



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LEILA DONÁRIA DE OLIVEIRA FERREIRA

**RELAÇÃO ENTRE A PRESSÃO INSPIRATÓRIA NASAL E O
ÍNDICE *BODE* EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA**

LEILA DONÁRIA DE OLIVEIRA FERREIRA

**RELAÇÃO ENTRE A PRESSÃO INSPIRATÓRIA NASAL E O
ÍNDICE *BODE* EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Oliveira Pitta

Londrina
2014

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca
Central da Universidade Estadual de Londrina.**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

F383r Ferreira, Leila Donária de Oliveira.

Relação entre a pressão inspiratória nasal e o índice *BODE* em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Leila Donária de Oliveira Ferreira. – Londrina, 2014.

60 f. : il.

Orientador: Fábio de Oliveira Pitta.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2014.

Inclui bibliografia.

1. Pulmões – Doenças obstrutivas – Teses. 2. Músculos respiratórios – Avaliação – Teses. 3. Espirometria – Teses. 4. Aparelho respiratório – Teses. 5. Fisioterapia – Teses. I. Pitta, Fábio de Oliveira. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. III. Universidade Norte do Paraná. IV. Título.

CDU 615.8:616.24

LEILA DONÁRIA DE OLIVEIRA FERREIRA

**RELAÇÃO ENTRE A PRESSÃO INSPIRATÓRIA NASAL E O ÍNDICE
BODE EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA**

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

BANCA EXAMINADORA

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

Prof.^a Dra. Vanessa Suziane Probst
Universidade Norte do Paraná - UNOPAR

Prof. Dr. Guilherme A. de Freitas Fregonezi
Universidade Federal do Rio Grande do Norte -
UFRN

Londrina, 17 de outubro de 2014.

Dedico este trabalho a Deus, que não apenas caminhou comigo, mas me segurou no colo em muitos momentos durante o mestrado. E aos meus familiares e amigos, por trilharem comigo mais essa conquista.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, não somente pela conclusão de mais uma etapa na minha vida, mas por tudo que Ele fez e continua fazendo por mim. Mesmo antes de eu nascer, escolhendo uma família maravilhosa para cuidar de mim, amigos espetaculares e um marido muito melhor do que eu poderia imaginar. Obrigado Deus por ser meu melhor amigo, meu confidente e meu porto seguro.

Agradeço a minha mãe. Porque se não fosse ela, nada disso seria possível. Porque se não fosse por ela, eu não teria chego tão longe. Ela é minha joia preciosa e a luz da minha vida. Obrigada por me dar os seus valores e princípios. Obrigada por ser serena e trazer sempre paz pra minha vida. Amo você.

Agradeço ao meu esposo, Gabriel. Ele é a minha vida. Agradeço ao nosso encontro de almas. Encontro perfeito que há mais de 12 anos me faz ser uma pessoa melhor, uma pessoa feliz, que sabe o verdadeiro significado do amor. Gabriel, você é tudo de mais bonito que existe na minha vida. Obrigada por me fazer feliz e me amar de um jeito que eu jamais imaginei. Obrigada por me entender até mesmo quando eu não consigo. Pelo apoio que me faz cada dia ir mais longe. Amote pra sempre. E obrigada por ter me dado as cachorras mais lindas e fofas desse mundo, Malu e Nina, vocês não sabem, mas fazem a minha vida muito mais feliz.

Aos meus familiares, que sempre estão comigo, nas alegrias como nas reuniões de finais de semana, onde o importante é falar alto, tomar cerveja e dar risadas, ou nas dificuldades, partilhando os problemas e lembrando aqueles que já se foram e tantas vezes chorar de saudades. Obrigada por sempre me acolherem, por me amarem e por cuidarem de mim. Mesmo tantas vezes longe, pela correria do dia-a-dia, não esqueço minhas raízes, não me esqueço de vocês. Um agradecimento especial ao meu padrinho Osvaldo, a quem desde pequena chamo de Pai. Obrigado por ter sido essa referência de pai tão importante na minha infância e até os dias de hoje. Obrigada por me considerar uma filha e por me tratar como os seus filhos. Agradeço aos meus três irmãos postigos Renée, Rubilan e Ricardo, que me proporcionam até hoje as verdadeiras brigas de irmãos, mas também o verdadeiro amor de irmãos. À minha querida madrinha e tia Marla, minha segunda mãe, pois sem ela, não teria vivido os melhores dias da minha infância. À minha tia Lazineira, pois sempre foi e continuará sendo a minha referência de avó. A tia Hilda, que eu tanto amo, que me apoia e me ajuda, com quem eu posso passar tantas horas conversando, minha tia mais style. Ao Bruno, meu primo-irmão, que será para sempre o meu maior parceiro. A Rute, Orivaldo e Karen, por estarem tão presentes na minha vida e muitas vezes fazerem o meu papel de filha, quando não posso estar ao lado da minha mãe. A Branca por ter me apresentando o amor aos cachorros. A Andressa e ao Elton, por ter nos dado a Sara para alegrar os nossos dias. Ao condomínio Laranjeiras, por ter sido a minha amada casa por tantos anos. E a todos os familiares não citados aqui, todos vocês moram no meu coração. E a minha nova família, meus novos pais, Silvio e Silvia e minha irmã Débora. Vocês são os melhores. Obrigada pelo apoio irrestrito e por cuidarem de mim como filha.

Aos meus verdadeiros amigos. Quem descobre a verdadeira amizade, descobre um tesouro. Ao longo da minha vida, eu ganhei muitos tesouros, pessoas que fizeram e continuam fazendo diferença na minha vida. Algumas passaram por mim, deixaram lembranças em meu coração e para sempre terão o meu carinho. Mas os meus verdadeiros agradecimentos vão para aqueles que não só passaram,

mas continuam presentes e demonstrando amor por mim. A esses, eu sou e serei eternamente grata. Minha primeira amiga de faculdade, hoje minha madrinha e minha afilhada, Liliane. Obrigada pela amizade, pelo carinho, pelas conversas, por ser tão parecida comigo, por fazer de todos os momentos que estamos juntas, único e verdadeiro. Não vejo a hora de conhecer a minha sobrinha ou o meu sobrinho. A minha querida amiga Jeanne. Obrigada por ter feito parte da minha caminhada durante a universidade e por estar presente na minha vida até hoje. Obrigada por ser aquela amiga “pau pra toda obra”. Você fez e continua fazendo diferença na minha vida. Aos meus amigos Ivo e Rafaela, obrigada pela amizade e pela Manuela, que sempre será o amor da minha vida. Aos amigos Cassiano e Natália, obrigada por sempre estarem por perto.

As minhas amigas Karina, Aline, Thaís e Gianna. Vocês fazem os meus dias mais felizes. Vocês me ouvem, me apoiam, me colocam pra cima e me ajudam. Não as considero amigas de trabalho, pois o nosso relacionamento é muito mais que profissional. Obrigada por vocês serem as melhores. E meu agradecimento especial a minha amiga, irmã e chefe Nidia. Especial porque não dá pra acreditar que existam no mundo duas pessoas tão diferentes e tão iguais ao mesmo tempo. Obrigada por toda a preocupação, broncas, companheirismo, gordices, risadas e choros. Obrigada por ser o cérebro da relação. Obrigada por ser minha coorientadora e por fazer parte do meu dia-a-dia. A vida fica muito mais fácil quando estou perto de você.

Não posso deixar de agradecer a linha da função pulmonar. A todos os alunos que passaram por ela. Com vocês eu pude aprender muito mais do que ensinar. E em especial ao Rafael, meu amigo querido que me ensinou não só de espirometria, mas me ensinou como é ser uma pessoa melhor, apenas com o seu exemplo. E a Larissa, aluna que vi crescer e virar residente, obrigada pelo apoio e parceria.

Aos amigos Guto, Lerê e Vinícius, que mesmo longe seguem no meu coração. Ao meu parceiro Alê, obrigada por todos os conselhos, pela amizade e por receber eu e o Gabriel tão bem em São Paulo. A Vanessa, a quem serei eternamente grata por ter sido a minha ponte até o LFIP. Obrigada por todo ensinamento e amizade. E a todos os colegas do LFIP, que diretamente ou indiretamente me ajudaram e continuam me ajudando. E aos nossos queridos pacientes, sem vocês nada disso seria possível.

Finalmente, agradeço ao meu orientador Fabio. Obrigada pela oportunidade, obrigada pela confiança. Tenho certeza que no mundo inteiro não existe um orientador amigo e querido até nas horas de dar bronca como você. Obrigada por ter investido em mim. Obrigada por me mostrar como é um verdadeiro profissional de fisioterapia. Obrigada por todas as conversas e por tantas vezes me mostrar o melhor caminho a ser seguido. Obrigada por ser professor e amigo ao mesmo tempo. Peço que Deus te abençoe e te conserve sempre como esse mestre que és. Você é o cara.

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe.”

Clarice Lispector.

FERREIRA, Leila Donária de Oliveira. **Relação entre a pressão inspiratória nasal e o índice BODE em pacientes com DPOC**. 2014. 60f. Dissertação de mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação - Programa Associado UEL - UNOPAR) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2014.

RESUMO

Introdução: A força muscular inspiratória tem sido tradicionalmente avaliada pela pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}). A pressão inspiratória nasal (*sniff nasal inspiratory pressure [SNIP]*) é uma alternativa viável ao uso da P_{Imáx} e é considerada um preditor de mortalidade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). No entanto, a relação da SNIP com índices multidimensionais preditores de mortalidade como o *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity (BODE)* ainda não foi investigada. **Objetivo:** Investigar a relação entre a SNIP e o índice BODE em pacientes com DPOC, bem como, investigar a capacidade de diferentes pontos de corte da SNIP em prever um índice BODE ≥ 5 (ou seja, pior gravidade da doença). **Métodos:** Trinta e oito pacientes com DPOC (21 homens, 66 ± 8 anos, com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) de $42 \pm 16\%$ do previsto) foram submetidos a avaliações da SNIP, espirometria, grau de limitação devido à dispneia na vida diária (Medical Research Council - MRC) e a capacidade de exercício por meio do teste de caminhada de 6 minutos (TC6min). O índice BODE foi calculado e os pacientes foram subdivididos em dois grupos de acordo com os quartis do BODE (1 e 2 ou 3 e 4). **Resultados:** Os pacientes dos quartis 3 e 4 apresentaram menores valores da SNIP do que os pacientes dos quartis 1 e 2 (73 ± 18 cmH₂O vs 56 ± 21 cmH₂O, respectivamente, $P=0,01$). Houve correlação significativa e negativa entre a SNIP e o índice BODE ($r = -0,62$, $P < 0,001$). Um modelo de regressão logística revelou que o ponto de corte da SNIP de 63 cmH₂O apresentou maior especificidade e sensibilidade (67% e 70% , respectivamente) para a previsão de uma pontuação equivalente aos quartis 3 ou 4 do índice BODE. **Conclusão:** Em pacientes com DPOC a SNIP é moderadamente e significativamente relacionada com a gravidade da doença avaliada pelo índice BODE. Além disso, o ponto de corte de 63 cmH₂O apresentou a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para prever uma pontuação mais alta (*i.e.*, mais grave) no índice BODE.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Força muscular. Índices.

FERREIRA, Leila Donária de Oliveira. **Relationship between sniff nasal inspiratory pressure and the BODE index in patients with COPD**. 2014. 60p. Dissertação de mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação - Programa Associado entre UEL e UNOPAR) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2014.

ABSTRACT

Introduction: Inspiratory muscle force has been traditionally assessed by maximal inspiratory pressure (MIP). The sniff nasal inspiratory pressure [SNIP] is an alternative to the MIP, and it is considered a predictor of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, the relationship of SNIP with multidimensional indexes which predict mortality in patients with COPD such as the Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity (BODE) index has not been investigated yet. The aims of this study were to investigate the relationship between sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) and severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as defined by the BODE index; and to investigate the capacity of different SNIP cutoffs to predict a BODE index score ≥ 5 (i.e worse disease severity). **Methods:** Thirty-eight subjects with COPD (21 men, 66 ± 8 years, forced expiratory volume in the first second (FEV_1) $42 \pm 16\%$ predicted) underwent assessments of SNIP, airflow limitation, body mass index (BMI), dyspnea (Medical Research Council scale, MRC) and exercise capacity (6-minute walking test, 6MWT). The BODE index was calculated and patients were separated into two groups according to the BODE quartiles (1 and 2, or 3 and 4). **Results:** Patients from quartiles 3 and 4 presented lower values of SNIP than patients from quartiles 1 and 2 (73 ± 18 cmH₂O vs 56 ± 21 cmH₂O, respectively; $P=0.01$). There was significant and negative correlation between SNIP and the BODE index ($r=-0.62$; $P<0.001$). A logistic regression model revealed that a SNIP value below 63 cmH₂O presented higher sensitivity and specificity (70% and 67%, respectively) for predicting a BODE score equivalent to quartiles 3 or 4. **Conclusion:** SNIP is moderately and significantly related to COPD severity as assessed by the BODE index. Moreover, the cutoff point of 63 cmH₂O showed the best combination of sensitivity and specificity for predicting worse scores in the BODE index.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease. Muscle strength. Indexes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Comparison of SNIP (A, cmH₂O; B, % predicted) between groups of patients with COPD separated according to the BODE quartiles42
- Figura 2** – Comparison of SNIP (A, cmH₂O; B, % predicted) among groups of patients with COPD separated according to the GOLD classification.....43
- Figura 3** – Correlation between SNIP (A, cmH₂O; B, % predicted) and BODE index44

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|--|----|
| Table 1 – | General characteristics of the sample | 40 |
| Table 2 – | Capacity of SNIP to predict a BODE score ≥ 5 points (i.e., equivalent to BODE quartiles 3-4) | 41 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------------------|--|
| <i>6MWT</i> | <i>6-minute walking test</i> |
| <i>ADO</i> | <i>Age, Dyspnoea and airflow Obstruction</i> |
| <i>BMI</i> | <i>Body mass index</i> |
| <i>BODE</i> | <i>Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity</i> |
| <i>BODEa</i> | <i>BODE atualizado</i> |
| <i>CI</i> | <i>Capacidade Inspiratória</i> |
| <i>CI/CPT</i> | <i>Relação entre capacidade inspiratória e capacidade pulmonar total</i> |
| <i>COPD</i> | <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> |
| <i>CPT</i> | <i>Capacidade Pulmonar Total</i> |
| <i>CRF</i> | <i>capacidade residual funcional</i> |
| <i>DPOC</i> | <i>Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica</i> |
| <i>FEV₁</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> |
| <i>IC/TLC</i> | <i>ratio between inspiratory capacity and total lung capacity</i> |
| <i>IMC</i> | <i>Índice de massa corpórea</i> |
| <i>MIP</i> | <i>maximal inspiratory pressure</i> |
| <i>MRC</i> | <i>Medical Research Council scale</i> |
| <i>PI_{max}</i> | <i>Pressão inspiratória máxima</i> |
| <i>SNIP</i> | <i>Sniff nasal inspiratory pressure</i> |
| <i>TC6min</i> | <i>Teste da Caminhada de 6 minutos</i> |
| <i>VEF₁</i> | <i>volume expiratório forçado no primeiro segundo</i> |
| <i>VR</i> | <i>volume residual</i> |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 14 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO | 17 |
| 2.1 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica..... | 17 |
| 2.2 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Força Muscular Respiratória | 18 |
| 2.3 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e <i>Sniff Nasal</i> <i>Inspiratory Pressure</i> | 19 |
| 2.4 | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e <i>Índice BODE</i> | 20 |
| 3 | ARTIGO ORIGINAL | 23 |
| 4 | CONCLUSÃO GERAL | 45 |
| 5 | REFERÊNCIAS | 46 |
| 6 | APÊNDICE | 49 |
| | APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO DA <i>SNIFF NASAL INSPIRATORY</i> <i>PRESSURE</i> | 49 |
| 7 | ANEXOS | 50 |
| | ANEXO A – <i>Escala Medical Research Council (MRC)</i> | 50 |
| | ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO INFORMAÇÕES SOBRE O ESTUDO | 51 |
| | ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 54 |
| | ANEXO D – Normas de formatação do Periódico <i>Lung</i> | 55 |

1 INTRODUÇÃO

A gravidade da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem sido classicamente definida pelo grau de obstrução ao fluxo aéreo, que é avaliado pelo volume de ar expirado no primeiro segundo durante um esforço forçado e após o uso de medicação broncodilatadora[1]. Porém, sabendo-se dos efeitos sistêmicos provocados pela DPOC, é clara a necessidade de se levar em consideração as suas consequências gerais na avaliação da gravidade da doença.

Visando considerar os componentes sistêmicos da DPOC, índices multidimensionais como o *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity (BODE)* vêm sendo desenvolvidos[2]. O índice *BODE* inclui a avaliação da massa corpórea, do grau de obstrução ao fluxo aéreo, da dispneia e da capacidade de exercício, e gera uma pontuação final que, quanto maior, indica maior gravidade da doença e maior chance de mortalidade[2]. Novas abordagens para o índice *BODE* foram recentemente publicadas, apresentando também boa capacidade de predição de mortalidade em pacientes com DPOC, como o *BODE* atualizado (*BODEa*), versão modificada da pontuação do *BODE* original, e o *Age, Dyspnoea and airflow Obstruction (ADO)*, um índice mais simples voltado principalmente para a aplicação na atenção primária[3].

Em 2005, Casanova *et al.*[4] verificaram que a hiperinsuflação pulmonar estática, medida pela relação entre a capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total (CI/CPT), mostrou-se um bom preditor de mortalidade geral e por problemas respiratórios numa coorte de 689 pacientes com DPOC, independentemente do índice *BODE*. Já Moore e

colaboradores[5], mais recentemente em um estudo retrospectivo e com uma amostra consideravelmente menor (110 indivíduos com DPOC), também verificaram que a relação CI/CPT é um bom preditor de mortalidade. No entanto, a capacidade de predição de tal índice foi inferior a outro desfecho avaliado por esses autores, a pressão inspiratória nasal medida pela ação de fungar (*sniff nasal inspiratory pressure [SNIP]*). Esses autores não avaliaram o índice *BODE* ou índices semelhantes.

A *SNIP* é uma medida da força dos músculos inspiratórios simples, rápida e de baixo custo, e que apresenta melhor correlação com a medida esofágica da força muscular inspiratória se comparada à medida da pressão inspiratória máxima (*PI_{max}*) pela boca[6].

Tendo em vista os aspectos citados relacionados à *SNIP*, buscamos na literatura artigos que estudassem a sua relação com índices considerados bons preditores de mortalidade e de fácil acesso em ambientes de pesquisa e clínico em pacientes com DPOC, como o *BODE*[2] e suas variantes (*BODE_a* e *ADO*)[3]. Foi encontrado apenas um estudo chinês publicado recentemente[7] que avalia a relação da *SNIP* com o índice *BODE*, porém essa relação não foi estudada em profundidade visto que o estudo visava estudar principalmente a técnica de estimulação frênica. Além disso, foram incluídas apenas 16% de mulheres, o que não corresponde à população típica de pacientes com DPOC, que é estimada em 40-50% em países latinos. No Brasil a porcentagem de mulheres com DPOC é em média 50%, segundo recente artigo publicado por Lopez e colaboradores[8]. Adicionalmente, os resultados não foram descritos em % dos valores preditos, mas apenas em valores absolutos, o que não permite relativizar para as características antropométricas. Portanto, essa

questão ainda é pouco conhecida e merece ser investigada. Nós hipotetizamos que existe relação entre a *SNIP*, já considerada bom preditor de mortalidade em DPOC, e o índice de mortalidade já consagrado na literatura para esta população, o *BODE*.

Com base nessa hipótese, desenvolvemos um estudo transversal que teve como objetivo investigar a relação entre a *SNIP* e o índice *BODE* (e suas variações) em pacientes com DPOC; e, além disso, investigar a capacidade de diferentes pontos de corte para a *SNIP* prever maior gravidade da doença ($BODE \geq 5$).

2 REVISÃO DA LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é classicamente definida como “uma doença prevenível e tratável, caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo persistente, que é usualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória crônica anormal nas vias aéreas e nos pulmões a partículas nocivas ou gases”[1]. A DPOC foi a sexta causa de morte mais comum no mundo em 1990, prevendo-se que em 2030 seja a terceira[9]; nos países desenvolvidos já está em quarto lugar[10], com aproximadamente três milhões de mortes por ano, o que se traduz em 5% do total anual de mortes. A prevalência da DPOC na população geral aumenta substancialmente com a idade, especialmente nos indivíduos com mais de 40 anos[11]. O tabagismo continua sendo o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da doença, e em torno de 10% a 15% dos fumantes são diagnosticados com DPOC[8]. Apesar disso, é aceito na literatura que a DPOC continua largamente subdiagnosticada[12].

Além dos sintomas respiratórios de dispneia, tosse, sibilância, produção de secreção e infecções respiratórias de repetição, pacientes com DPOC frequentemente apresentam também consequências sistêmicas como o descondicionamento físico, fraqueza muscular, perda de peso, desnutrição, ansiedade, depressão e isolamento social[13,14]. Todos esses fatores contribuem para a piora do estado de saúde dos pacientes com DPOC, sendo

uma doença com altas taxas de morbimortalidade e um importante problema de saúde pública mundial.

2.2 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Força Muscular

Respiratória

Pacientes com DPOC frequentemente apresentam redução na força dos músculos respiratórios. A ocorrência dessa redução vem sendo atribuída, principalmente, a fatores como a desvantagem mecânica dos músculos respiratórios, a disfunção muscular generalizada enquanto repercussão sistêmica da doença, o uso sistêmico de corticosteróides e a idade[15-17].

A limitação ao fluxo aéreo leva ao aprisionamento aéreo, característica da doença, que por sua vez, leva a alterações na conformação da caixa torácica e se traduz em desvantagem mecânica dos músculos respiratórios (principalmente inspiratórios), ocasionando redução da sua força[15]. O consenso da American Thoracic Society e European Respiratory Society[18] sobre a avaliação da força muscular respiratória sugere que, no paciente com DPOC estável, uma redução na força muscular inspiratória parece refletir preferencialmente um encurtamento das fibras musculares inspiratórias e um aumento do volume residual (VR) pulmonar do que uma redução na força muscular propriamente dita, embora alguns estudos não tenham verificado correlação significativa entre a força dos músculos respiratórios e o VR[16,17]. Esse aprisionamento aéreo leva à hiperinsuflação pulmonar estática, que é uma alteração comum em pacientes com DPOC, levando à redução do volume

pulmonar funcionante[5,19]. Portanto, com base na literatura, existe uma íntima relação entre a hiperinsuflação pulmonar e a força muscular respiratória.

A mensuração da força dos músculos respiratórios em pacientes com DPOC se constitui atualmente em um importante recurso de avaliação. A força dos músculos respiratórios pode ser avaliada de diferentes maneiras, desde métodos mais complexos como o catéter com balão intraesofágico e a estimulação frênica, até métodos mais simples como a pressão inspiratória (ou Pimax, por meio de um manovacuômetro acoplado à boca) e a *Sniff Nasal Inspiratory Pressure* (ou *SNIP*, por meio de um plug acoplado ao nariz)[18].

2.3 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e *Sniff Nasal Inspiratory Pressure*

A avaliação da pressão inspiratória nasal (*Sniff Nasal Inspiratory Pressure [SNIP]*) vem sendo cada vez mais utilizada em pesquisas e na prática clínica[6,20,21]. A *SNIP* tem sido utilizada, principalmente, para a avaliação da força muscular respiratória e representa a pressão inspiratória atingida por meio de uma inspiração máxima a partir da capacidade residual funcional (CRF), que é transmitida por conexão via fossa nasal, ou seja, uma inspiração máxima durante o ato de fungar[22]. Estudos prévios já demonstraram que para a avaliação dessa variável, o tipo de ativação dos músculos respiratórios, a interface entre o indivíduo avaliado e o equipamento, o aprendizado e a realização são mais simples do que durante a avaliação da P_{imax} [18,23], tradicionalmente utilizada para a avaliação da força muscular inspiratória. Além

disso, a *SNIP* tem se mostrado um índice complementar à *Plmax* na avaliação de fraqueza muscular inspiratória[24,25].

Em pacientes com DPOC, a medida da *SNIP* foi descrita pela primeira vez em 1997 por Uldry e colaboradores[6]. Mais recentemente, Moore et al.[5] verificaram que a *SNIP* pode ser considerada também um importante preditor de mortalidade nessa população, até melhor do que a relação entre a Capacidade Inspiratória (CI) e a Capacidade Pulmonar Total (CPT) (CI/CPT), uma medida de hiperinsuflação estática. Esses autores acreditam que a *SNIP* é um bom preditor de mortalidade por também sofrer influências da hiperinsuflação pulmonar, e não somente dos fatores relacionados aos músculos inspiratórios. Além disso, trata-se de um instrumento facilmente aplicável na prática clínica, e caso haja relação entre esse instrumento e índices já consagrados na literatura, como o índice *BODE*, poderemos identificar pacientes de risco que precisam de tratamento especializado já no primeiro momento da avaliação. Além disso, a identificação de instrumentos simples, de baixo custo e acessíveis que possam prever o risco de mortalidade pela doença é atualmente um ponto de importância vital, visto o grande problema de saúde pública que é a DPOC[26]. Porém, a medida da *SNIP*, apesar das vantagens em relação a outras medidas que tem o mesmo objetivo, tem sido pouco investigada na literatura.

2.4 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Índice *BODE*

Ao se abordar a DPOC como uma doença sistêmica, tornou-se necessária a criação de um índice global para sua classificação. O índice

BODE (Body Mass-Index, Airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise Capacity) foi criado com este objetivo[2]. É um sistema multigradado utilizado primariamente como preditor do risco de mortalidade em pacientes com DPOC[2]. Entretanto, este índice também tem sido amplamente utilizado pela comunidade científica na determinação do risco de hospitalizações por exacerbação[27] e como preditor de resposta a programas de reabilitação pulmonar[28].

O índice *BODE*[2] de cada indivíduo é calculado com base na combinação de quatro variáveis, com as seguintes pontuações: uma medida de composição corporal, o índice de massa corpórea (IMC), ou seja, $\text{peso}/(\text{estatura})^2$, de 0 a 1 ponto; uma medida do grau de obstrução ao fluxo aéreo (volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF₁] pós-broncodilatador, expresso em porcentagem do valor previsto), de 0 a 3 pontos; uma medida da sensação subjetiva de dispneia, avaliada pela escala do *Medical Research Council (MRC)*, de 0 a 3 pontos; e uma medida da capacidade de exercício (distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6min), de 0 a 3 pontos. Portanto, a pontuação final do índice *BODE* varia de 0 a 10 pontos, sendo que quanto maior o valor do índice, pior a condição do paciente.

O índice *BODE* atualizado (*BODEa*)[3] segue a mesma combinação de variáveis do *BODE*, apresentando mudanças somente em relação à pontuação de duas medidas: grau de obstrução ao fluxo aéreo, onde as pontuações 1 e 2 foram combinadas para simplificação, passando a ser então de 0 a 2 pontos; e capacidade de exercício, onde a pontuação passou a variar de 0 a 9, ao invés de 0 a 3 pontos como no *BODE* tradicional. Logo, a pontuação final deste

índice atualizado pode variar de 0 a 15 pontos[3], sendo que quanto maior o valor do índice, pior a condição do paciente.

O índice *ADO*[3], criado pelos autores para ser um índice mais simples, é utilizado principalmente na assistência primária ao paciente com DPOC. Ele foi calculado com base na combinação de três variáveis, com as respectivas pontuações: idade, de 0 a 5 pontos; dispneia (pela escala do *MRC*), de 0 a 3 pontos; e VEF_1 pós-broncodilatador em porcentagem do previsto, de 0 a 2 pontos. A pontuação final do índice *ADO* varia de 0 a 10 pontos, sendo que quanto maior o valor do índice, pior a condição do paciente.

Esses índices multidimensionais têm sido amplamente utilizados na literatura científica, especialmente pelo caráter sistêmico da DPOC.

3 ARTIGO ORIGINAL

(Aceito no periódico LUNG – fator de impacto 2,171; QUALIS B1)

TITLE PAGE

MANUSCRIPT TITLE

Relationship between sniff nasal inspiratory pressure and BODE index in patients with COPD

AUTHORS

Leila Donária¹; Rafael Mesquita^{1,2,3}; Larissa Martinez¹; Luciana Sípoli¹; Josiane Marques Felcar²; Vanessa Suziane Probst^{1,2}; Nidia Aparecida Hernandez¹; and Fabio Pitta¹.

¹Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brazil.

²Centro de Pesquisa em Ciências da Saúde (CPCS), Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), Londrina, Brazil.

³Department of Research & Education, Center of Expertise for Chronic Organ Failure+ (CIRO+), Horn, The Netherlands.

Authors Addresses:

The correspondence address of all authors is:

Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brazil.

Avenida Robert Koch, 60 – Vila Operária, 86038-350, Londrina – Parana, Brazil.

Telephone: +55 43 3371-2477

Corresponding Author

Fabio Pitta

Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brazil

Avenida Robert Koch, 60 – Vila Operária, 86038-350, Londrina – Parana, Brazil.

Telephone: +55 43 3371-2477

E-mail: fabiopitta@uol.com.br

Abstract

Purpose: The aims of this study were to investigate the relationship between sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) and severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as defined by the BODE index; and to investigate the capacity of different SNIP cutoffs to predict a BODE index score ≥ 5 (i.e worse disease severity). **Methods:** Thirty-eight subjects with COPD (21 men, 66 ± 8 years, forced expiratory volume in the first second (FEV_1) $42\pm 16\%$ predicted) underwent assessments of SNIP, airflow limitation, body mass index (BMI), dyspnea (Medical Research Council scale, MRC) and exercise capacity (6-minute walking test, 6MWT). The BODE index was calculated and patients were separated into two groups according to the BODE quartiles (1 and 2, or 3 and 4). **Results:** Patients from quartiles 3 and 4 presented lower values of SNIP than patients from quartiles 1 and 2 (73 ± 18 cmH₂O vs 56 ± 21 cmH₂O, respectively; $P=0.01$). There was significant and negative correlation between SNIP and the BODE index ($r=-0.62$; $P<0.001$). A logistic regression model revealed that a SNIP value below 63 cmH₂O presented higher sensitivity and specificity (70% and 67%, respectively) for predicting a BODE score equivalent to quartiles 3 or 4. **Conclusion:** SNIP is moderately and significantly related to COPD severity as assessed by the BODE index. Moreover, the cutoff point of 63 cmH₂O showed the best combination of sensitivity and specificity for predicting worse scores in the BODE index.

Key words: Pulmonary Disease; Chronic Obstructive; Sniff Nasal Inspiratory Pressure; Muscle strength; Indexes.

INTRODUCTION

The severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been classically defined by the degree of airflow limitation, evaluated by the forced expiratory volume in the first second (FEV_1)[1]. The systemic effects caused by the disease are well established and should be taken into account when assessing disease severity. Regarding the systemic components of COPD, multidimensional indexes such as the Body mass index (BMI), airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity (BODE) index have been developed and shown to be related to mortality and disease severity in COPD patients[2]. Modified versions of the BODE have been suggested by Puhan and colleagues[3] who proposed a calibrated version of the original index which is referred to as the updated BODE. The authors also investigated a simplified index for use in primary-care settings, the ADO index (age, dyspnea and airflow obstruction)[3]. Both indexes showed good capacity to predict mortality in COPD[3].

Recently, Moore and colleagues[4] found that the sniff nasal inspiratory pressure [SNIP], a measure of inspiratory muscle strength, was also able to predict mortality in patients with COPD. SNIP is considered as an alternative and complementary method to the more widely known maximal inspiratory pressure (MIP). SNIP has been shown to be a useful, simple and instinctive maneuver, easier to perform and better correlated with the sniff esophageal pressure than the MIP [5,6].

Despite its usefulness, there is little knowledge regarding the relationship between SNIP and established severity indexes such as the BODE.

A study by Ju and colleagues aimed at investigating the relationship between COPD severity and non-volitional (phrenic nerve stimulation) and volitional (MIP and SNIP) techniques of respiratory muscle assessment[7]. Volitional tests provide an estimate of inspiratory or expiratory muscle strength, are simple to perform, and are well tolerated by patients, taking into account the usual limitations involving patients' understanding and cooperation. Non-volitional methods such as phrenic nerve stimulation are specific for the diaphragm, are not influenced by the central nervous system and overcome, at least in part, the limitations of volitional maneuvers. However, non-volitional methods are not commonly performed due to the higher costs, discomfort and technical difficulties involving supramaximal electrical nerve stimulation, especially when repeated measurements or high stimulation frequencies are required[8]. Results of the abovementioned study by Ju et al.[7] suggested that non-volitional tests more accurately reflect the overall COPD severity than MIP and SNIP. However, although the authors report a significant correlation between MIP and SNIP with the BODE index, they did not explore these volitional techniques in depth since their focus was the phrenic nerve stimulation[7]. Despite the relative lack of available information on this topic in the literature, our hypothesis is that this study will confirm the relationship between SNIP and the BODE index, besides showing a correlation of SNIP also with the updated BODE and ADO indexes[3].

Taking these facts into account, the aims of this study were to investigate the relationship between SNIP and the BODE index (and its alternatives) in patients with COPD; and to investigate the capacity of different SNIP cutoffs to predict a BODE index score ≥ 5 (i.e worse disease severity).

METHODS

In this quantitative and cross-sectional study, patients with COPD were recruited during their initial assessment before entering a pulmonary rehabilitation program at the University Hospital of the State University of Londrina, Brazil. The inclusion criteria were: COPD diagnosed according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)[1]; clinical stability, i.e., absence of exacerbations/infections at least three months before the study; absence of severe comorbidities and/or disabilities which could interfere in the assessments; no regular exercise training in the last year and; absence of nasal obstruction, previous nasal surgery and/or nasal septum deviation. The exclusion criteria were the contra-indication to any of the assessments; inability to perform any of the proposed tests; or withdrawn written informed consent. None of the 38 patients fulfilled any of the exclusion criteria, and therefore there were no exclusions.

Sniff nasal inspiratory pressure (SNIP)

The assessment of SNIP was performed according to the protocol described by Uldry et al[5,6]. The digital manovacuometer MVD300 (Globalmed, Porto Alegre, Brazil) was connected by a catheter to a nasal plug occluding one of the nostrils, with the other nostril unoccluded to perform the sniff maneuver. Patients decided the nostril to be occluded. During the maneuver, patients remained sitting (approximately 90° of knee and hip flexion with back support) and were instructed to perform a maximum and fast inspiratory effort after a normal expiration. The maneuver was repeated at least

10 times (adequately performed and without artifacts) until the patient performed at least two reproducible maneuvers with a maximum difference of 5% between the two highest values. The highest value was used for analysis. Brazilian reference values were used[9].

BODE index, updated BODE index, ADO index

The BODE index was calculated based on the following variables: BMI[10] (as weight per squared height), from 0 to 1 point; post-bronchodilator FEV₁, in percentage of predicted[11,12], from 0 to 3 points; subjective dyspnea sensation evaluated by the Medical Research Council (MRC)[13], from 0 to 3 points; and exercise capacity (walking distance in the 6-min walk test [6MWT])[14,15], from 0 to 3 points. The final score of the BODE index ranges from 0 to 10 points, with higher scores meaning worse condition/risk of death. For analysis purposes, scores were separated into four quartiles according to their final score in the BODE index[2]: quartile 1 - from 0 to 2 points; quartile 2 - from 3 to 4 points; quartile 3 - from 5 to 6 points and; quartile 4 - from 7 to 10 points.

The updated BODE[3] index was also analyzed, using the same combination of variables described in the original BODE index, however changing the distribution of points assigned to: FEV₁, from 0 to 2 points; and 6MWT, from 0 to 9 points. Consequently, the final score varies from 0 to 15 points. The authors did not present the scores separated in quartiles[3].

The ADO index[3] was calculated based on the combination of three variables: age, from 0 to 5 points; dyspnea (MRC scale), from 0 to 3 points; and

FEV₁, from 0 to 2 points. The final score varies from 0 to 10 points. The authors also did not separate the scores in quartiles[3].

Statistical Analyses

Categorical variables were described as absolute and/or relative frequencies, while continuous variables were tested by the Shapiro-Wilk test and presented as mean \pm standard deviation when normally distributed or median (25%-75% interquartile range) when non-normally distributed. To compare the groups, Student's t or Mann-Whitney tests were used, depending on normality of data distribution. One way ANOVA with Tukey's post hoc test was used to compare SNIP in different GOLD stages. Correlations were tested by the Pearson or Spearman coefficients. A logistic regression model was built to investigate the capacity of SNIP to predict a BODE score \geq 5 points (i.e., quartiles 3-4). Three cutoff points of SNIP were investigated: 43 cmH₂O, 63 cmH₂O and 83 cmH₂O, which were previously defined and used by Moore et al[4]. Values of sensitivity, specificity, positive and negative predicted value were presented for each cutoff point. The level of statistical significance was considered as $P < 0.05$ and all analyses were performed using the Statistical Package of Social Science (SPSS) 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) or the GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., La Jolla, California, USA).

The Power and Sample Size program was used to calculate the study power using a t-test for independent variables. A sample of 18 subjects in each group of BODE index quartiles (quartiles 1-2 and 3-4) presented a power of 81% to detect a significant difference in SNIP (which was 17 cmH₂O) between

the groups by using the SD of the difference (18 cmH₂O) and adopting the statistical significance of 5%.

RESULTS

Table 1 describes the general characteristics of the sample. The majority of patients presented severe or very severe degree of airflow limitation. Moreover, according to the MRC scale, important limitation in daily living by dyspnea was also observed. When the individuals were separated into two groups according to the quartiles of the BODE index (i.e., quartiles 1-2 and 3-4), only gender, age and BMI were not different between the groups (Table 1).

The mean SNIP in the total sample was 64±21 cmH₂O (69±26 % predicted). There was significant difference in the comparison of SNIP (cmH₂O and % predicted) between the individuals in quartiles 1-2 vs 3-4 (Figure 1). Taking into account the cutoff points for FEV₁ as established by Celli et al[2], a significant difference in SNIP was found when comparing the two milder groups (i.e., FEV₁ ≥ 50% predicted) against the two more severe groups (i.e., FEV₁ ≤49% predicted) (SNIP 85±6 vs. 61±5 % predicted, respectively; *P*=0.004). Using the same division as lower (i.e., 0-2) and higher (i.e., 3-4) scores of the MRC scale, a significant difference in SNIP was also observed (SNIP 86±8 vs 64±4 % predicted, respectively; *P*=0.02). There was no difference in SNIP between the groups divided according to BMI: (SNIP 70±4 % predicted for BMI >21 kg·m⁻² vs 63±7 % predicted for BMI ≤21 kg·m⁻²; *P*=0.37). It was not possible to perform this comparison using the 6MWT cutoff points since all patients presented a walking distance greater than 350 meters. Furthermore,

significant difference was observed in the comparison of SNIP among individuals with different degrees of airflow obstruction according to the GOLD criteria[1] (Figure 2).

SNIP values, both in cmH₂O and in % of predicted, showed moderate correlation with the BODE index ($r=-0.62$ and $r=-0.51$, respectively; $P<0.001$ for both; Figure 3). Significant correlations were also observed between SNIP in absolute values with the updated BODE index ($r=-0.45$, $P=0.004$) and ADO index ($r=-0.39$, $P=0.01$). SNIP in % predicted values correlated significantly with the updated BODE index ($r=-0.45$, $P=0.004$) and showed a correlation of borderline statistical significance with the ADO index ($r=-0.30$, $P=0.06$). There were also moderate correlations between SNIP in both absolute and % predicted values with FEV₁ in liters and % predicted ($0.43 \leq r \leq 0.59$, $P<0.05$ for all). No significant correlations were observed between SNIP and age, 6MWT, MRC scores or BMI ($0.07 \leq r \leq 0.30$, $P>0.05$ for all).

Results from the logistic regression analysis are shown in Table 2. The odds ratio (95% confidence interval) and P -value for each cutoff point in predicting a BODE score ≥ 5 points were: cutoff 43 cmH₂O: 7.29 (0.7-68), $P=0.08$; cutoff 63 cmH₂O: 4.67 (1.2-18), $P=0.03$; and cutoff 83 cmH₂O: 2.18 (0.4-11), $P=0.34$. Furthermore, 63 cmH₂O was the only cutoff point to present a statistically significant odds ratio and the best combination of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value (table 2).

DISCUSSION

The present study showed that patients with COPD with higher scores in the BODE index had also worse SNIP values. Moreover, the SNIP was moderately correlated with the BODE index, updated BODE and airflow obstruction. The SNIP cutoff point of 63 cmH₂O was shown to be the best for predicting a higher score (≥ 5 points) in the BODE index.

The SNIP assessment, despite numerous advantages over other similar measures, has been given little attention in the literature. In this test, the type of activation of the respiratory muscles, the interface between the subject and the equipment, the learning and achievement processes are simpler than MIP[16,17]. Recently, Moore and colleagues[4] found that SNIP is a better predictor of mortality when compared to static lung hyperinflation assessed by the ratio between inspiratory capacity and total lung capacity (IC/TLC)[4]. This ratio was previously identified as a good predictor of overall mortality and respiratory problems in patients with COPD, independently of the BODE index[18]. More recently, a moderate correlation between SNIP and the BODE index ($r=0.49$) was described by Ju and colleagues in a Chinese population[7], which is weaker than what was found in the present study ($r=0.62$). In this study, however, the relationship between SNIP and BODE index was not studied in depth, since the focus of their investigation was the phrenic nerve stimulation, which is less practical in the clinical setting. Furthermore, they included only 16% of women, which does not represent the typical COPD patient population. For example, in Brazil the prevalence of women is nowadays around 50% of the population of patients with COPD[19]. Moreover, SNIP

results were not described as % of reference values but only in absolute numbers, therefore not allowing for corrections concerning anthropometric characteristics. In summary, the present study added relevant information to the literature concerning the capacity of SNIP to reflect disease severity as assessed by the BODE index, a powerful index of mortality and severity that has been widely used in the literature[20-24], certainly more than the IC/TLC ratio.

We observed that individuals with higher score in the BODE index (≥ 5 points) presented worse SNIP values, and these outcomes presented a moderate and negative correlation. A previous study[4] suggested that, in patients with COPD, the capacity of SNIP to be an important predictor of mortality is due to its capacity to reflect both the characteristics of respiratory muscles as well as the effects of pulmonary hyperinflation. Although no measure of lung hyperinflation was used in the present study, the SNIP correlated with FEV₁, which may reflect lung hyperinflation[25]. Furthermore, patients with worse GOLD classification had worse SNIP values. We did not find differences in SNIP values between GOLD 3 and 4. In the literature, patients in GOLD 3 and 4 tend to stay in the same category as a “high risk group” (i.e. hospital admissions, exacerbations and mortality)[26]. Therefore, the absence of differences between these groups was possibly due to this similarity, since SNIP can reflect disease severity. Assuming that the BODE is a multidimensional index able to assess the individual globally, it appears that this relationship is even more important for clinical practice, although it seems to be sustained mainly by the pulmonary component of the index (FEV₁) since no significant correlations with the 6MWT or BMI were observed.

One of the main differences between the updated BODE index and the original version is that the updated version has a broader range of scores. Despite that, the median scores of these two indexes were relatively similar in the present study. This happened because the new index increases the stratification related to the 6MWT and, as previously seen in a study of Pitta and colleagues[27], Brazilian patients with COPD may walk more when compared to European patients. Moreover, the new index also simplifies the stratification of FEV₁, and the current sample was classified as moderate-to-severe degree of airflow obstruction. This may also contribute to the similar scores in the two BODE indexes in the present study. We found only weak correlations between SNIP and the ADO index, an index proposed to be simpler than the BODE index[3], as it considers only age, MRC score and FEV₁. These results can be attributed to the fact that this index does not take into account other important aspects of the disease, such as exercise capacity and body composition.

Moore and colleagues[4], besides identifying the SNIP as a strong predictor of mortality in patients with COPD, also observed that the change of approximately one standard deviation in the value of SNIP may reflect important changes in the survival of these patients. This was observed using three random cutoff points of SNIP separated by one or two standard deviations (43 cmH₂O, 63 cmH₂O and 83 cmH₂O). We investigated the same cutoffs points and found that 63 cmH₂O had the best performance of the three in predicting a high BODE index (i.e., worse disease severity and higher mortality risk) in this population. However, longitudinal studies will be useful to further validate this cutoff point, since specificity and sensitivity are moderate and, so far, its applicability refers to COPD only.

SNIP assesses the inspiratory muscle strength[28-30], and it has been previously shown that one of the main causes of reduction in inspiratory muscle strength in COPD is lung hyperinflation[31,32]. Besides the advantages that SNIP is easier than MIP to perform and it was previously identified as a good predictor of mortality compared with the gold standard measure of lung hyperinflation[4], it is an instinctive, low-cost and easily applicable test in clinical practice which can identify patients at risk who need specialized treatment. These reasons indicate that SNIP could be more widely used in clinical practice.

Limitations of this study include the fact that no patient with GOLD I classification was included due to the fact that these patients are still unusually referred for pulmonary rehabilitation, which was the target population of this study. Finally, unfortunately no measure of lung hyperinflation was available for use, which could be helpful in explaining and discussing the findings.

CONCLUSION

In patients with COPD, the sniff nasal inspiratory pressure, a measure of inspiratory muscle strength, is moderately and significantly related with the BODE index, which has been widely used to reflect disease severity and mortality. Additionally, the cutoff point of 63 cmH₂O in this study presented the best combination of sensitivity and specificity to predict worse scores in the BODE index.

Conflict of interest: None

REFERENCES

1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R (2013) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 187 (4):347-365. doi:rccm.201204-0596PP [pii]10.1164/rccm.201204-0596PP.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350 (10):1005-1012. doi:10.1056/NEJMoa021322 350/10/1005 [pii].
3. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agusti AG, Gomez FP, Rodriguez-Roisin R, Moons KG, Kessels AG, Held U (2009) Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 374 (9691):704-711. doi:S0140-6736(09)61301-5 [pii]10.1016/S0140-6736(09)61301.
4. Moore AJ, Soler RS, Cetti EJ, Amanda Sathyapala S, Hopkinson NS, Roughton M, Moxham J, Polkey MI (2010) Sniff nasal inspiratory pressure versus IC/TLC ratio as predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 104 (9):1319-1325. doi:S0954-6111(10)00099-5 [pii]10.1016/j.rmed.2010.03.001.
5. Uldry C, Fitting JW (1995) Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 50 (4):371-375.
6. Uldry C, Janssens JP, de Muralt B, Fitting JW (1997) Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 10 (6):1292-1296.
7. Ju C, Liu W, Chen RC (2013) Twitch mouth pressure and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2013:15.
8. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing (2002). *Am J Respir Crit Care Med* 166 (4):518-624.
9. Araujo PR, Resqueti VR, Nascimento Junior J, Carvalho Lde A, Cavalcanti AG, Silva VC, Silva E, Moreno MA, Andrade Ade F, Fregonezi GA (2012) Reference values for sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects in Brazil: a multicenter study. *J Bras Pneumol* 38 (6):700-707.
10. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL (1972) Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol* 2014:1.

11. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J (2005) General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 26 (1):153-161.
12. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC (2007) New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 33 (4):397-406.
13. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F (2008) 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* 34 (12):1008-1018.
14. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test (2002). *Am J Respir Crit Care Med* 166 (1):111-117.
15. Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, Samora GA, Hernandez NA, Marinho PE, Karsten M, Pitta F, Parreira VF (2013) Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther* 17 (6):556-563.
16. Troosters T GR, Decramer M (2005) Respiratory muscle assessment. In: Gosselink R SH (ed) *European Respiratory Monograph vol 10*. European Respiratory Society Journals Wakefield UK, pp 57-71.
17. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing (2002). *Am J Respir Crit Care Med* 166 (4):518-624.
18. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR (2005) Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171 (6):591-597.
19. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muino A, Perez-Padilla R, Talamo C, Jardim JR, Valdivia G, Pertuze J, Moreno D, Menezes AM (2010) Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 36 (5):1034-1041.
20. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, Baz R, Cote C, Celli BR (2011) The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 184 (9):1015-1021.
21. Celli BR (2010) Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 104 (6):773-779.

22. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM (2008) Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med* 102 Suppl 1 (08):S27-35.
23. Mantoani LC, Hernandez NA, Guimaraes MM, Vitorasso RL, Probst VS, Pitta F (2010) Does the BODE index reflect the level of physical activity in daily life in patients with COPD? *Rev Bras Fisioter* 15 (2):131-137.
24. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR (2009) Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 103 (5):692-699.
25. Cooper CB (2009) Airflow obstruction and exercise. *Respir Med* 103 (3):325-334.
26. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2014).
27. Pitta F, Breyer MK, Hernandez NA, Teixeira D, Sant'Anna TJ, Fontana AD, Probst VS, Brunetto AF, Spruit MA, Wouters EF, Burghuber OC, Hartl S (2009) Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med* 103 (3):421-426. doi:S0954-6111(08)00346-6 [pii]10.1016/j.rmed.2008.09.019 [doi].
28. Fitting JW (2006) Sniff nasal inspiratory pressure: simple or too simple? *Eur Respir J* 27 (5):881-883.
29. Lofaso F, Nicot F, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Clement A, Raphael JC, Orlikowski D, Fauroux B (2006) Sniff nasal inspiratory pressure: what is the optimal number of sniffs? *Eur Respir J* 27 (5):980-982.
30. Martinez-Llorens J, Ausin P, Roig A, Balana A, Admetllo M, Munoz L, Gea J (2011) Nasal inspiratory pressure: an alternative for the assessment of inspiratory muscle strength? *Arch Bronconeumol* 47 (4):169-175.
31. Freitas CG, Pereira CA, Viegas CA (2007) Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 33 (4):389-396
32. Mesquita R, Donaria L, Genz IC, Pitta F, Probst VS (2013) Respiratory muscle strength during and after hospitalization for COPD exacerbation. *Respir Care* 58 (12):2142-2149. doi: 2110.4187/respcare.02393. Epub 02013 May 02328.

TABLES AND FIGURES

Table 1. General characteristics of the sample.

| | Total Sample (n=38) | Quartiles 1-2 (n=18) | Quartiles 3-4 (n=20) |
|---|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gender M/F (n, %) | 21(55)/17(45) | 11(61)/7(39) | 10(50)/10(50) |
| Age (years) | 66±8 | 68±8 | 65±8 |
| BMI (kg·m ⁻²) | 24 [20-29] | 24 [21-27] | 23 [20-29] |
| FEV ₁ (L) | 0.93 [0.68-1.5] | 1.5[1-1.7] | 0.68 [0.62-0.93]* |
| FEV ₁ (% predicted) | 42±16 | 55±13 | 31±9* |
| FVC (L) | 2.1 [1.55-2.62] | 2.6±0.9 | 1.9±0.6* |
| FVC (% predicted) | 67±18 | 77±16 | 59±15* |
| FEV ₁ ·FVC ⁻¹ (%) | 50±13 | 57±9 | 42±13* |
| GOLD (II/III/IV) | 13/15/10 | 13/5/0 | 0/10/10 |
| 6MWT (m) | 462±61 | 486±58 | 441±56* |
| 6MWT (% predicted) | 76±10 | 81±9 | 73±10* |
| MRC (points) | 4 [3-4] | 3 [2-4] | 4 [4-4]* |
| BODE index | 5 [3-6] | 3 [3-4] | 6 [5-7]* |
| BODE index quartiles (n, 1/2/3/4) | 4/14/14/6 | 4/14/0/0 | 0/0/14/6 |
| Update BODE index | 4 [3-5] | 3 [2-4] | 5 [4-6]* |
| ADO index | 6 [5-7] | 5 [4-6] | 7 [6-8]* |

Data presented in absolute frequency, mean ± standard deviation or median [interquartile range]. M: male; F: female; BMI: Body Mass Index; FEV₁: Forced Expiratory Volume in the first second; FVC: Forced Vital Capacity; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; SNIP: Sniff Nasal Inspiratory Pressure; 6MWT: Six-minute Walking Test; MRC: Medical Research Council scale, BODE: Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise Capacity index; ADO: Age, Dyspnea, Airflow Obstruction index. *: *P*<0.05 versus Quartiles 1-2.

Table 2. Capacity of Sniff Nasal Inspiratory Pressure (SNIP) to predict a BODE score ≥ 5 points (i.e., equivalent to BODE quartiles 3-4).

| Cutoff points* | Sensitivity | Especificity | + Predic. Value | - Predic. Value | OR (CI) |
|-----------------------|--------------------|---------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|
| 43 cmH ₂ O | 30 | 94 | 86 | 55 | 7.29 (0.7-68) |
| 63 cmH ₂ O | 70 | 67 | 70 | 67 | 4.67 (1.2-18) [†] |
| 83 cmH ₂ O | 85 | 28 | 57 | 63 | 2.18 (0.4-11) |

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

* Cutoff points defined by Moore et al[4].

[†] $P < 0.05$

Figure 1. Comparison of SNIP (A, cmH₂O; B, % predicted) between groups of patients with COPD separated according to the BODE quartiles.

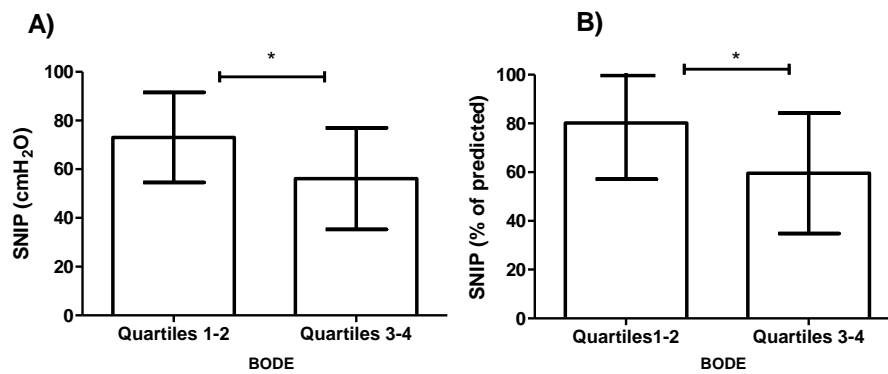


Figure 1. SNIP: sniff nasal inspiratory pressure; BODE: Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity index. Data are expressed as mean \pm SD
* $P=0.01$.

Figure 2. Comparison of SNIP (A, cmH₂O; B, % predicted) among groups of patients with COPD separated according to the GOLD classification.

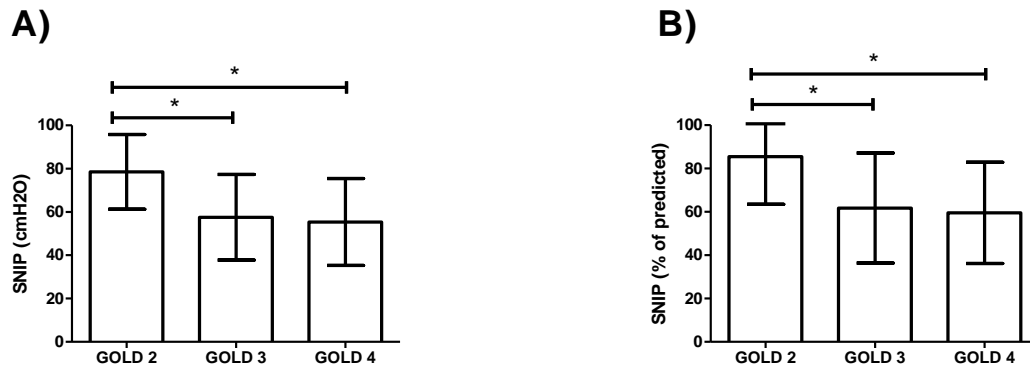


Figure 2. SNIP: sniff nasal inspiratory pressure; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Data are expressed as mean \pm SD. * $P < 0.01$.

Figure 3. Correlation between SNIP (A, cmH₂O; B, % predicted) and BODE index.

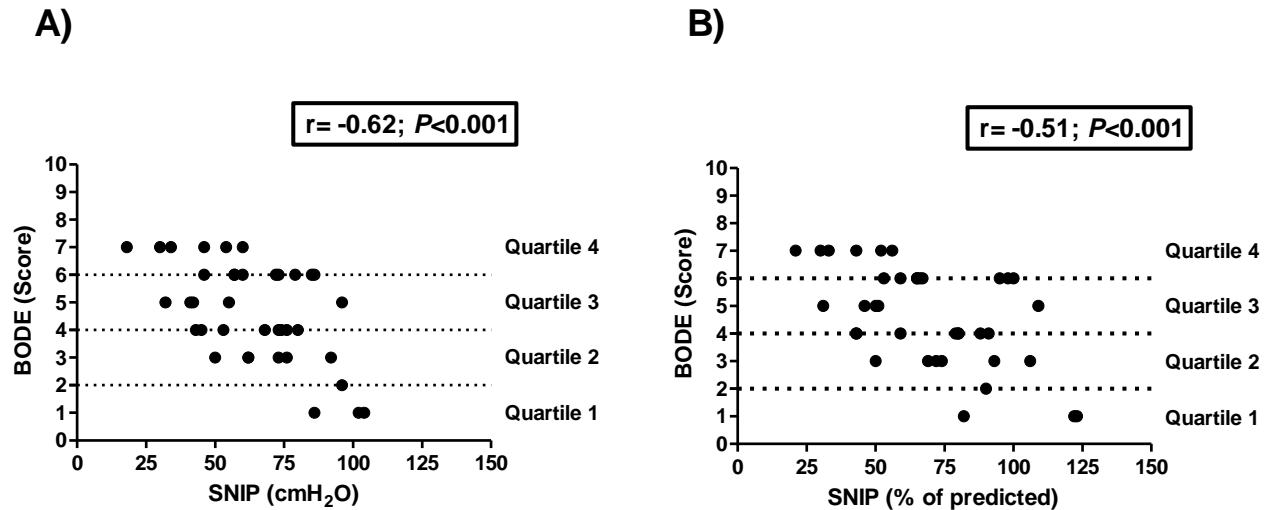


Figure 3. Correlation of SNIP (sniff nasal inspiratory pressure) in cmH₂O (A) and % predicted (B) with scores of the BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity) index. The dotted lines divide the BODE quartiles in 1 (0-2 points), 2 (3-4 points), 3 (5-6 points) and 4 (>7 points).

4 CONCLUSÃO GERAL

A partir dos resultados desta dissertação observou-se que indivíduos com DPOC que apresentam uma pontuação mais alta no índice *BODE* (equivalente aos quartis III e IV), apresentam também uma pior *SNIP*. Além disso, a *SNIP* correlacionou-se moderadamente com a pontuação do índice *BODE*, tanto na versão original quanto na atualizada, e com a obstrução ao fluxo aéreo medida pelo VEF_1 . Além disso, o ponto de corte de 63 cmH_2O para a *SNIP* apresentou a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para predizer uma maior pontuação mais alta (i.e., mais grave) no índice *BODE* na população estudada.

A *SNIP* tem mostrado ser um teste confiável e de fácil execução, tanto para mensurar a força muscular inspiratória, como para predizer o risco de mortalidade em pacientes com DPOC, como mostrado anteriormente na literatura e confirmado em nossos resultados. Isso indica que o teste pode ser mais difundido na prática clínica e também mais utilizado em pesquisas futuras.

5 REFERÊNCIAS

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2014). www.goldcopd.org. Accessed: 25 June 2014.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350(10):1005-1012.
3. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agusti AG, Gomez FP, Rodriguez-Roisin R, Moons KG, Kessels AG, Held U (2009) Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 374(9691):704-711.
4. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR (2005) Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171(6):591-597.
5. Moore AJ, Soler RS, Cetti EJ, Amanda Sathyapala S, Hopkinson NS, Roughton M, Moxham J, Polkey MI Sniff nasal inspiratory pressure versus IC/TLC ratio as predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 104(9):1319-1325.
6. Uldry C, Janssens JP, de Muralt B, Fitting JW (1997) Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 10(6):1292-1296.
7. Ju C, Liu W, Chen RC (2014) Twitch mouth pressure and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 59(7):1062-70.
8. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muino A, Perez-Padilla R, Talamo C, Jardim JR, Valdivia G, Pertuze J, Moreno D, Menezes AM (2010) Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 36 (5):1034-1041
9. Barbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, Simao P, Santos M, Ferreira JR, Gaspar M, Gnatiuc L, Burney P (2013) Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Rev Port Pneumol* 19(3):96-105.
10. Raheerison C, Girodet PO (2009) Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 18(114):213-221.

11. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, Bateman E, Anto JM, Burney P, Mannino DM, Buist SA (2011) COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 139(4):752-763.
12. Langer D, Hendriks E, Burtin C, Probst V, van der Schans C, Paterson W, Verhoef-de Wijk M, Straver R, Klaassen M, Troosters T, Decramer M, Ninane V, Delguste P, Muris J, Gosselink R (2009) A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 23(5):445-462.
13. Paz-Diaz H, Montes de Oca M, Lopez JM, Celli BR (2007) Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil* 86(1):30-36.
14. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M (2005) Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172(1):19-38.
15. Rochester DF, Braun NM (1985) Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 132(1):42-47.
16. Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, Tsunenari T, Maeda H, Yokoyama M (1995) Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest* 107(5):1232-1236.
17. Terzano C, Ceccarelli D, Conti V, Graziani E, Ricci A, Petroianni A (2008) Maximal respiratory static pressures in patients with different stages of COPD severity. *Respir Res* 9(8):1-7.
18. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing (2002). *Am J Respir Crit Care Med* 166(4):518-624.
19. O'Donnell DE (2006) Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 3(2):180-184.
20. Lofaso F, Nicot F, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Clement A, Raphael JC, Orlikowski D, Fauroux B (2006) Sniff nasal inspiratory pressure: what is the optimal number of sniffs? *Eur Respir J* 27(5):980-982.
21. Severino FG, Resqueti VR, Bruno SS, Azevedo IG, Vieira RH, Fregonezi GA (2010) Comparison between a national and a foreign manovacuometer for nasal inspiratory pressure measurement. *Rev Bras Fisioter* 14(5):426-431.
22. Uldry C, Fitting JW (1995) Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 50(4):371-375.

23. Fitting JW (2012) Volitional assessment of respiratory muscle strength. *Monaldi* 77(1):19-22.
24. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, Luo YM, Roughton M, Polkey MI, Moxham J (2007) The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax* 62 (11):975-980.
25. Syabbalo N (1998) Assessment of respiratory muscle function and strength. *Postgrad Med J* 74(870):208-215.
26. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N (2012) Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Curr* 14(2):158-176.
27. Ong KC, Earnest A, Lu SJ (2005) A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 128(6):3810-3816.
28. Cote CG, Celli BR (2005) Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 26(4):630-636.

6 APÊNDICE

APÊNDICE A

FICHA DE AVALIAÇÃO DA *SNIFF NASAL INSPIRATORY PRESSURE*

Sniff nasal inspiratory pressure (SNIP)

Narina escolhida: Direita () Esquerda ()

O paciente possui alguma das condições abaixo (com diagnóstico médico)?

Desvio de septo nasal: Sim () Não ()

Cirurgia nasal prévia: Sim () Não ()

Rinite: Sim () Não ()

Medidas:

| 1 ^a | 2 ^a | 3 ^a | 4 ^a | 5 ^a | 6 ^a | 7 ^a | 8 ^a | 9 ^a | 10 ^a |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | | | | | | |
| 11 ^a | 12 ^a | 13 ^a | 14 ^a | 15 ^a | 16 ^a | 17 ^a | 18 ^a | 19 ^a | 20 ^a |
| | | | | | | | | | |
| Valor escolhido | | | | | | | | | |

Observações:

7 ANEXOS

ANEXO A

Escala Medical Research Council (MRC)

Anexo 2 - Versão em português da escala do *Medical Research Council*.

1. Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.
2. Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.
3. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.
4. Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.
5. Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo.

Fonte: Kovelis D, 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(12):1008-18.

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO INFORMAÇÕES SOBRE O ESTUDO

Prezado(a) Senhor(a):

O(A) Sr(a) está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa chamado “*Efeitos de um programa de exercício físico de longa duração sobre aspectos pulmonares e sistêmicos em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)*”, cujos pesquisadores responsáveis são Prof. Dr. Fábio de Oliveira Pitta e Nidia A. Hernandez, do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual de Londrina (UEL). O estudo analisará principalmente as melhoras obtidas após 6 meses de treinamento utilizando-se dois tipos diferentes de exercício físico.

Justificativa: O presente estudo contribuirá para solucionar uma questão não resolvida e que tem sido alvo de grande debate: levando em conta que a longa duração do programa de treinamento físico é fundamental no processo de conscientizar pacientes com DPOC a aumentar sua atividade física diária, será necessário que o treinamento físico realizado durante esse programa de longa duração seja feito em alta intensidade, ou um programa de baixa intensidade de treinamento já atingiria o objetivo? Se programas de longa duração, porém com baixa intensidade de treinamento, trouxerem benefícios importantes no aumento da atividade física diária, isso poderá trazer mudança no entendimento atual sobre protocolos de exercício em pacientes com DPOC, que hoje são realizados sob alta intensidade de treinamento.

Objetivo: Comparar os efeitos de dois protocolos de treinamento físico em um programa de reabilitação de longa duração (6 meses) em pacientes com DPOC: um protocolo de alta intensidade (baseado em treinamento de

endurance e força) e um protocolo de baixa intensidade (baseado em exercícios respiratórios e de readequação do complexo tóraco-pulmonar).

Procedimentos: Os pacientes incluídos realizarão uma série de testes que incluirá avaliação da função pulmonar, capacidade máxima e funcional de exercício, força muscular periférica e respiratória, atividade física na vida diária, composição corporal, função autonômica cardíaca, qualidade de vida, estado funcional e sensação de dispneia. A realização dos testes requer uma visita de aproximadamente 2 horas ao Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, em Londrina, além do uso do pequeno aparelho na cintura durante dois dias (12 horas por dia, apenas durante o dia e não de noite). Após a avaliação inicial, os pacientes serão divididos em dois grupos: um grupo realizará um programa de exercícios físicos direcionado ao aumento da mobilidade torácica realizado 3 vezes por semana, durante 24 semanas; e outro grupo realizará um programa de treinamento de endurance e força de membros superiores e inferiores realizado 3 vezes por semana, durante 24 semanas. Ao final do programa de treinamento, os participantes serão reavaliados seguindo os mesmos testes realizados na avaliação inicial.

Custos: A pesquisa é gratuita e portanto não envolve qualquer custo por parte dos indivíduos. Não haverá qualquer gratificação financeira pela participação. No entanto, em caso de eventuais danos ocorridos exclusivamente por causa deste estudo, o Sr(a) terá direito a tratamento médico completo oferecido pela instituição.

Riscos: Nenhum dos procedimentos utilizados constitui risco direto para a integridade física ou moral dos participantes. Além disso, os participantes poderão abandonar o estudo a qualquer momento que se achar conveniente, sem qualquer prejuízo em nenhum sentido.

Sigilo: Embora os resultados da pesquisa possam ser divulgados em publicações e eventos científicos, a identidade dos participantes será sempre preservada de maneira sigilosa, ou seja, em segredo.

Caso o(a) Sr(a) aceite esse convite e concorde voluntariamente em participar do estudo assinando este termo de consentimento, consideramos que o Sr(a) acredita que foi suficientemente informada pela pesquisador Fabio de Oliveira Pitta sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos nela, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes dessa participação. Ressaltamos novamente que o Sr(a) pode retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo em nenhum sentido.

Local e data:

Nome do participante:

Assinatura do participante ou responsável:

Assinatura do pesquisador:

Colocamo-nos à disposição para qualquer esclarecimento que se fizer necessário nos telefones (43) 3371 2288 ou 3371 2252 ou pessoalmente no Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná: Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária – Londrina – PR (perguntar pelo Professor Fábio de Oliveira Pitta). Em caso de dúvida, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina / Hospital Universitário pode ser contactado pelo telefone (43) 3371 2490.

Atenciosamente,

Prof. Fábio de Oliveira Pitta

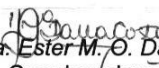
Coordenador do Projeto

ANEXO C

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
 Universidade Estadual de Londrina/ Hospital Universitário Regional Norte do Paraná
 Registro CONEP 268

| | |
|---|-----------------------------------|
| Parecer Nº 123/09 CAAE Nº 0093.0.268.000-09 FOLHA DE ROSTO Nº 257672 | Londrina, 14 de setembro de 2009. |
| PESQUISADOR: FABIO DE OLIVEIRA PITTA PROPPG (Processo 12955/09) | |
| Prezado(a) Senhor(a) <p align="center">O "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/ Hospital Universitário Regional Norte do Paraná" de acordo com as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:</p> <p align="center">"EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO DE LONGA DURAÇÃO SOBRE ASPECTOS PULMONARES E SISTÊMICOS EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)"</p> <p align="center">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.</p> | |
| Situação do Projeto: APROVADO | |
| <p align="center">Atenciosamente,</p> <p align="center">  Prof.^a Dra. Ester M. O. Dalla Costa Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UEL </p> | |

ANEXO D

Normas de formatação do periódico *Lung*

Edited By: F.D McCool
Impact Factor: 2.171
ISSN: 0341-2040 (print version)
ISSN: 1432-1750 (electronic version)
Journal no. 408

Types of papers

The journal accepts the following types of papers: original research, letter to the editor, state of the art reviews, brief report, editorial, book review, and lung images.

Original Research

Original research should not exceed 2600 words. This does not include abstract, tables and figures or references. Please include sub-headings: introduction, methods, results and conclusion in the abstract.

Brief Report

A Brief Report is limited to 1600 words and 20 references. It should have Abstract, Introduction, Methods, Results and Discussion sections. The Abstract should be 150 words and does not need subheadings. There can be a combined total of up to 3 figures and tables (i.e. 2 figures and 1 table, 1 figure and 3 tables, 3 tables, or 3 figures).

Letter to the editor

Text is limited to 750 words, with no abstract. There may be 1 figure, up to 3 references, and no more than 3 authors, with author affiliations only including main institution, place name and (state plus) country (i.e. no departments, etc).

State of the Art Review

An abstract of not more than 250 words is needed, but does not require sub-headings. There should be 3-6 figures or tables, no more than 80 references, and body text of no more than 3000 words.

Editorial procedure

Additional Info: It would be useful if the authors would submit the names, telephone and fax numbers, and addresses of three to five people who might review the manuscript.

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the

work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink "Submit online" on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Title Page

The title page should include:

The name(s) of the author(s)

A concise and informative title

The affiliation(s) and address(es) of the author(s)

The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

Purpose (stating the main purposes and research question)

Methods

Results

Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

[LaTeX macro package \(zip, 182 kB\)](#)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

Scientific style

Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).

Nomenclature: Insofar as possible, authors should use systematic names similar to those used by Chemical Abstract Service or IUPAC.

Please use the standard mathematical notation for formulae, symbols etc.:

Italic for single letters that denote mathematical constants, variables, and unknown quantities

Roman/upright for numerals, operators, and punctuation, and commonly defined functions or abbreviations, e.g., cos, det, e or exp, lim, log, max, min, sin, tan, d (for derivative)

Bold for vectors, tensors, and matrices.

Terminology

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086

Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal’s name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

[ISSN.org LTWA](http://ISSN.org/LTWA)

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

[EndNote style \(zip, 2 kB\)](#)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `sbasic.bst` which is included in Springer’s LaTeX macro package.

Tables

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Electronic supplementary material

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Submission

Supply all supplementary material in standard file formats.

Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.

To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

Always use MPEG-1 (.mpg) format.

Text and Presentations

Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.

A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.

If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.

Refer to the supplementary files as "Online Resource", e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4".

Name the files consecutively, e.g. "ESM_3.mpg", "ESM_4.pdf".

Captions

For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material

Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Integrity of research and reporting

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a declaration that the experiments comply with the current laws of the country in which they were performed. Please include this note in a separate section before the reference list.

Conflict of interest

When an author or the institution of the author has a relationship, financial or otherwise, with individuals or organizations that could influence the author's work inappropriately, a conflict of interest may exist. Examples of potential conflicts of interest may include but are not limited to academic, personal, or political relationships; employment; consultancies or honoraria; and financial connections such as stock ownership and funding. Although an author may not feel that there are conflicts, disclosure of relationships and interests that could be viewed by others as conflicts of interest affords a more transparent and prudent process. All authors must disclose any actual or potential conflict of interest. All benefits in any form related directly or indirectly to the subject of this manuscript for any of the authors must be acknowledged. For each source of funds, both the research funder and the grant number should be given. This note should be added in a separate section before the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.