the first second;FVC: Forced vital capacity, mMRC: modified Medical Research Council dyspnea scale, 6MWT: six minute walk test.

**Figure 1.** Comparison of 6MWT results in patients classified according to the GOLD multidimensional index (panels A and B) and the GOLD unidimensional index (panels C and D) (both in meters [left panels] and in % of the predicted values [right panels]).



**Table 2:** Distribution of patients functionality outcomes and association with the new GOLD B-C-D classification.

<b>FUNCTIONALITY OUTCOMES</b>	<b>GOLD B (n=15)</b>	<b>GOLD C (n=13)</b>	<b>GOLD D (n=62)</b>	<b>Cramer's V</b>	<b>P value</b>
<b>6MWT, n (%)</b>					
≥ 80% of predicted	12 (80)	9 (69)	27 (43.5)	0.30	0.006
< 80% of predicted	3 (20)	4 (31)	35 (56.5)		
<b>PADL (time &gt; 3METs), n (%)</b>					
≥ 80 minutes	5 (33)	3 (23)	12 (19)	0.12	0.25
< 80 minutes	10 (67)	10 (77)	50 (81)		
<b>Inactivity(time &lt; 3 METs), n (%)</b>					
≤ 689 minutes	8 (53)	9 (69)	28 (45)	0.17	0.33
> 689 minutes	7 (47)	4 (31)	34 (55)		
<b>LCADL, n (%)</b>					
Total score ≤ 22	9 (60)	10 (77)	25 (40)	0.27	0.06
Total score > 22	6 (40)	3 (23)	37 (60)		

Results presented as number of patients (%); 6MWT: Six-minute walk test; PADL: Physical activity in daily life; MET: Metabolic Equivalent of Task; LCADL: London Chest Activity of Daily Living scale.

**Table 3:** Distribution of patients functionality outcomes and association with the GOLD II-III-IV classification.

<b>FUNCTIONALITY OUTCOMES</b>	<b>GOLD II (n=16)</b>	<b>GOLD III (n=46)</b>	<b>GOLD IV (n=28)</b>	<b>Cramer's V</b>	<b>P value</b>
<b>6MWT, n (%)</b>					
≥ 80% of predicted	13 (81)	27 (59)	8 (29)	0.37	<0.001
< 80% of predicted	3 (19)	19 (41)	20 (71)		
<b>PADL (time &gt;3METs), n (%)</b>					
≥ 80 minutes	5 (31)	9 (20)	6 (21)	0.10	0.54
< 80 minutes	11 (69)	37 (80)	22 (79)		
<b>Inactivity (time &lt;3 METs), n (%)</b>					
≤ 689 minutes	8 (50)	27 (59)	10 (36)	0.20	0.22
> 689 minutes	8 (50)	19 (41)	18 (64)		
<b>LCADL, n (%)</b>					
Total score ≤ 22	10 (62.5)	18 (39)	16 (57)	0.20	0.90
Total score > 22	6 (37.5)	28 (61)	12 (43)		

Results presented as: number of patients (%); 6MWT: Six-minute walk test; PADL: Physical activity in daily life; MET: Metabolic Equivalent of Task; LCADL: London Chest Activity of Daily Living scale.

**Table 4.** Comparison of active or inactive time (in minutes) in patients with COPD classified according GOLD B-C-D and GOLD II-III-IV

	<b>GOLD B</b>	<b>GOLD C</b>	<b>GOLD D</b>	<b>P value</b>
<b>ACTIVE TIME (min)</b>				
>3 METs	42.5 [14 – 91.5]	55 [25.5 – 84]	26 [14.6 – 91]	0.13
>2 METs	218 [74 – 355]	235 [157 – 245]	147 [66 – 245]	0.09
<b>INACTIVE TIME (min)</b>				
<3 METs	677 [628 – 706]	667 [640 – 697]	693 [651 – 713]	0.13
<2 METs	502 [365 – 646]	510 [362 – 579]	570 [474 – 641]	0.10
	<b>GOLD II</b>	<b>GOLD III</b>	<b>GOLD IV</b>	<b>P value</b>
<b>ACTIVE TIME (min)</b>				
>3 METs	34.2 [15 – 91.4]	50.2 [15 – 75]	17 [6 – 42.6]	0.16
>2 METs	220 [168 – 241]	184 [92 – 291]	136 [90 – 207]	0.39
<b>INACTIVE TIME (min)</b>				
<3 METs	686 [628 – 705]	670 [645 – 705]	703 [677 – 714]	0.15
<2 METs	500 [381 – 636]	536 [429 – 628]	583 [513 – 625]	0.30

## 5 ARTIGO 2

### *Artigo original submetido ao periódico Revista Fisioterapia e Pesquisa*

**TÍTULO:** CORRELAÇÃO ENTRE A DIFERENÇA DA CAPACIDADE VITAL LENTA E FORÇADA COM A ATIVIDADE FÍSICA NA VIDA DIÁRIA EM PACIENTES COM DPOC

**TÍTULO EM INGLÊS:** RELATIONSHIP BETWEEN THE DIFFERENCE OF SLOW AND FORCED VITAL CAPACITY AND PHYSICAL ACTIVITY IN DAILY LIFE IN PATIENTS WITH COPD

**TÍTULO CONDENSADO:** CORRELAÇÃO DO ÍNDICE CVL/CVF COM A AFVD EM PACIENTES COM DPOC

**AUTORES:** Ms. Leila Donária<sup>1\*</sup>; Ft. Ana Cristina Schnitzler Moure<sup>1\*</sup>; Ms. Larissa Martinez; Dra. Karina Couto Furlanetto<sup>1,2</sup>; Dra. Nidia Aparecida Hernandez<sup>1</sup>; Dr. Fabio Pitta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina-PR, Brasil.

<sup>2</sup> Centro de Ciências da Saúde e Biológicas, Universidade Pitágoras UNOPAR, Londrina- PR, Brasil.

\* Ambas as autoras contribuíram igualmente para o trabalho.

#### **Correspondente:**

Prof. Dr Fabio Pitta - Av. Robert Koch, 60 – Departamento de Fisioterapia – Centro de Ciências da Saúde – CEP 86038-350 – Londrina, PR, Brasil.

E-mail: fabiopitta@uol.com.br

**Orgão Financiador:** Fundação Araucária (Paraná, Brasil) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brasil). O Prof. Dr. Fabio Pitta é apoiado por uma bolsa de pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil).

## RESUMO

**Objetivo:** Correlacionar a diferença entre capacidade vital lenta (CVL) e capacidade vital forçada (CVF) (CVL-CVF) com a atividade física na vida diária (AFVD) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); e verificar as diferenças na AFVD entre indivíduos com CVL maior ou menor do que a CVF. **Métodos:** Vinte e oito indivíduos com DPOC (18 homens;  $67 \pm 8$  anos;  $VEF_1$ :  $40 \pm 13\%$  predito) tiveram sua função pulmonar avaliada pela espirometria e foram divididos em dois grupos:  $CVL > CVF$  ( $n=17$ ) e  $CVL \leq CVF$  ( $n=11$ ). Ainda, tiveram a AFVD avaliada objetivamente pelo monitor de atividade física *DynaPort*<sup>®</sup>, que quantifica na vida diária, dentre outros, o tempo gasto/dia andando, em pé, sentado e deitado. **Resultados:** Não foram encontradas correlações significativas entre CVL-CVF e as variáveis da AFVD no grupo geral. No grupo  $CVL > CVF$  foi encontrada significância estatística na correlação entre a CVL-CVF e o tempo gasto/dia em pé ( $r=-0,56$ ) e sentado ( $r=0,75$ ). Já no grupo  $CVL \leq CVF$ , houve correlação significativa somente com o tempo gasto/dia em pé ( $r=0,57$ ) e deitado ( $r=-0,62$ ). Ao comparar ambos os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis da AFVD ( $P > 0,05$  para todas). **Conclusão:** No grupo com CVL maior que a CVF houve correlação alta com o tempo gasto sentado, mas não com o tempo andando. Portanto, indivíduos com maior obstrução ao fluxo aéreo segundo a diferença CVL-CVF tendem a gastar mais tempo em atividades de menor gasto energético, que não envolvam caminhar.

**Palavras-chave:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Exercício; Espirometria; Atividade Motora.

## ABSTRACT

**Objective:** To correlate the difference of vital capacity (VC) and forced vital capacity (FVC) (VC-FVC) with physical activity in daily life (PADL) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); and investigate the differences in PADL in individuals with VC smaller or greater than FVC.

**Methods:** Twenty-eight patients with COPD (18 men,  $67\pm 8$  years;  $FEV_1$   $40\pm 13\%$  predicted) had their lung function assessed by spirometry and were divided into two groups:  $VC > FVC$  ( $n=17$ ) and  $VC \leq FVC$  ( $n=11$ ). Further, they had their PADL evaluated by a validated activity monitor which measures, among other variables, time spent/day walking, standing, sitting and lying.

**Results:** There were no correlations between VC-FVC and the variables of PADL in the general group. In the group  $VC > FVC$  there was statistically significant correlation between VC-FVC and time spent/day standing ( $r=-0.56$ ) and sitting ( $r=0.75$ ). In the group  $VC \leq FVC$ , VC-FVC was significantly correlated with time spent/day standing ( $r=0.57$ ) and lying ( $r=-0.62$ ). When comparing the groups, there was no statistically significant difference for any variable of PADL ( $P > 0.05$  for all). **Conclusion:** In patients with VC greater than FVC there was high correlation with time spent/day sitting, but not with time spent/day walking. Therefore, individuals with greater airflow obstruction according to the VC-FVC difference tend to spend more time in activities of lower energy expenditure, which do not involve walking.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Exercise; Spirometry. Motor Activity.

## INTRODUÇÃO

Uma das principais características da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a obstrução ao fluxo aéreo<sup>1</sup>. Como consequência, os pacientes comumente evoluem com dispneia, que é considerada um dos sintomas de maior queixa nessa população<sup>2</sup>. Na tentativa de minimizar ou evitar este sintoma respiratório, portadores da doença podem reduzir a realização de atividades físicas na vida diária, mantendo um estilo de vida predominantemente sedentário<sup>3,4</sup>. Paradoxalmente, esses últimos induzem a maior demanda ventilatória para uma mesma atividade, realimentando o ciclo vicioso da doença<sup>5</sup>. Além do acometimento pulmonar, fatores extra-pulmonares (como disfunção muscular, inflamação sistêmica e alterações nutricionais, entre outras), também contribuem para a progressão da doença.<sup>1</sup>

Devido ao estilo de vida sedentário de pacientes com DPOC e o impacto negativo dessa característica na evolução da doença, tem crescido o interesse em se monitorar objetivamente o nível de atividade física na vida diária (AFVD) dessa população<sup>6</sup>. No entanto, o custo dos aparelhos pode dificultar essa avaliação na prática clínica, e a monitoração da AFVD não é realizada em muitos centros de reabilitação e tratamento de pacientes com DPOC.

Hernandes *et al.* estudaram o perfil do nível da AFVD de indivíduos portadores de DPOC no Brasil e observaram que esses são menos ativos quando comparados a idosos saudáveis, gastando mais tempo deitados ou sentados, além de caminharem com menor intensidade de movimento. Nesse estudo observou-se ainda, que existe apenas uma fraca correlação entre o grau de limitação ao fluxo aéreo, avaliado pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), e o nível de AFVD na DPOC<sup>7</sup>, o que corrobora achados anteriores da literatura<sup>8</sup>.

A capacidade vital (CV), mensurada por um espirômetro simples, é um volume pulmonar que pode ser avaliado por meio das manobras de capacidade vital lenta (CVL) e forçada (CVF). Em indivíduos saudáveis há uma pequena ou nenhuma diferença entre a CVL e CVF; no entanto, alguns estudos mostraram que em pacientes com DPOC a CVL é maior do que a CVF, sendo que uma

diferença CVL-CVF mais acentuada está relacionada ao maior grau de obstrução ao fluxo aéreo, colapso de vias aéreas de pequeno calibre e ao aprisionamento de ar<sup>9,10,11</sup>. No entanto, não se sabe se a diferença entre CVL e CVF se correlaciona melhor do que o VEF<sub>1</sub> com a AFVD em DPOC. Essa informação é relevante pois facilitaria a identificação dos indivíduos mais inativos fisicamente (e portanto em maior risco) por meio de espirometria simples em locais onde não haja disponibilidade de monitores de atividade física.

Diante disto, os objetivos do presente estudo foram correlacionar a diferença CVL-CVF com variáveis da AFVD em pacientes com DPOC; e verificar as diferenças no nível de AFVD entre indivíduos com CVL maior ou menor do que a CVF.

## **MÉTODOS**

### **Delineamento**

Trata-se de um estudo com delineamento transversal, realizado com uma amostra de conveniência de pacientes com DPOC, que eram referenciados para um programa de atividade física realizado no Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Os dados foram coletados entre os anos de 2012 e 2016. Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL (parecer nº 173/2012). Todos os princípios éticos estabelecidos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde foram respeitados e todos os indivíduos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra foi composta por indivíduos com DPOC que apresentaram os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico confirmado de DPOC, segundo a GOLD<sup>1</sup>, sem ocorrência de exacerbações nos últimos três meses; ausência de comorbidades graves que pudessem interferir na realização do protocolo proposto; e não ter realizado nenhum tipo de programa de exercícios físicos regularmente no último ano. Seriam excluídos do estudo os pacientes que, por

algum motivo, não conseguiram realizar as avaliações propostas no protocolo.

## Procedimentos

Inicialmente, os indivíduos tiveram avaliados seus dados demográficos (gênero e idade) e antropométricos (peso, altura e Índice de Massa Corpórea [IMC]). Em seguida, foi realizada uma avaliação espirométrica, utilizando-se um espirômetro portátil (SpiroBank G<sup>®</sup>; MIR, Itália), de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*<sup>12</sup>. As manobras de capacidade vital lenta e forçada foram realizadas para determinação da CVL, do VEF<sub>1</sub>, da CVF, da relação VEF<sub>1</sub>/CVF e da diferença CVL-CVF. Os valores de referência utilizados foram aqueles propostos para a população brasileira por Pereira *et al.*<sup>13</sup>. Os indivíduos foram distribuídos em dois grupos de acordo com a diferença entre CVL e CVF: um grupo com CVL > CVF e outro com CVL ≤ CVF. Qualquer diferença em litros entre as variáveis foi utilizada para considerar-se a divisão entre os grupos. Todos os indivíduos mantiveram suas medicações inalteradas durante a realização dos testes propostos no estudo.

Para a avaliação da AFVD, os pacientes utilizaram o monitor de atividade física DynaPort<sup>®</sup> (McRoberts, Holanda) durante dois dias rotineiros da semana, por 12 horas/dia e a média dos dois dias foi usada para a análise final. A confiabilidade deste período de avaliação (ou seja, 2 dias) foi previamente demonstrada como aceitável em indivíduos com DPOC.<sup>14,15</sup> O DynaPort<sup>®</sup> é um acelerômetro multiaxial validado em DPOC que registra de forma acurada o tempo gasto por dia em diferentes atividades e posturas (andando, em pé, sentado e deitado), assim como a intensidade dos movimentos durante a caminhada. Um software específico foi utilizado para as análises de dados registrados pelo Dynaport<sup>®</sup> (Dyrector 1.0.7.18, McRoberts, Holanda)<sup>16,17</sup>.

A avaliação das pressões máximas inspiratória (Pimáx) e expiratória (Pemáx) foi realizada com o objetivo de avaliar a força muscular respiratória e seguiu o protocolo estabelecido por Black e Hyatt<sup>18</sup>. O equipamento utilizado foi um manovacuômetro analógico (Makil, Londrina, Brasil). Os valores de PImáx e

PEmáx foram expressos em porcentagem do predito baseando-se nos valores de referência de Neder *et al*<sup>19</sup>.

Para a avaliação da capacidade funcional de exercício foi realizado o teste da caminhada dos seis minutos (TC6min) seguindo estritamente as normas da *American Thoracic Society* (ATS)<sup>20</sup>. Foram utilizados os valores de referência de Britto *et al.*<sup>21</sup> para os cálculos de porcentagem do predito.

A escala *Medical Research Council* (MRC) utilizada para avaliar a sensação de dispneia foi validada em língua portuguesa<sup>22</sup>. A escala é composta por cinco itens, dentre os quais o paciente escolhe o item correspondente ao quanto a dispneia limita sua vida diária. Sua pontuação varia entre 1 e 5, e maiores valores indicam maior limitação pela dispneia na vida diária.

### **Análise estatística**

A análise da distribuição dos dados foi realizada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Nos casos em que a distribuição dos dados foi normal, as variáveis foram descritas como média±desvio padrão, sendo as comparações inter-grupos realizadas por meio do teste t de *Student* não-pareado. Caso contrário, os dados foram descritos como mediana [intervalo interquartilico 25-75%] e as comparações realizadas pelo teste de *Mann-Whitney*. As correlações foram analisadas por meio dos coeficientes de *Pearson* ou *Spearman*, a depender da normalidade na distribuição dos dados. A análise estatística foi realizada com o software *GraphPadPrism* versão 6.0. O nível de significância estatística estabelecido foi de  $P < 0,05$ .

O programa G Power<sup>®</sup> foi utilizado para calcular o poder do estudo, levando-se em consideração um modelo bivariado de correlação. Uma amostra de 28 indivíduos apresentou um poder de 99% considerando uma correlação de 0,75 entre a AFVD e a diferença entre CVL-CVF e adotando a significância estatística de 5%.

## RESULTADOS

Vinte e oito indivíduos candidatos a um programa de treinamento físico, foram submetidos às avaliações e não ocorreram exclusões. As características gerais da amostra encontram-se na Tabela 1. Pode-se observar que a amostra foi composta de homens e mulheres, idosos, apresentando discreto sobrepeso e obstrução de moderada a muito grave, segundo os critérios da GOLD<sup>1</sup>. Os indivíduos do grupo  $CVL > CVF$  e do grupo  $CVL \leq CVF$  não apresentaram diferenças estatisticamente significantes quanto à função pulmonar, pressões respiratórias máximas, capacidade de exercício, dispneia na vida diária e características antropométricas e demográficas ( $P \geq 0,05$  para todas) (Tabela 1). A média da diferença entre a CVL e a CVF no grupo  $CVL > CVF$  foi de 120 ml.

Os resultados de correlação entre a diferença  $CVL - CVF$  e as variáveis de AFVD no grupo geral estão apresentados na Tabela 2. Não foram observadas correlações estatisticamente significantes da diferença  $CVL - CVF$  e nenhuma das variáveis ( $P \geq 0,05$  para todos).

Quando se analisou isoladamente o grupo  $CVL > CVF$  (maior obstrução ao fluxo aéreo), uma correlação estatisticamente significativa, moderada e negativa foi observada entre a diferença  $CVL - CVF$  e o tempo gasto/dia em pé ( $r = -0,56$ ,  $P = 0,02$ ) e também uma correlação forte e positiva com o tempo gasto/dia sentado ( $r = 0,75$ ,  $P = 0,0008$ ; Figura 1). Para as demais variáveis de AFVD não foram observadas correlações estatisticamente significantes ( $P \geq 0,05$  para todas).

Em relação ao grupo com  $CVL \leq CVF$  (menor obstrução ao fluxo aéreo), pode-se também observar apenas correlação positiva entre a diferença  $CVL - CVF$  e o tempo gasto/dia em pé ( $r = 0,57$ ,  $P = 0,07$ ), assim como negativa com o tempo gasto deitado ( $r = -0,62$ ,  $P = 0,04$ ).

Quando comparadas as variáveis da AFVD entre os grupos  $CVL > CVF$  e  $CVL \leq CVF$ , não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre elas ( $P \geq 0,05$  para todas; tabela 1).

## DISCUSSÃO

O presente estudo não observou correlação entre a diferença da CLV e a CVF com as variáveis da AFVD no grupo geral. No entanto, quando os indivíduos foram separados em dois grupos: maior obstrução ao fluxo aéreo ( $CVL > CVF$ ) e menor obstrução ( $CVL \leq CVF$ ), os resultados revelaram uma correlação moderada e negativa entre a maior obstrução e atividade que dispense maior gasto energético (posição em pé), e uma correlação moderada e positiva com atividade sedentária (posição sentada). Já no grupo com menor obstrução, observaram-se correlações moderada e positiva com atividade que dispense maior gasto energético (posição em pé), e moderada e negativa com atividade sedentária (posição deitada). Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa na AFVD entre os grupos.

Pelo o que os autores puderam constatar após uma busca aprofundada na literatura foi que ainda não havia sido estudada a relação da diferença entre a CVL e a CVF e a AFVD em indivíduos com DPOC. Portanto, o presente estudo é o primeiro a investigar essa relação. Também não foram encontrados na literatura estudos semelhantes envolvendo qualquer outra população.

No estudo de Pitta *et al.*,<sup>8</sup> também foi observada uma correlação entre a função pulmonar e a AFVD em pacientes com DPOC, corroborando com os nossos achados. Entretanto, a correlação encontrada pelos autores foi fraca ( $r=0,29$ ) e a variável de função pulmonar estudada foi o  $VEF_1$ , diferentemente do presente estudo. O  $VEF_1$  representa apenas a obstrução ao fluxo aéreo, enquanto que a diferença entre a CVL e CVF está relacionada também com o aprisionamento de ar. Tal fato é explicado pelo seguinte mecanismo: durante a manobra de CVL ocorre uma menor compressão das vias aéreas, o que permite que um maior volume de ar seja expirado; já durante a manobra de CVF uma grande compressão das vias aéreas acontece e um menor volume de ar é exalado. Em indivíduos saudáveis essa tendência de colapamento é minimizada pelas estruturas alveolares; porém, em indivíduos com DPOC as paredes alveolares encontram-se alteradas, fazendo com que as vias aéreas tendam a colapsar durante uma manobra forçada, causando o aprisionamento aéreo<sup>9,10</sup>. Por esta razão, é plausível hipotetizar que tal fato explica a maior correlação entre a diferença da CVL-CVF com a AFVD encontrada no presente estudo.

Yuan *et al.*<sup>23</sup> estudaram a relação entre a diferença CVL-CVF e a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC. Este estudo mostrou uma correlação inversa e significativa entre a CVL > CVF e o pico de VO<sub>2</sub> durante um teste máximo de exercício; além disso, a diferença CVL > CVF mostrou-se um preditor independente da capacidade de exercício nesses pacientes. Os autores atribuíram esses resultados ao fato de a CVL > CVF sugerir colapso de vias aéreas e aprisionamento de ar, contribuindo para o desenvolvimento de hiperinsuflação dinâmica o que influenciaria em uma pior performance durante o exercício. Apesar de o estudo de Yuan *et al.* ter incluído em suas análises variáveis diferentes das do presente estudo, pode-se dizer que os resultados corroboram, tendo em vista que a capacidade de exercício se correlaciona com a AFVD em DPOC.

A respeito das limitações do presente estudo, pacientes com doença leve (i.e., GOLD I) não foram incluídos na amostra do estudo, sendo que a maioria foi classificada como GOLD 3 (doença grave), o que limita a validade externa dos resultados. A dificuldade em incluir pacientes com doença leve está no fato de que eles são geralmente assintomáticos e, assim, quase não procuram atendimento médico, o que acaba postergando o diagnóstico e limitando a participação em pesquisas. Outra limitação foi a ausência do cálculo de tamanho amostral; entretanto, acreditamos que essa limitação é amenizada pelo fato de termos encontrado significância estatística para as principais análises do estudo.

Os resultados do presente estudo esclarecem a relação entre a diferença da CVL-CVF com a AFVD em indivíduos com DPOC, o que contribui para a prática clínica no momento da avaliação para rastrear a possibilidade de inatividade física nesses pacientes. Assim, pode-se traçar um melhor plano de tratamento para aqueles que se apresentam sedentários, incentivando a atividade física para esses pacientes.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados do presente estudo indicam que indivíduos com DPOC que apresentam maior aprisionamento aéreo, segundo a diferença CVL-CVF, tendem a gastar mais tempo em atividades sedentárias. A CVL-CVF se

correlaciona moderadamente com o tempo gasto nessas atividades, podendo ser utilizada para inferir o sedentarismo nessa população.

## **AGRADECIMENTOS**

Este estudo faz parte de um estudo maior que contou com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Os autores gostariam de agradecer a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização do presente estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, *Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Updated 2018.
2. Lareau SC, Meek PM, Roos PJ. Development and testing of the modified version of the pulmonary functional status and dyspnea questionnaire (PFSDQ-M). *Heart Lung* 1998;27:159-68.
3. 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: 972–77
4. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med*. 2010; 104: 1005-11.
5. Ramon MA, Ter Riet G, Carsin A-E, et al. The dyspnoea–inactivity vicious circle in COPD: development and external validation of a conceptual model. *Eur Respir J*. 2018;52:1-11.
6. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J*. 2006; 27:1040-55.
7. Hernandez NA, Teixeira DC, Probst VS, Brunetto AF, Ramo EMC, Pitta F. Perfil do nível de atividade física na vida diária de pacientes portadores de DPOC no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):949-956.
8. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, Sant’anna TJP, Fontana AD, Kovélis D, Camillo CA, Probst VS, Brunetto AF. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 1203-1207.
9. Chhabra SK: Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the Best measure of vital capacity. *J Asthma* 1998, 35:361–365.
10. Brusasco V, Pellegrino A, Rodarte JR: Vital capacities in acute and chronic airway obstruction: dependence on flow and volum histories. *Eur Respir J* 1997, 10:1316–1320.

11. Martinez L, Rodrigues D, Donária L, Furlanetto KC, Machado FVC, Schneider LP, Ribeiro M, Hernandez NA, Pitta F. Difference Between Slow and Forced Vital Capacity and Its Relationship with Dynamic Hyperinflation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2018, [Epub ahead of print].
12. Miller et al. ATS/ERS task force. Standardization of lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26: 319–338.
13. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007;33: 397-406.
14. 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):1979-1985.
15. Demeyer H, Burtin C, Van Remoortel H, et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest*. 2014;146(2):318-327.
16. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, Langer D, Van Remoortel H, Giavedoni S, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *The European Respiratory Journal*. 2013;42(5):1205-15
17. 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.
18. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am.Rev.Respir.Dis*. 1969:696-702.
19. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz.JMed.Biol.Res*. 1999;32:719-27.
20. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Thoracic Society*. March, 2002.
21. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, Karsten M, Pitta F, Parreira VF. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther* 2013;17(6):556-563.

22. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, et al. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008; 34:
23. Yuan W, He X, Xu QF, Wang HY, Casaburi R. Increased difference between slow and forced vital capacity is associated with reduced exercise tolerance in COPD patients. *Pulmonary Medicine* 2014; 14:16.

## TABELAS E FIGURAS

TABELA 1. Características gerais da amostra.

Variável	Geral n=28	CVL>CVF n=17	CVL≤CVF n=11	P
Idade (anos)	67±9	66±9	69±8	0,347
Gênero (H/M)	18/10	12/5	6/5	0,461
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26±5	25±5	27±4	0,198
VEF <sub>1</sub> (%pred)	41±13	40±12	43±16	0,243
GOLD (II/III/IV) (n)	6/15/7	3/10/4	3/5/3	0,455
PI <sub>máx</sub> (%pred)	74±18	77±16	73±21	0,196
PE <sub>máx</sub> (%pred)	109±32	110±36	108±33	0,678
TC6min (%pred)	74±16	73±17	75±16	0,576
Escala MRC (pts)	4 [3-4]	4 [4-4]	4 [2-5]	0,465

Resultados expressos em média±desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilico 25%-75%]. CVL: Capacidade Vital Lenta; CVF: Capacidade Vital Forçada; H: Homens; M: Mulheres; IMC: Índice de Massa Corpórea; Kg: Quilogramas; M: Metros; VEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; n: número de indivíduos; PI<sub>máx</sub>: Pressão Inspiratória Máxima; PE<sub>máx</sub>: Pressão Expiratória Máxima; TC6min: Teste da Caminhada dos 6 minutos; % pred: Porcentagem dos valores preditos; MRC: *Medical Research Council*; pts: pontos. Comparação entre os grupos CVL>CVF e CVL≤CVF: P>0,05 para todos.

**TABELA 2.** Variáveis de AFVD

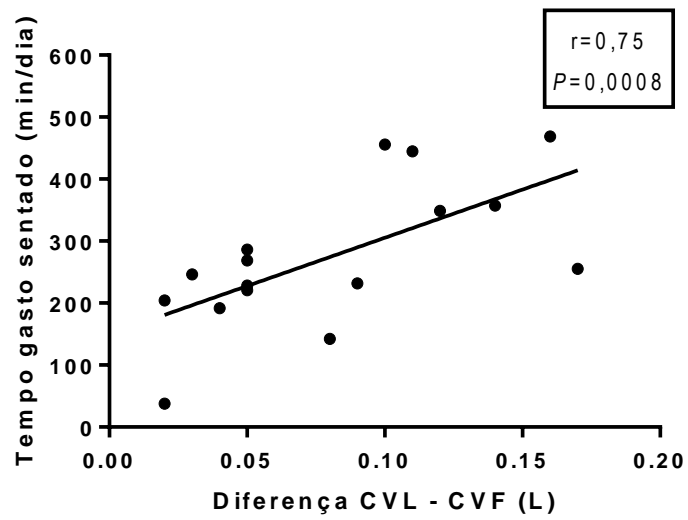
<b>Variável</b>	<b>Geral n=28</b>	<b>CVL&gt;CVF n=17</b>	<b>CVL≤CVF n=11</b>	<b>P</b>
Intensidade de movimento (m/s <sup>2</sup> )	1,82±0,3	1,88±0,32	1,71±0,27	0,216
Tempo gasto/dia andando (min)	52±31	58±35	44±24	0,166
Tempo gasto/dia em pé (min)	244±128	271±145	195±89	0,276
Tempo gasto/dia sentado (min)	297±103	287±126	339±69	0,158
Tempo gasto/dia deitado (min)	121 [19-176]	98±91	137±83	0,343

AFVD: atividade física de vida diária. Resultados expressos em média±desvio padrão ou mediana [intervalo interquartilico 25%-75%]. CVL: Capacidade Vital Lenta; CVF: Capacidade Vital Forçada

**TABELA 3.** Correlações da diferença CVL-CVF com variáveis de atividade física na vida diária no grupo geral.

<b>Variável</b>	<b>r</b>	<b>P</b>
Intensidade de movimento (m/s <sup>2</sup> )	0,13	0,51
Tempo gasto andando (min/dia)	0,10	0,60
Tempo gasto em pé (min/dia)	0,12	0,53
Tempo gasto sentado (min/dia)	- 0,05	0,81
Tempo gasto deitado (min/dia)	- 0,24	0,51

r: coeficiente de correlação.



**Figura 1.** Correlação entre o índice CVL-CVF com o tempo sentado/dia no grupo CVL>CVF.

## 6 ARTIGO 3

### *Artigo formatado nas normas do periódico Plos One*

#### **Is sedentary behavior a predictor of mortality as good as physical activity in patients with COPD? A 4-year analysis.**

Donária L<sup>1</sup>; Furlanetto KC<sup>1,2</sup>; Camillo CA<sup>1,2</sup>; Spositon T<sup>1</sup>; Rodrigues, A.<sup>1</sup>; Ribeiro M.<sup>1</sup>; Hernandez NA<sup>1</sup>; Pitta F<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy (LFIP), Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Brazil

<sup>2</sup> Center of Health and Biological Sciences, Universidade Pitágoras UNOPAR, Londrina, Brazil

#### **Abstract**

**Background:** Improving physical activity (PA) levels and decreasing sedentary behavior (SB) have been considered key components in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). PA has been considered a strong predictor of mortality in this population, if not the strongest. However, it is still unknown whether variables that reflect SB are as good as PA variables in predicting mortality in COPD. Thus, the aim of this study was to determine what is the best variable within SB and PA in order to predict 4-year mortality in patients with COPD. **Methods:** In this retrospective cohort study, PA and SB were objectively assessed with two activity monitors in 102 subjects with moderate to very severe COPD from 2006 to 2011. Vital status was checked 48 months after the assessment. The main outcome was all-cause mortality. **Results:** In total, 102 COPD patients were followed, and 30 of them (29%) died in the follow-up period. Non-survivors were predominantly male and older, and presented worse lung function and exercise capacity than survivors. The Kaplan-Meier survival analyses showed that steps/day, active time (i.e., time spent/day in activities >1.5 METs), and sedentary time (i.e., time spent/day in activities <1.5 METs) were associated with mortality. In a univariate COX regression analysis, steps/day (hazard ratio 3.1, 95% CI 1.2-8); active time (hazard ratio 3.1, 1-5.5) and sedentary time (hazard ratio 3.2, 4-7.3) were considered predictors of mortality in COPD. However, in a multivariate analysis, sedentary time was the only predictor of mortality in this sample (hazard ratio 2.4, 95% CI 1.9-8.8). **Conclusions:** Despite the fact that steps/day and active time (i.e., time in light-to-vigorous PA) were good predictors of mortality in univariate analyses in COPD, for the first time it was shown that sedentary time is a better predictor of mortality in this population when compared with PA variables.

**Key Words:** chronic obstructive pulmonary disease; sedentary lifestyle; motor activity; mortality; survival analysis

## Introduction

Increasing levels of physical activity (PA) and decreasing sedentary behavior (SB) have been considered as important challenges worldwide. Many people, regardless whether having a disease or are not, find difficult or not pleasant to spend time performing exercise of even any form of PA, whereas modern life has led many to increase time spent in sedentarism. This becomes even more complicated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), since these patients have a persistent airflow limitation, muscle dysfunction and respiratory symptoms such as dyspnea and fatigue<sup>1</sup>.

Solid evidence shows that patients with COPD have markedly low level of PA in daily life, and improving PA levels has been considered a key component in the management of this population.<sup>2</sup> Furthermore, in recent years, increasing attention has been given to the role of sedentarism in COPD, since SB is different from physical inactivity<sup>3,4</sup> but also highly correlated to clinically relevant health outcomes and quality of life.<sup>5</sup> To be inactive refers not reaching the minimum recommended amount moderate-to-vigorous PA, whereas to be sedentary refers to spending most of the day in activities of very low energy requirement such as sitting and lying.<sup>3,4</sup>

Several strategies have been undertaken trying to make these patients more active and/or less sedentary.<sup>6,7</sup> A review published by Cavalheri and colleagues brought to light the importance of focusing on reducing time spent in SB and increasing participation in light intensity PA (instead of moderate-to-vigorous) since this is a more realistic goal for patients with COPD and offers a gateway to higher intensity PA.<sup>8</sup> In the same line of reasoning, Mesquita et al.<sup>9</sup>

also showed that focusing on light PA might be a potential strategy to make patients with COPD less sedentary, although improvements in functional capacity seem to be necessary in order to achieve this goal. Furthermore, the same study also showed that 34% of patients submitted to pulmonary rehabilitation are good responders in terms of PA and SB, so that they improve PA and reduce SB. On the other hand, it is a matter of concern that 30% of patients present the opposite result following rehabilitation, i.e., reduce PA and increase SB.

In 2011, Waschki and coworkers<sup>10</sup> demonstrated that PA level was the best predictor of all-cause mortality in patients with COPD, even when compared to other predictors such as pulmonary function and multidimensional indexes, and followed by the number of steps per day. Only more recently, Furlanetto et al.<sup>11</sup> investigated the association between sedentarism and survival in COPD and concluded that SB was an independent predictor of mortality in these subjects with COPD, especially in those who spend long time in sedentary activities which require <1.5 METs. Despite this finding, it is still unknown whether variables that reflect SB are as good as those which reflect PA in predicting mortality in COPD, since these outcomes were never compared as predictors of mortality in this population. Thus, the aim of this study was to determine what is the best variable within SB and PA in order to predict 4-year mortality in patients with COPD.

## Materials and Methods

### *Study design and sample*

This was a retrospective study that used baseline data from patients assessed before enrollment in an exercise training program which was object of an unrelated previous publication.<sup>12</sup> This program generated no significant changes in daily life PA or SB after 3 months of exercise training program<sup>12</sup>. This result indicates that this cohort was not significantly influenced by the effects of PR on daily life PA and SB. Vital status was ascertained 4 years after the initial assessment and used for mortality analysis, using baseline PA and SB data as independent predictors.

One hundred and two subjects with COPD were assessed at the Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy, State University of Londrina (Brazil) from May 2006 to July 2011. Inclusion criteria for the PR program were: diagnosis of COPD according to the GOLD criteria,<sup>1</sup> clinical stability without infections and exacerbations within the last 3 months before the study, and absence of severe and/or unstable cardiac disease, musculoskeletal comorbidity that could interfere with carrying out the proposed assessments and not taking part in a regular physical activity program in the last year. Exclusion criterion for this study was the absence of available baseline data. The study was approved by the institutional research ethics committee (996.413) and all subjects provided written informed consent.

### *PA and SB assessments*

As previously described, variables of SB and PA were assessed at the study entry. Patients wore two different activity monitors simultaneously during two weekdays for 12 hours per day and the average of the two days was used for the final analysis. Reliability of this assessment period (i.e. 2 days) was previously shown to be acceptable in subjects with COPD.<sup>13,14</sup> One of the activity monitors, the multisensory SenseWear armband (BodyMedia, Pittsburgh, USA) is worn on the upper-posterior region of the right arm, whereas the other, the triaxial accelerometer DynaPort (McRoberts, The Hague, The Netherlands) is worn on the patient's waist. These devices have been properly validated for patients with COPD.<sup>13,15,16</sup> Variables of SB used in the study were time spent per day in activities requiring <1.5 metabolic equivalents of task (sedentary time/day), lying time/day, sitting time/day and the sum of lying and sitting time/day (lying+sitting time/day). PA variables used were steps/day, time spent per day in activities requiring >1.5 MET (active time/day), time spent/day in activities requiring > 3MET, or moderate-to-vigorous PA (MVPA), average of MET/day, total energy expenditure, activity energy expenditure, walking time/day and standing time/day.

### *Vital status*

Vital status was checked 48 months after the first assessment, and time to death was quantified for those deceased in this period. Vital status was ascertained by telephone contact and officially confirmed by checking the data set of the Center for Information on Mortality, which is responsible for registering all death events in the municipality. These data were collected after

formal authorization from the city's Health Secretary. The date of death was recorded (when applicable), and survival time was defined as the time from the baseline assessment to the date of death or the last contact. The main outcome of the study was all-cause mortality.

### *Secondary outcomes*

Lung function was assessed by spirometry according to international recommendations<sup>17</sup>, and Brazilian reference values were used.<sup>18</sup> Exercise capacity was evaluated by the 6-minute walk test, also according to international recommendations<sup>19</sup> and considering reference values from the Brazilian population.<sup>20</sup> Dyspnea in daily life was assessed with the modified Medical Research Council scale.<sup>21,22</sup> Anthropometric characteristics such as height, weight, and subsequent calculation of the body mass index (BMI) were objectively assessed. Educational level and comorbidities were self-reported by the subjects.

### *Statistical analysis*

The Shapiro-Wilk test was performed to analyze normality in data distribution. Results are shown as mean (standard deviation), median (interquartile range) or  $n$  (%). Subjects were classified as survivors or non-survivors according to their vital status at the end of the follow-up period, and differences between groups were investigated using an unpaired  $t$  test, Mann-Whitney test, Log-Rank test or chi-square test, as appropriate. Kaplan-Meier curves were performed to analyze the differences of survival over time according to the cutoff value of the mean or median of the group for each PA or

SB variables. The Cox's proportional-hazard regressions estimated the survival probability of each variable (univariate) and a multivariate analysis adjusted by confounding variables (age and FEV<sub>1</sub>) was performed, according to the significance of the Kaplan-Meier. Estimated hazard ratio and 95% CI were calculated for each variable. Statistical analyses were carried out using SPSS 21 (SPSS, Chicago, Illinois) and the significance level was set at  $P < 0.05$ .

## **Results**

In total, 102 patients who were referred to the PR program from 2006 to 2011 were included. Baseline data was available for all and it was possible to contact all patients or their relatives to collect information by telephone contact and/or in the Center for Information on Mortality, and no exclusions were made. Table 1 describes the baseline characteristics of the 102 subjects. The majority of patients presented severe or very severe degree of airflow limitation according to the GOLD classification. Table 1 also contains the comparisons between survivors and non-survivors. Twenty seven of the subjects (26%) died, and they were predominantly male and tend to be older, as well as presented worse lung function and exercise capacity than survivors. No differences were observed in BMI, educational level and number of comorbidities.

**Table 1. Characteristics of the sample.**

Variable	All Subjects (n=102)	Survivors (n= 75 )	Non-survivors (n= 27)	P
Sex, m/f, n (%)	58/44 (57/43)	37/38 (49/51)	21/6 (78/22)	0.003
Age, mean (SD)	66±8	60±6	72±9	0.063
Low/high educational level, n (%)	38/64 (38/62)	25/47 (35/65)	13/17 (57/43)	0.145
Number of comorbidities, n	3(1-4)	3(2-4)	3(2-4)	0.506
Weight, kg	67(56-69)	69±14	68±20	0.899
Height, m	1.6±0.9	1.6±0.9	1.62±0.8	0.707
BMI, kg_m <sup>2</sup>	26±6	27±6	25±7	0.366
FEV <sub>1</sub> , L	1.12(0.45-1.3)	1.02(0.8-1.3)	0.9(0.7-1.1)	0.091
FEV <sub>1</sub> , %pred	42±14	42±14	34±14	0.022
FEV <sub>1</sub> /FVC	52±15	54±13	45±15	0.008
6MWD, m	474(407-524)	485(408-532)	456(369-506)	0.064
6MWD, %pred	87(76-95)	90(78-98)	82(71-87)	0.010
mMRC score, 0–4	3(2-3)	3(1-3)	3(2-3)	0.500

Mann-Whitney test or independent *t* test was used according to normality in data distribution. Data are presented as mean ±standard deviation, median (25-75% interquartile range) according to data distribution, or n(%), when applicable. BMI: body mass index; FEV<sub>1</sub>: Forced expiratory volume in the first second; FVC: Forced vital capacity; 6MWD: 6-min walk distance; mMRC: modified Medical Research Council scale; low educational level: illiterate or only primary school; high educational level: completed high school

Table 2 shows that non-survivors spent more time in sedentary activities than survivors. Concerning PA, non-survivors presented lower number of steps/day, active time/day, average of MET/day, total energy expenditure/day and active energy expenditure/day than survivors ( $P<.05$  for all), in addition to statistical trends for lower walking and standing time/day.

**Table 2. Variables representing sedentary behavior and physical activity.**

Variable	All Subjects (n=102)	Survivors (n= 75 )	Non-survivors (n= 27 )	P
<b>Sedentary Behavior</b>				
Sedentary time/day, h	8.3 (6.4-9.4)	7.5 (6.0-8.5)	8.7(7.9-10.0)	0.006
Lying +sitting time/day, h	7.1±2.2	6.7±2.0	7.6±2.4	0.025
<b>Physical Activity</b>				
Steps/day	4044(2219-7548)	5355(3486-8634)	2695(1451-4171)	0.001
Active time/day, h	4.3±2.1	4.8±2.0	3.4±2.0	0.004
MVPA per day, h	3.4±1.1	3.3±1.0	3.5±1.3	0.343
Average of MET /day	1.5±0.5	1.6±0.5	1.4±0.4	0.015
Total energy expenditure/day, kcal	1147 (1004-1422)	1232 (1038-1507)	1090 (819-1230)	0.009
Active energy expenditure/day, kcal	61 (11-145)	94.5(29.5-156)	31.5 (5.3-117)	0.020
Walking time/day, min	66±44	74±41	55±48	0.077
Standing time/day, h	3.8±2.0	4.0±1.8	3.4±2.2	0.064

Mann-Whitney test or independent *t* test was used to compare the groups. Data are presented as mean ±standard deviation or median (25-75 interquartile range) according to data distribution. MVPA: time spent/day in moderate-to-vigorous physical activity (i.e., >3 metabolic equivalents of task); MET: metabolic equivalent of task

The Kaplan-Meier survival analyses shows important differences between survivors and non-survivors (figure 1). According to the cutoff point used (being above or below the average from the group), sedentary time, steps/day and active time were associated with mortality.

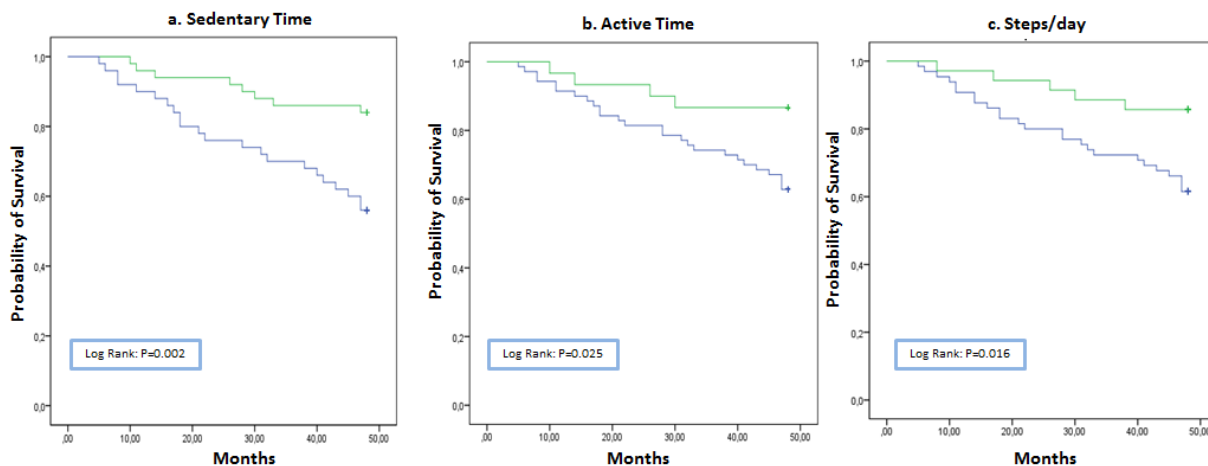


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves according to time (months) with logrank test. a.) Sedentary time: time spent/day in activities requiring <1.5 MET; the green line represents patients with sedentary time below 8.3 hours/day (table 2), whereas the blue line represents patients above this median. b.) Active time: time spent/day in activities requiring >1.5 MET; the green line represents patients with active time above 4.3 hours/day (table 2), whereas the blue line represents patients below this average. c.) number of steps/day; the green line represents patients with steps/day above 4044 steps (table 2), whereas the blue line represents patients below this median. MET : metabolic equivalent of task.

Cox proportional hazard model analysis showed that, among all SB and PA variables, the only independently associated with 4-year mortality in the univariate regression analysis were sedentary time, active time (> 1.5 METs) and steps/day (Table 3). Considering these three variables, patients who had higher sedentary time, lower active time and lower number of steps/day had more than three times higher chance to die in four years than those with lower sedentary time, higher active time and higher number of steps/day. However, only sedentary time was able to predict mortality in this population in the multivariate regression analysis adjusted for age and FEV<sub>1</sub>, as also shown in table 3. No other significant associations were found for all the other variables from SB and PA.

Table 3. Best prognostic values for mortality by Cox proportional models

<b>Variables</b>	<b>Univariate HR (95% CI)</b>	<b>P</b>	<b>Multivariate* HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
<b>Sedentary Behavior</b>				
Sedentary time/day	3.2(1.4-7.3)	0.002	2.4(1.0-5.5)	0.048
<b>Physical Activity</b>				
Steps/day	3.1(1.2-8.0)	0.010	2,1(0,8-5,7)	0.140
Active time/day	3.1(1.0-8.9)	0.016	1,5(0,2-1,5)	0.217

HR: hazard ratio. \*adjusted for age and FEV<sub>1</sub>

## Discussion

The present study showed that sedentary time, active time and number of steps per day had similar capacity to predict mortality in univariate analyses; however, only sedentary time remained in the multivariate model. This indicates that SB may be considered a stronger predictor of mortality than PA, which was so far regarded as the best outcome for this purpose.<sup>10</sup> To the best of the authors' knowledge, this is the first study to compare the capacity to predict mortality between variables of SB and PA in patients with COPD to date. Furthermore, even after correcting for confounding variables, patients with COPD with higher sedentary time had 2.4 times more chance to die in 4 years than those with lower sedentary time.

Garcia-Aymerich and coworkers<sup>23</sup> used self-reported PA levels to demonstrate that a level of PA equivalent to walking or cycling 2 hours/week or more was associated with a 30–40% reduction in the risk of hospital admission due to COPD and mortality for respiratory causes. In this same study, patients classified as very low physical activity and characterized by sedentary behaviour, that is, those who reported mainly sitting activities during work and no activity during leisure, with no running or cycling, presented a greater chance of hospital admission and death than all other groups. In contrast, there were no

major differences in the comparisons between groups with different levels of PA, which seems to suggest that the problem actually lies in the sedentary behavior.<sup>23</sup> Another similar study using accelerometers showed a linear relationship between PA and mortality.<sup>24</sup> Another well-accepted previous study concluded that PA was the strongest predictor of mortality when compared of pulmonary function, body composition, exercise capacity and health-related quality of life, whereas the number of steps/day also had good predictive capacity<sup>10</sup>.

However, although PA is well established in the literature as a very relevant outcome in COPD, it is in fact part of a broader scenario. Patients with COPD typically perform very little activity at a moderate or vigorous intensity. Instead, most of their day is spent in sedentary activities such as sitting or reclining, which requires very little energy expenditure.<sup>4</sup> Regarding SB, a study published in 2017 by our group<sup>11</sup> showed that the time spent in sedentary activities was an independent and strong predictor of mortality in subjects with COPD. Furthermore, Hartman et al.<sup>25</sup> demonstrated that longer sitting time in daily life is associated with a higher number of COPD exacerbations. Other previous studies have already highlighted the role of sedentarism and inactivity in the increased risk of death in healthy subjects<sup>26,27</sup> and patients with chronic diseases,<sup>28-30</sup> including COPD<sup>4,11</sup>.

The present study adds to the literature some evidence that SB impacts mortality risk even more than PA level in this population. Therefore, assessment of SB cannot be overlooked and must receive due attention in the comprehensive assessment of patients with COPD. Moreover, it is known that longitudinal decline in the level of daily PA also increases considerably the risk

of death in patients with COPD<sup>31</sup>. Therefore, the challenge should be not only to make these patients more active, but also (and perhaps mainly) to decrease their time spent in sedentary activities, and decreasing sedentary behavior may be perhaps easier than raising the PA level.

According to Esteban and coworkers,<sup>32</sup> some factors influence changes in the level of PA, especially factors reflecting patient's general clinical condition such as age and baseline FEV<sub>1</sub>%. For this reason, the multivariate regression model in the present study was adjusted for these confounders, and after this correction only sedentary time remained in the model as a predictor of mortality. Brazilian patients with COPD were found to be more active in comparison to matched European patients.<sup>33-35</sup> Probably for this reason, some variables such as MVPA, walking time and standing time did not present significant differences between survivors and non survivors in the present study. Some patients, despite achieving the minimum daily amount of recommended moderate PA, still spend most of their day in sedentary activities, which may help to explain why SB predicts mortality better than PA. Future studies in other samples from different countries may confirm this.

The present results should be interpreted in light of some potential limitations. Firstly, its retrospective design; and secondly, the limited external validity of data, since this was a relatively small sample of patients who were referred to a PR program. Furthermore, confounding outcomes such as pulmonary hyperinflation and comorbidities were not investigated in depth.

In summary, in univariate analysis, patients with COPD presenting higher sedentary time, lower active time and lower number of steps per day present similarly increased risk of death in comparison to patients with lower sedentary

time, higher active time and number of steps per day (i.e., more than three times higher risk for the three variables). However, only sedentary time remained in the multivariate model for mortality risk, providing evidence that increased sedentary time may also be considered a stronger predictor of mortality in COPD than a reduced PA level.

Strategies to reduce sedentary time may increase the survival of patients with COPD and should be encouraged. On the other hand, we cannot leave aside the strategies used in clinical practice to make the patient physically more active. This is particularly true since solidly established evidence show the marked degree to which these patients are physically inactive in their daily lives, and how much they benefit from counteracting this condition.

### **Acknowledgments**

We are grateful to the colleagues from the Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy and to the employees and management from the Center of Information on Mortality and the Health Secretary of Londrina for contributing to data collection. The project was supported by Araucaria Foundation (Parana, Brazil) and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil). FP is supported by a research grant from National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil).

## References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. 2018; [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org), 2018.
2. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1521-1537.
3. Schneider LP, Furlanetto K, Rodrigues A, Lopes JR, Hernandez NA, Pitta F. Sedentary behaviour and physical inactivity in patients with COPD: two sides of the same coin? *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019. In Press.
4. Hill K, Gardiner PA, Cavalheri V, Jenkins SC, Healy GN. Physical activity and sedentary behaviour: applying lessons to chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2015;45(5):474-482.
5. Dogra S, Good J, Buman MP, Gardiner PA, Copeland JL, Stickland MK. Physical activity and sedentary time are related to clinically relevant health outcomes among adults with obstructive lung disease. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):98. doi: 10.1186/s12890-12018-10659-12898.
6. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;48(1):69-81.
7. Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(5):415-423.
8. Cavalheri V, Straker L, Gucciardi DF, Gardiner PA, Hill K. Changing physical activity and sedentary behaviour in people with COPD. *Respirology*. 2015;12(10):12680.
9. Mesquita R, Meijer K, Pitta F, et al. Changes in physical activity and sedentary behaviour following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respir Med*. 2017;126:122-129.

10. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331-342.
11. Furlanetto KC, Donaria L, Schneider LP, et al. Sedentary Behavior Is an Independent Predictor of Mortality in Subjects With COPD. *Respir Care*. 2017; 62(5): 579-587.
12. Probst VS, Kovelis D, Hernandez NA, Camillo CA, Cavalheri V, Pitta F. Effects of 2 exercise training programs on physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Care*. 2011;56(11):1799-1807.
13. 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):1979-1985.
14. Demeyer H, Burtin C, Van Remoortel H, et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest*. 2014;146(2):318-327.
15. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42(5):1205-1215.
16. Hill K, Dolmage TE, Woon L, Goldstein R, Brooks D. Measurement properties of the SenseWear armband in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(6):486-491.
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-338.
18. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
19. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-7.
20. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(6):556-563.
21. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a

- measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586.
22. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2008;34(12):1008-1018.
  23. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61(9):772-778.
  24. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 2012;142(2):338-346.
  25. Hartman JE, Boezen HM, de Greef MH, Ten Hacken NH. Physical and psychosocial factors associated with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(12):2396-2402.
  26. Owen N. Sedentary behavior: understanding and influencing adults' prolonged sitting time. *Prev Med*. 2012;55(6):535-539..
  27. Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev*. 2010;38(3):105-113.
  28. Greenwood SA, Castle E, Lindup H, et al. Mortality and morbidity following exercise-based renal rehabilitation in patients with chronic kidney disease: the effect of programme completion and change in exercise capacity. *Dial Transplant*. 2018 Nov 30. doi: 10.1093/ndt/gfy351. [Epub ahead of print]
  29. Mediano MFF, Leifer ES, Cooper LS, et al. Influence of Baseline Physical Activity Level on Exercise Training Response and Clinical Outcomes in Heart Failure: The HF-ACTION Trial. *JACC Heart failure* 2018;6(12):1011-1019.
  30. Chau JY, Grunseit A, Midthjell K, et al. Cross-sectional associations of total sitting and leisure screen time with cardiometabolic risk in adults.

- Results from the HUNT Study, Norway. *J Sci Med Sport*. 2014;17(1):78-84.
31. Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1199-1209.
  32. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al. The health, activity, dyspnea, obstruction, age, and hospitalization: prognostic score for stable COPD patients. *Respir Med*. 2011;105(11):1662-1670.
  33. Hernandez NA, Teixeira Dde C, Probst VS, Brunetto AF, Ramos EM, Pitta F. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):949-956.
  34. Furlanetto KC, Demeyer H, Sant'anna T, et al. Physical Activity of Patients with COPD from Regions with Different Climatic Variations. *COPD*. 2017;14(3):276-283.
  35. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009;103(3):421-426.

## 7 CONCLUSÃO GERAL DA TESE E PERSPECTIVAS FUTURAS

Muitos são os fatores que influenciam a vida de indivíduos com DPOC. A gravidade da doença, a idade avançada, múltiplas comorbidades e questões pessoais, familiares e ambientais são alguns exemplos. As políticas públicas têm voltado sua atenção para essas doenças crônicas, visto o grande impacto que estas apresentam aos sistemas de saúde de todo o mundo. O melhor entendimento sobre essa doença em todos os âmbitos trará benefícios no intuito de melhor estratificar e rastrear os pacientes considerados grupo de risco, objetivando traçar melhores estratégias de tratamento com consequente benefício no manejo da doença.

A presente tese acrescenta à literatura novos achados relativos à DPOC. O primeiro artigo objetivou investigar a associação entre diferentes desfechos funcionais com a nova classificação do *GOLD* B-C-D e identificar qual classificação do *GOLD* (II-III-IV ou B-C-D) reflete melhor a funcionalidade de pacientes com DPOC. Foi mostrado que ambas as classificações *GOLD* B-C-D e II-III-IV não refletem bem a funcionalidade desta população. Apesar dos baixos coeficientes de associação e correlação em geral, ambas as classificações da *GOLD* associaram-se melhor com a capacidade funcional de exercício (TC6min) do que com as AVDs avaliadas pela escala *LCADL* e objetivamente pela *AFVD*.

No segundo artigo foi investigada a correlação entre a *CVL-CVF* com a *AFVD* em pacientes com DPOC, e verificou-se as diferenças na *AFVD* entre indivíduos com *CVL* maior ou menor do que a *CVF*. Observou-se nos resultados desse estudo que indivíduos com DPOC que apresentam maior obstrução ao fluxo aéreo segundo a diferença *CVL-CVF*, tendem a gastar mais

tempo em atividades sedentárias (i.e., <1,5 METs). A CVL-CVF se correlaciona moderadamente com o tempo gasto nessas atividades, podendo ser utilizada como fator correlato do sedentarismo nessa parcela específica da população de pacientes com DPOC.

O terceiro artigo que compõe essa tese teve como propósito determinar qual a melhor variável aquelas da AFVD e comportamento sedentário para prever mortalidade em um período de quatro anos em pacientes com DPOC. Os achados mostraram pela primeira vez o melhor poder preditivo de atividades sedentárias em comparação com as variáveis de AFVD. Vale ressaltar que tanto o número de passos quanto o tempo ativo (gasto em atividade física de leve a vigorosa), também se mostraram bons preditores de mortalidade em análises univariadas nessa população. Por esses motivos acima apresentados, estratégias para reduzir o tempo sedentário podem aumentar a sobrevivência de pacientes com DPOC e devem ser encorajadas. Salienta-se que, por outro lado, não se pode deixar de lado táticas utilizadas na prática clínica para tornar o paciente com DPOC fisicamente mais ativo, pois evidências já estabelecidas mostram o quanto esses pacientes são inativos fisicamente no seu dia-a-dia, e o quanto se beneficiam da reversão dessa condição.

Novas pesquisas em pacientes com DPOC são incentivadas, a fim de que no futuro esses pacientes consigam por meio de estratégias adotadas na prática clínica melhorar sua capacidade de exercício, aumentar o tempo gasto em atividades físicas e diminuir o comportamento sedentário, melhorando assim sua funcionalidade e obtendo como consequência uma melhor qualidade de vida.

## 8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - World Health Statistics 2018. [Acesso em 22 de dez de 2018]. Disponível em:  
[https://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2018/en/](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/)
2. Lopez-Campos JL, Tan W, Soriano JB Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21:14-23.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. [Acesso em 16 de nov de 2018]. Disponível em:  
[https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
4. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2015;385:899-909.
5. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:972-7.
6. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61:772-8.
7. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006;129:536-44.
8. de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Divo M, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax*. 2014;69:799-804.
9. Golpe R, Mengual-Macénlle N, Sanjuan-Lopez P, Cano-Jimenez E, Castro-non O, et al. Prognostic Indices and Mortality Prediction in COPD Caused by Biomass Smoke Exposure. *Lung*. 2015;193:497-503.
10. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Muller KC, Meyer T, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140:331-42.

11. Furlanetto KC, Donaria L, Schneider LP, Lopes JR, Ribeiro M, et al. Sedentary Behavior Is an Independent Predictor of Mortality in Subjects With COPD. *Respir Care*. 2017;62(5):579-87.
12. Mapel DW, Dalal AA, Johnson PT, Becker LK, Hunter AG. Application of the new GOLD COPD staging system to a US primary care cohort, with comparison to physician and patient impressions of severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1477-86.
13. Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med*. 2013;3:13-35.
14. Hernandez M, Garcia G, Falco J, Garcia AR, Martin V, et al. Impact of using the new GOLD classification on the distribution of COPD severity in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:351-6.
15. Altenburg WA, Bossenbroek L, de Greef MH, Kerstjens HA, ten Hacken NH, et al. Functional and psychological variables both affect daily physical activity in COPD: a structural equations model. *Respir Med*. 2013;107:1740-7.
16. O'Donnell DE, Webb KA and Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice*. 2015;1:5-12.
17. E Constán JM, A Silvestre, I Alvarez, R Olivas. Difference Between The Slow Vital Capacity And Forced Vital Capacity: Predictor Of Hyperinflation In Patients With Airflow Obstruction. *Internet J Pulm Med*. 2005;4:1-6.
18. Cavalheri V, Straker L, Gucciardi DF, Gardiner PA, Hill K. Changing physical activity and sedentary behaviour in people with COPD. *Respirology*. 2016;21(3):419-26.
19. Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, Benet M, Groenen MT, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2014;44:1199-209.
20. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015;20:1160-71.

21. Barbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Rev Port Pneumol*. 2013;9:96-105.
22. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18:213-21.
23. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:261-76.
24. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-48.
25. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:95-9.
26. Warwick E, Scourfield A, Quint J. Systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76:324-9.
27. Ramon MA, Ter Riet G, Carsin A-E, et al. The dyspnoea–inactivity vicious circle in COPD: development and external validation of a conceptual model. *Eur Respir J*. 2018;52:1-11.
28. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2006;119:32-7.
29. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Langer D, Decramer M, et al. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest*. 2008;134:273-80.
30. Waschki B, Spruit MA, Watz H, Albert PS, Shrikrishna D, et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med*. 2012;106:522-30.
31. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences - clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*. 2008;5:235-56.
32. Mitzner W. Mechanics of the lung in the 20th century. *Compr Physiol*. 2011;1:2009-27.
33. Gandevia B. Dr. John Hutchinson: the inventor of the spirometer. *Aust Fam Physician*. 1981;10:574-8.

34. Miller MR, Pedersen OF, Sigsgaard T. Spirometry with a Fleisch pneumotachograph: upstream heat exchanger replaces heating requirement. *J Appl Physiol* (1985).1997;82:1053-7.
35. Walterspacher S, Isaak L, Guttman J, Kabitz HJ, Schumann S. Assessing respiratory function depends on mechanical characteristics of balloon catheters. *Respir Care*. 2014;59:1345-52.
36. Il Consenso Brasileiro sobre Espirometria - SBPT. *J Pneumol*. 2002;28:1-66.
37. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38.
38. Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) - Manual de Espirometria. 2008. [Acesso em 03 de jan de 2019] Disponível em:  
<http://www.goldpoc.com.br/arquivos/manual-de-espirometria-2008.pdf>
39. Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J*. 2013;42:636-46.
40. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:43-50.
41. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:975-81.
42. Johannessen A, Nilsen RM, Storebo M, Gulsvik A, Eagan T, et al. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:51-9.
43. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, et al. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax*. 2013;68:914-21.
44. Boland MR, Tsiachristas A, Kruis AL, Chavannes NH, Rutten-van Molken MP. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and

- costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. *Prim Care Respir J.* 2014;23:30-7.
45. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:109-15.
  46. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med.* 2011;105:1030-6.
  47. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J.* 2012;22(1):101-11.
  48. Chhabra SK. Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity? *J Asthma.* 1998; 35:361-5.
  49. Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction: dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J.* 1997;10:1316-20.
  50. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax.* 2000;55:635-42.
  51. Chan ED, Irvin CG. The detection of collapsible airways contributing to airflow limitation. *Chest.* 1995;107:856-9.
  52. Yuan W, He X, Xu QF, Wang HY, Casaburi R. Increased difference between slow and forced vital capacity is associated with reduced exercise tolerance in COPD patients. *BMC Pulm Med.* 2015;7:14-6.
  53. Martinez L, Rodrigues D, Donaria L, Furlanetto KC, Machado FVC, et al. Difference Between Slow and Forced Vital Capacity and Its Relationship with Dynamic Hyperinflation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2018 [Epub ahead of print].
  54. Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, et al. Pulmonary function and the risk of functional limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1090-101.
  55. Gloeckl R, Marinov B, Pitta F. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22:178-86.




56. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six-minute walk test: a valuable test, when properly standardized. *PhysTher.* 2002;82:826-7.
57. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44:1428-46.
58. Garrod R, Bestall JC, Paul EA, Wedzicha JA, Jones PW. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir Med.* 2000;94:589-96.
59. Cavalheri V, Hernandez NA, Camillo CA, Probst VS, Ramos D, et al. Estimation of maximal work rate based on the 6-minute walk test and fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:1626-8.
60. Hernandez NA, Wouters EF, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, et al. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2011;38:261-7.
61. Luxton N, Alison JA, Wu J, Mackey MG. Relationship between field walking tests and incremental cycle ergometry in COPD. *Respirology.* 2008;13:856-62.
62. Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoclu A. Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007;101:286-93.
63. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44:1447-78.
64. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barbera JA, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;20:564-9.
65. Hill K, Dolmage TE, Woon L, Coutts D, Goldstein R, et al. Defining the relationship between average daily energy expenditure and field-based walking tests and aerobic reserve in COPD. *Chest.* 2012;141:406-12.

66. Hill K, Jenkins SC, Cecins N, Philippe DL, Hillman DR, et al. Estimating maximum work rate during incremental cycle ergometry testing from six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89:1782-7.
67. Rejeski WJ, Foley KO, Woodard CM, Zaccaro DJ, Berry MJ. Evaluating and understanding performance testing in COPD patients. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000;20:79-88.
68. Pitta F, Probst VS, Kovelis D, Segretti NO, Mt Leoni A, et al. Validation of the Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL) in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Port Pneumol.* 2008;14:27-47.
69. Reilly CC, Bausewein C, Garrod R, Jolley CJ, Moxham J, et al. Breathlessness during daily activity: The psychometric properties of the London Chest Activity of Daily Living Scale in patients with advanced disease and refractory breathlessness. *Palliat Med.* 2017;31:868-75.
70. Schneider LP FK, Rodrigues A, Lopes JR, Hernandez NA, Pitta F. Sedentary behaviour and physical inactivity in patients with COPD: two sides of the same coin? *COPD.* 2019;15:432-8.
71. Cavalheri V, Straker L, Gucciardi DF, Gardiner PA, Hill K. Changing physical activity and sedentary behaviour in people with COPD. *Respirology.* 2016;21:419-26.
72. Hill K, Gardiner PA, Cavalheri V, Jenkins SC, Healy GN. Physical activity and sedentary behaviour: applying lessons to chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J.* 2015;45:474-82.
73. Mesquita R, Meijer K, Pitta F, Azcuna H, Goertz YMJ, et al. Changes in physical activity and sedentary behaviour following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respir Med.* 2017;126:122-9.
74. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1334-59.

75. Gibbs BB, Hergenroeder AL, Katzmarzyk PT, Lee IM, Jakicic JM. Definition, measurement, and health risks associated with sedentary behavior. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47:1295-300.
76. Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, Benet M, Groenen MT, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2014;44:1199-209.
77. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest.* 2012;142:338-46.
78. Ukawa S, Tamakoshi A, Yatsuya H, Yamagishi K, Ando M, et al. Association Between Average Daily Television Viewing Time and Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Related Mortality: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol.* 2015;25:431-6.

## 9 ANEXOS

## ANEXO A - Parecer Comitê de Ética Artigo 1 – primeiro projeto

 UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA	 GOVERNO DO PARANÁ
<b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS</b>	
<b>Parecer Nº 056/06</b>	<b>Londrina, 10 de abril de 2006.</b>
<b>PESQUISADOR(A): ANTONIO FERNANDO BRUNETTO</b>	
<p>Ilmo(a) Sr(a),</p> <p>O Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina – CEP – UEL – de acordo com as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, <b>APROVA</b> a realização do projeto: <b>“TREINAMENTO POR MEIO DE EXERCÍCIOS FÍSICOS EM PACIENTES COM DPOC: COMPARAÇÃO ENTRE EXERCÍCIOS FÍSICOS VISANDO O AUMENTO DA MOBILIDADE TORÁCICA VERSUS TREINAMENTO DE ENDURANCE E FORÇA DE MEMBROS INFERIORES”</b>.</p> <p>Informamos que deverá ser comunicado, por escrito, qualquer modificação que ocorrer no desenvolvimento da pesquisa. Desejamos sucesso na realização da pesquisa.</p>	
Situação do Projeto: <b>APROVADO</b>	
<p>Atenciosamente,</p>  <p><b>Profª. Dra. Nilza Maria Diniz</b> Comitê de Ética em Pesquisa Coordenadora</p>	
<p><small>Campus Universitário: Rodovia Celso Garcia Cid (PR 445), Km 380 - Fone (43) 3371-4000 - PABX - Fax 3328-4440 - Caixa Postal 6001 - CEP 86051-990 - Internet <a href="http://www.uel.br">http://www.uel.br</a></small></p> <p style="text-align: center;"><small>LONDRINA · PARANÁ · BRASIL</small></p> <p><small>Form. Código 11.764 - Formato A4 (210x297)</small></p>	

## ANEXO B - Parecer Comitê de Ética Artigo 1 – segundo projeto



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**  
Universidade Estadual de Londrina  
Registro CONEP 5231

Parecer CEP/UEL:	173/2012
CAAE:	08307812.0.0000.5231
Processo:	26336/2012
Pesquisador(a):	Fábio de Oliveira Pitta
Unidade/Órgão:	CCS – Departamento de Fisioterapia

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 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:

**"SEGUIMENTO A LONGO PRAZO DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO DE LONGA DURAÇÃO SOBRE ASPECTOS PULMONARES E SISTÊMICOS DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)"**

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 relatório final da pesquisa.

Londrina, 08 de outubro de 2012.

**Prof. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos  
Universidade Estadual de Londrina



## ANEXO C - Normas da Revista - Artigo 1 – Chronic Respiratory Disease

- Impact Factor: 2.275
- Indexed in: Clarivate, PubMed Central, Scopus
- Highly distinguished, international Editorial Board
- Rigorous and expert peer review
- High quality, multidisciplinary focus
- High visibility for global exposure

*Chronic Respiratory Disease* is a peer-reviewed, [open access](#), scholarly journal, created in response to the rising incidence of chronic respiratory diseases worldwide. Please see the Aims and Scope tab for further information.

This journal is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#).

### Submission information

Submit your manuscript at <https://mc.manuscriptcentral.com/crd>.

Please see the Submission Guidelines tab for more information on how to submit your article to the journal.

### Open access article processing charge (APC) information

Publication in the journal is subject to payment of an article processing charge (APC). The APC serves to support the journal and ensures that articles are freely accessible online in perpetuity under a [Creative Commons licence](#). The APC for this journal is currently \$2,000 USD. The article processing charge (APC) is payable only if your article is accepted after peer review, before it is published. The APC is subject to taxes where applicable. Tax-exempt status can be indicated by providing appropriate registration numbers when payment is requested. Please see further details [here](#).

### Contact

Please direct any queries to [gabriella.anderson@sagepub.co.uk](mailto:gabriella.anderson@sagepub.co.uk)

*Chronic Respiratory Disease* is a peer-reviewed, open access, scholarly journal, created in response to the rising incidence of chronic respiratory diseases worldwide. It publishes high quality research papers and original articles that have immediate relevance to clinical practice and its multi-disciplinary perspective reflects the nature of modern treatment. The journal provides a high quality, multi-disciplinary focus for the publication of original papers, reviews and commentary in the broad area of chronic respiratory disease, particularly its treatment and management.

Topics covered include:

- chronic disease areas such as COPD (chronic obstructive pulmonary disease)
- respiratory failure, bronchiectasis and obstructive sleep apnoea.

The content of published articles may include mechanisms of disease but more emphasis is to be placed on the assessment and delivery of patient care.

Chronic Respiratory Disease is of interest to:

- Respiratory and pulmonary disease specialists
- Clinical practitioners in both hospital and community settings
- Respiratory and physical therapists
- Rehabilitation and care co-ordinators
- Nurses

This Journal is a member of the [Committee on Publication Ethics](#)

This Journal recommends that authors follow the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

**Please read the guidelines below then visit the journal's submission site <https://mc.manuscriptcentral.com/crd> to upload your manuscript. Please note that manuscripts not conforming to these guidelines may be returned.** Remember you can log in to the submission site at any time to check on the progress of your paper through the peer review process.

Only manuscripts of sufficient quality that meet the aims and scope of *Chronic Respiratory Disease* will be reviewed.

As part of the submission process you will be required to warrant that you are submitting your original work, that you have the rights in the work, that you are submitting the work for first publication in the Journal and that it is not being considered for publication elsewhere and has not already been published elsewhere, and that you have obtained and can supply all necessary permissions for the reproduction of any copyright works not owned by you.

### 1. Open Access

*Chronic Respiratory Disease* is an open access, peer-reviewed journal. Each article accepted by peer review is made freely available online immediately upon publication, is published under a Creative Commons license and will be hosted online in perpetuity. Publication costs of the journal are covered by the collection of article processing charges which are paid by the funder, institution or author of each manuscript upon acceptance. There is no charge for submitting a paper to the journal.

For general information on open access at SAGE please visit the [Open Access page](#) or view our [Open Access FAQs](#).

[Back to top](#)

### 2. Article processing charge (APC)

If, after peer review, your manuscript is accepted for publication, a one-time article processing charge (APC) is payable. This APC covers the cost of publication and ensures that your article will be freely available online in perpetuity under a Creative Commons licence.

The article processing charge (APC) is **\$2,000** (+VAT where applicable\*).

\*If the paying party is based in the European Union, to comply with European law, value added tax (VAT) must be added to the APC. Providing a VAT registration number will allow an institution to be exempt from paying this tax, except for UK institutions.

[Back to top](#)

### 3. Article types

Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published previously and are not under consideration by another publication.

The journal publishes original papers, reviews and correspondence.

Summary of manuscript structure:

Please double-space the text and references and leave generous margins at head, foot and left- and right-hand margins. All pages must be numbered. Do not paste figures and tables into the text - they should appear at the end of the paper.

Headings: In dividing articles under headings, please grade the headings by writing A, B, or C in the margin:

A - subheading;

B - subsubheading;

C - subsubsubheading.

Manuscripts should be approximately as follows:

Review articles, 4000-5000 words plus references;

Original papers, 2000-3000 words plus references, with up to six tables or figures;

Editorials, up to 800 words plus references;

Pro/con debates, up to 500 words plus references;

What the papers say, 500-1000 words plus references;

Review of the guidelines, 500-1000 words plus references;

Hot topic, up to 1000 words plus references;

Technical notes, 500-1000 words plus references;

Letters, including Research Letters, up to 600 words plus 2/3 references and 2/3 illustrations/tables;

Book reviews, 300-500 words plus references;

Web reviews, 300-500 words plus references.

Scientific papers should be divided into a structured abstract that uses the headings 'Background, Methods, Results, Conclusions', introduction, methods, results, discussion, acknowledgements, and references. Authors bear sole responsibility for the accuracy of such abstracts.

### **Original papers**

Should include:

- Title page: (1) title of the article; (2) first name(s) or initial(s) and surname of each author; (3) address of the department or institution to which the work should be attributed; (4) full postal address of each author; (5) name, telephone, email address and fax number of the author responsible for correspondence and to whom requests for offprints should be sent. (This is particularly important where the corresponding author is not the first named author.)
- Abstract (<200 words): a short inclusive statement suitable for direct electronic abstracting identifying the purpose of the study, key methods, the main results and the main conclusion. Structured abstracts are essential for research and review papers, and should be submitted under the headings: objectives, methods, results, and discussion.
- Key words: maximum of 6 key words for indexing.
- Introduction: concise description of background, sufficient for the non-specialist to appreciate the context of the work. Clear statement of the purpose of the study. Authors should avoid obviously partisan selection and quotation of literature.
- Methods: should demonstrate a clear and documented design or strategy directed towards a specific research question. The study design should be appropriate to the aims of the study and be clearly described. The criteria for selecting the sample should be clearly described and justified. A clear description of sampling, recruitment to the study, data collection, and data analysis should be provided. Full details of interventions should be given for intervention studies. This section should also include details of approval from a named Research Ethics Committee, and any arrangements for data oversight.
- Results: should contain all the information required by referees and readers to assess the validity of the conclusions. The characteristics of the sample included in the study should be clearly described. For quantitative studies, the section should include details of the response rates and numbers lost to follow-up. The analysis should be clear and systematic. Results of statistical tests should be reported with confidence intervals in order to provide an estimate of precision. No more than six tables should be included.
- Discussion: an interpretation of the study placed within the context of current knowledge leading to specific conclusions where possible. We recommend that this covers the following sections, using sub-headings: summary of main findings; the strengths and the limitations of this study; how and why it agrees or disagrees with the existing literature, in particular including any papers published since the study was designed and carried out; the implications for future research or clinical practice.
- Each of the above sections should use subheadings as appropriate.
- Acknowledgements.

- References (ideally max. 25), figures and tables (see 4.5 for more details).

### Style

Generic names should be used for drugs. Authors should be aware of different drug names and availability in the UK, North America and Australia, and give alternative names or drugs in the text.

(ii) Scientific measurements should be given in SI units, but blood pressure should be expressed in mmHg and haemoglobin as g/dl.

(iii) For numbers, adopt a rule that all numbers under 10 should be written as words, except when attached to a unit of quantity (e.g. 1 mm or 3 kg), and that numbers of 10 or more should be written as digits, except at the beginning of a sentence.

(iv) Abbreviations should be kept to a minimum and must be clearly defined when used for the first time. Abbreviations should be typed with no full point.

(v) Avoid excessive capitalization. For the titles of books and articles, capitals should be used for the initial letter of the first word only. However, for the titles of journals and series, the initial letter of all principal words should be capitalized.

(vi) Use italics for emphasis only very sparingly.

### Tables

Tables should be typed on separate sheets. Indicate in the margin of the text where tables should be positioned. Each table should have an explanatory caption, and be clearly numbered.

### Statistics

Numbers of patients or subjects should be given, with percentages in brackets. Means should be expressed as the mean with standard deviation of the mean: where appropriate, authors should also consider supplying the median. Care should be taken that all statistical methods are appropriate and that it is clear which methods were used for which analyses. Any statistical methods not in common use should be supported by references or described in detail. Results of statistical tests should be reported as well as the p values; where possible, confidence intervals should also be reported.

[Back to top](#)

## 4. Editorial policies

### 4.1 Peer review policy

The journal's policy is to have manuscripts reviewed by two expert reviewers. Chronic Respiratory Disease utilizes a single-blind peer review process in which the reviewer and information is withheld from author. All manuscripts are reviewed as rapidly as possible, while maintaining rigor. Reviewers make comments to the author and recommendations to the Editor who then makes the final decision.

As part of the submission process you will be asked to provide the names of peers who could be called upon to review your manuscript. Recommended reviewers should be experts in their fields and should be able to provide an objective assessment of the manuscript. Please be aware of any conflicts of interest when recommending reviewers. Examples of conflicts of interest include (but are not limited to) the below:

- The reviewer should have no prior knowledge of your submission,
- The reviewer should not have recently collaborated with any of the authors,
- Reviewer nominees from the same institution as any of the authors are not permitted.

You will also be asked to nominate peers who you do not wish to review your manuscript (opposed reviewers).

Please note that the Editors are not obliged to invite any recommended/opposed reviewers to assess your manuscript.

The Editor or members of the Editorial Board may occasionally submit their own manuscripts for possible publication in the journal. In these cases, the peer review process will be managed by alternative members of the Board and the submitting Editor/Board member will have no involvement in the decision-making process.

## 4.2 Authorship

Papers should only be submitted for consideration once consent is given by all contributing authors. Those submitting papers should carefully check that all those whose work contributed to the paper are acknowledged as contributing authors.

The list of authors should include all those who can legitimately claim authorship. This is all those who:

- Made a substantial contribution to the concept or design of the work; or acquisition, analysis or interpretation of data,
- Drafted the article or revised it critically for important intellectual content,
- Approved the version to be published,
- Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

Authors should meet the conditions of all of the points above. When a large, multicentre group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript. These individuals should fully meet the criteria for authorship.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship, although all contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in the Acknowledgments section. Please refer to the [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\) authorship guidelines](#) for more information on authorship.

## 4.3 Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an Acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, or a department chair who provided only general support.

### 4.3.1 Writing assistance

Individuals who provided writing assistance, e.g. from a specialist communications company, do not qualify as authors and so should be included in the Acknowledgements section. Authors must disclose any writing assistance – including the individual's name, company and level of input – and identify the entity that paid for this assistance.

It is not necessary to disclose use of language polishing services.

Please supply any personal acknowledgements separately to the main text to facilitate anonymous peer review.

## 4.4 Funding

Chronic Respiratory Disease requires all authors to acknowledge their funding in a consistent fashion under a separate heading. Please visit the [Funding Acknowledgements](#) page on the SAGE Journal Author Gateway to confirm the format of the acknowledgment text in the event of funding, or state that: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### 4.5 Declaration of conflicting interests

It is the policy of Chronic Respiratory Disease to require a declaration of conflicting interests from all authors enabling a statement to be carried within the paginated pages of all published articles.

Please ensure that a 'Declaration of Conflicting Interests' statement is included at the end of your manuscript, after any acknowledgements and prior to the references. If no conflict exists, please state that 'The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest'.

For guidance on conflict of interest statements, please see the [ICMJE recommendations](#)

#### 4.6 Research ethics and patient consent

Medical research involving human subjects must be conducted according to the [World Medical Association Declaration of Helsinki](#).

Submitted manuscripts should conform to the [ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#), and all papers reporting animal and/or human studies must state in the methods section that the relevant Ethics Committee or Institutional Review Board provided (or waived) approval. Please ensure that you have provided the full name and institution of the review committee, in addition to the approval number.

For research articles, authors are also required to state in the methods section whether participants provided informed consent and whether the consent was written or verbal.

Information on informed consent to report individual cases or case series should be included in the manuscript text. A statement is required regarding whether written informed consent for patient information and images to be published was provided by the patient(s) or a legally authorized representative.

Please also refer to the [ICMJE Recommendations for the Protection of Research Participants](#)

All research involving animals submitted for publication must be approved by an ethics committee with oversight of the facility in which the studies were conducted.

#### 4.7 Clinical trials

Chronic Respiratory Disease conforms to the [ICMJE requirement](#) that clinical trials are registered in a WHO-approved public trials registry at or before the time of first patient enrolment as a condition of consideration for publication. The trial registry name and URL, and registration number must be included at the end of the abstract.

#### 4.8 Reporting guidelines

The relevant [EQUATOR Network](#) reporting guidelines should be followed depending on the type of study. For example, all randomized controlled trials submitted for publication should include a completed [CONSORT](#) flow chart as a cited figure and the completed CONSORT checklist should be uploaded with your submission as a supplementary file. Systematic reviews and meta-analyses should include the completed [PRISMA](#) flow chart as a cited figure and the completed PRISMA checklist should be uploaded with your submission as a supplementary file. The [EQUATOR wizard](#) can help you identify the appropriate guideline.

Other resources can be found at [NLM's Research Reporting Guidelines and Initiatives](#)

#### 4.9 Data

SAGE acknowledges the importance of research data availability as an integral part of the research and verification process for academic journal articles.

*Chronic Respiratory Disease* requests all authors submitting any primary data used in their research articles alongside their article submissions to be published in the online version of the journal, or provide detailed information in their articles on how the data can be obtained. This information should include links to third-party data repositories or detailed contact information for third-party data sources. Data available only on an author-maintained website will need to be loaded onto either the journal's platform or a third-party platform to ensure continuing accessibility. Examples of data types include but are not limited to statistical data files, replication code, text files, audio files, images, videos, appendices, and additional charts and graphs necessary to understand the original research. The editor(s) may consider limited embargoes on proprietary data. The editor(s) [can/will] also grant exceptions for data that cannot legally or ethically be released. All data submitted should comply with Institutional or Ethical Review Board requirements and applicable government regulations. For further information, please contact the editorial office at [shirley.letts@uhl-tr.nhs.uk](mailto:shirley.letts@uhl-tr.nhs.uk)

[Back to top](#)

## 5. Publishing policies

### 5.1 Publication ethics

SAGE is committed to upholding the integrity of the academic record. We encourage authors to refer to the Committee on Publication Ethics' [International Standards for Authors](#) and view the Publication Ethics page on the [SAGE Author Gateway](#).

#### 5.1.1 Plagiarism

*Chronic Respiratory Disease* and SAGE take issues of copyright infringement, plagiarism or other breaches of best practice in publication very seriously. We seek to protect the rights of our authors and we always investigate claims of plagiarism or misuse of published articles. Equally, we seek to protect the reputation of the journal against malpractice. Submitted articles may be checked with duplication-checking software. Where an article, for example, is found to have plagiarized other work or included third-party copyright material without permission or with insufficient acknowledgement, or where the authorship of the article is contested, we reserve the right to take action including, but not limited to: publishing an erratum or corrigendum (correction); retracting the article; taking up the matter with the head of department or dean of the author's institution and/or relevant academic bodies or societies; or taking appropriate legal action.

#### 5.1.2 Prior publication

If material has been previously published, it is not generally acceptable for publication in a SAGE journal. However, there are certain circumstances where previously published material can be considered for publication. Please refer to the guidance on the [SAGE Author Gateway](#) or if in doubt, contact the Editor at the address given below.

### 5.2 Contributor's publishing agreement

Before publication SAGE requires the author as the rights holder to sign a Journal Contributor's Publishing Agreement. *Chronic Respiratory Disease* publishes manuscripts under [Creative Commons](#) licenses. The standard license for the journal is Creative Commons by Attribution Non-Commercial (CC BY-NC), which allows others to re-use the work without permission as long as the work is properly referenced and the use is non-commercial. For more information, you are advised to visit [SAGE's OA licenses page](#).

Alternative license arrangements are available, for example to meet particular funder mandates, made at the author's request.

[Back to top](#)

## **6. Preparing your manuscript**

### **6.1 Word processing formats**

The preferred format for your manuscript is Word. LaTeX files are also accepted. Word and (La)Tex templates are available on the [Manuscript Submission Guidelines](#) page of our Author Gateway.

### **6.2 Artwork, figures and other graphics**

For guidance on the preparation of illustrations, pictures and graphs in electronic format, please visit SAGE's [Manuscript Submission Guidelines](#).

Figures supplied in color will appear in color online.

### **6.3 Supplementary material**

This journal is able to host additional materials online (e.g. datasets, podcasts, videos, images etc) alongside the full-text of the article. For more information please refer to our [guidelines on submitting supplementary files](#).

### **6.4 Reference style**

Chronic Respiratory Disease adheres to the SAGE Vancouver reference style. Please review the [guidelines on SAGE Vancouver](#) to ensure your manuscript conforms to this reference style.

If you use [EndNote](#) to manage references, you can download the [SAGE Vancouver output file here](#).

### **6.5 English language editing services**

Authors seeking assistance with English language editing, translation, or figure and manuscript formatting to fit the journal's specifications should consider using SAGE Language Services. Visit [SAGE](#) Language Services on our Journal Author Gateway for further information.

[Back to top](#)

## **7. Submitting your manuscript**

Chronic Respiratory Disease is hosted on SAGE Track, a web based online submission and peer review system powered by ScholarOne™ Manuscripts. Visit <https://mc.manuscriptcentral.com/crd> to login and submit your article online.

**IMPORTANT:** Please check whether you already have an account in the system before trying to create a new one. If you have reviewed or authored for the journal in the past year it is likely that you will have had an account created. For further guidance on submitting your manuscript online please visit ScholarOne [Online Help](#).

### **7.1 ORCID**

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of [ORCID, the Open Researcher and Contributor ID](#). ORCID provides a unique and persistent digital identifier that distinguishes researchers from every

other researcher, even those who share the same name, and, through integration in key research workflows such as manuscript and grant submission, supports automated linkages between researchers and their professional activities, ensuring that their work is recognized.

The collection of ORCID IDs from corresponding authors is now part of the submission process of this journal. If you already have an ORCID iD you will be asked to associate that to your submission during the online submission process. We also strongly encourage all co-authors to link their ORCID ID to their accounts in our online peer review platforms. It takes seconds to do: click the link when prompted, sign into your ORCID account and our systems are automatically updated. Your ORCID iD will become part of your accepted publication's metadata, making your work attributable to you and only you. Your ORCID iD is published with your article so that fellow researchers reading your work can link to your ORCID profile and from there link to your other publications.

If you do not already have an ORCID ID please follow this [link](#) to create one or visit our [ORCID homepage](#) to learn more.

## **7.2 Information required for completing your submission**

You will be asked to provide contact details and academic affiliations for all co-authors via the submission system and identify who is to be the corresponding author. These details must match what appears on your manuscript. At this stage please ensure you have included all the required statements and declarations and uploaded any additional supplementary files (including reporting guidelines where relevant).

## **7.3 Corresponding author contact details**

Provide full contact details for the corresponding author including email, mailing address and telephone numbers. Academic affiliations are required for all co-authors. These details should be presented separately to the main text of the article to facilitate anonymous peer review.

You will be asked to provide contact details and academic affiliations for all co-authors via the submission system and identify who is to be the corresponding author. These details must match what appears on your manuscript. At this stage please ensure you have included all the required statements and declarations and uploaded any additional supplementary files (including reporting guidelines where relevant).

## **7.4 Permissions**

Please also ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any illustrations, tables, figures or lengthy quotations previously published elsewhere. For further information including guidance on fair dealing for criticism and review, please see the Copyright and Permissions page on the SAGE Author Gateway.

[Back to top](#)

## **8. On acceptance and publication**

If your paper is accepted for publication after peer review, you will first be asked to complete the contributor's publishing agreement. Once your manuscript files have been checked for SAGE Production, the corresponding author will be asked to pay the article processing charge (APC) via a payment link. Once the APC has been processed, your article will be prepared for publication and can appear online within an average of 30 days. Please note that no production work will occur on your paper until the APC has been received.

### **8.1 SAGE Production**

Your SAGE Production Editor will keep you informed as to your article's progress throughout the production process. Proofs will be made available to the corresponding author via our editing portal SAGE Edit, or by email to the corresponding author and should be returned promptly. Authors are reminded to check their proofs carefully to confirm that all author information, including names, affiliations, sequence and contact details are correct, and that Funding and Conflict of Interest statements, if any, are accurate. Please note that if there are any changes to the author list at this stage all authors will be required to complete and sign a form authorising the change.

### **8.2 Online publication**

One of the many benefits of publishing your research in an open access journal is the speed to publication. With no page count constraints, your article will be published online in a fully citable form with a DOI number as soon as it has completed the production process. At this time it will be completely free to view and download for all.

### **8.3 Promoting your article**

Publication is not the end of the process! You can help disseminate your paper and ensure it is as widely read and cited as possible. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the [Promote Your Article](#) page on the Gateway for tips and advice. In addition, SAGE is partnered with Kudos, a free service that allows authors to explain, enrich, share, and measure the impact of their article. Find out how to [maximise your article's impact with Kudos](#).

[Back to top](#)

## **9. Further information**

Any correspondence, queries or additional requests for information on the manuscript submission process should be sent to the [Journal] editorial office as follows:

Shirley Letts  
Editorial Manager  
[shirley.letts@uhl-tr.nhs.uk](mailto:shirley.letts@uhl-tr.nhs.uk)

## ANEXO D - Parecer Comitê de Ética Artigo 2



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**  
Universidade Estadual de Londrina  
Registro CONEP 5231

Parecer CEP/UEL:	173/2012
CAAE:	08307812.0.0000.5231
Processo:	26336/2012
Pesquisador(a):	Fábio de Oliveira Pitta
Unidade/Órgão:	CCS – Departamento de Fisioterapia

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 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:

**"SEGUIMENTO A LONGO PRAZO DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO DE LONGA DURAÇÃO SOBRE ASPECTOS PULMONARES E SISTÊMICOS DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)"**

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 relatório final da pesquisa.

Londrina, 08 de outubro de 2012.

**Prof. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos  
Universidade Estadual de Londrina



## **ANEXO E - Normas da Revista - Artigo 2 - Revista Fisioterapia e Pesquisa**

### Instruções aos Autores

#### Escopo e política

As submissões que atendem aos padrões estabelecidos e apresentados na Política Editorial da Fisioterapia & Pesquisa (F&P) serão encaminhadas aos Editores Associados, que irão realizar uma avaliação inicial para determinar se os manuscritos devem ser revisados. Os critérios utilizados para a análise inicial do Editor Associado incluem: originalidade, pertinência, metodologia e relevância clínica. O manuscrito que não tem mérito ou não esteja em conformidade com a política editorial será rejeitado na fase de pré-análise, independentemente da adequação do texto e qualidade metodológica. Portanto, o manuscrito pode ser rejeitado com base unicamente na recomendação do editor de área, sem a necessidade de nova revisão. Nesse caso, a decisão não é passível de recurso. Os manuscritos aprovados na pré-análise serão submetidos a revisão por especialistas, que irão trabalhar de forma independente. Os revisores permanecerão anônimos aos autores, assim como os autores para os revisores. Os Editores Associados irão coordenar o intercâmbio entre autores e revisores e encaminhar o pré parecer ao Editor Chefe que tomará a decisão final sobre a publicação dos manuscritos, com base nas recomendações dos revisores e Editores Associados. Se aceito para publicação, os artigos podem estar sujeitos a pequenas alterações que não afetarão o estilo do autor, nem o conteúdo científico. Se um artigo for rejeitado, os autores receberão uma carta do Editor com as justificativas. Ao final, toda a documentação referente ao processo de revisão será arquivada para possíveis consultas que se fizerem necessárias na ocorrência de processos éticos.

Todo manuscrito enviado para FISIOTERAPIA & PESQUISA será examinado pela secretaria e pelos Editores Associados, para consideração de sua adequação às normas e à política editorial da revista. O manuscrito que não estiver de acordo com as normas serão devolvidos aos autores para adequação antes de serem submetidos à apreciação dos pares. Cabem aos Editores Chefes, com base no parecer dos Editores Associados, a responsabilidade e autoridade para encaminhar o manuscrito para a análise dos especialistas com base na sua qualidade e originalidade, prezando pelo anonimato dos autores e pela isenção do conflito de interesse com os artigos aceitos ou rejeitados.

Em seguida, o manuscrito é apreciado por dois pareceristas, especialistas na temática do manuscrito, que não apresentem conflito de interesse com a pesquisa, autores ou financiadores do estudo, apresentando reconhecida competência acadêmica na temática abordada, garantindo-se o anonimato e a confidencialidade da avaliação. As decisões emitidas pelos pareceristas são pautadas em comentários claros e objetivos. Dependendo dos pareceres recebidos, os autores podem ser solicitados a fazerem ajustes que serão reexaminados. Na ocorrência de um parecerista negar e o outro aceitar a publicação do manuscrito, o mesmo será encaminhado a um terceiro parecerista. Uma vez aceito pelo Editor, o manuscrito é submetido à edição de texto, podendo ocorrer nova solicitação de ajustes formais, sem no entanto interferir no seu conteúdo científico. O não cumprimento dos prazos de ajuste será considerado desistência, sendo o artigo retirado da pauta da revista FISIOTERAPIA & PESQUISA. Os manuscritos aprovados são publicados de acordo com a ordem cronológica do aceite.

#### Responsabilidade e ética

O conteúdo e as opiniões expressas no manuscrito são de inteira responsabilidade dos autores, não podendo ocorrer plágio, autoplágio, verbatim ou dados fraudulentos, devendo ser apresentada a lista completa de referências e os financiamentos e colaborações recebidas. Ressalta-se ainda que a submissão do manuscrito à revista FISIOTERAPIA & PESQUISA implica que o trabalho na íntegra ou parte(s) dele não tenha sido publicado em outra fonte ou veículo de comunicação e que não esteja sob análise em outro periódico para publicação.

Os autores devem estar aptos a se submeterem ao processo de revisão por pares e, quando necessário, realizar as correções e ou justificativas com base no parecer emitido, dentro do tempo estabelecido pelo Editor. Além disso, é de responsabilidade dos autores a veracidade e autenticidade dos dados apresentados nos artigos. Com relação aos critérios de autoria, só é considerado autor do manuscrito aquele pesquisador que apresentar significativa contribuição para a pesquisa. No caso de aceite do manuscrito e posterior publicação, é obrigação dos autores, mediante solicitação do Editor, apresentar possíveis retratações ou correções caso sejam encontrados erros nos artigos após a publicação. Conflitos éticos serão abordados seguindo as diretrizes do Committee on Publication Ethics (COPE). Os autores devem consultar as diretrizes do International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) e da Comissão de Integridade na Atividade Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq ([www.cnpq.br/web/guest/diretrizes](http://www.cnpq.br/web/guest/diretrizes)) ou do Committee on Publication Ethics – COPE ([www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org)).

Artigos de pesquisa envolvendo seres humanos devem indicar, na seção Metodologia, sua expressa concordância com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes. As pesquisas com humanos devem trazer na folha de rosto o número do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Os estudos brasileiros devem estar de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para estudos fora do Brasil, devem estar de acordo com a Declaração de Helsinque.

Estudos envolvendo animais devem explicitar o acordo com os princípios éticos internacionais (por exemplo, Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain, publicada em PAIN, 16:109-110, 1983) e instruções nacionais (Leis 6638/79, 9605/98, Decreto 24665/34) que regulamentam pesquisas com animais e trazer na folha de rosto o número do parecer de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa Animal.

Reserva-se à revista FISIOTERAPIA & PESQUISA o direito de não publicar trabalhos que não obedeçam às normas legais e éticas para pesquisas em seres humanos e para os experimentos em animais.

Para os ensaios clínicos, é obrigatória a apresentação do número do registro do ensaio clínico na folha de rosto no momento da submissão. A revista FISIOTERAPIA & PESQUISA aceita qualquer registro que satisfaça o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (por ex. <http://clinicaltrials.gov>). A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictpr/network/primary/en/index.html>.

O uso de iniciais, nomes ou números de registros hospitalares dos pacientes deve ser evitado. Um paciente não poderá ser identificado por fotografias, exceto com consentimento expresso, por escrito, acompanhando o trabalho original no momento da submissão.

A menção a instrumentos, materiais ou substâncias de propriedade privada deve ser acompanhada da indicação de seus fabricantes. A reprodução de imagens ou outros elementos de autoria de terceiros, que já tiverem sido publicados, deve vir acompanhada da autorização de reprodução pelos detentores dos direitos autorais; se não acompanhados dessa indicação, tais elementos serão considerados originais dos autores do manuscrito.

A revista FISIOTERAPIA & PESQUISA publica, preferencialmente, Artigos Originais, Artigos de Revisão Sistemática e Metanálises e Artigos Metodológicos, sendo que as Revisões Narrativas só serão recebidas, quando os autores forem convidados pelos Editores. Além disso, publica Editoriais, Carta ao Editor e Resumos de Eventos como Suplemento.

#### Forma e preparação dos manuscritos

##### 1 – Apresentação:

O texto deve ser digitado em processador de texto Word ou compatível, em tamanho A4, com espaçamento de linhas e tamanho de letra que permitam plena legibilidade. O texto

completo, incluindo páginas de rosto e de referências, tabelas e legendas de figuras, deve conter no máximo 25 mil caracteres com espaços.

2 – A página de rosto deve conter:

- a) título do trabalho (preciso e conciso) e sua versão para o inglês;
- b) título condensado (máximo de 50 caracteres);
- c) nome completo dos autores, com números sobrescritos remetendo à afiliação institucional e vínculo, no número máximo de 6 (casos excepcionais onde será considerado o tipo e a complexidade do estudo, poderão ser analisados pelo Editor, quando solicitado pelo autor principal, onde deverá constar a contribuição detalhada de cada autor);
- d) instituição que sediou, ou em que foi desenvolvido o estudo (curso, laboratório, departamento, hospital, clínica, universidade, etc.), cidade, estado e país;
- e) afiliação institucional dos autores (com respectivos números sobrescritos); no caso de docência, informar título; se em instituição diferente da que sediou o estudo, fornecer informação completa, como em “d”); no caso de não-inserção institucional atual, indicar área de formação e eventual título;
- f) endereço postal e eletrônico do autor correspondente;
- g) indicação de órgão financiador de parte ou todo o estudo se for o caso;
- f) indicação de eventual apresentação em evento científico;
- h) no caso de estudos com seres humanos ou animais, indicação do parecer de aprovação pelo comitê de ética; no caso de ensaio clínico, o número de registro do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos-REBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>) ou no Clinical Trials (<http://clinicaltrials.gov>).

OBS: A partir de 01/01/2014 a FISIOTERAPIA & PESQUISA adotará a política sugerida pela Sociedade Internacional de Editores de Revistas em Fisioterapia e exigirá na submissão do manuscrito o registro retrospectivo, ou seja, ensaios clínicos que iniciaram recrutamento a partir dessa data deverão registrar o estudo ANTES do recrutamento do primeiro paciente. Para os estudos que iniciaram recrutamento até 31/12/2013, a revista aceitará o seu registro ainda que de forma prospectiva.

3 – Resumo, abstract, descritores e keywords:

A segunda página deve conter os resumos em português e inglês (máximo de 250 palavras). O resumo e o abstract devem ser redigidos em um único parágrafo, buscando-se o máximo de precisão e concisão; seu conteúdo deve seguir a estrutura formal do texto, ou seja, indicar objetivo, procedimentos básicos, resultados mais importantes e principais conclusões. São seguidos, respectivamente, da lista de até cinco descritores e keywords (sugere-se a consulta aos DeCS – Descritores em Ciências da Saúde da Biblioteca Virtual em Saúde do Lilacs (<http://decs.bvs.br>) e ao MeSH – Medical Subject Headings do Medline (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>)).

4 – Estrutura do texto:

Sugere-se que os trabalhos sejam organizados mediante a seguinte estrutura formal:

- a) Introdução – justificar a relevância do estudo frente ao estado atual em que se encontra o objeto investigado e estabelecer o objetivo do artigo;
- b) Metodologia – descrever em detalhe a seleção da amostra, os procedimentos e materiais utilizados, de modo a permitir a reprodução dos resultados, além dos métodos usados na análise estatística;
- c) Resultados – sucinta exposição factual da observação, em seqüência lógica, em geral com apoio em tabelas e gráficos. Deve-se ter o cuidado para não repetir no texto todos os dados das tabelas e/ou gráficos;
- d) Discussão – comentar os achados mais importantes, discutindo os resultados alcançados comparando-os com os de estudos anteriores. Quando houver, apresentar as limitações do estudo;
- e) Conclusão – sumarizar as deduções lógicas e fundamentadas dos Resultados.

5 – Tabelas, gráficos, quadros, figuras e diagramas:

Tabelas, gráficos, quadros, figuras e diagramas são considerados elementos gráficos. Só serão apreciados manuscritos contendo no máximo cinco desses elementos. Recomenda-se especial cuidado em sua seleção e pertinência, bem como rigor e precisão nas legendas, as quais devem permitir o entendimento do elemento gráfico, sem a necessidade de consultar o texto. Note que os gráficos só se justificam para permitir rápida compreensão das variáveis complexas, e não para ilustrar, por exemplo, diferença entre duas variáveis. Todos devem ser fornecidos no final do texto, mantendo-se neste, marcas indicando os pontos de sua inserção ideal. As tabelas (títulos na parte superior) devem ser montadas no próprio processador de texto e numeradas (em arábicos) na ordem de menção no texto; decimais são separados por vírgula; eventuais abreviações devem ser explicitadas por extenso na legenda.

Figuras, gráficos, fotografias e diagramas trazem os títulos na parte inferior, devendo ser igualmente numerados (em arábicos) na ordem de inserção. Abreviações e outras informações devem ser inseridas na legenda, a seguir ao título.

#### 6 – Referências bibliográficas:

As referências bibliográficas devem ser organizadas em seqüência numérica, de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, seguindo os Requisitos Uniformizados para Manuscritos Submetidos a Jornais Biomédicos, elaborados pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas – ICMJE (<http://www.icmje.org/index.html>).

#### 7 – Agradecimentos:

Quando pertinentes, dirigidos a pessoas ou instituições que contribuíram para a elaboração do trabalho, são apresentados ao final das referências.

O texto do manuscrito deverá ser encaminhado em dois arquivos, sendo o primeiro com todas as informações solicitadas nos itens acima e o segundo uma cópia cegada, onde todas as informações que possam identificar os autores ou o local onde a pesquisa foi realizada devem ser excluídas.

#### Envio dos manuscritos

Os autores devem encaminhar dois arquivos que contenham o manuscrito (texto + tabelas + figuras) sendo o primeiro com todas as informações solicitadas nos itens acima e o segundo uma cópia cegada, onde todas as informações que possam identificar os autores ou o local onde a pesquisa foi realizada devem ser excluídas.

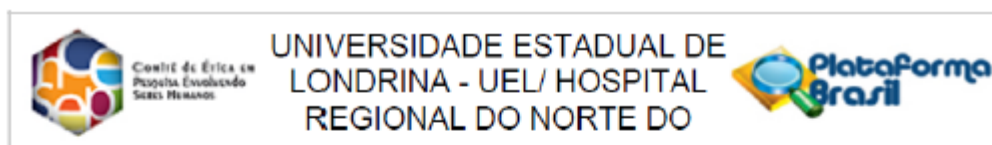
Para a submissão do manuscrito, o autor deve acessar a Homepage da SciELO (<http://submission.scielo.br/index.php/fp/login>), ou link disponibilizado abaixo, com o seu login e senha. No primeiro acesso, o autor deve realizar o cadastro dos seus dados. Juntamente com o manuscrito, devem ser enviados no item 4 do processo de submissão – TRANSFERÊNCIA DE DOCUMENTOS SUPLEMENTARES, os três arquivos listados abaixo (Download), devidamente preenchidos e assinados, bem como o comprovante de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

a) Carta de Encaminhamento (Download) – informações básicas sobre o manuscrito.

b) Declaração de Responsabilidade e Conflito de Interesses (Download) – é declarada a responsabilidade dos autores na elaboração do manuscrito, bem como existência ou não de eventuais conflitos de interesse profissional, financeiro ou benefícios diretos ou indiretos que possam influenciar os resultados da pesquisa.

c) Declaração de Transferência de Direitos Autorais (Download)- é transferido o direito autoral do manuscrito para a Revista Fisioterapia & Pesquisa / Physical Therapy & Research, devendo constar a assinatura de todos os autores

## ANEXO F - Parecer Comitê de Ética - Artigo 3



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO SOBRE (IN)ATIVIDADE FÍSICA DA VIDA DIÁRIA E MORTALIDADE EM PACIENTES COM DPOC

**Pesquisador:** KARINA COUTO FURLANETTO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 41437014.0.0000.5231

**Instituição Proponente:** CCS - Departamento de Fisioterapia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 986.413

**Data da Relatoria:** 20/03/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa sob coordenação da Prof. Karina Couto Furlanetto, do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual de Londrina (UEL). É um "estudo de coorte com análise retrospectiva de prontuários de pacientes com DPOC [doença pulmonar obstrutiva crônica], incluídos em um programa de reabilitação pulmonar nos anos de 2006 a 2014. Na avaliação inicial, os pacientes foram submetidos à avaliação do nível de atividade física na vida diária (AFVD) por meio de acelerômetros, além de avaliações da função pulmonar, força muscular respiratória, capacidade de exercício, força muscular periférica, qualidade de vida, estado funcional e sensação de dispneia. Os dados atuais referentes ao estado vital serão coletados por meio do acesso ao banco de dados do Núcleo de Informação de Mortalidade (NIM) da Autarquia Municipal de Saúde do Estado do Paraná. Caso o paciente tenha ido a óbito, serão coletadas informações sobre a data de morte e a etiologia no referido banco de dados. Após coletadas essas informações, os dados serão analisados levando-se em consideração dois grupos: grupo sobrevivente e grupo não sobrevivente". O estudo parte da seguinte hipótese: "[...] o tempo gasto em sedentarismo ou em atividade física seja um importante fator de predição de mortalidade em pacientes com DPOC".

**Endereço:** PROPPG - LABESC - Sala 3

**Bairro:** Campus Universitário

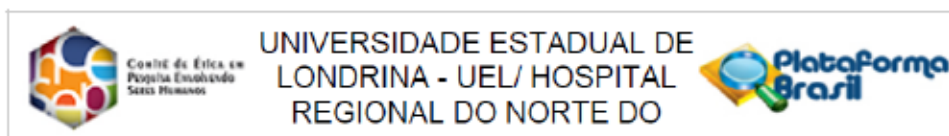
**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cap268@uel.br



Continuação do Parecer: 996.413

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

Definir um ponto de corte para tempo gasto em sedentarismo em pacientes com DPOC, e investigar sua associação com a mortalidade, comparando este ponto de corte a outros fatores preditores de mortalidade já estabelecidos na literatura.

##### **Objetivo Secundário:**

- Identificar um ponto de corte para tempo gasto em sedentarismo em pacientes com DPOC a partir da recomendação de 30 minutos de atividade física de intensidade moderada a vigorosa (AFMV).
- Investigar a associação desse novo ponto de corte com a mortalidade nesses pacientes.
- Avaliar o poder de predição de mortalidade de diferentes desfechos de (in)atividade física de vida diária medida objetivamente em pacientes com DPOC e compará-los com o poder de predição de desfechos previamente conhecidos como preditores de mortalidade da doença.
- Determinar a variável de (in)atividade física de vida diária com maior poder de predição de mortalidade em pacientes com DPOC.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Como não há a previsão de participantes no projeto, apenas a consulta de prontuários, não há riscos para participantes. Com relação aos benefícios, são para a área de estudos.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora sanou todas as pendências, como indicado a seguir, in verbis:

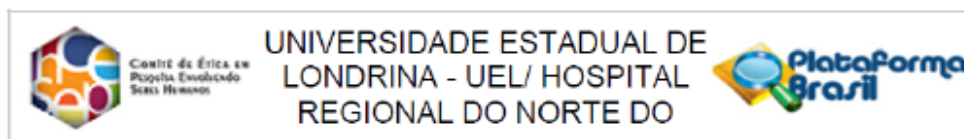
1) TCLE para os participantes da pesquisa prospectiva finalizada, que figurarão como participantes na nova pesquisa;

R: A nova pesquisa é um estudo retrospectivo que dispensa o TCLE, devido à metodologia proposta. Os dados sobre mortalidade dos participantes da nova pesquisa NÃO serão coletados por meio de contato telefônico ou visita domiciliar, e sim em prontuários, por meio do acesso ao banco de dados do Núcleo de Informação de Mortalidade (NIM) da Autarquia Municipal de Saúde do Estado do Paraná (adequações no sistema da Plataforma Brasil foram realizadas).

2) TCLE para os responsáveis por informações sobre a morte dos participantes da pesquisa prospectiva finalizada, que figurarão como participantes na nova pesquisa;

R: A nova pesquisa não realizará ligações telefônicas ou visitas domiciliares. Os dados atuais referentes ao estado vital serão coletados por meio do acesso ao Núcleo de Informação em Mortalidade (NIM) da Autarquia Municipal de Saúde.

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3	
Bairro: Campus Universitário	CEP: 86.057-970
UF: PR	Município: LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455	E-mail: cep208@uel.br



Continuação do Parecer: 996.413

3) Folha de rosto assinada pela coordenação do Programa de Doutorado em Ciências da Reabilitação UEL/UNOPAR;

R: Acredito que houve um mal entendido quanto à instituição proponente do projeto de pesquisa devido ao anexo da autorização emitido pela Autarquia. Este projeto não foi cadastrado na UEL como projeto de pós-graduação e sim no meu nome, como docente do departamento de Fisioterapia. Eu também sou aluna de doutorado do programa de Ciências da Reabilitação orientada pelo professor Fabio Pitta, que é colaborador desse projeto, e quando a solicitei a autorização na Autarquia Municipal de Saúde do Estado do Paraná, também forneci essa informação. Os dados coletados neste projeto de pesquisa provavelmente renderão um segundo artigo durante o período do meu doutorado e talvez um segundo artigo da aluna Leila Donária (citado na autorização da Autarquia), por isso achei pertinente informá-los, mas o ESTUDO SOBRE (IN)ATIVIDADE FÍSICA DA VIDA DIÁRIA E MORTALIDADE EM PACIENTES COM DPOC, não é projeto de doutorado ou mestrado e sim do departamento de Fisioterapia. Gostaria gentilmente de solicitar que fosse mantida a folha de rosto previamente enviada para que fosse levado adiante como está, pois este projeto contabiliza carga horária docente na UEL e já está até na pauta da próxima reunião de departamento.

4) Apresentação do "Termo de Sigilo e Confidencialidade\*";

R: Inclui o "Termo de Sigilo e Confidencialidade" (em anexo no sistema).

5) Indicação de um membro da equipe que propiciará acolhimento ou indicação do tipo de encaminhamento a ser dado no caso dos participantes se sentirem emocionalmente abalados por conta da abordagem da questão da morte.

6) Roteiro das perguntas que serão feitas aos participantes, especialmente aquelas que tratarão sobre óbitos.

R (questões 5 e 6): Visto que os dados serão coletados em prontuários, as questões 5 e 6 também não se aplicam ao presente estudo.

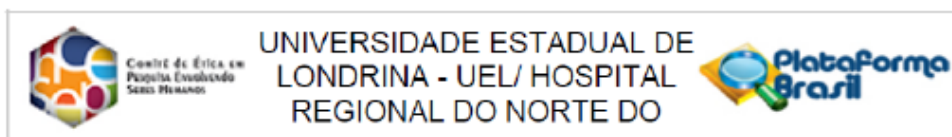
**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram contemplados todos os termos de apresentação obrigatória.

**Recomendações:**

Não há.

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3  
 Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970  
 UF: PR Município: LONDRINA  
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 996.413

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

LONDRINA, 24 de Março de 2015

Assinado por:

**Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli**  
(Coordenador)

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

## **ANEXO G - Normas da Revista - Artigo 3 – Plos One**

### **Submission Steps**

#### Article Type Selection

Follow the on-screen instructions to select the appropriate article type. Most submissions are Research Articles or Clinical Trials.

#### Attach Files

Upload the following submission files individually:

#### Cover letter

Manuscript (in DOC, DOCX, RTF)

#### Figures

Supporting information (including supporting documentation for specific study types)

For each file uploaded, choose the matching Item Type from the dropdown menu. Enter or edit the autofill description for each file in the Description field.

#### Figures

Upload figures in TIFF or EPS format, at a resolution of 300-600 ppi, and not exceeding 10MB in size. Supporting information files are acceptable in any format.

Before you upload, use PACE to check that the figures meet our requirements.

#### LaTeX

Upload LaTeX manuscripts in PDF format. If the article is accepted for publication, the .tex files will be required.

#### Preprint PDF

PLOS offers an option to have your submission automatically posted as a preprint on bioRxiv. You will have a chance to opt in on the Additional Information screen.

If you plan to participate, upload a preprint PDF now, using the Preprint PDF item type. Alternatively, PLOS ONE can automatically compile a preprint PDF suitable for bioRxiv from the manuscript and figure files included in your submission.

#### General Information

##### Category

Select one of the categories provided that most closely matches the research area discussed in the manuscript.

##### Keywords

Add keywords to help expedite processing of your manuscript (optional). You will not have an opportunity to make changes, so make sure to add concise, accurate keywords now.

##### Review Preferences

Provide the names of any Academic Editors or reviewers who should not assess the submission, and give the reason for opposition. Make sure to clearly indicate if the individual is an Academic Editor in the explanation.

The editorial team will respect these requests so long as they do not interfere with the objective and thorough assessment of the submission.

#### Additional Information

##### Required statements

Check the boxes to indicate your agreement with 5 required statements regarding PLOS Editorial and Publishing Policies:

Reporting requirements and data availability  
Consideration of related manuscripts  
Contributors named in the Acknowledgments  
Authorship

United States Government employee

Specify if any of the authors are employees of the US Government. If accepted, the article will use a CC0 license.

Financial disclosure

Describe the sources of funding that supported the work, if any, and indicate whether they played a role at any point in the research or publication process. To draft the statement, consult the submission guidelines and follow the in-system instructions.

This information will appear in the published article, if accepted. Make sure that it is detailed and accurate.

Competing interests statement

Declare any author affiliations or relationships that could be viewed as potential competing interests. To draft the statement, consult the competing interests policy and follow the in-system instructions.

This information will appear in the published article, if accepted. Make sure that it is detailed and accurate.

Ethics statement

If the study made use of human or animal subjects and/or tissue, you must provide an ethics statement. Make sure this information exactly matches the ethics statement included in the manuscript and that it fulfills our reporting requirements for human subjects research and animal research.

We will evaluate your ethics statement to ensure that it meets our standards. Include as much information as possible.

Figure guidelines

Confirm that the figures comply with our image preparation guidelines, including those on image manipulation.

Copyrighted figures

If any of the images included in the submission fall under copyright or were adapted from images under copyright, provide the following additional details:

Image source

Permissions received from the copyright holder to publish under a CC BY license (CC0 for US Government employees)

Where the image appears in the manuscript and how it is used (e.g. visualized, reproduced)

For any adapted images, upload a copy of the original figure on the Attach Files screen

Dual publication

State whether any of the elements in the manuscript have been published or are under consideration for publication elsewhere. If yes, it is very important to provide full details in the event that the journal needs to consider copyright issues.

Request editors

Recommend 2-5 Academic Editors from the Editorial Board who you think are qualified to handle the submission.

#### New species

If the paper describes a new taxon, provide its name. Be sure that the manuscript includes the required nomenclature and identification details.

#### Data availability statement

Answer the following questions to construct your Data Availability statement. This information will appear in the article, if accepted.

Confirm whether all data reported in the manuscript are publicly available. PLOS requires that authors deposit all reported data and related metadata underlying the study findings in an appropriate public repository, unless already provided in the submission. See the data reporting guidelines.

Describe where the data can be found in full sentences. Use the in-system instructions to draft a suitable statement.

Check the boxes to specify if the data will be available in a repository upon acceptance or if you need journal assistance to make it available. Journal staff will follow up to help later on in the process.

#### Publication fees

Follow the in-system instructions to specify how payment will be handled if the manuscript is accepted for publication. If you have any questions, email the author billing department.

Editors and reviewers have no access to payment information, therefore ability to pay does not influence the decision to publish.

View publication fees and fee assistance options.

#### Preprint posting

Specify whether your manuscript is currently posted on a preprint server. If so, provide the DOI or identifier.

If your submission describes primary research in the life sciences and is not already posted as a preprint, you may opt in to have it posted to the bioRxiv preprint server concurrent with your submission to PLOS ONE.

If you choose to post your manuscript to bioRxiv, select the article category and subject. Upload a preprint PDF on the Attach Files screen if you prefer to supply your own.

#### Group authors and consortia

If your author list includes a group author or consortium, provide the name here. Provide all additional authors on the Manuscript Data screen.

#### Comments

Enter any comments that you would like to send to the journal office. These comments will not be visible to Academic Editors or reviewers or appear in the published article, if accepted.

If this manuscript has been returned to you with a request for corrections or clarifying information (e.g. about images under copyright, competing interests), provide a response here as directed in the email you received from the journal.

#### Manuscript Data

Editorial Manager will extract details from the manuscript to gather the following information. Verify that they're correct, and fill in any missing information:

Title

Abstract

Author list (see instructions below)

Funding information (optional)

#### Author list

Enter each author's name, email address, institutional affiliation, and contributions. Make sure authors are listed in the same order as in the manuscript.

Do not list group authors here. Provide the names of group authors and consortia in the manuscript and in the group author question on the Additional Information screen.

#### Corresponding author

The submitting author is automatically added to the author list and given the role of corresponding author in the submission system. If this author will not be available for an extended period of time, email PLOS ONE.

You can designate different corresponding authors on the manuscript who will receive post-publication correspondence if the submission is accepted.

#### Change the corresponding author

To transfer the role to another author in the list, click the pencil icon next to the author name, and check This is the corresponding author.

Read more about designating corresponding authors and corresponding author responsibilities.

#### Send to PLOS

Once you supply all the requested information, click Build PDF for Approval on the final screen. The system will merge the submission files into a PDF for your review. Click Approve to send it to the journal.

Congratulations! You're done. You will receive a confirmation message with a manuscript number to track the submission's progress.